



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 Opioidagonistentherapie (OAT) bei Opioidabhängigkeits-Syndrom 2020

Erstellt durch Mitglieder der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin, SSAM

Verfalldatum: Januar 2025

Steuerungsgruppe (alphabetisch):

Thilo Beck, Dr. med., Arud Zentrum für Suchtmedizin, Zürich

Barbara Broers, Prof. Dr. med., Département de Médecine Communautaire (HUG) Genf

Philip Bruggmann, PD Dr. med., Arud Zentrum für Suchtmedizin, Zürich

Robert Hämmig, Dr. med., Dr. Robert GmbH, Bern

Mitautoren:

Carlo Caflisch, Dr. med., Universitätsklinik Zürich, Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen, Zürich

Luis Falcato, lic. phil., Arud, Zentrum für Suchtmedizin, Zürich

Annabel Fink, lic. phil., Selbständige Medizinethnologin und Pflegefachfrau, Bern

George Riesen, Dr. med., Praxis Therapiemurten, Murten

Johannes Strasser, Dr. med., Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK), Basel

Marc Vogel, PD Dr. med., Psychiatrische Dienste Thurgau, Münsterlingen

Hans Wolff, Prof. Dr. med., Service de médecine pénitentiaire (HUG)

16.07.2020, SSAM ©

Korrespondenzadresse:

Sekretariat SSAM
Altenbergstarsse 29
Postfach 686
CH-3000 Bern 8
admin@ssam.ch

Medizinische Empfehlungen für Opioidagonistentherapie (OAT) bei Opioidabhängigkeit

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	4
1.1. Definitionen, Geltungsbereich und Beschränkungen.....	6
1.2. Nutzen der Empfehlungen	7
1.3. Empfehlungen nach medizinischer Evidenz	8
1.4. Ethik und internationale Menschenrechte	10
2. Grundlage der Opioidagonistentherapie (OAT)	12
2.1. Stellenwert der OAT	12
2.2. Wirkung und Qualitätskriterien	12
2.3. Behandlungscharakteristika	13
2.4. Landesrechtliche Rahmenbedingungen der OAT	15
3. Anwendungen von Opioidagonisten zur Behandlung von Opioidabhängigkeit	18
3.1. Anwendung verschiedener, zugelassener Agonisten	18
3.1.1. Methadon	18
3.1.1.1. Levomethadon ((R)-Methadon)	21
3.1.2. Retardiertes orales Morphin (slow release oral Morphin, SROM)	23
3.1.3. Buprenorphin	24
3.1.4. Diacetylmorphin	27
3.2. Synopsis zu Methadon, Levomethadon, retardiertem oralem Morphin, Buprenorphin, Buprenorphin/Nalaxon, Diacetylmorphin	32
3.2.1. Differentielle Indikation	32
3.2.2. Synopsis	33
3.3. Weitere Alternativen zu zugelassenen Substanzen	39
3.3.1. Buprenorphin Implantat	39
3.3.2. Codein, Dihydrocodein, Hydrocodon und Metaboliten	39
3.3.3. Hydromorphon	40
4. Durchführung der OAT	41
4.1. Kriterien zur Indikationsstellung	41
4.2. Untersuchungen vor Behandlungsbeginn.....	42
4.3. Untersuchungen im Verlauf der Behandlung.....	43
4.4. Einstellung und Dosierung der Agonisten	44
4.4.1. Methadoninduktion	44
4.4.2. SROM Induktion	46
4.4.3. Buprenorphininduktion	46
4.4.4. Steady-state Dosierung	47
4.5. Abgabe- und Mitgabemodalitäten	49
4.5.1. Galenische Form	50
4.5.2. Mitgaben für Reisen	51
4.5.3. Zur Abgabe berechnete Institutionen	53
4.6. Behandlung unerwünschter Wirkungen	54
4.6.1. Intoxikation	54
4.6.2. QTc-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen	55

4.6.3.	Obstipation	58
4.6.4.	Übelkeit und Erbrechen	58
4.6.5.	Exzessives Schwitzen	59
4.6.6.	Hypophysen-Gonaden Achse	60
4.6.6.1.	Libido	61
4.6.6.2.	Osteoporose	62
4.6.6.3.	Anhedonie	63
4.6.6.3.1.	Prolaktin	63
4.7.	Zusätzlicher Konsum von Opioiden und weiterer Substanzen	65
4.7.1.	Opioide	68
4.7.2.	Alkohol	68
4.7.3.	Tabak	70
4.7.4.	Kokain	71
4.7.5.	Cannabis	73
4.7.6.	Designerdrogen	74
4.7.7.	Benzodiazepine BZB (inklusive Z-Substanzen)	76
4.8.	Therapieelemente der OAT zusätzlich zur Medikation mit Agonisten	79
4.8.1.	Allgemeinmedizinische Aspekte	79
4.8.1.1.	Impfungen	79
4.8.1.2.	HIV- und Hepatitis C-Behandlung	80
4.8.1.2.1.	Spezielles zur HIV-Behandlung	81
4.8.1.2.2.	Spezielles zur Hepatitis C-Behandlung	82
4.8.1.3.	Schmerztherapie	84
4.8.2.	Psychische und soziale Aspekte	85
4.8.2.1.	Behandlung von psychischen und sozialen Problemen	85
4.8.2.2.	ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung)	88
4.9.	Beendigung der Medikation mit OAT	90
4.9.1.	Methadon	91
4.9.2.	SROM	91
4.9.3.	Buprenorphin	92
4.9.4.	Diacetylmorphin	92
5.	Spezielle Behandlungsaspekte und spezifische Patientengruppen	93
5.1.	Genderaspekte	93
5.2.	Kontrazeption	94
5.3.	Schwangerschaft	94
5.4.	Neonatale Problemstellungen	97
5.5.	Entwicklungsstörungen beim Kind	99
5.6.	Interkulturalität und OAT	101
5.7.	Älter werdende Personen und Opioidabhängigkeit	103
5.8.	Fahreignung und Fahrfähigkeit	104
5.9.	Arbeitsfähigkeit	106
5.10.	OAT bei stationärer Unterbringung	107
5.10.1.	OAT in stationärer Suchttherapie	107
5.10.2.	OAT im Spital	109
5.10.3.	OAT im Gefängnis	110
6.	Opioidagonisten in der Entzugsbehandlung	113

1. Einführung

Die vorliegenden «Medizinischen Empfehlungen für Opioidagonistentherapie bei Opioidabhängigkeit (OAT)» wurden durch die Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin, SSAM, im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, BAG, erarbeitet. Sie ersetzen die Empfehlungen vom 05.03.2013.

Die bisherigen Empfehlungen dienten als offizielle Grundlage für die Übernahme der Behandlungskosten durch die Krankenkassen und als Basis für standardisierte Empfehlungen für kantonale Behandlungsrichtlinien. Für Grundversorger gibt es zudem ein Handbuch auf der Plattform www.praxis-suchtmedizin.ch.

Aufgrund der fundierten Evidenz wird die OAT unbestritten als die Behandlung der ersten Wahl bei Opioidabhängigkeit eingestuft und wird in internationalen Guidelines auch so geführt (Weltgesundheitsorganisation WHO, World Federation of Societies of Biological Psychiatry WFSBP, National Institute for Health and Clinical Excellence NICE u.w.).

Die Opioidabhängigkeit wird heute als chronische Erkrankung und damit als Langzeitgeschehen verstanden. Nur eine Minderheit der Betroffenen erreicht eine dauerhafte Abstinenz. Verlässliche Prädiktoren für das Erreichen einer anhaltenden Abstinenz oder die Wirksamkeit therapeutischer Massnahmen zur Verbesserung der Abstinenzrate sind nicht beschrieben [1-5]. Analog zu anderen chronischen Erkrankungen, wird die OAT nicht mehr als Sonderfall einer Behandlung, sondern als «normale» medizinische Therapie mit Berücksichtigung aller Begleitumstände betrachtet.

Die Zahl der Personen mit Opioidabhängigkeit in der Schweiz wird auf ca. 25'000 geschätzt. Ungefähr 18'400 Personen mit Opioidabhängigkeit befanden sich im Laufe des Jahres 2018 in einer OAT, ca. 1700 in Behandlung mit Diacetylmorphin, von den weiteren 16'700 waren ca 70% mit Methadon behandelt, 16.7% mit retardiertem oralem Morphin, 9.7% mit Buprenorphin, 1.6% mit Levomethadon und ca. 1% mit anderen Opioiden [6].

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 [7]. 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 Personen in OAT 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 OAT [1-5], auf Metaanalysen und insbesondere auf Cochrane Übersichtsarbeiten (www.the-cochranelibrary.com). Kapitelweise ist eine Selektion der aktuellen und relevanten Publikationen aufgeführt.

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.

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: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta114>
4. National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence. 2014: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/national-guidelines-for-medication-assisted-treatment-of-opioid-dependence.pdf>
5. Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, Poulin G, Selby P, Fischer B, Wild TC, Wood E. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ. 2018;190(9):247–257. <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/suppl/2018/02/27/190.9.E247.DC1/170958-guide-1-at.pdf>
6. Nationale Substitutionsstatistik: https://www.substitution.ch/de/nationale_substitutionsstatistik.html
7. 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.

1.1. Definitionen, Geltungsbereich und Beschränkungen

Der Begriff Substitution soll nach neuerer Ansicht vermieden werden, da er stigmatisierend wirkt, und durch den neutralen Begriff Opioidagonistentherapie (OAT) ersetzt werden. Damit soll betont werden, dass die Behandlung einer Opioidabhängigkeit sich in ihrem Wesen nicht von einer anderen pharmakotherapeutischen Behandlung einer Erkrankung in der Medizin unterscheidet [1].

Die Opioidagonistentherapie 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/Schadenminderung/risk reduction/Risikominderung). So wirkt die OAT präventiv auf die Übertragung der durch die Illegalität und die 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 Opioidagonistentherapie als Basisbehandlung zusätzlich medizinische Behandlungen und Unterstützung im Sozialbereich anzubieten. 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 Personen mit Opioidabhängigkeit im Sozialbereich wäre zu begrüssen.

Das ganze Hilfsangebot kann als «somato-psycho-soziales Unterstützungssystem» betrachtet werden. Der im Zusammenhang mit OAT 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 OAT registrierten Medikamente, derzeit sind dies Methadon, L-Polamidon, retardiertes orales Morphin, Buprenorphin und Diacetylmorphin. Medizinische begründete Alternativen im «Off-Label-Use» können verordnet werden, werden aber von den Krankenkassen nicht ohne vorgängige Kostgutsprache vergütet.

Referenzen

1. Scholten W, Simon O, Maremmani I, Wells C, Kelly JF, Hämmig R, Radbruch L Access to treatment with controlled medicines rationale and recommendations for neutral, precise, and respectful language. Public Health. 2017 Dec;153:147-153. doi: 10.1016/j.puhe.2017.08.021. Epub 2017 Oct 19. Review.

1.2. Nutzen der Empfehlungen

Die Empfehlungen sollen für vier Bereiche dienlich sein:

1. Als Grundlage für eine qualitativ hochwertige, flächendeckende medizinische Versorgung der Personen mit Opioidabhängigkeit mit besonderer Berücksichtigung der niedergelassenen Ärzte, die das zentrale Standbein der suchtmmedizinischen Grundversorgung sind.
2. Als medizinisch-fachliche Basis für die Weiterentwicklung kantonaler Richtlinien für OAT.
3. Als Grundlage für die Koordination von medizinischen und nicht medizinischen Unterstützungsmassnahmen für Personen mit Opioidabhängigkeit (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 obligatorischen Krankenkassen-Grundversicherung.

Die Empfehlungen sollen mindestens alle fünf Jahre aktualisiert werden (National Guideline Clearinghouse, AWMF). 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 unter www.praxis-suchtmedizin.ch [1]. Diese Plattform wurde durch das Forum Suchtmedizin Ostschweiz, FOSUMOS, im Auftrag des BAG erarbeitet und basiert auf früheren 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.

Referenzen

1. <https://www.praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/index.php/de/heroin>

1.3. 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 also 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» [1].

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

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 OAT 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 zu für die Grundversorgung nicht repräsentativen 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 in ihren Empfehlungen der Alltagssituation von niedergelassenen Ärzten Rechnung zu tragen.

Die wissenschaftlichen Publikationen zu OAT wurden entsprechend der Kriterien für schweizerische Guidelines des Zentralvorstands FMH in Evidenzgrade I bis V eingeteilt [1]. In Bereichen, zu denen nur klinische Erfahrungen ohne erhärtete wissenschaftliche Untersuchungen vorliegen, stützen sich die Autoren auf über 45 Jahre Behandlungserfahrung in der Schweiz und den darüber geführten klinischen Diskurs.

Grad der Evidenz (modifiziert nach AHCPH 1992 [2])

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 Querschnittstudien.

2Grad 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 Point (GCPP): 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 neueren Publikationen zu Methadon, Buprenorphin, Morphin und anderen Opioiden in der OAT ab 2012 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) Überprüfung der bestehenden Empfehlungen, Einarbeitung der neuen Erkenntnisse.
- f) Auswahl der für die Kapitel relevanten Literatur inklusive der Überprüfung, ob auf ältere Literatur zurückgegriffen werden muss.

Referenzen

1. Eicher E. Guideline für Guidelines. Schweiz Ärztezeitung. 1999;80(10):581-4.
2. Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication. 1992;92-0032:100-107.

1.4. 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) [6]. 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, Abs.1) [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) [4,5]. 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 [8].

Gemäss dem Internationalen Pakt über bürgerliche und politische Rechte (ICCPR) hat jedermann ein Recht auf persönliche Freiheit und Sicherheit [5]. 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 [3]. 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 [9]. Opioidagonistenentzug im Gefängnis ist gemäss Europäischem Gerichtshof für Menschenrecht Folter (s. Wenner gegen Deutschland) [10].

In den heutigen und gültigen Krankheits-Klassifikationssystemen wird Abhängigkeit von psychotropen Substanzen als «psychische Störung» (ICD-10 und DSM 5) definiert und als Krankheit mit bio-psycho-sozialen Störungen verstanden. Entgegen dieser offiziellen und international akzeptierten Sichtweise gilt diese Störung 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 Personen mit Substanzgebrauch ein Recht auf Respekt ihrer Autonomie [7]. Dies beinhaltet, dass Personen mit Substanzgebrauchsstörungen 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 Entschei-

dens. 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 dieser die Wahl ethisch vertreten kann. Methadon und Buprenorphin als Wahlmöglichkeit figurieren auf der Liste der essentiellen Medikamente der WHO mit der Indikation «Substitutionsbehandlungen», besser Opioidagonistherapie [11].

Trotz den Konventionen und Verfassungen zu Menschenrechten und Rechte auf Gesundheit werden bei Personen mit Substanzgebrauchsstörungen 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 Personen mit Substanzgebrauchsstörungen 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 [GCPP].
- Eine Auseinandersetzung mit diesen Rechten ist hilfreich, um Lücken im Gesundheitsversorgungssystem zu entdecken und zu schliessen [GCPP].
- Bei Personen mit Substanzgebrauchsstörungen 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 [GCPP].

Referenzen

1. Allgemeine Erklärung der Menschenrechte: http://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR_Translations/ger.pdf
2. Beauchamp TL, Childress JF (2001). Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press.
3. SR 0.101 Konvention vom 4. November 1950 zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten: (EMRK): http://www.admin.ch/ch/d/sr/c0_101.html
4. SR 0.103.1 Internationaler Pakt vom 16. Dezember 1966 über wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte: http://www.admin.ch/ch/d/sr/c0_103_1.html
5. SR 0.103.2 Internationaler Pakt vom 16. Dezember 1966 über bürgerliche und politische Rechte: http://www.admin.ch/ch/d/sr/c0_103_2.html
6. SR 0.810.1 Verfassung der Weltgesundheitsorganisation vom 22. Juli 1946: http://www.admin.ch/ch/d/sr/c0_810_1.html
7. 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/0_810_2/index.html
8. 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/4538838d0.html>
9. United Nations General Assembly 68th Plenary Meeting 14 December 1990. Basic Principles for the Treatment of Prisoners. A/RES/45/111: <https://www.refworld.org/docid/48abd5740.html>
10. Europäischer Gerichtshof für Menschenrechte, Entscheid [https://hudoc.echr.coe.int/eng#{"languageisocode": "GER"}, {"appno": "62303/13"}, {"itemid": "001-171711"}](https://hudoc.echr.coe.int/eng#{)
11. WHO Model List of Essential Medicines 17th list (March 2011): http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf

2. Grundlage der Opioidagonistentherapie (OAT)

2.1. Stellenwert der OAT

Die OAT stellt eine Behandlung dar, die dazu beitragen soll, eine instabile dekompenzierte Abhängigkeit in eine stabile kompensierte Abhängigkeit überzuführen. Im Zentrum steht die Reduktion der Mortalität, die Verbesserung der Gesundheitssituation, 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 OAT nicht kurativ ausgerichtet, die Behandlung zusätzlicher somatischer oder psychischer Erkrankungen zur Abhängigkeit kann aber kurativ sein.

Dies bedeutet, dass die Behandlung langdauernd, begleitend, lindernd und optimal an die physischen, psychischen und sozialen Besonderheiten und Einschränkungen eines Patienten angepasst sein soll. Die Frage der Abstinenz soll in die Behandlung integriert werden.

Als Nachteil müssen Nebenwirkungen der Opioidagonisten in Kauf genommen werden, die sich teilweise erst im Langzeitgebrauch manifestieren (s. Kap. 4.6). Zum heutigen Zeitpunkt kann davon ausgegangen werden, dass die Vorteile der OAT deren Nachteile deutlich überwiegen.

2.2. Wirkung und Qualitätskriterien

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

Als sicher nachgewiesene Effekte der OAT gelten:

- Reduktion der Mortalität, wobei es Hinweise gibt, dass Buprenorphin gegenüber Methadon in den ersten 4 Wochen einer OAT ein geringeres Risiko aufzeigt [1,2,];
- Verbesserung der Lebensqualität [4,5,23,24];
- Längeres Verbleiben in der Behandlung (Retention, Haltequote) verglichen mit anderen (abstinentenorientierten, nicht pharmakologisch gestützten) Therapieverfahren [7-10].
Methadon, SROM (retardiertes orales Morphin) und Buprenorphin zeigen vergleichbare Effekte, solange Buprenorphin genügend hoch dosiert wird [7,11].
Diacetylmorphin erzielt höhere Retentionsraten und grössere Effekte auf Gesundheit und Lebensqualität als Methadon, wobei dies möglicherweise auf einen Selektionseffekt zurückzuführen ist [12,13];
- Reduktion von illegalem Opioid- und Kokainkonsum [3, 7,8,11,12];
- Reduktion der Morbidität (z.B. Reduktion der HIV-Inzidenz, Therapie von HCV-Infektionen), vor allem durch die Reduktion des illegalen Opioid- und Kokainkonsums und der damit verbundenen Risiken sowie aufgrund der zusätzlichen Behandlungsoptionen zur OAT [14,15] (s. IV 8);
- Senkung der Kriminalitätsrate [16];
- Senkung der volkswirtschaftlichen Kosten um ein Mehrfaches der Behandlungskosten (Strafverfolgung/-vollzug, Gesundheitskosten, Sozialkosten) [17-20]. Methadon und Buprenorphin zeigen einen vergleichbaren Effekt, Diacetylmorphin ist möglicherweise kosteneffektiver [21];
- Vorteil auf den Verlauf einer Schwangerschaft und die fetale Entwicklung (s. Kap. 5.3. Schwangerschaft).

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

2.3. Behandlungscharakteristika

Der Erfolg einer OAT entsteht in einem komplexen Zusammenspiel von therapeutischem Vorgehen (Wahl/Wirkung des Opioidagonisten, Dosierung, Timing, Mitgaberegulation, Konsultationshäufigkeit, etc.) in Abstimmung mit den Patienten- (Alter, soziale Situation, Schwere der Erkrankung etc.) und Angebotscharakteristika (Zugänglichkeit, Behandlungsziele, Engagement und Erfahrung des Behandelnden, etc.). Verallgemeinernde Aussagen zu machen erscheint problematisch, wichtig ist die Übereinstimmung mit den individuellen Bedürfnissen des Patienten [22-27].

Soweit Daten vorliegen, sind die Behandlungserfolge bei Hausärzten gleich gut wie in spezialisierten Zentren, wobei mögliche unterschiedliche Patientencharakteristika nicht berücksichtigt sind [28,29].

Mit einer adäquaten Fort- und Weiterbildung der verschreibenden Ärzte kann mit vergleichbar geringem Aufwand die Wirksamkeit der Behandlung massgeblich verbessert werden [30].

Empfehlungen

- OAT mit Methadon, SROM, Buprenorphin und Diacetylmorphin 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 (GCPP)
- Die OAT ist in der Regel eine Langzeitbehandlung und soll zeitlich nicht limitiert werden [A].
- Eine Koordination des „somato-psycho-sozialen Unterstützungssystems“ mit allen Beteiligten, wie Einzelbehandler (Hausärzte, Apotheker), auf Abhängigkeiten spezialisierte medizinische Institutionen, somatische Spezialisten, Suchtberatungsstellen und Sozial-/Fürsorgeämter, Justizorgane, Beschäftigungs- und Arbeitsintegrationsprojekte, Angehörige und Arbeitgeber soll angestrebt werden [GCPP].

Referenzen

1. Ma J, Bao YP, Wang RJ, Su MF, Liu MX, Li JQ, Degenhardt L, Farrell M, Blow FC, Ilgen M, Shi J, Lu L. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2019;12:1868-1883.
2. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2017;26:357.
3. Soyka M, Strehle J, Rehm J, Bühringer G, Wittchen HU. Six-Year Outcome of Opioid Maintenance Treatment in Heroin-Dependent Patients: Results from a Naturalistic Study in a Nationally Representative Sample. *Eur Addict Res* 2017;23:97-105.
4. Martin Bråbäck M, Brådvik L, Troberg K, Isendahl P, Nilsson S, Håkansson A. Health Related Quality of Life in Individuals Transferred from a Needle Exchange Program and Starting Opioid Agonist Treatment. *J Addict*. 2018;2018:3025683.
5. Nosyk B, Bray JW, Wittenberg E, Aden B, Eggman AA, Weiss RD, Potter J, Ang A, Hser YI, Ling W, Schackman BR. Short term health-related quality of life improvement during opioid agonist treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2015;157:121-8.
6. Nosyk B, Li L, Evans E, Urada D, Huang D, Wood E, Rawson R, Hser YI. Utilization and outcomes of detoxification and maintenance treatment for opioid dependence in publicly-funded facilities in California, USA: 1991-2012. *Drug Alcohol Depend*. 2014;143:149-57.
7. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2)CD002207.
8. 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.

9. 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(1):80-8.
10. Hadland SE, Bagley SM, Rodean J, Silverstein M, Levy S, Larochelle MR, Samet JH, Zima BT. Receipt of Timely Addiction Treatment and Association of Early Medication Treatment With Retention in Care Among Youths With Opioid Use Disorder. *JAMA Pediatr*. 2018;172(11):1029-1037.
11. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Socías ME, Fairbairn N, Wood E. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. *BMJ Open*. 2019;9:e025799.
12. 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.
13. Karow A, Reimer J, Schäfer I, Krausz M, Haasen C, Verthein U. Quality of life under maintenance treatment with heroin versus methadone in patients with opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(3):209-15.
14. Low AJ, Mburu G, Welton NJ, May MT, Davies CF, French C, Turner KM, Looker KL, Christensen H, McLean S, Rhodes T, Platt L, Hickman M, Guise A, Vickerman P. Impact of Opioid Substitution Therapy on Antiretroviral Therapy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63:1094–1104.
15. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan, French C, Jordan A, Degenhardt L, Hope V, Hutchinson S, Maher L, Palmateer N, Taylor A, Bruneau J, Hickman M. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction*. 2018;113:545-563.
16. Gisev N, Bharat C, Larney S, Dobbins T, Weatherburn D, Hickman M, Farrell M, Degenhardt L. The effect of entry and retention in opioid agonist treatment on contact with the criminal justice system among opioid-dependent people: a retrospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2019;4:334–342.
17. Murphy SM, Polsky D. Economic Evaluations of Opioid Use Disorder Interventions: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2016; 34(9): 863–887.
18. Krebs E, Enns B, Evans E, Urada D, Anglin MD, Rawson RA, Hser YI, Nosyk B. Cost-Effectiveness of Publicly Funded Treatment of Opioid Use Disorder in California. *Ann Intern Med*. 2018;168(1):10-19.
19. Krebs E, Urada D, Evans E, Huang D, Hser YI, Nosyk B. The costs of crime during and after publicly-funded treatment for opioid use disorders: a population-level study for the state of California. *Addiction*. 2017;112(5):838–851.
20. Kenworthy J, Yi Y, Wright A, Brown J, Maria Madrigal A, Dunlop WCN. Use of opioid substitution therapies in the treatment of opioid use disorder: results of a UK cost-effectiveness modelling study. *J Med Econ*. 2017;20(7):740-748.
21. 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.
22. Kourounis G, Richards BD, Kyprianou E, Symeonidou E, Malliori MM, Samartzis L. Opioid substitution therapy: Lowering the treatment thresholds. *Drug Alcohol Depend*. 2016;161:1-8.
23. De Maeyer J, Vanderplasschen W, Lammertyn J, van Nieuwenhuizen C, Sabbe B, Broekaert E. Current quality of life and its determinants among opiate-dependent individuals five years after starting methadone treatment. *Qual Life Res*. 2011; 20(1): 139–150.
24. Mitchell SG, Gryczynski J, Schwartz RP, Myers P, O'Grady KE, Olsen YK, Jaffe JH. Changes in Quality of Life following Buprenorphine Treatment: Relationship with Treatment Retention and Illicit Opioid Use. *J Psychoactive Drugs*. 2015; 47(2):149–157.
25. Vanderplasschen W, Rapp RC, De Maeyer J, Van Den Noortgate W. A Meta-Analysis of the Efficacy of Case Management for Substance Use Disorders: A Recovery Perspective. *Front Psychiatry*. 2019;10:186.
26. Glanz JM, Binswanger IA, Shetterly SM, Narwaney KJ, Xu S. Association Between Opioid Dose Variability and Opioid Overdose Among Adults Prescribed Long-term Opioid Therapy. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):192613.
27. Saule R, Vecchi S, Gowing L. Supervised dosing with a long-acting opioid medication in the management of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD011983.
28. Bhatraju EP, Grossman E, Tofighi B, McNeely J, DiRocco D, Flannery M, Garment A, Goldfeld K, Gourevitch MN, Lee JD. Public sector low threshold office-based buprenorphine treatment: outcomes at year 7. *Addict Sci Clin Pract*. 2017;12(1):7.
29. Bell J, Burrell T, Indig D, Gilmour S. Cycling in and out of treatment: participation in methadone treatment in NSW, 1990–2002. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81(1):55–61.
30. Ayu AP, Schellekens AFA, Iskandar S, Pinxten L, De Jong CAJ. Effectiveness and Organization of Addiction Medicine Training Across the Globe. *Eur Addict Res* 2015;21:223-239.

2.4. Landesrechtliche Rahmenbedingungen der OAT

Allgemeines

Das Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe (BetmG) [1] verlangt zusätzlich zu den allgemeinen Regelungen zum Verkehr mit Betäubungsmitteln, dass die Kantone Behandlungen von betäubungsmittelabhängigen Personen mit Betäubungsmitteln einer besonderen Bewilligung unterstellen (BetmG Art. 3e Ziff. 1). Besonders zu beachten ist, dass die psychotropen Stoffe (z.B. Benzodiazepine, Stimulantien) gemäss dem Gesetz den Betäubungsmitteln gleichgestellt sind, wenn nicht explizit Ausnahmen vorgesehen sind. Behandlungen mit Benzodiazepinen oder Stimulantien, die ganz oder teilweise zur Suchtbehandlung eingesetzt werden, müssen also zusätzlich zur OAT vom Kanton bewilligt werden.

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

1. Einzelfallbewilligung pro Patient und Arzt durch den Kantonsarzt;
2. Generelle Bewilligung des Kantonsarztes für den Arzt, evtl. nach Absolvierung eines Einführungskurses in die Behandlung mit Opioidagonisten, 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 [4].

Verschreibungen

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

Ärzte dürfen Opioidagonisten nur für Patienten verschreiben, die sie selber untersucht haben (BetmKV Art. 44-47) [2].

Behandlungen

In Art. 6 der BetmSV [3] 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 dann die spezifischen Zielsetzungen einer betäubungsmittelgestützten Behandlung (OAT) aufgeführt. Es sind dies: Distanzierung von der Drogenszene, Verhinderung der Beschaffungskriminalität, risikoarme Formen des Konsums psychoaktiver Substanzen und die Reduktion und Abstinenz von «Substitutionsmedikamenten». Zudem wird ausgeführt, dass die Behandlungen durch qua-

lifizierte Personen aus den explizit aufgeführten Berufsgruppen der Ärzte, Apotheker, Pflegefachleute, Sozialarbeiter und Psychologen erfolgen soll. Die Behandlung kann stationär oder ambulant erfolgen.

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

Abgabe des Opioidagonisten

Die Möglichkeiten der Abgabe des Opioidagonisten 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 Opioidagonisten korrekt zu etikettieren (BetmKV Art. 55) [2].

Spezialfälle

Wird eine opioidabhängige Person straffällig, kann ein Richter gemäss Art. 63 des StGB unter Aufschub des Vollzugs einer Strafe eine OAT als ambulante Massnahme anordnen. Übernimmt ein Arzt eine solche Behandlung, 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 Krankenkasse oder 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 OAT berücksichtigt werden [GCPP].
- Um sich nicht einer Strafverfolgung durch die Behörden auszusetzen, ist es für den behandelnden Arzt notwendig, sich über die gesetzlichen Rahmenbedingungen zu informieren [GCPP].
- Den behandelnden Ärzten ist zu empfehlen, sich in OAT fortzubilden und sich bei der Behandlung auf das interdisziplinäre Behandlungsnetzwerk abzustützen (Dienstleistung von entsprechenden Beratungsstellen oder spezialisierten Zentren) [GCPP].

Referenzen

1. 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
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 812.121.6 Verordnung vom 25. Mai 2011 über Betäubungsmittelsucht und andere suchtbedingte Störungen (Betäubungsmittelsuchtverordnung, BetmSV) http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_121_6.html
4. 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

3. Anwendung von Opioidagonisten zur Behandlung der Opioidabhängigkeit

Ein MOR-Agonist (μ -Opioidagonist) wie der im Strassenheroin enthaltene Wirkstoff Diacetylmorphin kann in der OAT grundsätzlich durch jeden anderen MOR-Agonisten ersetzt werden. Von der Vielzahl der heute bekannten MOR-Agonisten ist aktuell nur ein kleiner Teil als Medikament zugelassen und nur wenige dieser Präparate wurden bis heute in der OAT eingesetzt.

3.1. Anwendung verschiedener, zugelassener Agonisten

3.1.1. Methadon

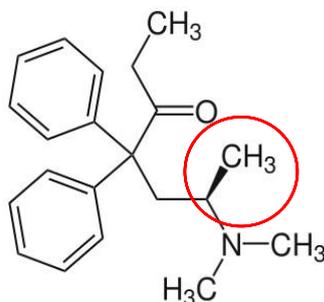
Grundlagen

Methadon ist ein niedermolekularer, basischer, lipophiler vollständiger Opioidagonist an 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. Relevante Faktoren sind z.B. Absorption, Verteilungsvolumen, Metabolismus (abhängig von Cytochrom P-450 Isoenzymen und dem für den Efflux verantwortlichen Permeabilitätsglykoprotein) und Signalüberübertragung, die abhängig ist von Dopamin2-Rezeptoren, Rezeptor-Heteromer-Bildung, β -Arrestin 2 (Rezeptor-Desensitierung, Internalisierung, Rezeptor-Recycling und Degradation) [1-5]. Agonisten an den MOR des ZNS galten lange einzig für Euphorie und Suchtphänomene verantwortlich, was nach aktuellem Stand des Wissens eine ungenügende Vereinfachung darstellt.

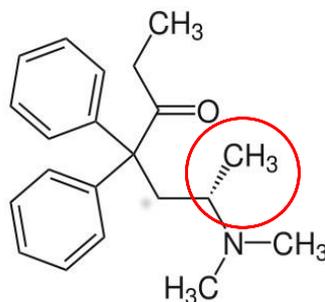
Bei oraler Verabreichung hat Methadon eine relativ hohe Bioverfügbarkeit (ca. 80%). Aufgrund des hohen Verteilungsvolumens verbleiben nur 2% im Plasmakompartiment, wo Methadon zu 90% proteingebunden ist (hauptsächlich an das saure α -1 Glykoprotein = Oromucosid). Nur die verbleibende freie Fraktion ist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

Methadon ist chiral, es liegt daher in der Regel als 1:1-Gemisch (Racemat) von zwei spiegelbildlichen Molekülen (Enantiomeren) vor.

L-Polamidon®



Levomethadon oder L-Methadon
oder (R)-Methadon

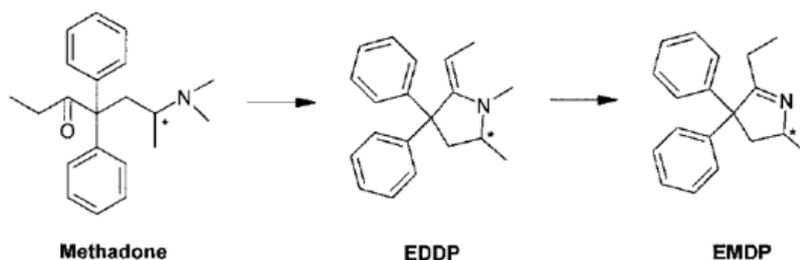


Dextromethadon oder D-Methadon
oder (S)-Methadon

Eine Letaldosis wie auch die maximale sichere Dosis von Methadon kann nicht festgesetzt werden, da diese von verschiedenen individuellen und Umweltfaktoren abhängen. So wirkt ein erhöhtes zerebrales Arousal protektiv und ein Ruhezustand/Sich-Niederlegen fördernd für Überdosierungserscheinungen. Zu beachten ist, dass bei zu hoher erster OAT-Dosis 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) [7]. 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 [8]. 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 [9]. «Rapid metabolizer» mit einer normalen Abbaugeschwindigkeit stellen die Mehrheit der Patienten dar. Bei Patienten mit einem sehr schnellen Metabolismus («ultra rapid metabolizer») sinkt der Plasmaspiegel des Methadons bei üblicher durchschnittlicher Dosierung innerhalb weniger Stunden unter das für die OAT notwendige Niveau.

(R,S) – Methadon Metabolismus



Enzyme:

Hauptsächlich **CYP2B6** & **CYP3A4**, zudem CYP2C19, CYP2D6, CYP2C8

Stereoselektivität

- CYP2B6: S > R
- CYP2D6: S > R
- CYP2C19: R > S

Renale Ausscheidung

- **Unverändertes Methadon: bis 33%**
- **EDDP: bis 43%**
- **EMDP: 5% – 10%**

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 Diacetylmorphin Therapie. Entzüge von Strassenheroin scheinen hingegen milder, da die vor

dem Entzug eingenommene Menge in der Regel vergleichsweise geringer ist [10]. 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) [11]. Kognitive Defizite und psychomotorische Einschränkungen wurden beschrieben. Relativ häufig tritt eine Hyperalgesie auf [12]. Zunehmend gibt es auch Befunde, die auf strukturelle und funktionale Störungen des Gehirns unter Langzeiteinwirkungen von Opioiden hinweisen [13], 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 Rasagilin, einem als Antiparkinsonmittel verwendeten MAO-B-Hemmer, gering) [GCPP].
- Bei schweren Leberfunktionsstörungen insbesondere mit verminderter Blutproteinproduktion kommt es unter Methadon zu einem schnelleren Anfluten der Wirkung und zu einer Verkürzung der Wirkdauer [GCPP].
- Das Absetzen einer OAT ist mit dem Risiko der Wiederaufnahme von illegalem Opioidkonsum und Dekompensation behaftet und muss in diesen Fällen klinisch gegen das Risiko durch die OAT selbst abgewogen werden. Der Begriff der absoluten Kontraindikation ist deshalb zu relativieren. Ein abruptes Absetzen soll in jedem Fall vermieden werden [GCPP].
- Psychische 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. Vor Einsetzen weiterer Pharmakotherapien empfiehlt es sich, 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. Chalabianloo F, Westin AA, Skogvoll E, Bramness JG, Spigset O. Methadone serum concentrations and influencing factors: A naturalistic observational study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 May 28. doi: 10.1007/s00213-019-05277-1
6. Savvas SM, Somogyi AA, White JM. The effect of methadone on emotional reactivity. *Addiction*. 2012;107:388-92.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Gossop M, Strang J. A comparison of the withdrawal responses of heroin and methadone addicts during detoxification. *Br J Psychiatry*. 1991; 158:697-9.
11. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain*. 2009;25:170-5.
12. 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.
13. 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 Website

- Interaktionsprogramm: <http://mediQ.ch>

3.1.1.1. Levomethadon ((R)-Methadon)

Üblicherweise wird in der Schweiz immer noch Methadon in Razematform ((R,S)-Methadon) angewendet. Dabei ist es hauptsächlich die (R)-Fraktion, die die in der OAT gewünschte Wirkung erzeugt. Die Dosisangaben in den vorliegenden Empfehlungen beziehen sich stets auf das Razemat, wenn nicht explizit vom L-Polamidon[®], dem (R)-Methadon, gesprochen wird. Gemäss den obigen Ausführungen und klinischen Erfahrungen ist (R)-Methadon (=Levomethadon) in der OAT halb so hoch zu dosieren wie (R,S)-Methadon (1 mg (R)-Methadon ≈ 2 mg (R,S)-Methadon).

Levomethadon besitzt ein geringeres Nebenwirkungs- und Interaktionspotential, auch wenn es sich nicht grundsätzlich vom (R,S)-Methadon unterscheidet. Das Razemat belastet den Organismus unnötigerweise mit (S)-Methadon, das nach heutigem Stand des Wissens in einer OAT 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 opioid-positive 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 im Vergleich zu Methadon-Razemat teurer, weil das Auftrennen der Enantiomere aufwändig ist. In der Schweiz ist Levomethadon zur Zeit nur in flüssiger Form erhältlich.

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 Behandlung starke Nebenwirkungen vor, kann eine Umstellung auf Levomethadon eingeleitet werden [B].

Referenzen

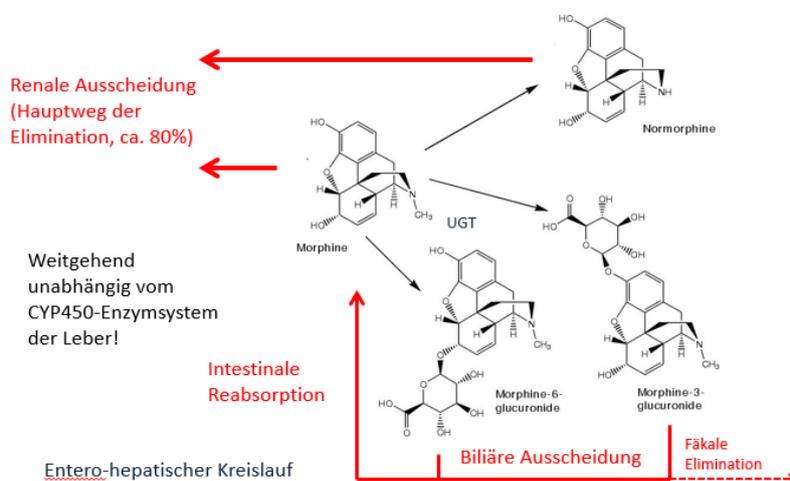
1. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:719-28.
2. Soyka M, Zingg C. Feasibility 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.

3.1.2. Retardiertes orales Morphin (slow release oral Morphine; 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 entero-hepatischen Kreislauf und die Ausscheidung erfolgt zu 90% und innerhalb von 24h über den Urin. In der retardierten oralen 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].

Morphin Metabolismus



Vergleichsstudien mit Methadon ergaben eine gleichwertige Effektivität, sowie Hinweise auf eine höhere Patientenzufriedenheit für SROM. Patienten fühlten sich wohler als unter Methadon und das starke Schwitzen unter Methadon, ist unter SROM massiv geringer [3-8].

Empfehlungen

- Die Kontraindikationen sind die gleichen wie beim Methadon.
- Retardiertes orales Morphin (SROM) ist in der OAT eine weitere «first-line» Option. Vorsicht ist jedoch bei schwerer Niereninsuffizienz geboten. Leberaffektionen haben keinen Einfluss auf die OAT mit SROM, auch kommt es unter SROM nicht zur QTc-Verlängerung. [B].
- Bei QTc-Verlängerung unter Methadon kann eine Umstellung auf Morphin in Betracht gezogen werden [B].
- 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 [GCPP].

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. Beck T, Haasen C, Verthein U, Walcher S, Schuler C, Backmund M, Ruckes C, Reimer J. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. Addiction. 2014 Apr;109(4):617-26.
5. Falcato L, Beck T, Reimer J, Verthein U. Self-reported cravings for heroin and cocaine during maintenance treatment with slow-release oral morphine compared with methadone: a randomized, crossover clinical trial. J Clin Psychopharmacol. 2015 Apr;35(2):150-7.
6. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, Babic-Hohnjec L, Vollmert C, Höpner D, Gholami N, Verthein U, Haasen C, Reimer J, Ruckes C. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. J Subst Abuse Treat. 2014 Oct;47(4):275-81.
7. Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental symptoms and drug use in maintenance treatment with slow-release oral morphine compared to methadone: results of a randomized crossover study. Eur Addict Res. 2015;21:97-104.
8. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Sociás ME, Fairbairn N, Wood E. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. BMJ Open. 2019 Apr 2;9(4):e025799. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025799.

3.1.3. Buprenorphin

Grundlagen

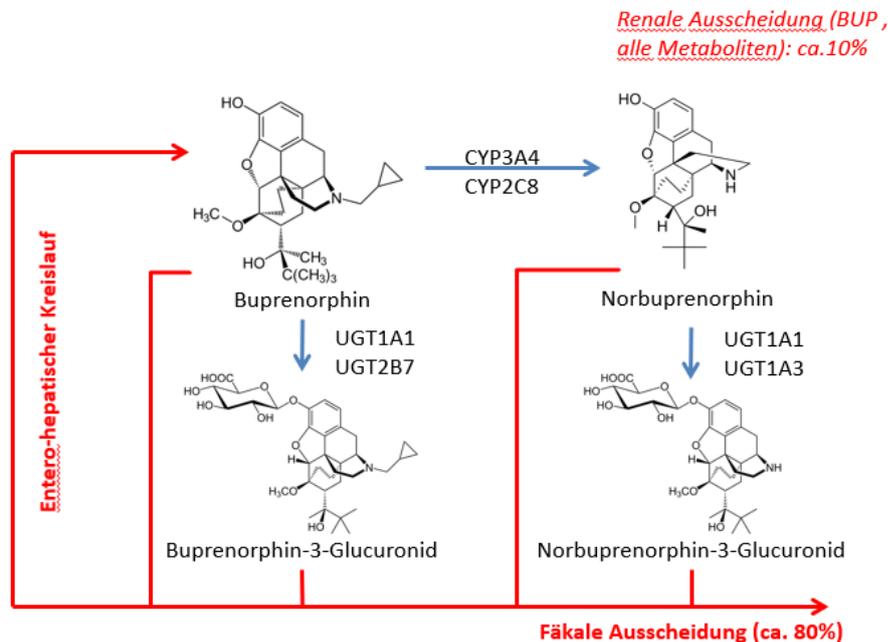
Buprenorphin ist ein partieller Agonist am μ -Opioid-Rezeptor (MOR) und ein Antagonist am κ -Opioid-Rezeptor (KOR). Die durch den MOR vermittelten Effekte (z.B. Euphorie) sind deshalb schwächer als bei einem vollständigen Agonisten (z.B. Morphin, Methadon). Die klinische Bedeutung des KOR-Antagonismus 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 [3,4].

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

Buprenorphin wird in der Leber zu den aktiven Metaboliten Norbuprenorphin, Buprenorphin-3-Glukuronid und Norbuprenorphin-3-Glukuronid verstoffwechselt [5]. Buprenorphin wie Norbuprenorphin werden hauptsächlich (zu 80%) über den Faeces durch biliäre Exkretion ihrer Glukuronidkonjugate, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen, ausgeschieden. Der Rest wird über den Urin eliminiert.

Buprenorphin Metabolismus



Buprenorphin besitzt eine kurze Plasmahalbwertszeit, aber eine lange Halbwertszeit der Rezeptorbindung, weshalb es prinzipiell möglich wäre, 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 Entzugerscheinungen [6].

Buprenorphin bindet stärker als Heroin und Methadon an den MOR (höhere Affinität) und blockiert so die Wirkung zusätzlich eingenommener Opiode. Vor kurzem eingenommene Opiode werden durch Buprenorphin verdrängt, was zu einem Entzugssyndrom führen kann. Unter höheren Buprenorphindosen kann das Verlangen nach Kokain vermindert sein (möglicherweise Nociceptinwirkung).

Die Dosiswirkungskurve des Buprenorphins ist flach und Dosen über 32 mg/d erzeugen keine weiteren atemdepressorischen Opioid-Effekte, was als «ceiling-effect» bezeichnet wird [7]. Buprenorphin besitzt somit eine günstigere therapeutische Breite als reine MOR-Agonisten (geringere Intoxikationsgefahr). Eine schnelle Induktion ist somit vertretbar und hat sich klinisch bewährt.

Die psychomotorischen und kognitiven Funktionen sind bei mit Buprenorphin behandelten Patienten in nicht randomisierten Studien im Vergleich mit Methadon Behandelten weniger beeinträchtigt, in Studien mit randomisierten Designs konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden [8]. Die Beeinträchtigung der Sexualfunktion scheint bei Buprenorphin im Vergleich mit Methadon weniger ausgeprägt zu sein: Bei Männern in Buprenorphinbehandlung wird Hypogonadismus und erektile Dysfunktion weniger häufig festgestellt [9,10].

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 [11]. Im Vergleich zu Methadon sind die Substanzkosten hoch.

Das in der Schweiz zusätzlich zur reinen Buprenorphinformulierung ebenfalls zugelassene Kombinationspräparat Buprenorphin/Naloxon 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 [12,13,14]. In der Schweiz scheint der intravenöse Konsum von Buprenorphin kaum verbreitet.

Empfehlungen

- Als absolute Kontraindikationen für Buprenorphin gelten allergische Reaktionen auf die Wirksubstanz. Relative Vorsicht ist geboten bei ausgeprägter chronisch respiratorischer und schwerer hepatischer Insuffizienz [A].
- Buprenorphin steht generell in der OAT als Alternative zu den vollen MOR-Agonisten Methadon oder SROM zur Verfügung, insbesondere wenn Methadon oder SROM individuell ein ungünstiges Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil zeigt [B]. Es ist besonders geeignet, wenn die Patienten nicht die volle psychische «Opioid-Wirkung» zum Wohlbefinden benötigen [GCPP].
- Eine Kombinationsbehandlung mit reinen MOR-Agonisten ist prinzipiell möglich, jedoch ist die Wirkung des reinen Agonisten massiv eingeschränkt (kompetitive Hemmung am μ -Rezeptor). Von einer Kombination mit MAO-Hemmern wird abgeraten [GCPP].
- Bei gefährlicher QTc-Verlängerung unter Methadon kann eine Umstellung auf Buprenorphin in Betracht gezogen werden [B].
- Das Kombinationspräparat Buprenorphin/Naloxon hat angesichts widersprüchlicher Evidenz zum erwünschten Wirkmechanismus und vor allem bei fehlender Problemlast (i.v. Buprenorphinkonsum) in der Schweiz gegenüber dem reinen Buprenorphinpräparat nur in Ausnahmefällen eine Indikation.

Referenzen

1. Butelman ER, Yuferov V, Kreek MJ. μ -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. Ciccocioppo R, Borruto AM, Domi A, Teshima K, Cannella N, Weiss F. NOP-Related Mechanisms in Substance Use Disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;254:187-212.
5. 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.
6. Butler S. Buprenorphine-Clinically useful but often misunderstood. *Scand J Pain.* 2013;4(3):148-152.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. 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.
11. McCance-Katz EF, Rainey PM, Moody DE. Effect of cocaine use on buprenorphine pharmacokinetics in humans. *Am J Addict.* 2010;19:38-46.
12. 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.
13. Larance B, Lintzeris N, Ali R, Dietze, et al. The diversion and injection of a buprenorphine-naloxone soluble film formulation. *Drug Alcohol Depend.* 2014;136:21–27
14. Lofwall MR, Walsh SL. A Review of Buprenorphine Diversion and Misuse: The Current Evidence Base and Experiences from Around the World. *J Addict Med.* 2014;8(5):315–326.

3.1.4. Diacetylmorphin

Grundlagen

Die Diacetylmorphintherapie (heroingestützte Behandlung, HeGeBe) stellt unter den in der Schweiz angewendeten OAT's eine Besonderheit dar, da neben der peroralen Einnahme in Tablettenform auch die parenterale, rasch anflutende Applikation verordnet werden kann.

Die Behandlung mit Diacetylmorphin wurde in der Schweiz 1994 im Rahmen einer nationalen Kohortenstudie erstmals zur Anwendung gebracht. Anlass dazu gab, dass ein klinisch relevanter Teil opioid-abhängiger Patienten trotz adäquat durchgeführter Behandlung mit Methadon unzureichende Behandlungserfolge erzielte [1]. Auf Grund der positiven Studienergebnisse [2,3] vermochte sich die diacetylmorphingestützte Behandlung als Therapieform zu etablieren und konnte 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 Opioidagonisten nicht erfolgreich behandelten Opioidabhängigen die Behandlung mit Diacetylmorphin den Konsum illegaler Substanzen zu reduzieren vermag, die Mortalität und Morbidität abnimmt und das kriminelle Verhalten unter dieser Behandlung rückläufig ist [5,6]. Darüber hinaus konnte eine Verbesserung der Lebensqualität und (in Kombination mit Methadon) eine Erhöhung der Retentionsrate gegenüber Methadon alleine gezeigt werden [7]. Wird die Behandlung mit Diacetylmorphin nach einer definierten Behandlungsperiode aus nicht patientenorientierten Gründen wieder beendet, so ist dies mit einer erneuten Verschlechterung des Zustandes verbunden [8].

Einzig aufgrund der höheren Rate von unerwünschten medizinischen Ereignissen unter intravenöser Anwendung von Diacetylmorphin ist bei der Indikation Vorsicht angebracht mit eingehender Aufklärung der Patienten und initial engmaschiger Begleitung.

Mit Ausnahme von Methadon finden sich für die Kombination von injiziertem oder peroralem Diacetylmorphin mit anderen langwirksamen vollen Opioidagonisten wie retardiertem oralen Morphin oder L-Polamidon kaum Daten in der Literatur. In der klinischen Erfahrung in der Schweiz zeigen sich aber ähnliche Behandlungserfolge.

Gesetzliche Rahmenbedingungen für die Durchführung

Diacetylmorphin ist ein «verbotenes Betäubungsmittel» (BetmG Art. 8 Abs. 1b). Anbau, Einfuhr, Herstellung und Inverkehrbringen sind entsprechend grundsätzlich verboten. Die Einfuhr, Herstellung und das Inverkehrbringen von verbotenen Betäubungsmitteln des Verzeichnisses d BetmVV-EDI, die als Wirkstoff eines zugelassenen Arzneimittels dienen, werden in Artikel 8 Absatz 7 BetmG geregelt und benötigen eine Bewilligung durch Swissmedic. Diaphin® ist ein Beispiel eines solchen Arzneimittels mit einem verbotenen Betäubungsmittel als Wirkstoff [9].

Die Behandlung von schwerst opioidabhängigen Personen ist ausschliesslich dafür spezialisierten Institutionen vorbehalten (Art. 3e Abs. 3 BetmG, Art. 14 – 16 BetmSV). 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 (Art. 3e Abs. 3 BetmG, Art. 6 BetmKV, Art. 10-25 BetmSV).

Unabhängig davon kann das BAG auf der Basis eines ärztlichen Gesuches für die beschränkte medizinische Anwendung von Diacetylmorphin eine Ausnahmegewilligung erteilen (BetmG Art. 8 Abs. 5). Die beschränkte medizinische Anwendung von Diacetylmorphin gemäss Art. 8 Abs. 5 BetmG darf jedoch nicht mit der heroingestützten Behandlung von betäubungsmittelabhängigen Personen gemäss Art. 3e Abs. 3 BetmG verwechselt werden.

Pharmakologische Grundlagen

Diacetylmorphin ist ein voller Opioidagonist und steht den dafür spezialisierten Institutionen als injizierbare Hydrochloridlösung oder in Tablettenform zur Verfügung [10].

Nach intravenöser Injektion ist das Diacetylmorphin 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-Acetylmorphin metabolisiert. Mit einer Halbwertszeit von ca. 20 Minuten wird auch die zweite Acetylgruppe abgespalten. So entsteht als weiterer aktiver Metabolit Morphin, welcher eine Plasmahalbwertszeit von etwa drei Stunden aufweist und nach etwa 4-8 Minuten die maximale Blutkonzentration erreicht [9]. Für die weitere Metabolisierung des aktiven Metaboliten Morphin s. Kap. 3.1.2.

Diacetylmorphin bindet nicht an MOR. Es ist ein Pro-Pharmakon und erzeugt selbst keine Wirkung. Hohe Lipophilität sorgt aber für einen schnellen Übertritt des Moleküls durch die Blut-Hirnschranke.

Erst die aktiven Diacetylmorphin-Metaboliten 6-Mono-Acetylmorphin, Morphin und Glukuronid-6-Morphin binden an MOR und erzeugen so die erwünschte Wirkung, die sich pharmakodynamisch grundsätzlich nicht von jener der anderen Opioiden unterscheidet. Grosse Unterschiede ergeben sich jedoch aus der Pharmakokinetik mit einer bedeutend schnelleren zentralen Anflutung des im Hirn aus Diacetylmorphin gebildeten 6-Mono-Acetylmorphins (intravenös>intramuskulär> peroral).

Ob eine Opioidwirkung 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 medizinischen Diacetylmorphintherapie sind positiv bewertete Auswirkungen auf das ZNS vom Patienten grundsätzlich erwünscht (z.B. Euphorie, «Flash», gesteigertes Wohlbefinden). In

diesem Zusammenhang ist auch die Normalisierung der hormonellen Stressantwort bei heroinabhängigen Patienten nach der Applikation von Diacetylmorphin zu erwähnen [15].

Bei der intravenösen Applikation von Diacetylmorphin und Morphin gibt es deutliche Unterschiede im Bereich der Nebenwirkungen. Unter Morphin nehmen die Nebenwirkungen bei höheren Dosen deutlich zu, unter Diacetylmorphin jedoch nicht [16].

Bei oraler Verabreichung verschwinden diese Unterschiede weitgehend. Nach oraler Verabreichung von Diacetylmorphin sind kaum Diacetyl- und 6-Monoacetyl-Morphin im Kreislauf nachweisbar, jedoch ist die Morphin-Bioverfügbarkeit gegenüber der oralen Morphineinnahme höher [17].

Die intravenöse Gabe von Diacetylmorphin führt zu einer rasch anflutenden Wirkung und es besteht im Vergleich zur peroralen OAT ein erhöhtes Risiko für einen gesundheitsgefährdenden Abfall der Sauerstoffsättigung [11]. Eine intravenöse Behandlung mit Diacetylmorphin ist deshalb sorgfältig gegenüber einer peroralen abzuwägen. Das schnelle Anfluten und die hohe Peak-Wirkung können durch eine Reduktion der Injektionsgeschwindigkeit verringert werden.

Nach intramuskulärer Applikation von Diacetylmorphin werden nach ca. fünf Minuten maximale Blutspiegel von Diacetylmorphin, und nach etwa 20 Minuten von Morphin erreicht. Diese Anflutung führt ebenfalls zu einem, wenn auch geringer ausgeprägten, „Flash“. Die Bioverfügbarkeit von Diacetylmorphin ist bei dieser Applikationsform 3-4 mal grösser als bei der intravenösen Gabe, diejenige der Metaboliten 6-Mono-Acetylmorphin und Morphin ist allerdings nur leicht erhöht [12].

Die Anflutungsgeschwindigkeit bei von vielen Patienten bevorzugter nasaler Applikation ist mit derjenigen nach intramuskulärer Gabe weitgehend vergleichbar, maximale Blutkonzentrationen werden für Diacetylmorphin nach vier Minuten, für Morphin nach 20-40 Minuten gemessen. Die maximal erreichten Blutspiegel liegen deutlich tiefer als bei der intravenösen Applikation [13].

In der Schweiz stehen den Zentren für die Behandlung mit Diacetylmorphin neben der Diacetylmorphin-Injektionslösung auch zwei perorale Tablettenformen mit unterschiedlicher Galenik zur Verfügung. Die sofort freisetzende Diaphin® IR 200 Tablette vermag innert einer halben Stunde eine subjektive Wirkung zu vermitteln, welche von den Patienten als milder «Flash» beschrieben wird. Selbst nach Gabe hoher peroraler Dosen gelangen wegen der raschen Metabolisierung keine relevanten Mengen von Diacetylmorphin oder 6-Mono-Acetylmorphin in den Blutkreislauf [14]. Für den aktiven Metaboliten Morphin wird nach peroraler Diacetylmorphin-Einnahme eine hohe absolute Bioverfügbarkeit von 56-61% erreicht. Aufgrund des sehr flachen und verzögerten Wirkungseintritts werden bei der retardierten Diaphin® SR 200 Filmtablette nur noch geringe oder keine Anflutungseffekte verspürt [14].

Aufgrund der relativ kurzen Plasmahalbwertszeit von Diacetylmorphin und seinen aktiven Metaboliten (6-Mono-Acetylmorphin, Morphin, Glukuronid-6-Morphin) können mit Diacetylmorphin keine lang anhaltenden Wirkspiegel erreicht werden.

Um das Absinken der Plasmaspiegel unter die Schwelle für Entzugssymptome zu verhindern und um die Abgabintervalle verlängern zu können, sind deshalb hohe Dosen notwendig. Auch sind mehrere (mindestens zwei bis drei) Diacetylmorphin-Applikationen/Einnahmen pro Tag erforderlich.

Dem Entstehen von Entzugssymptomen kann auch durch die zusätzliche Gabe von länger wirksamen Opioiden (z.B. retardiertes orales Diacetylmorphin, retardiertes orales Morphin oder Methadon) ent-

gegengewirkt werden. In diesen Fällen ist im Sinne der Flexibilisierung des Behandlungssettings auch eine seltenere (einmal pro Tag oder sogar alle zwei Tage) Einnahme/Applikation von Diacetylmorphin möglich.

Indikationsstellung

Im Widerspruch zu den Prinzipien einer rationalen Gesundheitspolitik werden die Indikationskriterien gesetzlich festgelegt. Gemäss bundesrechtlichen Rahmenbedingungen (BetmSV Art. 10) muss zur Aufnahme in die Diacetylmorphintherapie 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 Therapie abgebrochen oder erfolglos absolviert haben;
- Defizite im psychischen, körperlichen oder sozialen Bereich aufweisen, die auf den Drogenkonsum zurückzuführen sind.
- Medizinisch begründete Ausnahmen sind möglich

Als Behandlungsversuche gelten abstinentorientierte Therapieversuche oder vorgängige OAT mit anderen Opioiden. Ein ungenügender Behandlungserfolg im Rahmen einer OAT kann in der Regel 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 OAT bestehen.

Auch mehrere abgebrochene Therapieversuche oder ein anhaltender Drang nach rasch anflutenden Applikationsformen (z.B. intravenös, intramuskulär, inhalativ oder nasal) stellen eine mögliche Indikation zur Umstellung auf eine Diacetylmorphintherapie dar. Entsprechend konnte eine deutsche Studie zeigen, dass die Behandlung mit Diacetylmorphin auch bei zuvor nie in OAT behandelten Patienten erfolgreich war [18].

Klinische Besonderheiten

Bei schlechten Venenverhältnissen kann eine Indikation für die intramuskuläre Applikation von Diacetylmorphin gestellt werden. Es handelt sich dabei um einen «Off-Label-Use».

Absolute Kontraindikation für eine intravenöse Anwendung sind eine antikoagulatorische Behandlung sowie eine vorbestehende Gerinnungsstörung.

Der Beikonsum zusätzlicher atemdepressiver Substanzen wie Benzodiazepine oder Alkohol kann bei intravenöser Applikation akute Atemdepression zur Folge haben, deren Auswirkungen durch eine ev. COPD weiter aggraviert wird.

Wie bei anderen OAT stellt psychiatrische Komorbidität auch bei der Diacetylmorphintherapie keine Kontraindikation dar. Das im Vergleich zu anderen OAT aufgrund der einschränkenden rechtlichen Vorgaben engmaschigere Setting resultiert in einer hohen Adhärenz und vermag die Behandlung selbst komplexer komorbider Erkrankungen positiv zu beeinflussen.

Empfehlungen

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

Referenzen

1. Stimson G V. 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;358:1417–20.
3. Rihs-Middel M, Hämmig R, Jacobshagen N. Swiss Federal Office of Public Health: Heroin-assisted Treatment - Work in Progress. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG; 2005.
4. Bundesamt für Gesundheit. Substitutionsgestützte Behandlung mit Diacetylmorphin (Heroin) n.d. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/sucht/suchtberatung-therapie/substitutionsgestuetzte-behandlung/heroingestuetzte-behandlung.html> (accessed November 30, 2017).
5. Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, van den Brink W, Haasen C, Schechter MT, et al. Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diacetylmorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry* 2015;207:5–14.
6. 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.
7. Karow A, Reimer J, Schäfer I, Krausz M, Haasen C, Verthein U. Quality of life under maintenance treatment with heroin versus methadone in patients with opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 2010;112:209–15.
8. Demaret I, Quertemont E, Litran G, Magoga C, Deblire C, Dubois N, et al. Loss of treatment benefit when heroin-assisted treatment is stopped after 12 months. *J Subst Abuse Treat* 2016;69:72–5.
9. Information von BAG, Swissmedic und Kantonsapothekervereinigung zu zugelassenen Arzneimitteln, die kontrollierte Substanzen des Verzeichnisses d enthalten <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/narcotics.html>
10. Fachinformation Diaphin 2014 (www.swissmedicinfo.ch).
11. Stoermer R, Drewe J, Farland KMD Mac, Hock C, Mueller-Spahn F, Ladewig D, et al. Safety of injectable opioid maintenance treatment for heroin dependence. *Biol Psychiatry* 2003;54:854–61.
12. Girardin F. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:341–52.
13. Comer SD, Collins ED, MacArthur RB, Fischman MW. Comparison of intravenous and intranasal heroin self-administration by morphine-maintained humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;143:327–38.
14. 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.
15. Walter M, Gerber H, Kuhl HC, Schmid O, Joechle W, Lanz C, et al. Acute effects of intravenous heroin on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response: a controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:193–8.
16. Haemmig RB, Tschacher W. Effects of high-dose heroin versus morphine in intravenous drug users: a randomised double-blind crossover study. *J Psychoactive Drugs* n.d.;33:105–10. doi:10.1080/02791072.2001.10400475.
17. Halbsguth U, Rentsch KM, Eich-Höchli D, Diterich I, Fattinger K. Oral diacetylmorphine (heroin) yields greater morphine bioavailability than oral morphine: bioavailability related to dosage and prior opioid exposure. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:781–91.
18. Haasen C, Verthein U, Eiroa-Orosa FJ, Schäfer I, Reimer J. Is Heroin-Assisted Treatment Effective for Patients with No Previous Maintenance Treatment? Results from a German Randomised Controlled Trial. *Eur Addict Res* 2010;16:124–30.

3.2. Synopsis zu Methadon, Levomethadon, retardiertem oralem Morphin, Buprenorphin, Buprenorphin/Naloxon und Diacetylmorphin

3.2.1. Differentielle Indikation

Die in der Schweiz für die OAT zugelassenen Opioidagonisten Methadon, Levomethadon, retardiertes orales Morphin, Buprenorphin, Buprenorphin/Naloxon und Diacetylmorphin sind vergleichbar wirksam (siehe 2.1.).

Die Wahl des für den individuellen Patienten bestgeeigneten Opioidagonisten ist ein gemeinschaftlicher Prozess, in dem Patienten ärztlicherseits die für einen informed consent notwendigen Informationen zu den verfügbaren Substanzen vermittelt werden (s. Kap. 1.4.).

Neben medizinischen Indikationskriterien wie QTc-Verlängerung (s. Kap. 4.6.2.), Metabolisierungseinschränkungen (renal, hepatisch) und möglichen Medikamenteninteraktionen (s. Kap. 3.1.) ist primär die subjektive Präferenz und die Erfahrung des Patienten bezüglich Wirk- und Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen bei der Wahl des Opioidagonisten zu beachten.

Patienten mit schwer ausgeprägter Opioidabhängigkeit scheinen besser von vollen MOR-Agonisten zu profitieren [1,2].

Referenzen

1. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 6; (2):CD002207.
2. Maremmani I, Gerra G. Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: selecting the appropriate drug for treatment. Am J Addict. 2010;19(6):557-68.

3.2.2. Synopsis

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Retardiertes orales Morphin (SROM)	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon	Diacetylmorphin
WIRKUNG						
Wirkung auf Konsum von Strassenheroin	Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹⁻³	Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹	Bei adäquater Dosierung Ausreichend ^{1,4}	- Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend ³ - Falls volle agonistische μ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend ⁵	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ³ - Falls volle agonistische μ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend ⁵	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ⁶ - Möglicherweise den anderen Substanzen überlegen
Retention	Bei adäquater Dosierung Ausreichend ¹⁻³	Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹	Bei adäquater Dosierung ausreichend ^{1,4}	- Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend ³ - Möglicherweise etwas geringer in der Eindosierungsphase ³	- Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend ³ - Möglicherweise etwas geringer in der Eindosierungsphase ³	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ⁶ - Möglicherweise den anderen Substanzen überlegen
Therapieresistente Patienten	Keine Vorteile beschrieben	Keine Vorteile beschrieben	Keine Vorteile beschrieben	Keine Vorteile beschrieben	Keine Vorteile beschrieben	Effektiv bei Patienten mit anhaltendem Beikonsum unter OAT mit anderen Opioidagonisten oder mit abgebrochenen Therapien ⁶
Antidepressive/ Anxiolytische Wirkung	- Möglicherweise Nachteile gegenüber Morphin, Diacetylmorphin und Buprenorphin - Möglicherweise Vorteile gegenüber Levomethadon, Mechanismus unklar ⁷⁻¹⁰	Möglicherweise nachteilig, assoziiert mit geringeren BDNF-Spiegeln ^{7,11}	Mechanismus unklar, evtl. Vorteile gegenüber Methadon ^{8,9,12}	Mechanismus unklar, Kappa-Rezeptor-Antagonismus diskutiert ¹³ , evtl. Vorteile gegenüber Methadon ¹⁰	Mechanismus unklar, Kappa-Rezeptor-Antagonismus diskutiert ¹³ , evtl. Vorteile gegenüber Methadon ¹⁰	Vermutlich Vorteile gegenüber Methadon und Levomethadon ¹¹
BEHANDLUNG						
Galenik	p.o. (Trinklösung/Tabletten) ^{3,e}	p.o. (in der CH nur Trinklösung) ^{3,d}	Kapseln ^a	Sublingualtabletten ^b	Sublingualtabletten ^f	Ampullen, Tabletten IR/SR ^c
Einnahmefrequenz	Mind. einmal täglich	Mind. einmal täglich	Mind. einmal täglich	Einmal täglich bis alle drei Tage	Einmal täglich bis alle drei Tage	Bei Monotherapie mind. zwei- bis dreimal täglich

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Retardiertes orales Morphin (SROM)	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon	Diacetylmorphin
Preis	Sehr günstig (Tagestherapiekosten bei 100 mg/d Tbl. 6 CHF, bei flüssiger Form ca. 2 CHF)	Sehr günstig (Tagestherapiekosten bei 50 mg/d ca. 2 CHF)	Teuer (Tagestherapiekosten bei 1000 mg/d ca. 14 CHF)	Teuer (Tagestherapiekosten bei 24 mg/d ca. 13 CHF)	Teuer (Tagestherapiekosten bei 24/6 mg/d ca. 13 CHF)	Teuer (Tagestherapiekosten bei IR Tbl. 800 mg/d ca. 12 CHF), insbesondere auch gesetzlich vorgeschriebenes Setting
Eindosierung	<ul style="list-style-type: none"> - Problemlos: dauert ca. 1 Woche^{1, d} - CAVE Kumulationsgefahr => "start low – go slow" - Interindividuelle Unterschiede bezüglich Pharmakokinetik und –dynamik^{1, d} 	<ul style="list-style-type: none"> - Problemlos: dauert ca. 1 Woche^{1, d} - CAVE Kumulationsgefahr => "start low – go slow" - Interindividuelle Unterschiede bezüglich Pharmakokinetik und –dynamik^{1, d} 	Problemlos: dauert ca. 1 Woche ^a	<ul style="list-style-type: none"> - Komplex: nach 3-4 Tagen abgeschlossen - Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung - Berner Methode evtl. mit Vorteilen^{14,15} 	<ul style="list-style-type: none"> - Komplex: nach 3-4 Tagen abgeschlossen - Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung - Berner Methode evtl. mit Vorteilen^{14,15} 	Spezialisierten Zentren vorbehalten ^c
Medikamenten-Interaktionen	Anfällig für CYP3A4- und CYP2B6- und CYP2D6-Induktoren und -Inhibitoren und QTc-verlängernde Medikamente ^{1,5,16,17, e}	Geringer als Methadon-Racemat ^{1,17,18, d}	Gering (Glucuronidierung) ^{1, a}	Gering (Dealkylierung) ^{1, b}	Gering (Dealkylierung) ^{1, f}	Gering (Deacetylierung) ^{1, c}
Interindividuelle Variabilität	Hoch ^{1,5,16,17, e}	Weniger als Methadon ^{19, d}	Gering ^{1, a}	Gering ^{1, b}	Gering ^{1, f}	Gering ^{1, c}
Niereninsuffizienz	Wenig Kumulationsgefahr	Wenig Kumulationsgefahr	Kumulationsgefahr	Keine Kumulationsgefahr	Keine Kumulationsgefahr	Kumulationsgefahr
Leberzirrhose	Vorsicht bei Dosisänderungen: Da die Langzeitwirkung auch von der Proteinbindung abhängt, kann die Anflutung rascher sein und die Wirkung kürzer anhalten, so dass eine Aufteilung der Dosis auf 2 Gaben pro Tag sinnvoll sein kann	Vorsicht bei Dosisänderungen: Da die Langzeitwirkung auch von der Proteinbindung abhängt, kann die Anflutung rascher sein und die Wirkung kürzer anhalten, so dass eine Aufteilung der Dosis auf 2 Gaben pro Tag sinnvoll sein kann	Keine Schwierigkeiten zu erwarten	Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich ^b	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich^f - Möglicherweise nachteilig, da auch höhere Plasmakonzentrationen v.a. von Naloxon erreicht werden - Kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung^f 	Evtl. vorteilhaft

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Retardiertes orales Morphin (SROM)	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon	Diacetylmorphin
Wiedereindosierung nach verpassten Bezügen	Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden	Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden	Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden	Weniger problematisch bei geringerer Überdosisgefahr aufgrund des partiellen Agonismus	Weniger problematisch bei geringerer Überdosisgefahr aufgrund des partiellen Agonismus	Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden
Dosisreduktionen/ Opioidentzug	Effektiv ²⁰ , vergleichbar mit Buprenorphin ²¹	Effektiv, vergleichbar mit Buprenorphin	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Daten vorliegend, klinische Erfahrung zeigt, dass SROM ähnlich effektiv ist wie Methadon oder Buprenorphin - Kleinere Dosisreduktionsschritte als 30mg zum Ende der Behandlung aufgrund Kapselkonzentration nur möglich, wenn diese off-label geöffnet werden oder auf nicht zugelassene SROM-Präparate umgestellt wird 	<ul style="list-style-type: none"> - Effektiv, vergleichbar mit Methadon²¹, evtl. mit weniger Entzugssymptomen verbunden - Falls zuvor Umstellung von anderem Opioid zu Buprenorphin notwendig, Schwierigkeiten in der Umstellungsphase zu beachten 	<ul style="list-style-type: none"> - Effektiv, vergleichbar mit Methadon²¹, evtl. mit weniger Entzugssymptomen verbunden - Falls zuvor Umstellung von anderem Opioid zu Buprenorphin-Naloxon notwendig, Schwierigkeiten in der Umstellungsphase zu beachten 	Keine Daten vorliegend, klinische Erfahrung zeigt dass es möglich ist, sofern Dosis ausreichend langsam reduziert wird
Selbstbestimmungsmöglichkeiten/ Autonomie	Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich	Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich	Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich	Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich	Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich	Eingeschränkt, bei IV in der Regel Bezug unter Sicht mehrmals täglich, bei oral Mitgabe für maximal zwei Tage
Mitgabe für Reisen/ Weiterbehandlung im Ausland	Häufig möglich	Da in vielen Ländern für die OAT nicht zugelassen möglicherweise problematisch	Da in vielen Ländern für die OAT nicht zugelassen möglicherweise problematisch	Häufig möglich	Häufig möglich	Nicht möglich
NEBENWIRKUNGEN						
Gefahr der Überdosierung (therapeutische Breite)	Vorhanden, insb. zu Beginn der Behandlung (aber bei erreichter Toleranz eher gering) ^{5,22}	Vorhanden, insb. zu Beginn der Behandlung (aber bei erreichter Toleranz eher gering) ^{5,23}	Vorhanden, insb. zu Beginn der Behandlung (aber bei erreichter Toleranz eher gering) ^{5, a}	<ul style="list-style-type: none"> - Auch bei fehlender Toleranz nahezu ausgeschlossen (Ceiling-Effekt)^{1,24,22, b} - CAVE: Kombination mit anderen atemdepressiven Substanzen 	<ul style="list-style-type: none"> - Auch bei fehlender Toleranz nahezu ausgeschlossen (Ceiling-Effekt)^{1,24,22, f} - CAVE: Kombination mit anderen atemdepressiven Substanzen 	Vorhanden, insbesondere bei i.v.-Applikation ^{25, c}

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Retardiertes orales Morphin (SROM)	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon	Diacetylmorphin
QTc-Zeit Verlängerung	Möglich, EKG-Kontrollen vor und während der Behandlung notwendig ^{1,16,26,27}	Geringer als Methadon-Racemat ^{1,16,27,28, d}	Keine ^{29,30}	In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant ^{1,26,31}	In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant ^{1,26,31}	Keine ²⁹
Schwitzen*	Mässig bis ausgeprägt ^{1,30,32,33, e}	Mässig bis ausgeprägt ^{33, d}	Mässig ^{30, a}	Mässig ³²	Mässig ³²	Mässig bis häufig ^{34, c}
Sedation*	Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden	Wenig	Wenig	Nach IV-Applikation ausgeprägt möglich, zwischen den Applikationen wenig
Übelkeit/ Erbrechen*	Bei flüssiger Form häufig, sonst möglich ^{30,32}	Bei flüssiger Form häufig, sonst möglich ³³	Möglich ³⁰	Vorteile gegenüber Methadon ³²	Vorteile gegenüber Methadon ³²	Möglich ³⁴
Obstipation*	Vorhanden ^{32,33}	Vorhanden ³³	Vorhanden ³⁰	Vorhanden ³²	Vorhanden ³²	Vorhanden ³⁴
Schlafstörungen*	Möglich ^{1,35}	Möglich ¹	Möglich ¹	Möglich, evtl. weniger ausgeprägt als bei Methadon ¹	Möglich, evtl. weniger ausgeprägt als bei Methadon ¹	Möglich ¹
Libido/ Sexualfunktion*	Einschränkung häufig ³⁶	Einschränkung möglich; Vorteile gegenüber Methadon ³⁷	Einschränkung möglich ^{1,30}	Vorteile gegenüber Methadon ³⁶	Vorteile gegenüber Methadon ³⁶	Einschränkung häufig ³⁴
Gewichtszunahme*	Eher nachteilig ^{32,33}	Eher nachteilig ³³	Unklar	Vorteile gegenüber Methadon ³²	Vorteile gegenüber Methadon ³²	Unklar
Gangunsicherheit bei Vorschädigung*^x	Vermutlich erhöht	Vermutlich erhöht	Vermutlich erhöht	Möglicherweise neutral	Möglicherweise neutral	Mindestens in der Phase nach Bezug erhöht
Neurokognition	Vorteile gegenüber Nicht-Behandlung ³⁸	Vorteile gegenüber Nicht-Behandlung ³⁸	Keine Daten vorhanden; Vorteile gegenüber Nicht-Behandlung sind anzunehmen	Vorteile gegenüber Nichtbehandlung und Methadon, (möglicherweise Nachteile gegenüber Gesunden) ³⁸	Vorteile gegenüber Nichtbehandlung und Methadon, (möglicherweise Nachteile gegenüber Gesunden) ³⁸	Keine Daten vorhanden; Vorteile gegenüber Nicht-Behandlung sind anzunehmen

Günstig

Neutral, evtl. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig

CAVE: Nachteilig, evtl. Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert

* für diese Punkte gibt es nur wenig qualitativ hochwertige Evidenz. Es handelt sich daher um Empfehlungen aufgrund der klinischen Erfahrung und Einschätzung der Autoren [39].

^x keine Daten aus OAT

Referenzen

1. Swiss Society of Addiction Medicine (SSAM). Medizinische Empfehlungen für Opioidagonistentherapie (OAT) bei Opioidabhängigkeits-Syndrom 2020.
2. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD002209.
3. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD002207.
4. Beck T, Haasen C, Verthein U, Walcher S, Schuler C, Backmund M, Ruckes C, Reimer J. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction.* 2014; 109:617–26.
5. Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opiode: Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Verlag Hans Huber, 1998.
6. Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, van den Brink W, Haasen C, Schechter MT, Lintzeris N, Bell J, Pirona A, Oviedo-Joekes E, Simon R, Metrebian N. Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry.* 2015;207:5–14.
7. Casati A, Piontek D, Pfeiffer-Gerschel T. Patterns of non-compliant buprenorphine, levomethadone, and methadone use among opioid dependent persons in treatment. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2014;9:19.
8. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction.* 2005;100:1101–9.
9. Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental symptoms and drug use in maintenance treatment with slow-release oral morphine compared to methadone: results of a randomized crossover study. *Eur Addict Res.* 2015;21:97–104.
10. Kosten TR, Morgan C, Kosten TA. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat.* 1990;7:51–4.
11. Schuster R, Kleimann A, Rehme MK, Taschner L, Glahn A, Groh A, Frieling H, Lichtinghagen R, Hillemacher T, Bleich S, Heberlein A. Elevated methylation and decreased serum concentrations of BDNF in patients in levomethadone compared to diamorphine maintenance treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;267:33–40.
12. Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.
13. Falcon E, Browne CA, Leon RM, Fleites VC, Sweeney R, Kirby LG, Lucki I. Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:2344–51.
14. Hämmig R. Einleitung einer Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin unter vorübergehender Überlappung mit Heroinkonsum: ein neuer Ansatz („Berne Methode“). *Suchttherapie.* 2010;11:129–32.
15. Hämmig R, Kemter A, Strasser J, von Bardeleben U, Gugger B, Walter M, Dürsteler KM, Vogel M. Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. *Subst Abuse Rehabil.* 2016;7:99–105.
16. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller H-J, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12:160–87.
17. Crettol S, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, Monnat M, Eap CB. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80: 668–81.
18. Wang J-S, DeVane CL. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2003;31:742–7.
19. Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N, Powell K, Baumann P. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50:385–9.
20. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD003409.
21. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane database Syst Rev.* 2017; 2: CD002025.
22. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2017;357:j1550.
23. Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10:217–24.
24. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, 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.
25. Stohler R, Dürsteler KM, Störmer R, Seifritz E, Hug I, Sattler-Mayr J, Müller-Spahn F, Ladewig D, Hock C. Rapid cortical hemoglobin deoxygenation after heroin and methadone injection in humans: a preliminary report. *Drug Alcohol Depend.* 1999;57:23–8.
26. Kao DP, Haigney MCP, Mehler PS, Krantz MJ. Arrhythmia associated with buprenorphine and methadone reported to the food and drug administration. *Addiction.* 2015;110:1468–75.

27. Eap CB, Crettol S, Rougier 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.
 28. 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.
 29. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, Ebert SN. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:688–94.
 30. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, Babic-Hohnjec L, Vollmert C, Höpner D, Gholami N, Verthein U, Haasen C, Reimer J, Ruckes C. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2014;47:275–81.
 31. Fareed A, Patil D, Scheinberg K, Blackinton Gale R, Vayalapalli S, Casarella J, Drexler K. Comparison of QTc Interval Prolongation for Patients in Methadone Versus Buprenorphine Maintenance Treatment: A 5-Year Follow-Up. *J Addict Dis.* 2013;32:244–51.
 32. Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2017;181:132–9.
 33. Schoofs N, Riemer T, Bald LK, Heinz A, Gallinat J, Bempohl F, Gutwinski S. Methadon und Levomethadon - Dosierung und Nebenwirkungen. *Psychiatr Prax.* 2014;41:82–7.
 34. Dürsteler-MacFarland KM, Stohler R, Moldovanyi A, Rey S, Basdekis R, Gschwend P, Eschmann S, Rehm J. Complaints of heroin-maintained patients: A survey of symptoms ascribed to diacetylmorphine. *Drug Alcohol Depend.* 2006;81:231–9.
 35. Dunn KE, Finan PH, Andrew Tompkins D, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addict Behav.* 2018;76:8–14.
 36. Yee A, Loh HS, Hisham Hashim HM, Ng CG. The Prevalence of Sexual Dysfunction among Male Patients on Methadone and Buprenorphine Treatments: A Meta-Analysis Study. *J Sex Med.* 2014;11:22–32.
 37. Gutwinski S, Häbel TH, Bempohl F, Riemer TG, Schoofs N. Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitution mit Methadon und Levomethadon. *SUCHT.* 2016;62:295–303.
 38. Pujol CN, Paasche C, Laprevote V, Trojak B, Vidailhet P, Bacon E, Lalanne L. Cognitive effects of labeled addictolytic medications. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2018;81:306–32.
 39. Strasser J, Hämmig R, Beck T, Vogel M.
- a) Fachinformation SEVRE-LONG® Kapseln Retard (www.swissmedicinfo.ch).
 - b) Fachinformation SUBUTEX® (www.swissmedicinfo.ch).
 - c) Fachinformation DIAPHIN® (www.swissmedicinfo.ch).
 - d) Fachinformation L-POLAMIDON® Lösung zum Einnehmen (www.swissmedicinfo.ch).
 - e) Fachinformation KETALGIN® (www.swissmedicinfo.ch).
 - f) Fachinformation SUBOXONE® (www.swissmedicinfo.ch).

3.3. Weitere Alternativen zu zugelassenen Substanzen

3.3.1. Buprenorphin-Implantat

Subkutane Buprenorphinimplantate sind heute in verschiedenen Ländern auf dem Markt. Die Implantate bestehen aus einem Träger-Polymer, das in der Regel einen Monat 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, da die Implantate eher niedrig dosiert sind. Bisher konnte eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden [2-4], 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.
3. Parida S, Carroll KM2, Petrakis IL, Sofuoglu M. Buprenorphine treatment for opioid use disorder: recent progress. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(8):791-803
4. Barnwal P, Das S, Mondal S, Ramasamy A, Maiti T, Saha A. Probuphine® (buprenorphine implant): a promising candidate in opioid dependence. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(3):119-134.

3.3.2. Codein, Dihydrocodein, Hydrocodon und Metaboliten

Historisch erfreute sich Dihydrocodein in der OAT in Deutschland einer gewissen Beliebtheit, da die Methadon-Therapie 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 Opioid-schmerzmittel registriert. Ihre Affinität zu den μ -Opioidrezeptoren ist gering, entsprechend sind sie für die Schmerzbehandlung und OAT 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 -Opioidrezeptoren 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 BetmVV-EDI (Anhang 1 & 2) geführt. Für deren Einsatz in einer OAT braucht es daher eine kantonale Bewilligung. Zu beachten ist auch, dass keine der Substanzen und ihre aktiven

Metaboliten zum heutigen Zeitpunkt eine Zulassung als Medikament in der Behandlung eines Opioid-abhängigkeitssyndroms hat, sie müssten also in der OAT «Off-Label» verschrieben werden.

3.3.3. Hydromorphon

Besonders interessant ist der Metabolit Hydromorphon. Im kanadischen Heroinvertuch wirkte Hydromorphon gleich stark wie Diacetylmorphin und die Patienten waren unter verblindeten Bedingungen nicht in der Lage zu unterscheiden, welche Substanz sie erhielten. Das Äquivalenzverhältnis von Diacetylmorphin zu Hydromorphon war dabei etwa 2:1 [2].

Entsprechend ist Hydromorphon eine valable Alternative zu Diacetylmorphin in der OAT [3,4].

Hydromorphon wird im Verzeichnis a (kontrollierte Substanzen, die allen Kontrollmassnahmen unterstellt sind) und Diacetylmorphin im Verzeichnis d (verbotene kontrollierte Substanzen) der BetmVV-EDI (Anhang 2 & 5) geführt, was einer wissenschaftlichen Rationalität entbehrt. Entsprechend ist aber juristisch für den Einsatz von Diacetylmorphin in der OAT eine Bundesbewilligung notwendig, bei Hydromorphon wäre eine kantonale Bewilligung ausreichend (BetmG Art. 3e Abs. 1 und Art. 11 Abs. 1 & 1bis).

Allerdings wird es in der SL nicht als Medikament zur Behandlung eines Abhängigkeitssyndroms geführt und wird entsprechen von den Krankenkassen nicht vergütet.

Empfehlungen

- ☞ In Anbetracht des im Einzelnen nicht vorhersehbaren Metabolismus wird vom Einsatz von Codein, Dihydrocodein und Hydrocodon (und ähnlichen wie Oxycodon) in der OAT eher abgeraten. Die O-demethylierten Metaboliten sind für eine OAT besser geeignet [GCPP].
- ☞ Hydromorphon wäre eine geeignete Alternative zu injiziertem Diacetylmorphin, wenn die Finanzierung gesichert wäre [GCPP].

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.
3. Oviedo-Joekes E, Marsh DC, Guh D, Brissette S, Schechter MT. Treatment with injectable hydromorphone: Comparing retention in double blind and open label treatment periods. J Subst Abuse Treat. 2019;101:50-54.
4. Bansback N, Guh D, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Harrison S, Janmohamed A, Krausz M, MacDonald S, Marsh DC, Schechter MT, Anis AH. Cost-effectiveness of hydromorphone for severe opioid use disorder: findings from the SALOME randomized clinical trial. Addiction. 2018;113(7):1264-1273.

4. Durchführung der OAT

4.1. Kriterien zur Indikationsstellung

Grundlagen

Das Kriterium zur Indikationsstellung für eine OAT 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 V) anzuwenden. Weitere Kriterien und Einschränkungen beruhen nicht auf EBM. Schwangerschaft bei Opioidabhängigkeit stellt keine Kontraindikation dar (s. Kap. 5. 3).

Die Patienten müssen vorgängig einer Behandlung fundiert über Vor- und Nachteile der Behandlung, über die Eigenschaften der verschiedenen zur Verfügung stehenden Opioidagonisten sowie über mögliche Alternativen zur OAT aufgeklärt werden und aufgrund der ihnen vorgelegten Informationen eine persönliche Wahl treffen können. Dieses „informierte Einverständnis“ („informed consent“) ist Voraussetzung für jede Durchführung einer OAT.

Wichtig zu erwähnen ist die erhöhte Mortalität bei Abbruch oder regulärer Beendigung einer OAT und insbesondere nach Beendigung einer Entzugsbehandlung [1,2,3].

Angehörige spielen eine wichtige Rolle bei der Therapiewahl und dem Befolgen von Therapieanweisungen. Es existieren wenige medizinische Kontraindikationen für einzelne Opioidagonisten (s. Kap. 3.). Für eine zeitliche Befristung, ausser bei Überbrückungsmassnahmen und opioidagonistengestützten Entzügen, gibt es keine evidenzbasierte Begründung.

Empfehlungen

- Liegt eine Opioidabhängigkeit nach ICD-10 (oder DSM V) vor, ist eine OAT unabhängig vom Alter des Patienten und der Dauer seiner Abhängigkeit, in Betracht zu ziehen. Bei der Indikationsstellung ist generell das Risiko zwischen einer nicht durchgeführten OAT, insbesondere hinsichtlich Mortalität, Lebensqualität, Morbidität und sozialer Integration, und den Nebenwirkungen und Interaktionen einer Agonisten-Therapie abzuwägen [A].
- Medizinisch begründete Kontraindikationen sind auszuschliessen [GCPP].
- Die Indikation soll in der Regel nicht zeitlich befristet werden [A].
- Die Indikation einer OAT zur Überbrückung bestimmter Situationen kann ohne Bedenken gestellt werden (Warten auf Entzugsplatz, somatische 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) [GCPP].
- Werden junge Patienten in eine OAT aufgenommen, ist es angemessen, Spezialisten für diese Altersgruppe 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].

Referenzen

1. Ma J, Bao YP, Wang RJ, Su MF, Liu MX, Li JQ, Degenhardt L, Farrell M, Blow FC, Ilgen M, Shi J, Lu L. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2018;24(12):1868-1883.
2. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2017;26:357.

4.2. 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. Sie sollten deshalb gezielt erfasst werden.

Dazu gehören eine Familienanamnese, eine Lebensgeschichte des Patienten inkl. schulische Leistung und Integration, Berufsausbildung, Freunde und Freundeskreis, eine somatische Anamnese und eine psychiatrische Anamnese.

Die Substanzanamnese erhebt früheren und aktuellen Konsum aller psychoaktiven Substanzen (auch Tabak und Alkohol) sowie die Einnahme von verschriebenen und nicht verschriebenen Medikamenten. Damit sollen eventuelle Interaktionen mit dem für die Behandlung gewählten Opioidagonisten beurteilt und ein möglicher problematischer Konsum anderer psychotroper Substanzen zusätzlich zum bestehenden Opioidkonsum erkannt werden. Es sollen dabei für alle Substanzen die Konsumart (oral, inhalativ, pernasal, intravenös), Konsummuster (chronisch, phasisch, exzessiv, moderat) und ein möglicher risikobehafteter Konsum (Spritzentausch, Tausch/Teilen anderer Paraphernalia) erfragt werden.

Ein guter Überblick über den Substanzkonsum und wie sich dieser in die Lebensrealität der Patienten einfügt, ergibt sich, 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?

Vor Behandlungsbeginn durchgeführte Urinproben auf Opiode belegen einen kürzlich stattgefundenen Opioidkonsum und dienen zur Objektivierung und zur Bestätigung der klinisch festgestellten Opioidabhängigkeit.

Bei einem aktuell problematischen Konsum weiterer psychotroper Substanzen zusätzlich zum Opioidkonsum soll untersucht werden, wie weit der Patient motiviert ist, seine Konsummuster zu verändern. Zudem sollen sexuelles Risikoverhalten sowie kontrazeptive Massnahmen thematisiert werden.

Die Erhebung der entsprechenden Informationen sollte dabei so gestaltet werden, dass sie die möglichst zeitnahe Aufnahme und den Ablauf der Behandlung nicht erschwert.

Zur somatischen Grunduntersuchung gehören ein Basislabor inkl. Virologie, die Abnahme eines EKG und die Durchführung einer Spirometrie bei über vierzigjährigen Rauchern.

Empfehlungen

- Vor der Einleitung einer OAT sollten erhoben werden:
 1. Anamnese [GCPP]
 2. Psychostatus und aktuelle soziale Situation [GCPP]
 3. Aktueller Substanzkonsum [GCPP]
 4. Somatischer Status, [GCPP]
 5. eine Urinprobe mindestens auf Opioide [GCPP].
- Laboruntersuchung
 - Hämatologie, Blutchemie, Virologie (HIV, HCA/B/C) [GCPP].
 - gemäss Anamnese: sexuell übertragbare Erkrankungen, Tuberkulose, Schwangerschaftstest [GCPP].
- Durchführung eines EKGs [C].
- Durchführung einer Spirometrie bei Rauchern über dem vierzigsten Lebensjahr [C].

4.3. Untersuchungen im Verlauf der Behandlung:

Grundlagen

Die Erfassung weiterer zusätzlich zur Substanzgebrauchsstörung bestehenden psychischen Störungen ist zu Beginn der Behandlung oft schwierig. Ebenso kann die soziale Problematik oft erst im Verlaufe der Behandlung in ihrer Komplexität erfasst werden. Auf Grund des häufigen Konsums weiterer Substanzen bleiben erhöhte somatische Risiken bestehen.

Empfehlungen

- Im Verlaufe der Behandlung soll routinemässig ein eventueller Beikonsum anderer Substanzen thematisiert und monitorisiert werden. Selbstangaben der Patienten sind in der Regel genügend zuverlässig, wenn auf Grund des Beikonsums keine Sanktionen drohen [GCPP].
- Systematische Urinproben bringen nur geringe zusätzliche Erkenntnisse und sind deshalb als Routineuntersuchung nicht empfehlenswert [C].
- Weitere Laboruntersuchungen sind nur im Krankheitsfall (z. B. Untersuchung und Kontrolle der Hepatitis C) oder bei Risikoverhalten notwendig [C]. EKG (s Kap. 4.6.2.).
- Eine regelmässige Beurteilung der psychischen, sexuellen und sozialen Problemstellungen und vereinbarter Zielsetzungen wird empfohlen [GCPP].

4.4. Einstellung und Dosierung der Agonisten

Ein Anspruch an die in der OAT verwendeten Medikamente ist, die Einnahmefrequenz möglichst tief zu halten, einerseits um den Patienten das Leben zu erleichtern und andererseits, um eine kontrollierte Abgabe zu ermöglichen und dabei nicht den Rehabilitierungsprozess zu behindern.

Um Entzugserscheinungen 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, d.h. solchen, die langsam freigesetzt und resorbiert werden (retardiertes orales Morphin) oder mit sehr hohen Dosen (Diacetylmorphin bei zweimal täglicher Verabreichung) erreicht werden.

Es darf nie vergessen werden, dass die für eine OAT 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.

Im Folgenden wird Induktion und steady state Dosierung der regulär verfügbaren Opioidagonisten Methadon, Morphin und Buprenorphin erläutert. Da Diacetylmorphin nur in wenigen spezialisierten Zentren angewendet werden darf, wird auf eine Darstellung verzichtet.

4.4.1. Methadoninduktion

Grundlagen

Für die Induktion der Methadonbehandlung 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 Polysubstanzkonsum 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 Entzugsserscheinungen
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 Methadonbehandlung 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 [GCPP].
- 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 [GCPP].
- 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: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205591>

4.4.2. SROM Induktion

Grundsätzlich gilt das Gleiche wie für Methadon: «start low – go slow». Die auch von nicht-toleranten Individuen vertragene Dosis ist 200mg. Nach einer Erstdosis von 200mg kann am ersten Tag nach ca 6 Stunden eine zweite Dosis von 200mg abgegeben werden. Die Dosis kann am 2. Tag je nach Verträglichkeit der Dosis am Vortag zwischen 320mg und 520mg liegen und ab Tag drei in 120mg-Schritten weiter gesteigert werden.

Empfehlungen

- Die Behandlung mit SROM soll mit einer Dosis von 200mg 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 höher liegen. Die Patienten können ca. 6 Stunden nach einer ersten SROM-Einnahme, dem Zeitpunkt des Wirkungspeaks des SROM, nochmals einbestellt werden. Zeigen sie zu diesem Zeitpunkt noch Entzugssymptome, kann ihnen bis 200 mg SROM zusätzlich verabreicht werden [GCPP].
- Die tägliche Dosissteigerung soll danach 120 mg nicht übersteigen. Leitsymptome für eine Verordnung einer Dosissteigerung sind objektive und subjektive Entzugssymptome und zusätzlich konsumierte Opiode [GCPP].

4.4.3. 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 «Auf-ladedosis» 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.

Eine Alternative dazu ist die «Berner Methode» der Induktion. Sie wurde in Bern entwickelt und wird heute an verschiedenen Zentren der Schweiz, Deutschland und Kanada mit Erfolg angewendet. Das Prinzip der Methode ist, dass bei weiter bestehender Zufuhr von vollen Opioidagonisten (Strassenheroin, Methadon) keine Entzugssymptome ausgelöst werden, wenn das Buprenorphin beginnend mit tiefer Dosis (0.2mg) überlappend unter Weiterführung der Agonisten-Einnahme sehr langsam gesteigert wird. Der volle Agonist wird langsam von den Rezeptoren verdrängt und durch die Teilagonisten besetzt, die eine höhere Affinität zum Rezeptor besitzen als die vollen Agonisten [3].

Nach kontinuierlicher Steigerung der Buprenorphindosen bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis kann der Agonist abrupt abgesetzt werden, ohne dass Entzugssymptome ausgelöst werden.

Empfehlungen

- Die Buprenorphin-OAT 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) [GCPP].
- Allfällig auftretende Entzugerscheinungen 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 [GCPP].
- Bei dieser Methode ist zu beachten, dass der letzte Heroinkonsum mindestens zwölf Stunden zurückliegt bzw. sollte vor der ersten Buprenorphindosis das Auftreten erster Entzugerscheinungen abgewartet werden [B].
- Eine Alternative der Induktion ist die «Bernese Methode». Dabei werden die Agonisten (legale und illegale) weiter eingenommen, während gleichzeitig die Buprenorphindosen langsam gesteigert werden. Komfort für die Patienten: zu keinem Zeitpunkt Entzugssymptome [GCPP].

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.
3. Hämig R, Kemter A, Strasser J, von Bardeleben U, Gugger B, Walter M, Dürsteler KM, Vogel M. Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. *Subst Abuse Rehabil.* 2016;7:99-105.

4.4.4. Steady-state Dosierung

Grundlagen

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

Buprenorphin zeigt ab Dosierungen von 8mg/d mit Methadon vergleichbare Haltequoten, ab Dosierungen von 16mg ist die Reduktion des zusätzlichen Opioidkonsums vergleichbar mit dem Effekt unter Methadon [2].

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 [3]. Eine Messung der Plasmaspiegel ist aber nur im hohen Dosisbereich sinnvoll.

Für retardiertes orales Morphin fehlen Angaben bezüglich therapeutischer Plasmaspiegel.

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 allgemein

- 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)
- Sedierung als Zeichen einer Überdosierung
- 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 [GCPP].
- Sind hohe Dosen von Methadon in der Behandlung notwendig, ist eine Reduktion der Dosisintervalle angezeigt («dose splitting»), um hohe Peak-Konzentrationen zu verhindern [B].

SROM

- Die tägliche SROM-Dosis soll je nach Literatur bei mindestens 400 mg/d oder 800 mg/d liegen, muss aber in jedem Fall klinisch titriert werden [A].
- Sind hohe Dosen von SROM in der Behandlung notwendig, ist eine Reduktion der Dosisintervalle angezeigt («dose splitting»), um hohe Peak-Konzentrationen zu verhindern [B].

Buprenorphin

- Häufig reicht in der OAT eine Dosierung im mittleren Dosierungsbereich (8–16 mg/d), jedoch können auch höhere Dosen notwendig sein (bis 32 mg/d) [GCPP].
- Eine mit Methadon vergleichbare Haltequote ergibt sich erst bei Dosierungen ab 8 mg/d [B].
- Eine mit Methadon vergleichbare Reduktion des Heroinbetrugs ergibt sich erst bei Dosierungen ab 16 mg/d [B].

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. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2)CD002207.
3. 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.

4.5. Abgabe- und Mitgabemodalitäten

Grundlagen

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

Im weiteren Verlauf können Mitgaben der Opioidagonisten den Behandlungserfolg verbessern (Verminderung des Betrugs psychotroper Substanzen, 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 Opioidagonisten 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 (Betrug, Nebenkonsum) kann die Fähigkeit, die Opioidagonisten selber zu verwalten und einzuteilen, herabsetzen.

Empfehlungen

- Mitgaben nach einer Stabilisierung der Opioidagonistendosis 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 den verschriebenen Opioidagonisten gegen vermeintlich «bessere» Drogen eintauschen (z.B. Kokain) [GCPP].
- Den Patienten mitgegebene Methadonfläschchen sollen mit einem kindersicheren Verschluss versehen werden. Mitgaben müssen beschriftet sein [GCPP].

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.

4.5.1. Galenische Form

Grundlagen

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

Buprenorphin wird für die OAT des Abhängigkeitssyndrom 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 OAT 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 OAT 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 OAT geeignet, da Ketalgin® in einer Palette von Dosierungen angeboten wird und eine Registrierung für Behandlungen eines Abhängigkeitssyndroms 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.

SROM ist in Kapselform auf dem Markt. Die Kapseln können geöffnet werden, jedoch verändert sich dadurch die Wirkung nicht. Um das Morphin von den Granula zu lösen, sind komplizierte im Internet zu findende Prozeduren durchzuführen. Die Langzeitwirkung wird dadurch aufgehoben und das Morphin kann gespritzt werden.

Empfehlungen

- ☞ Es wird empfohlen, die Methadonlösung nicht mit für die Injektion schädlichen Beimengungen wie Sirup zu versetzen. Falls Patienten ihre Methadontrinklösung unsachgemäss spritzen, sollen sie nicht noch zusätzlich iatrogen geschädigt werden [GCPP].
- ☞ Grundsätzlich spricht ausser den höheren Kosten nichts gegen eine Verabreichung von Methadon in Festform [GCPP].
- ☞ Werden die zur oralen Einnahme verschriebenen Opioidagonisten ständig intravenös appliziert, ist zu überlegen, ob ein Injektionsprogramm besser geeignet ist [GCPP].

4.5.2. Mitgaben für Reisen

Grundlagen

Mitgaben der Opioidagonisten (gesetzlich: «international kontrollierte Substanz») für Reisen bis zu einem Monat (oder bei Ortsabwesenheit wegen anderen 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 ihrer Opioidmedikamente und für andere als psychotrope Substanzen klassifizierte Medikamente keine Ausfuhrbewilligung. Es ist zu empfehlen, Opioidagonisten 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 Opioidagonisten 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 Medikamente verschreiben zu lassen.

Empfehlungen

- Bei instabilen oder beschränkt vertragsfähigen Patienten ist es empfehlenswert, die Abgabe der Opioidagonisten über einen Hausarzt oder Apotheker im geplanten Aufenthaltsort zu organisieren [GCPP].
- 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 der Medikamente und der vorgesehenen Menge erlauben. Letztlich liegt aber die Verantwortung dafür, dass die notwendigen Bewilligungen eingeholt werden bei den Patienten [GCPP].
- Bei Reisen in ein mit einem Schengen-Abkommen assoziiertes Land haben die Patienten ein Anrecht auf die Ausstellung einer konformen Bescheinigung gemäss Anhang 2 der Betäubungsmittelkontroll-Verordnung [GCPP].
- 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 [GCPP].

Referenzen

1. SR 812.121.1 Betäubungsmittelkontrollverordnung, 6. Abschnitt: Kranke Reisen, Art. 41–43 & Anhang 1 (Schengen-Assoziierungsabkommen)
2. Website von Swissmedic zu Auslandsreisen (mit Bescheinigungsvorlage gemäss Anhang 2 der Betäubungsmittelkontrollverordnung): <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/narcotics/kranke-reisende.html>

Nützliche Websiten

- <https://www.incb.org/incb/en/travellers/index.html>
- <https://indro-online.de/substitution-und-auslandsreisen/>

4.5.3. Zur Abgabe berechnigte Institutionen

Grundlagen

Die Abgaben der Opioidagonisten können entweder in der Arztpraxis (falls zur Selbstdispensation berechnigt), einer Apotheke, einem OAT-Zentrum (s. Kap. 2.4. Landesrechtliche Rahmenbedingungen der OAT) oder in Delegation in 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 [GCPP].
- Es ist empfehlenswert abzuklären, ob die Apotheke die notwendige Vertraulichkeit bei der Abgabe gewährleisten kann (Einnahme der Medikation nicht vor den Augen übriger Kundschaft) [GCPP].
- Im Verlauf der OAT ist ein regelmässiger Austausch zwischen Arzt und Apotheker wünschenswert [GCPP].

4.6. Behandlung unerwünschter Wirkungen

In der OAT muss auf kurz- und langfristig auftretende unerwünschte Wirkungen geachtet werden, die zum Teil vom verwendeten Agonisten abhängen. Ein Schwerpunkt liegt im Bereich der längerfristigen hormonellen Veränderungen, die langsam auftreten, nicht selten tabuisiert sind und somit gezielt gesucht und erfragt werden müssen.

4.6.1. Intoxikation

Grundlagen

Sorgfältiges Aufdosieren von Methadon oder von retardiertem oralem 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 OAT-Programmen in Zusammenhang mit Toleranzverlust auf [2]. Sind Opioide an einer schweren Intoxikation beteiligt, kommt es in der Regel zu einem Lungenödem, bei dem aufgrund der atemdepressorischen Wirkung der Opioide die Bedarfshyperventilation fehlen kann.

Naloxon wirkt i.m., intranasal 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 Opioide. 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 Opioide, 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.

Bei Patienten mit wiederholten Risikosituationen der Opioidüberdosierung kann eine Naloxonapplikation intranasal durch den Patienten selbst oder durch Peers lebensrettend sein [3,4].

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 Opioidagonisten 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.
3. Green TC, Ray M, Bowman SE, McKenzie M, Rich JD. Two cases of intranasal naloxone self-administration in opioid overdose. *Subst Abus.* 2014;35(2):129-32.

4.6.2. QTc-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen

Grundlagen

Methadon - alleine oder häufiger in Kombination mit anderen Risikofaktoren - kann das QTc-Intervall verlängern und zu lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen vom Typ Torsade de Pointes (TdP) führen [1-10]. 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 [11,12]. Zusätzlich scheint auch die bei Personen in OAT häufige chronische Hepatitis C-Infektion einen Einfluss auf die QTc-Zeit zu haben [13].

Bei Diacetylmorphin, 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 (reines R-Enantiomer), Diacetylmorphin, Buprenorphin oder retardiertem oralen Morphin diese Nebenwirkung vermieden werden [14].

Bei einer kardialen Risikosituation unter Methadon ist eine Umstellung auf einen anderen Opioidagonisten nicht immer möglich und es stellt sich dann die Frage, die Methadonbehandlung einzustellen oder weiterzuführen. Bei Personen mit Opioidabhängigkeit, die sich nicht in Behandlung befinden, kann das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko jedoch höher sein als das relativ geringere kardiale Risiko durch Methadon [6,15].

Empfehlungen

- ☞ Vor Beginn einer Methadonbehandlung sollen alle Patienten nach kardialen Risikofaktoren (s. Tabelle) befragt werden und die Begleitmedikation respektive der Beikonsum soll auf QTc verlängernde Substanzen geprüft werden [GCPP].
- ☞ Ein EKG ist indiziert bei [GCPP]:
 - Einnahme von QTc verlängernden Substanzen, unabhängig von der Methadondosis.
 - Methadondosen über 120 mg und positiver 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 [GCPP].
- ☞ 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 Methadontherapie auf einen anderen Opioidagonisten dringend angezeigt [C].

- ➡ Buprenorphin, Morphin, Diacetylmorphin oder Levomethadon kommen als Alternativen zu Methadon in Frage [B].
- ➡ Kann keine Umstellung auf einen anderen Opioidagonisten vorgenommen werden, muss diskutiert werden, ob die Methadontherapie bei vorhandenen Risiken eingestellt oder fortgesetzt werden soll. Die Mortalitäts- resp. Morbiditätsrisiken ohne OAT können das relativ kleinere kardiale Risiko durch Methadon übersteigen [GCPP].
- ➡ Eine jährliche Neubeurteilung der Risikosituation bezüglich QTc-Verlängerung wird empfohlen [GCPP].

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, 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. Ancheren 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.
8. 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. Fanoe 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. Chowdhury M, Wong J, Cheng A, Khilkin M, Palma E. Methadone Therapy in Underserved Urban Community: QTc Prolongation and Life-Threatening Ventricular Arrhythmias. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(3):127-33.
11. 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.
12. Brunner N, Falcato L, Bruggmann P. Methadon induzierte QTc-Verlängerung: Ein dosis- und geschlechtsabhängiger Effekt. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2008;10(2):94.
13. Backmund M, Arnold C, Bucher H. Hepatitis C Virus influences QT-time in Opioid Addicts. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2011;13(4):182-3.
14. 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.
15. 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:

- <https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>
- <http://www.praxis-suchtmedizin.ch>

4.6.3. 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 bei Schmerzbehandlung mit Opioiden zeigen, dass die zusätzliche Behandlung mit oral verabreichten peripheren MOR-Antagonisten (z.B. Naloxegol) eine normale Darmpassage ermöglicht, ohne dass die schmerzstillende Wirkung beeinträchtigt wird [1,2], doch können diese Daten nicht ohne Weiteres auf die OAT übertragen werden.

Empfehlungen

- Bei Obstipation sind vorerst Ernährungsberatung (faserreiche Nahrung, genügende Flüssigkeitszufuhr) und Ratschläge zur allgemeinen Lebensführung (z.B. ausreichende Bewegung) angezeigt [GCPP].
- Vielen Patienten muss allerdings dauernd ein mildes Laxativum oder die Kombination eines Kontaktlaxativums mit einem osmotischen Laxativum (unter den Zuckeralkoholen vorzugsweise Polyethylenglykol) verordnet werden [GCPP].
- Bei gleichzeitiger schwerer Leberinsuffizienz ist Lactulose das Mittel der Wahl [C].

Referenzen

1. Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, Emmanuel A, Laroche F, Meissner W, Morlion B. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. *Pain Medicine*. 2017;18(10):1837–1863.
2. Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2018; gutjnl-2018-316001.

4.6.4. Übelkeit und Erbrechen

Grundlagen

Übelkeit und Erbrechen in der OAT 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 eine vorbestehende Übelkeit, indem sie die Magendarmpassage verlangsamen können aber auch per se eine durch Obstipation bedingte Übelkeit hervorrufen. Die Symptomatik wird durch Konsum von verschiedenen weiteren Substanzen aggraviert (Alkohol, Tabak, Kaffee).

Bei Erbrechen nach peroraler Opioidagonisteneinnahme ist es schwierig abzuschätzen, wie viel vom eingenommenen Agonisten erbrochen wurde. Flüssiges Methadon ruft deutlich mehr Übelkeit hervor als in Tabletten/Kapselform eingenommene Opioidagonisten.

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 [GCPP].
- Symptomatisch kann allenfalls Meclozin (z.B. Itinerol® B6), Metoclopramid (Paspertin®) oder ein Protonenpumpenhemmer eingesetzt werden [GCPP].
- Ein Wechsel auf einen anderen Opioidagonisten oder bei flüssigem Methadon auf eine andere Galenik kann erwogen werden [GCPP].
- Tritt das Erbrechen bis 15 Minuten nach Einnahme 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 [GCPP].

Referenzen

1. Coluzzi F, Rocco A, Mandatori I, Mattia C. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced nausea and vomiting: mechanisms and strategies for their limitation. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(37):6043-52.
2. Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug and alcohol dependence*. 2017;181:132-9.

4.6.5. Exzessives Schwitzen

Grundlagen

Patienten in OAT klagen häufig über exzessives Schwitzen unter Opioiden und vor allem unter Methadon (bis zu 45%) [1, 2]. Dies kann vor allem in der warmen Jahreszeit sehr behindernd sein.

Der Mechanismus des übermässigen Schwitzens unter Opioiden ist unklar. Muskarin ist ein starkes Diaphoretikum, entsprechend fördern Anticholinergika übersteigertes Schwitzen, ob zentral oder peripher an den exokrinen Drüsen ist nicht geklärt [3]. Opiode stimulieren zudem die Mastzell-De-granulation und diese könnte die Ursache für die überschüssige Diaphorese sein. Trotz ihrer Häufigkeit gibt es nur zwei ältere Case Reports zur Behandlung dieser Nebenwirkung. Im ersten Report erwies sich das Anticholinergikum Biperiden [3], im zweiten das Antihistaminikum Desloratadin (Medikament mit geringer Beeinflussung des QTc-Intervalls) als nützlich [4].

Als effektive pharmakologische Alternative wird Oxybutynin beschrieben [5, 6].

Der Konsum weiterer Substanzen, insbesondere Alkohol und Kaffee, kann zudem das Schwitzen verstärken.

Schwitzen ist unter anderen Opioidagonisten als Methadon, z.B. Morphin, deutlich weniger ausgeprägt [7].

Empfehlungen

- Die erste Massnahme bei übermässigem Schwitzen unter Opioidagonisten ist, den Konsum weiterer schweisstreibender Substanzen einzuschränken [GCPP].
- 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) Desloratadin (Aerius®) 5mg/Tag [C].
- Bei ungenügendem Erfolg oder bei Kontraindikation für die genannten Massnahmen kann der Opioidagonist gewechselt werden [GCPP].

Referenzen

1. Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug and alcohol dependence*. 2017;181:132-9.
2. Winstock AR, Lea T, Sheridan J. Patients' help-seeking behaviours for health problems associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug and alcohol review*. 2008;27(4):393-7.
3. Caffisch C, Figner B, Eich D. Biperiden for excessive sweating from methadone. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(2):386-7.
4. Al-Adwani A, Basu N. Methadone and excessive sweating. *Addiction (Abingdon, England)*. 2004;99(2):259.
5. Delort S, Marchi E, Correa MA. Oxybutynin as an alternative treatment for hyperhidrosis. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017;92(2):217-20.
6. Hong J, Lee J, Totouom-Tangho H, Dunn NR, Swift RG. Methadone-Induced Hyperhidrosis Treated With Oxybutynin. *Journal of addiction medicine*. 2017;11(3):237-8.
7. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, Babic-Hohnjec L, Vollmert C, Höpner D, Gholami N, Verthein U, Haasen C, Reimer J, Ruckes C. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2014;47(4):275-81.

4.6.6. 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 wiederum die Produktion von Gn-RH 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 im Rahmen des vorbestehenden Konsums illegaler Opioide und somit vor Einleitung der OAT beeinträchtigt ist.

Referenzen

1. Ali K, Raphael J, Khan S, Labib M, Duarte R. The effects of opioids on the endocrine system: an overview. Postgradmedj. 2016;92(1093):134299.
2. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. Clin J Pain. 2009;25:170-5.

4.6.6.1. Libido

Grundlagen

Eine Abnahme der Libido lässt sich unter dem Einfluss von Opioiden häufig beobachten und hat oft mehrere Ursachen (opioidbedingt, Polykonsum psychotroper Substanzen einschliesslich Tabak und Alkohol, somatische Probleme, Schmerzen, Depressionen, Übergewicht, psychotrope Arzneimittel usw.).

Erektionsstörungen bei Männern, die illegale Opioide konsumieren, sind häufig (> 50 %).

Während einer OAT (Methadon, Buprenorphin, Morphin, Diacetylmorphin) können Hypogonadismus und niedrige Testosteron-, LH- und Östradiolwerte hinzukommen [1].

Bei Männern wird teilweise bereits mit Testosteronsubstitution behandelt (Gel, Pflaster), wobei diese Vorgehensweise noch nicht ausreichend untersucht ist. Bedenken gegenüber dieser Behandlung sind mögliche Nebenwirkungen (verstärkter Hypogonadismus, Hodenkrebs).

Eine neuere Studie über Frauen in OAT ergab, dass mehr als die Hälfte der seit mindestens drei Monate in OAT befindlichen Probandinnen unter sexuellen Funktionsstörungen litt, unabhängig vom verwendeten Opioidagonisten (Buprenorphin und Methadon). Es fehlen weitere Studien, die mögliche hormonelle Behandlungsoptionen (Testosteron? Östrogen?) untersuchen.

Empfehlungen

- ➡ Es ist ratsam, vor Beginn einer OAT und anlässlich von Verlaufskontrollen eine sexuelle Anamnese vorzunehmen [GCPP].
- ➡ Im Fall einer Abnahme der Libido ist eine nicht hormonale Ursache auszuschliessen bzw. angemessen zu behandeln (Schmerzen, Depressive Störungen, Gewichtsabnahme, geringerer Alkoholkonsum) [C].
- ➡ Eine Testosteronbehandlung bei Männern (und Frauen?) 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.
2. Zamboni L, Franceschini A, Portoghese I, Morbioli L, Lugoboni F. Sexual Functioning and Opioid Maintenance Treatment in Women. Results From a Large Multicentre Study. Front Behav Neurosci. 2019;13:97

4.6.6.2. 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, Opioide, HIV-Medikamente, Antiepileptika), chronischer Tabak- und Alkoholkonsum, Bewegungsmangel.

Studien mit kleinen Fallzahlen deuten auf eine Verminderung der Knochendichte vor allem bei Männern in OAT 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-Frakturrisiko 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.svggo.ch).

Die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft gegen die Osteoporose beinhalten derzeit keine Empfehlungen für Personen in Langzeit-Opioidebehandlung (wegen Schmerzen oder Opioideabhängigkeit).

Empfehlungen

- Patienten in langfristiger OAT sollten über Osteoporoserisiken aufgeklärt werden. An den verschiedenen, möglicherweise veränderbaren Risikofaktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum sowie Bewegungsmangel sollte in der Behandlung angesetzt werden [GCPP].
- Bei ausgeprägtem Risikoverdacht gehört in die Abklärung neben Anamnese, klinischer Untersuchung und konventionellem Röntgen die Beurteilung des Frakturrisikos mittels genauer Sturz-anamnese und Bestimmung des FRAX-Scores [GCPP].
- Mittels dieser Untersuchungen soll die Indikation zur Durchführung einer Densitometrie mittels Dexa gestellt werden (Pflichtleistung der Krankenkasse) [GCPP].
- 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 Bisphosphonaten oder anderen Therapien bei Patienten in OAT fehlen [GCPP].

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/>

4.6.6.3. Anhedonie

Grundlagen

Bei der Störung der Hypophysen-Gonaden-Achse durch Opioide sind grundsätzlich alle hypothalamischen Releasinghormone und die sonstigen hypophysären Hormone betroffen. 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 sie in der Regel als Depression diagnostiziert und entsprechend mit Antidepressiva behandelt, zum Teil auch über Jahre ohne messbare Erfolge [1]. Anhedonie ist mittlerweile als wichtiges Forschungsfeld anerkannt und scheint klar mit Substanzgebrauchsstörungen assoziiert zu sein. Zusätzliche komorbide depressive Störungen aggravierern die Ausprägung [2].

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 [GCPP].

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.
2. Destoop M, Morrens M, Coppens V, Dom G. Addiction, Anhedonia, and Comorbid Mood Disorder. A Narrative Review. *Front Psychiatry*. 2019;10:311

4.6.6.4. Prolaktin

Grundlagen

Opioide 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 Erkrankungen (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 [GCPP].
- Als Untersuchung erster Wahl gilt die Messung des Prolaktinspiegels [GCPP].
- Bei nachgewiesener, symptomatischer Hyperprolaktinämie ist eine Spezialistenmeinung einzuholen; die Eignung einer Therapie mit Bromocriptin bei Patienten in OAT ist nicht nachgewiesen [GCPP].
- Im Fall der Gynäkomastie bei männlichen Patienten in OAT sind zahlreiche Differentialdiagnosen denkbar [GCPP].

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.

4.7. Zusätzlicher Konsum von Opioiden und weiterer Substanzen

Grundlagen

Problematischer Gebrauch verschiedener Substanzen in unterschiedlichen Kombinationen und Anwendungsformen ist häufig, wobei intravenöser und inhalativer (Rauchen) Konsum besondere Risiken bergen. Neben illegalen, oder nicht verschriebenen Opioiden sind insbesondere Tabak, Alkohol, Kokain, Cannabis und Benzodiazepine (BZD) verbreitet, seltener sogenannte Designer-/Partydrogen und nicht verordnete Arzneimittel wie Phenethylamine, Methylphenidat und Ketamin, synthetische Opiode, synthetische Cannabinoide, synthetische Cathinone und GHB [1-4]. Bei einigen Patienten wird der Gebrauch nicht ärztlich verordneter Neuroleptika, Antidepressiva, Muskelrelaxantien u.a. beobachtet. Akute Vergiftungen und Todesfälle stehen gehäuft im Zusammenhang von Mischintoxikationen durch Alkohol, Opiode und BZD [4-6].

Problematischer Gebrauch oder Abhängigkeit von weiteren Substanzen stellen keine Kontraindikation für Beginn oder Weiterführung einer OAT dar, sind jedoch für Alkohol, Kokain und BZD als negative Prädiktoren des Behandlungsverlaufs bekannt [7-9]. Empfohlen wird ein initiales Screening auf weitere Substanzstörungen, um diese unter umfassender, individueller Nutzen-Risiken-Abwägung in die Behandlung einbeziehen zu können. Eine offene, nicht wertende Diskussion ist wichtig, um eine klare Kommunikation zu gewährleisten und die therapeutische Allianz aufrechtzuerhalten. Die Zuverlässigkeit von Eigenangaben ist bei Vorhandensein eines entsprechenden Vertrauensverhältnisses im klinischen Alltag meist ausreichend, wobei die Timeline-Follow-Back-Methode validiert ist [10]. Zusätzlicher Konsum insbesondere von Opioiden und/oder von Kokain kann mit weiteren psychischen Störungen zusammenhängen [11-13] und sich nach Erhöhung der OAT-Medikation reduzieren [14].

Es stehen grundsätzlich dieselben Therapieoptionen wie für Substanzstörungen durch Monokonsum zur Verfügung. Psychosoziale Interventionen und deren Kombination bieten sich substanzunabhängig an, wobei aufgrund methodischer Schwierigkeiten weiterhin wenig gesicherte Evidenz für die generelle und komparative Effektivität von Kurzintervention, Motivational Interviewing, kognitiv-behavioralen Verfahren, Contingency Management und Community Reinforcement besteht [6, 15-17]. Bei pharmakologischen Optionen für eine Substitution (Replacement), für Anti-craving, Entzug und Rückfallprophylaxe sind mögliche Interaktionen mit dem gewählten Opioidagonisten und der übrigen Medikation zu berücksichtigen. Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind z.B. Transkranielle Magnetstimulation [18], Neurofeedback [19] und Akupunktur [20].

Zur effektiven Behandlung multipler komorbider Substanzstörungen sind kreative Kombinationen psychosozialer, pharmakologischer und evtl. komplementärer Interventionen mit der Schwere angemessener Behandlungsintensität unter Berücksichtigung des individuellen bio-psycho-sozialen Profils erforderlich [11].

Empfehlungen

- Unter Berücksichtigung der pharmakologischen Sicherheit bildet zusätzlicher Konsum psychotroper Substanzen zu Opioiden keine Kontraindikation zur Aufnahme oder Weiterführung einer OAT [GCPP].
- Zusätzlicher Substanzkonsum soll vor und während der OAT erfragt und thematisiert werden. Er kann im Sinne eines möglichen Selbstmedikationsversuchs Hinweis auf weitere psychische Störungen sein die adäquat behandelt werden sollten [GCPP].
- Der Patient soll über die medizinischen Aspekte und Risiken seines Substanzgebrauchs (einschliesslich Tabak und Alkohol) und der Behandlungsmöglichkeiten umfassend aufgeklärt werden [GCPP].
- Insbesondere bei zusätzlichem Opioid- und Kokainkonsum ist zu prüfen, ob die Dosierung der OAT-Medikation adäquat hoch ist [A].
- Als Behandlungsoptionen stehen, unter Berücksichtigung pharmakologischer Interaktionen, dieselben Methoden zur Verfügung, wie sie für die Therapie des Monokonsums der jeweiligen Substanz entwickelt wurden. Die Festlegung der Behandlungsstrategie soll gemeinsam mit dem Patienten (Shared decision making) erfolgen [GCPP].
- Obschon bei der gleichzeitigen Einnahme von sedierenden Substanzen (Opioide, Alkohol, Benzodiazepine) die atemdepressiven Effekte zunehmen, lassen sich aus der Literatur keine Empfehlungen zu einer Reduktion des Opioidagonisten ableiten (z.B. Alkoholpromille abhängige Dosierung) [C].
- Bei regelmässiger Einnahme von Stimulantien und Alkohol sind klinische Kontrollen von Herz- und Leberfunktion ratsam (GCPP).
- Wegen der hohen Prävalenz multipler COPD-Risikofaktoren wird für alle Personen ab 40 Jahre, die neu in OAT eintreten, eine diagnostische Spirometrie empfohlen [C].

Referenzen

1. Degenhardt L, Stockings E, Strang J, Marsden J, Hall WD. Illicit Drug Dependence. In: Patel V, Chisholm D, Dua T, Laxminarayan R, Medina-Mora ME, editors. Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: Disease Control Priorities. 2016;Third Edition(Volume 4).
2. Zawilska JB. An Expanding World of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:110.
3. 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. *International journal of legal medicine*. 2010;124(5):499-503.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *European Drug Report 2019: Trends and developments*. Luxembourg: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2019.
5. Simonsen KW, Edvardsen HM, Thelander G, Ojanpera I, Thordardottir S, Andersen LV, Kriikku P, Vindenes V, Christoffersen D, Delaveris GJ, Frost J. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2012. *Forensic science international*. 2015;248:172-80.
6. Luty J. Drug and alcohol addiction: Do psychosocial treatments work? *Advances in Psychiatric Treatment*. 2015;21(2):132-43.
7. Soyka M. Alcohol use disorders in opioid maintenance therapy: prevalence, clinical correlates and treatment. *European addiction research*. 2015;21(2):78-87.
8. Roux P, Lions C, Vilotitch A, Michel, Mora M, Maradan G, Marcellin F, Spire B, Morel, Carrieri PM, Carrieri PM, Morel, Michel, Mora M, Roux P, Aubertin, Robinet S, Daulouède JP, Desenclos JC, Cohen J, Herszkowicz A, Paul C, Porteret I, Sainte Marie T, Bachellier J, Beauverie P, Couteron JP, Marty-Double C, Vray M, Baker R, Catania H, Gossop M, Haemmig R, Torrens M, Wodak A, Michel, Mora M, Roux P, Maradan G, Biemar J, Huguet S, Kurkdji P, Taieb C, Cohen J, Giovannini C, Kissikian MP, Desenclos JC, Job-Spira N, Dore V, Paul C, Porteret I, Richard N, Herszkowicz A, Prisse N, Olivet F, Arditti J, Achard, Aizpurua, Aubertin, Azalbert, Balteaubijeu, Bartolo, Berger, Bibette, Biderman, Blochlaïne, Cadart, Casenave, Castera, Causse, Corlieu, Delile, Demasse, Depieds, Dewost, osson, Duffez, Faust, Gassmann, Guena, Guillet, Gutenkust, Herouin, Herran, Heitz, Kerloc'h, Khouri, Lang, Lasalarie, Lavignasse, Magnin, Maire, Margelis, Marre, Mauraycaplanne, Michel, Morel, Nemayech, Noss, Pages, Paillou, Partouche, Petit, Pouclet, Raulin, Regard, Reiller, Roch, Rouille, Sananes, Sangare, Truffy, Vergez, Vincent, Wajsbrot. Correlates of cocaine use during methadone treatment: Implications for screening and clinical management (ANRS Methaville study). *Harm Reduction Journal*. 2016;13(1).
9. Franklyn AM, Eibl JK, Gauthier G, Pellegrini D, Lightfoot NK, Marsh DC. The impact of benzodiazepine use in patients enrolled in opioid agonist therapy in Northern and rural Ontario. *Harm Reduction Journal*. 2017;14(1).

10. Hjorthoj CR, Hjorthoj AR, Nordentoft M. Validity of Timeline Follow-Back for self-reported use of cannabis and other illicit substances--systematic review and meta-analysis. *Addictive behaviors*. 2012;37(3):225-33.
11. Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB. Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. *Addictive behaviors*. 2012;37(1):11-24.
12. Dürsteler-MacFarland KM, Prica M, Vogel M. Psychotherapeutische Herausforderungen in der Behandlung von Substanzstörungen: alte und neue Erkenntnisse unter Berücksichtigung psychischer Komorbidität. *Abhängigkeiten*. 2013;13(1):60-84.
13. Moggi F. Ist eine wirksame psychosoziale Behandlung von Patienten mit Suchterkrankungen und komorbiden psychischen Störungen eine unmögliche Aufgabe? *Suchttherapie*. 2014;2014(15):9-15.
14. Bell J. Pharmacological maintenance treatments of opiate addiction. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;77(2):253-63.
15. Klimas J, Field CA, Cullen W, O'Gorman CS, Glynn LG, Keenan E, Saunders J, Bury G, Dunne C. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users: Cochrane Review. *Systematic reviews*. 2013;2:3.
16. Minozzi S, Saulle R, De Crescenzo F, Amato L. Psychosocial interventions for psychostimulant misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
17. Saitz R, Palfai TP, Cheng DM, Alford DP, Bernstein JA, Lloyd-Travaglini CA, Meli SM, Chaisson CE, Samet JH. Screening and brief intervention for drug use in primary care: the ASPIRE randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(5):502-13.
18. Soyka M, Mutschler J. Treatment-refractory substance use disorder: Focus on alcohol, opioids, and cocaine. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2016;70:148-61.
19. Marzbani H, Marateb HR, Mansourian M. Neurofeedback: A Comprehensive Review on System Design, Methodology and Clinical Applications. *Basic and clinical neuroscience*. 2016;7(2):143-58.
20. Chen Z, Wang Y, Wang R, Xie J, Ren Y. Efficacy of Acupuncture for Treating Opioid Use Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2018;3724708.

4.7.1. Opioide

OAT in genügender Dosierung reduziert effektiv den Konsum illegaler Opioide, jedoch ist der Anteil opioidfreier Patienten gering [1]. Diazetylmorphin ist effektiver als Methadon [2], Methadon effektiver als nicht-pharmakologische Verfahren [3]. Höher dosiertes Methadon ist effektiver als niedriger dosiertes [4], wobei im klinischen Alltag die Spannweite der individuell wirksamen Dosis sehr gross ist. Buprenorphin und Methadon haben in adäquaten Dosen vergleichbare Effektivität [5]. Retardiertes orales Morphin (SROM) reduziert den Opioidkonsum gleich wie Methadon, hat jedoch eine potentiell stärkere Anti-craving-Wirkung und weniger kardiale Nebenwirkungen [6].

Referenzen

1. Soyka M, Strehle J, Rehm J, Bühringer G, Wittchen HU. Six-Year Outcome of Opioid Maintenance Treatment in Heroin-Dependent Patients: Results from a Naturalistic Study in a Nationally Representative Sample. *European addiction research*. 2017;97-105.
2. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(12):Cd003410.
3. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(3).
4. Faggiano F, Vigna TF, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Faggiano F, Vigna Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence *The Cochrane Database of Systematic Reviews* : Reviews 2003 Issue 3 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI : 10.1002/14651858.CD0022. 2003.
5. 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.
6. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Socias ME, Fairbairn N, Wood E. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. *BMJ open*. 2019;9(4):025799.

4.7.2. Alkohol

Problematischer oder abhängiger Alkoholkonsum (AUD) sind weit verbreitet, mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden und auch speziell wegen der Interaktion mit Opioiden und der Lebertoxizität von grosser Bedeutung in OAT [1-3]. Der Alkoholkonsum hat bei Patienten in OAT in der Schweiz im Verlauf der letzten 15 Jahre tendentiell zugenommen, OAT selbst scheint keinen direkten Effekt auf die Ausprägung eines allfälligen Alkoholkonsums zu haben [3,4].

Alkoholentzug ist potenziell tödlich und mit entsprechender Vorsicht zu handhaben, das Risiko kann mittels standardisierten Skalen abgeschätzt werden, die pharmakologische Standardbehandlung erfolgt mit Benzodiazepinen [5].

Zur pharmakologischen Behandlung von AUD sind Disulfiram, Acamprosat, Naltrexon und Nalmefen zugelassen, letztere beide bei Patienten, die Opioid-Agonisten einnehmen, jedoch kontraindiziert. Disulfiram zur Behandlung von Personen mit Alkoholgebrauchsstörungen wird in der Literatur kontrovers diskutiert, gibt es doch nur einen begrenzten Nachweis für die Wirksamkeit in nicht überwachten Settings. Es gibt Hinweise, dass Disulfiram einen allfälligen gleichzeitigen Kokaingebrauch verringert. Die Anwendung von Disulfiram ist umstritten wegen des Sicherheitsprofils, aus Adhärenz-Gründen und vor allem der aversiven Art des Behandlungsansatzes selbst [6].

Acamprosat ist wirksam zur Reduktion des Alkoholcravings, des Alkoholkonsums und zur Rückfallprophylaxe [6,7], es gibt jedoch keine diesbezüglichen Studien mit Personen in OAT.

Baclofen, bisher nur in Frankreich zugelassen, zeigte gemischte Ergebnisse, wobei Einflüsse psychischer Komorbiditäten vermutet werden [6-9].

Cannabidiol (CBD) wurde jüngst in einer Review als alternative Medikation zur wirksamen Reduktion von Alkoholkonsum beschrieben [10].

Angesichts des häufigen gemeinsamen Auftretens und vielfältiger Interaktionen [11,12] erscheint die Integration auf die Reduktion des Alkoholkonsums zielender psychosozialer und pharmakologischer Interventionen in der OAT folgerichtig und notwendig, ist jedoch bisher nicht evidenzbasiert [12].

Referenzen

1. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *Jama*. 2018;320(8):815-24.
2. Herdener M, Dursteler KM, Seifritz E, Nordt C. Changes in substance use in patients receiving opioid substitution therapy and resulting clinical challenges: a 17-year treatment case register analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):302-9.
3. Falcató LM, Dampz M, Bruggmann P. Alcohol in opioid maintenance treatment - Between therapeutic risk, individual wellbeing, and public health. *Sucht*. 2013;59(1):7-16.
4. Srivastava A, Kahan M, Ross S. The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption: a systematic review. *Journal of substance abuse treatment*. 2008;34(2):215-23.
5. Klein JW. Pharmacotherapy for Substance Use Disorders. *The Medical Clinics of North America*. 2016;100(4):891-910.
6. Soyka M, Mutschler J. Treatment-refractory substance use disorder: Focus on alcohol, opioids, and cocaine. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2016;70:148-61.
7. Mason BJ, Leher P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2012;36(3):497-508.
8. Agabio R, Leggio L. Baclofen in the Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder and Other Mental Health Disorders. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:464.
9. Minozzi S, Saulle R, Rösner S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(11).
10. De Ternay J, Naassila M, Nourredine M, Louvet A, Bailly F, Sescousse G, et al. Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:627.
11. Singh AK. Alcohol Interaction with Cocaine, Methamphetamine, Opioids, Nicotine, Cannabis, and gamma-Hydroxybutyric Acid. *Biomedicines*. 2019;7(1).
12. Klimas J, Field CA, Cullen W, O’Gorman CS, Glynn LG, Keenan E, et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users: Cochrane Review. *Systematic reviews*. 2013;2:3.

4.7.3. Tabak

Über 80% der Personen in OAT sind aktive Raucher [1]. Opioidabhängigkeit ist bei Rauchern mit einer erhöhten Prävalenz und Schwere der Nikotinabhängigkeit verbunden [2]. Es bestehen Interaktionseffekte in der Wirkung von Opioiden und Nikotin [3,4] und eine Assoziation zwischen Tabak-, Kokain- und weiterem Substanzkonsum [5, 6]. Trotz gegenüber der Normalbevölkerung mehr als 3-fach höherer Prävalenz ist Nikotinabhängigkeit in OAT unterbehandelt [7,8].

Rauchen ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für verschiedene kardiovaskuläre, Krebs- und respiratorische Erkrankungen [9] und wesentlicher Prädiktor der körperlichen Gesundheit von Personen in OAT [10]. In der Schweiz fand sich chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) bei über einem Viertel der OAT-Patienten [11].

Interventionen zur Rauchentwöhnung im OAT-Setting sind durchführbar und effektiv v. a. hinsichtlich Reduktion des Tabakkonsums, jedoch mit tiefen längerfristigen Abstinenzraten [12-14].

Kurzintervention ist effektiv [15], der Nutzen von Motivational Interviewing nicht belegt [15, 16].

E-Zigaretten sind effektiver als Nikotin-Ersatz-Behandlungen [17,18]. Persönliche oder telefonische behaviorale Unterstützung erhöht die Erfolgschancen [18,19]. Behandlung mit Vareniclin erhöht die Chancen für Langzeitabstinenz stärker als mit Bupropion oder Nikotin-Ersatz [20]. Gesundheitsrisiken des Rauchens sind niedriger bei niedrigerem Teergehalt [21].

Referenzen

1. Guydish J, Passalacqua E, Pagano A, Martinez C, Le T, Chun J, Tajima B, Docto L, Garina D, Delucchi K. An international systematic review of smoking prevalence in addiction treatment. *Addiction* (Abingdon, England). 2016;111(2):220-30.
2. Parker MA, Streck JM, Sigmon SC. Associations between opioid and nicotine dependence in nationally representative samples of United States adult daily smokers. *Drug and alcohol dependence*. 2018;186:167-70.
3. Elkader AK, Brands B, Selby P, Sproule BA. Methadone-nicotine interactions in methadone maintenance treatment patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29(3):231-8.
4. Norman H, D'Souza MS. Endogenous opioid system: a promising target for future smoking cessation medications. *Psychopharmacology*. 2017;234(9-10):1371-94.
5. Harrell PT, Montoya ID, Preston KL, Juliano LM, Gorelick DA. Cigarette smoking and short-term addiction treatment outcome. *Drug and alcohol dependence*. 2011;115(3):161-6.
6. Goodwin RD, Sheffer CE, Chartrand H, Bhaskaran J, Hart CL, Sareen J, Bolton J. Drug use, abuse, and dependence and the persistence of nicotine dependence. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2014;16(12):1606-12.
7. Nahvi S, Blackstock O, Sohler NL, Thompson D, Cunningham CO. Smoking cessation treatment among office-based buprenorphine treatment patients. *Journal of substance abuse treatment*. 2014;47(2):175-9.
8. Richter KP, Hunt JJ, Cupertino AP, Garrett S, Friedmann PD. Understanding the drug treatment community's ambivalence towards tobacco use and treatment. *International Journal of Drug Policy*. 2012;23(3):220-8.
9. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>.
10. Palis H, Marchand K, Karamouzian M, MacDonald S, Harrison S, Guh D, Lock K, Brissette S, Anis AH, Krausz M, Marsh DC, Schechter MT, Oviedo-Joekes E. The association between nicotine dependence and physical health among people receiving injectable diacetylmorphine or hydromorphone for the treatment of chronic opioid use disorder. *Addictive behaviors reports*. 2018;7:82-9.
11. Grischott T, Falcato L, Senn O, Puhan MA, Bruggmann P. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among opioid-dependent patients in agonist treatment. A diagnostic study. *Addiction*. 2019;114(5):868-876.
12. Cooperman NA, Lu SE, Richter KP, Bernstein SL, Williams JM. Pilot Study of a Tailored Smoking Cessation Intervention for Individuals in Treatment for Opioid Dependence. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2018;20(9):1152-6.
13. Stein MD, Anderson BJ, Niaura R. Smoking cessation patterns in methadone-maintained smokers. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2007;9(3):421-8.

14. Okoli CT, Khara M, Procyshyn RM, Johnson JL, Barr AM, Greaves L. Smoking cessation interventions among individuals in methadone maintenance: a brief review. *Journal of substance abuse treatment*. 2010;38(2):191-9.
15. DiClemente CC, Corno CM, Graydon MM, Wiprovnick AE, Knoblach DJ. Motivational interviewing, enhancement, and brief interventions over the last decade: A review of reviews of efficacy and effectiveness. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*. 2017;31(8):862-87.
16. Lindson N, Thompson TP, Ferrey A, Lambert JD, Aveyard P. Motivational interviewing for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;7:Cd006936.
17. Cox S, Dawkins L, Doshi J, Cameron J. Effects of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy on short-term smoking abstinence when delivered at a community pharmacy. *Addictive behaviors reports*. 2019;10:100202.
18. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(7):629-37.
19. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, Wheat H, Fanshawe TR. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;6:Cd009670.
20. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(5).
21. Lee PN. Tar level of cigarettes smoked and risk of smoking-related diseases. *Inhalation Toxicology*. 2018;30(1):5-18.

4.7.4. Kokain

Kokaingebrauch in OAT ist häufig und steht mit dem Beigebrauch von Heroin in positiver Assoziation [1].

Regelmässiger Kokainkonsum kann zu geringerer Plasmakonzentration von Methadon führen [2], wobei HIV-Infektion oder deren Behandlung die Wirkung von Kokain auf Methadon abschwächen können [3], die Plasmakonzentration von Buprenorphin wird durch Kokain nicht verändert [3]. Gleichzeitiger Konsum von Kokain und Alkohol führt zu höheren Plasmakonzentrationen von Kokain und zur Entstehung des psychoaktiven Metaboliten Cocaethylen, mit einer im Vergleich zu Kokain 3- bis 5-fach verlängerten Halbwertszeit [4].

Übermässiger Kokaingebrauch kann zu einem weiten Spektrum systemischer, insbesondere kardiovaskulärer Nebenwirkungen führen [5] und neuropsychiatrische Komplikationen auslösen [4, 6].

Psychosoziale Verfahren stellen die First-Line-Behandlung von Störungen durch Kokain dar, wobei sich in der amerikanischen Literatur kombiniertes Contingency Management plus Community Reinforcement als vergleichsweise effektiver zeigte als kognitiv-behaviorale Therapie (CBT), nicht bedingte Belohnung und 12-Schritte-Programme [7]. Wieweit die Effektivität der untersuchten Interventionen und die festgestellten Unterschiede vom soziokulturellen Kontext abhängen, ist unklar. Auf Motivational Interviewing basierende Interventionen können ebenfalls positive Effekte haben [8].

Pharmakologische Interventionen waren bisher generell nicht effektiv, allenfalls mit schwacher Evidenz dafür, dass Psychostimulantien, Bupropion und Topiramate die Häufigkeit abstinenter Phasen erhöhen können und Antipsychotika den Verbleib in Behandlung [9,10]. In einer neueren Review zeigte sich die Gabe von N-acetylcystein (NAC) als pharmakologische Option [11]. Ebenfalls beschrieben sind positive Effekte von Cannabidiol [12,13].

Nützliche Website

- www.praxis-suchtmedizin.ch
- <https://tinyurl.com/yybkfne5>

Referenzen

1. Gastberger S, Baumgartner MR, Soyka M, Quednow BB, Hulka LM, Herdener M, Seifritz E, Mutschler J. Concomitant Heroin and Cocaine Use among Opioid-Dependent Patients during Methadone, Buprenorphine or Morphine Opioid Agonist Therapy. *European addiction research*. 2019;25(4):207-12.
2. McCance-Katz EF, Jatlow P, Rainey PM. Effect of cocaine use on methadone pharmacokinetics in humans. *The American journal on addictions*. 2010;19(1):47-52.
3. Tetrault JM, McCance-Katz EF, Moody DE, Fiellin DA, Lruie BS, AT DI, Fiellin LE. The impact of recent cocaine use on plasma levels of methadone and buprenorphine in patients with and without HIV-infection. *Journal of substance abuse treatment*. 2015;51:70-4.
4. Pereira RB, Andrade PB, Valentao P. A Comprehensive View of the Neurotoxicity Mechanisms of Cocaine and Ethanol. *Neurotoxicity research*. 2015;28(3):253-67.
5. Stankowski RV, Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends in cardiovascular medicine*. 2015;25(6):517-26.
6. Tang Y, Martin NL, Cotes RO. Cocaine-induced psychotic disorders: presentation, mechanism, and management. *Journal of dual diagnosis*. 2014;10(2):98-105.
7. Minozzi S, Saule R, De Crescenzo F, Amato L. Psychosocial interventions for psychostimulant misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(9).
8. Stein MD, Herman DS, Anderson BJ. A motivational intervention trial to reduce cocaine use. *Journal of substance abuse treatment*. 2009;36(1):118-25.
9. Castells X, Cunill R, Pérez-Mañá C, Vidal X, Capellà D. Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(9).
10. Chan B, Kondo K, Freeman M, Ayers C, Montgomery J, Kansagara D. Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder-a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of general internal medicine*. 2019.
11. Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, Spielholz C, Frye R. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2015;55:294-321.
12. Calpe-Lopez C, Garcia-Pardo MP, Aguilar MA. Cannabidiol Treatment Might Promote Resilience to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders: A Review of Possible Mechanisms. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2019;24(14).
13. Fischer B, Kuganesan S, Gallassi A, Malcher-Lopes R, van den Brink W, Wood E. Addressing the stimulant treatment gap: A call to investigate the therapeutic benefits potential of cannabinoids for crack-cocaine use. *The International journal on drug policy*. 2015;26(12):1177-82.

4.7.5. Cannabis

Cannabis ist, nach Alkohol und Tabak, die weltweit am dritthäufigsten benutzte psychoaktive Substanz [1]. Bezüglich den möglichen Auswirkungen des Cannabiskonsums haben sich in einer amerikanischen Bevölkerungsbefragung über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren die Unterschiede zwischen Personen mit bzw. ohne Konsum verringert [2].

Der Gebrauch bei OAT-Patienten ist häufig [3, 4] und erfolgt aus unterschiedlichen Motiven wie Coping mit Stress, Selbstmedikation psychischer Probleme, Verminderung von Opioid-Entzugssymptomen, oder der Suche nach einem Rauscherlebnis [5]. Cannabiskonsum wurde in einer Studie bei Personen in OAT häufiger zusammen mit Angststörungen assoziiert, war jedoch im Allgemeinen nicht mit einem schlechteren Gesundheitszustand verbunden [4].

Das Cannabinoid-System interagiert eng mit dem Opioid-System [6]. Cannabisgebrauch verringert die Plasmakonzentration von Methadon [7].

Cannabisgebrauch ist kein Prädiktor für einen schlechteren Verlauf einer OAT [3, 5, 8, 9]. Hingegen wurde in jüngerer Zeit vermehrt über positive Effekte berichtet und therapeutisches Potential für Cannabinoide in OAT vermutet [10-12].

Psychotherapeutische Verfahren sind im Allgemeinen wirksam zur Reduktion des Cannabisgebrauchs, erreichen jedoch niedrige Abstinenzraten und haben geringe Nachhaltigkeit, vergleichbar mit der Behandlung anderer Substanzstörungen; kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansätze sind der Kurzintervention überlegen [13].

Pharmakologische Verfahren haben experimentellen Status ohne evidenzbasierte Effektivität, jedoch potentielle Nebenwirkungen [14].

Referenzen

1. Brezing CA, Levin FR. The Current State of Pharmacological Treatments for Cannabis Use Disorder and Withdrawal. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2018;43(1):173-94.
2. Frohe T, Beseler CL, Mendoza AM, Cottler LB, Leeman RF. Perceived health, medical, and psychiatric conditions in individual and dual-use of marijuana and nonprescription opioids. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2019;87(10):859-71.
3. Hill KP, Bennett HE, Griffin ML, Connery HS, Fitzmaurice GM, Subramaniam G, Woody GE, Weiss RD. Association of cannabis use with opioid outcomes among opioid-dependent youth. *Drug and alcohol dependence*. 2013;132(1-2):342-5.
4. Shams I, Sanger N, Bhatt M, Rosic T, Luo C, Shahid H, Mouravska N, Tam SL, Hillmer A, Chawar C, D'Elia A, Hudson J, Marsh D, Thabane L, Samaan Z. The association between health conditions and cannabis use in patients with opioid use disorder receiving methadone maintenance treatment. *BJPsych open*. 2019;5(6):e91.
5. Timko C, Cucciare MA. Commentary on Socias et al. (2018): Clinical research perspectives on cannabis use in opioid agonist treatment. *Addiction (Abingdon, England)*. 2018;113(12):2259-60.
6. Scavone JL, Sterling RC, Van Bockstaele EJ. Cannabinoid and opioid interactions: implications for opiate dependence and withdrawal. *Neuroscience*. 2013;248:637-54.
7. Hallinan R, Crettol S, Agho K, Attia J, Besson J, Croquette-Krokar M, Hammig R, Deglon 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. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(11):1113-20.
8. Epstein DH, Preston KL. Does cannabis use predict poor outcome for heroin-dependent patients on maintenance treatment? Past findings and more evidence against. *Addiction (Abingdon, England)*. 2003;98(3):269-79.
9. Zielinski L, Bhatt M, Sanger N, Plater C, Worster A, Varenbut M, Daiter J, Pare G, Marsh DC, Desai D, MacKillop J, Steiner M, McDermid Vaz S, Thabane L, Samaan Z. Association between cannabis use and methadone maintenance treatment outcomes: an investigation into sex differences. *Biology of sex differences*. 2017;8:8.
10. Scavone JL, Sterling RC, Weinstein SP, Van Bockstaele EJ. Impact of cannabis use during stabilization on methadone maintenance treatment. *The American journal on addictions*. 2013;22(4):344-51.
11. Socias ME, Wood E, Lake S, Nolan S, Fairbairn N, Hayashi K, Shulha HP, Liu S, Kerr T, Milloy MJ. High-intensity cannabis use is associated with retention in opioid agonist treatment: a longitudinal analysis. *Addiction (Abingdon, England)*. 2018;113(12):2250-8.

12. Kral AH, Wenger L, Novak SP, Chu D, Corsi KF, Coffa D, Shapiro B, Bluthenthal RN. Is cannabis use associated with less opioid use among people who inject drugs? *Drug and alcohol dependence*. 2015;153:236-41.

13. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(5):Cd005336.

14. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;1:Cd008940.

4.7.6. Designerdrogen

Ein anwachsendes, sich rasch wandelndes Sortiment neuartiger psychoaktiver Substanzen (NPS), mit teilweise erheblichem Abhängigkeitspotential [1,2], die entweder neu kreiert wurden, oder bereits existierende chemische Verbindungen (einschliesslich Medikamente), die auf neuartige Weise eingesetzt werden, ergänzt zunehmend das „traditionelle“ Schwarzmarkt-Angebot psychoaktiver Substanzen [3-8].

NPS-Gebrauch, verbunden mit unterschiedlichen Motiven [9], scheint regional stark zu variieren und abhängig vom sozialen Kontext („Szenen“) gehäuft aufzutreten [10-12].

In den Austrittsberichten einer schottischen, allgemeinen stationären Erwachsenenpsychiatrie eines halben Jahres wurden NPS in einem Fünftel der Fälle genannt; Personen mit NPS Gebrauch waren jünger, häufiger männlichen Geschlechts, mit forensischer Vorgeschichte und häufiger in OAT als nicht-Benutzende [13].

NPS-Gebrauch in OAT ist wenig untersucht, scheint jedoch eher aus praktischen Gründen (Ersetzen anderer Substanzen, einfache Verfügbarkeit) als aus psychopharmakologischen Vorlieben zu erfolgen. Vorerfahrung mit Amphetamin-Gebrauch und Schwere der psychischen Symptombelastung wurden als Prädiktoren identifiziert. Personen die Opiode injizieren, verwenden auch NPS eher in dieser Form, als Personen ohne vorbestehenden i.v.-Konsum [14].

In der Schweiz ist die Prävalenz im Vergleich zu den traditionellen illegalen Substanzen gering [15,16] und erfahrungsgemäss insbesondere regelmässiger oder problematischer NPS-Gebrauch auch unter OAT-Patienten selten. Aktuell ist bei OAT-Patienten eher der Gebrauch nicht verordneter Psychopharmaka zu beobachten. Es ist jedoch nicht auszuschliessen, dass in näherer Zukunft auch hierzu-lande NPS in den Konsummustern von Personen in OAT vermehrt eine Rolle spielen könnten. Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften, ist das Augenmerk dabei wohl insbesondere auf synthetische Opioidagonisten (z.B. Fentanyl-Analoga und -Derivate, U-Drugs) [17-20] und Designer-Benzodiazepine (DBZD) [7] zu richten.

Anhaltender Gebrauch von NPS aus der Gruppe der Psychostimulantien, erhöht das Risiko für Bluthochdruck, Arteriosklerose, Myokardischämie und Schlaganfall [21,22].

Zur Behandlung von übermässigem NPS-Konsum oder -Abhängigkeit wird eine Kontrolle des Konsums (Konsumtagebuch) kombiniert mit Psychotherapie im Rahmen einer strukturierten Betreuung empfohlen [23].

Referenzen

1. Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M, De Luca MA. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:153.

2. Schifano F. Recent Changes in Drug Abuse Scenarios: The New/Novel Psychoactive Substances (NPS) Phenomenon. *Brain sciences*. 2018;8(12).
3. Schifano F, Orsolini L, Papanti D, Corkery J. NPS: Medical Consequences Associated with Their Intake. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2017;32:351-80.
4. Poulie CBM, Jensen AA, Halberstadt AL, Kristensen JL. DARK Classics in Chemical Neuroscience: NBOMes. *ACS chemical neuroscience*. 2019.
5. Schifano F, Napoletano F, Arillotta D, Zangani C, Gilgar L, Guirguis A, Corkery JM, Vento A. The clinical challenges of synthetic cathinones. *British journal of clinical pharmacology*. 2019.
6. Wallach J, Brandt SD. 1,2-Diarylethylamine- and Ketamine-Based New Psychoactive Substances. *Handbook of experimental pharmacology*. 2018;252:305-52.
7. Zawilska JB, Wojcieszak J. An expanding world of new psychoactive substances-designer benzodiazepines. *Neurotoxicology*. 2019;73:8-16.
8. Van Hout MC, Benschop A, Bujalski M, Dabrowska K, Demetrovics Z, Felvinczi K, Hearne E, Henriques S, Kalo Z, Kamphausen G, Korf D, Silva JP, Wiczorek L, Wersé B. Health and Social Problems Associated with Recent Novel Psychoactive Substance (NPS) Use Amongst Marginalised, Nightlife and Online Users in Six European Countries. *International journal of mental health and addiction*. 2018;16(2):480-95.
9. Soussan C, Kjellgren A. The users of Novel Psychoactive Substances: Online survey about their characteristics, attitudes and motivations. *The International journal on drug policy*. 2016;32:77-84.
10. Corkery JM, Loi B, Claridge H, Goodair C, Schifano F. Deaths in the Lesbian, Gay, Bisexual and Transgender United Kingdom Communities Associated with GHB and Precursors. *Current drug metabolism*. 2018;19(13):1086-99.
11. Palamar JJ, Barratt MJ, Ferris JA, Winstock AR. Correlates of new psychoactive substance use among a self-selected sample of nightclub attendees in the United States. *The American journal on addictions*. 2016;25(5):400-7.
12. Giorgetti R, Tagliabracchi A, Schifano F, Zaami S, Marinelli E, Busardo FP. When "Chems" Meet Sex: A Rising Phenomenon Called "ChemSex". *Current neuropharmacology*. 2017;15(5):762-70.
13. Stanley JL, Mogford DV, Lawrence RJ, Lawrie SM. Use of novel psychoactive substances by inpatients on general adult psychiatric wards. *BMJ open*. 2016;6(5):e009430.
14. Kapitany-Foveny M, Farkas J, Pataki PA, Kiss A, Horvath J, Urban R, Demetrovics Z. Novel psychoactive substance use among treatment-seeking opiate users: The role of life events and psychiatric symptoms. *Human psychopharmacology*. 2017;32(3).
15. Liakoni E, Dolder PC, Rentsch KM, Liechti ME. Presentations due to acute toxicity of psychoactive substances in an urban emergency department in Switzerland: a case series. *BMC pharmacology & toxicology*. 2016;17(1):25.
16. Liakoni E, Muller S, Stoller A, Ricklin M, Liechti ME, Exadaktylos AK. Presentations to an urban emergency department in Bern, Switzerland associated with acute recreational drug toxicity. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2017;25(1):26.
17. Sharma KK, Hales TG, Rao VJ, NicDaeid N, McKenzie C. The search for the "next" euphoric non-fentanyl novel synthetic opioids on the illicit drugs market: current status and horizon scanning. *Forensic toxicology*. 2019;37(1):1-16.
18. Muller D, Neurath H, Neukamm MA, Wilde M, Despicht C, Blaschke S, Grapp M. New synthetic opioid cyclopropylfentanyl together with other novel synthetic opioids in respiratory insufficient comatose patients detected by toxicological analysis. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*. 2019;57(9):806-12.
19. Tabarra I, Soares S, Rosado T, Goncalves J, Luis A, Malaca S, Barroso M, Keller T, Restolho J, Gallardo E. Novel synthetic opioids - toxicological aspects and analysis. *Forensic sciences research*. 2019;4(2):111-40.
20. Zawilska JB. An Expanding World of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:110.
21. Dufloy J. Psychostimulant use disorder and the heart. *Addiction (Abingdon, England)*. 2019.
22. Wolfe CE, Wood DM, Dines A, Whatley BP, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I, Dargan PI. Seizures as a complication of recreational drug use: Analysis of the Euro-DEN Plus data-set. *Neurotoxicology*. 2019;73:183-7.
23. Karila L, Billieux J, Benyamina A, Lancon C, Cottencin O. The effects and risks associated to mephedrone and methylone in humans: A review of the preliminary evidences. *Brain research bulletin*. 2016;126(Pt 1):61-7.

4.7.7. Benzodiazepine BZD (inklusive Z-Substanzen)

Viele Patienten unter OAT erhalten BZD verschrieben, in der Regel zur Behandlung von Ängsten, Schlafstörungen oder (off-label) zur Substitution einer BZD-Abhängigkeit, im Sinne eines «agonist-assisted treatment» (1–3). Die Verordnungen erfolgen dabei in Abwägung der bekannten Risiken von kognitiven Beeinträchtigungen, insbesondere mnesticen Störungen, Unfällen, Überdosierungen und Abhängigkeit (2,4). Nicht verschriebener BZD-Gebrauch ist ebenfalls häufig (5). Er kann teils als Selbstmedikation verstanden werden (5,6) und kann mit inadäquater Dosierung des Opioidagonisten im Zusammenhang stehen (7).

Eine relativ kleine Gruppe der Personen in OAT entwickelt eine schwere BZD-Abhängigkeit mit Einnahme von zum Teil extrem hohen Dosen und entsprechend schweren kognitiven Beeinträchtigungen. Die Behandlung dieser Patienten stellt eine besondere Herausforderung dar (8). Untersuchungen belegen, dass der BZD-Konsum mit einem ungünstigeren Verlauf der OAT assoziiert ist (2,4,9). Der kausale Zusammenhang ist umstritten, da diese Patienten im Allgemeinen schwerer krank sind (tieferes soziales Niveau, polytoxikomane Konsummuster, mehr und schwerere somatische und psychische komorbide Störungen) (2,10).

Die Behandlung einer BZD-Abhängigkeit erfolgt am besten mittels Stabilisierung auf einer ausreichenden Dosis und anschliessender gradueller Dosisreduktion kombiniert mit psychotherapeutischer Unterstützung (11,12). Für alternative pharmakologische Möglichkeiten gibt es kaum Evidenz (11,13). Die Behandlung erfolgt in der Regel ambulant über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten. Die gleichzeitige konsequente störungsspezifische Behandlung komorbider psychiatrischer Erkrankungen ist dabei von hervorgehobener Bedeutung. Über den Langzeiteffekt stationärer BZD-Entzüge existiert nur eine kleine Studie, die keinen nachhaltigen Effekt auf den längerfristigen BZD-Beigebrauch zeigt (14).

Für BZD gebrauchende Patienten unter OAT, die über ausreichend lange Zeit keinen Erfolg mit der Reduktion ihres Konsums haben, wird der Ansatz einer BZD-Agonistenbehandlung vorgeschlagen (8). Diese Empfehlung basiert auf theoretischen Überlegungen und einer sehr breiten klinischen Erfahrung von Zentren und niedergelassenen Ärzten, es fehlen jedoch qualitativ hochwertige Studien. Eine kleine offene prospektive Untersuchung fand Hinweise darauf, dass dieser Behandlungsansatz gegenüber einem Abbau mit geringerem BZD-Beikonsum verbunden ist (15). Eine retrospektive Studie fand eine höhere Behandlungsretention und geringere Mortalität als bei Patienten ohne BZD-Agonistenbehandlung, solange die Patienten sich in OAT befanden (16). Diese Behandlungen unterliegen einer kantonalen Bewilligungspflicht (s. Kap. 2.4.)

Hierfür sollten Benzodiazepine mit einer langsamen Anflutungsgeschwindigkeit und langen Wirkdauer eingesetzt werden, z.B. Clonazepam, retardiertes Alprazolam oder, trotz der rascheren Anflutung, Diazepam. Bei Patienten mit eingeschränkter hepatischer Funktion empfiehlt sich die Verwendung von Oxazepam.

Empfehlungen

- In der Behandlung von psychischen oder somatischen Störungen, speziell in Krisensituationen und bei Schlafstörungen unter OAT, 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 die Verschreibung von BZD gegeben ist und diese 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 sukzessivem 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-Agonistenbehandlung zur Schadensminderung angezeigt sein [C]. Diese Behandlung bedarf einer kantonalen Bewilligung.
- Für die Agonistenbehandlung 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, gekoppelt an die Opioidabgabe in OAT, kann sinnvoll sein [GCPP].
- Die verstärkte sedative und atemdepressive Wirkung einer Kombination von BZD mit Opioiden und Alkohol muss berücksichtigt werden [B].

Referenzen

1. Bramness JG, Kornør H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2007;90(2–3):203–9.
2. Eiroa-Orosa FJ, Haasen C, Verthein U, Dilg C, Schäfer 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(3):226–33.
3. Aeschbach Jachmann C, Jagsch R, Winklbaur 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(4):206–12.
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* [Internet]. 2008;27(3):37–48.
5. Vogel M, Knöpfli B, Schmid O, Prica M, Strasser J, Prieto L, et al. Treatment or “high”: Benzodiazepine use in patients on injectable heroin or oral opioids. *Addict Behav*. 2013;38(10):2477–84.
6. Elsner H. „Beigebrauch“ von Benzodiazepinen in der Methadonsubstitution: medizinisch korrekte Selbstmedikation gegen die Methadonassoziierten Schlafstörungen? *Suchttherapie*. 2006;7(1):8–12.
7. Heikman PK, Ojanperä IA. Inadequate Dose of Opioid-agonist Medication is Related to Misuse of Benzodiazepines. *Addict Disord Their Treat*. 2009;8(3):145–53.
8. Liebreiz M, Boesch L, Stohler R, Cafilisch C. Agonist substitution-a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction*. 2010;105(11):1870–4.
9. 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 Clin Exp*. 2011;26(6):n/a–n/a.
10. Vogel M, Dürsteler-MacFarland KM, Walter M, Strasser J, Fehr S, Prieto L, et al. Prolonged use of benzodiazepines is associated with childhood trauma in opioid-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 2011;119(1–2):93–8.
11. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, Young RM. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: A meta-analysis. *Addiction*. 2009;104(1):13–24.
12. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; CD009652
13. Baandrup L, Ebdrup BH, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(1).

14. Specka M, Scherbaum N. Ergebnisse der stationären Entzugsbehandlung von Benzodiazepinen bei Methadonsubstituierten. *SUCHT* 2005;51(6):329–35.
15. Weizman T, Gelkopf M, Melamed Y, Adelson M, Bleich A. Treatment of Benzodiazepine Dependence in Methadone Maintenance Treatment Patients: A Comparison of Two Therapeutic Modalities and the Role of Psychiatric Comorbidity. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2003;37(4):458–63.
16. Bakker A, Streef E. Benzodiazepine maintenance in opiate substitution treatment: Good or bad? A retrospective primary care case-note review. *J Psychopharmacol*. 2017;31(1):62–6.

4.8. Therapieelemente der OAT zusätzlich zur Medikation mit Agonisten

4.8.1. Allgemeinmedizinische Aspekte

Die allgemeininternistische Versorgung nimmt aufgrund der vermehrten chronischen somatischen Komorbiditäten bei Personen in OAT [1] einen wichtigen Stellenwert ein, sind doch diese chronischen Krankheiten immer häufiger der limitierende Faktor für die Lebenserwartung [1,2,3,4]. Optimalerweise umfasst die hausärztliche Grundversorgung aber auch spezialisierte Versorgungsangebote wie z.B. HIV oder Hepatitis C Therapie an derselben Stelle wie die OAT oder ist eng mit diesen koordiniert [5].

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. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, Byrne J, Dalgard O, Feld JJ, Hellard M, Hickman M, Kautz A, Litwin A, Lloyd AR, Mauss S, Prins M, Swan T, Schaefer M, Taylor LE, Dore GJ. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*. 2015;26(10):1028-38.
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.
5. Bruggmann, P, Litwin A. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: One size does not fit all. *Clinical Infectious Diseases*. 2013; 57(SUPPL.2):S56-S61.

4.8.1.1. Impfungen

Grundlagen

Personen mit problematischem Substanzkonsum sind die Hauptrisikogruppe für durch Blut übertragene virale Erkrankungen [1]. Hepatitiden tragen dabei wesentlich zur erhöhten Mortalität von Personen in OAT bei [2,3]. Während für HIV und HCV keine Impfungen bestehen, kann das Infektions- und Erkrankungsrisiko durch eine Hepatitis B Impfung gesenkt werden. Da bei dieser Patientengruppe zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit Hepatitis A besteht, wird bei fehlenden Antikörpern gegen Hepatitis A die kombinierte Hepatitis A und B Impfung empfohlen. Die kombinierte Impfung wird bei Personen mit Abhängigkeit von psychotropen Substanzen 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 [4]. Eine einmalige Impfung mit PVR-13 wird in diesen Fällen gemäss Schweizerischem Impfplan empfohlen. Diese Impfung ist für Erwachsene nicht kassenpflichtig, eine Kostengutsprache muss vorgängig bei der Krankenkasse eingeholt werden [5].

Empfehlungen

- Der Impfstatus soll zu Beginn der OAT kontrolliert und die Impfungen aktualisiert werden. Impfungen gegen Hepatitis A und B werden bei fehlenden Antikörpern bei allen Personen mit problematischem/abhängigem Substanzkonsum empfohlen [B].
- Für Patienten mit folgenden Erkrankungen wird eine einmalige Pneumokokken-Impfung empfohlen: Chronische Lungen- Herz oder Lebererkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, HIV und Asplenie [C].
- 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. Gibson A, Randall D, Degenhardt L. The increasing mortality burden of liver disease among opioid-dependent people: cohort study. *Addiction.* 2011;106:2186-92.
3. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis.* 2011;31:331-9.
4. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000422.
5. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen. Schweizerischer Impfplan 2019. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2019

4.8.1.2. HIV- und Hepatitis C-Behandlung

Grundlagen

HIV- und Hepatitis C-Infektionen treten bei Personen mit Opioidabhängigkeit gehäuft auf. Patienten in OAT sollten deshalb einmal jährlich auf HIV (HIV Kombitest) und Hepatitis C (HCV Antikörper, falls positiv HCV RNA) getestet werden. Nach spontan oder medikamentös ausgeheilte Hepatitis C sollte jährlich mittels HCV-RNA Bestimmung auf eine Re-Infektion untersucht werden. Die Durchführung der antiviralen Therapie erfolgt bei Betroffenen mit Konsum/Abhängigkeit von psychotropen Substanzen gleich wie bei Nicht-Konsumierenden, wobei zusätzlich zum Ziel eines Therapieerfolges praktische Aspekte zur Verbesserung der Adhärenz wie eine nur einmal tägliche Dosierung – allenfalls unter Sichteinnahme (directly observed therapy, DOT) in den Vordergrund rücken können. Bei der Behandlung von Komorbiditäten sind integrierte Versorgungskonzepte sowie eine multidisziplinäre Zusammenarbeit anzustreben [1].

Der Behandlungserfolg von Personen mit Opioidabhängigkeit ist mit dem von nicht von einer Substanzgebrauchsstörung betroffenen Personen vergleichbar [2,3]. Alkohol und i.v. Konsum psychotroper Substanzen sind keine Kontraindikationen per se für eine antivirale Therapie [4-6]. Hier muss die Indikation auf individueller Ebene nach Massgabe der Adhärenz, vorhandener Risiken von Interaktionen und der Unterstützungsmöglichkeiten gestellt werden.

Empfehlungen

- Patienten in OAT sollten einmal jährlich auf HIV (HIV Kombitest) und Hepatitis C (HCV Antikörper, falls positiv HCV RNA) getestet werden. Nach spontan oder medikamentös ausgeheilter Hepatitis C sollte jährlich mittels HCV-RNA Bestimmung auf eine Re-Infektion untersucht werden [A].
- 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 OAT integriert und im multidisziplinären Setting durchgeführt werden [C].

4.8.1.2.1. Spezielles zur HIV-Behandlung

Grundlagen

Die Prävalenzrate der HIV-Infektion bei Patienten in OAT liegt bei ca 10% [7]. Nur noch wenige der heute gängigen HIV-Medikamente beeinflussen den Metabolismus von Methadon, nicht jedoch von Buprenorphin, Diacetylmorphin oder Morphin. Keines der Opiode hat seinerseits einen relevanten Einfluss auf die Verstoffwechslung der HIV-Medikamente [8, 9]. Wechselwirkungen von HIV Medikamenten können aber mit zahlreichen häufig bei Patienten in OAT eingesetzten Medikamenten vorkommen. Die konsequente regelmässige Einnahme der HIV-Medikation ohne Auslassen von Einzeldosen ist wegen der Gefahr von Resistenzentwicklungen bei Therapieunterbrüchen äusserst wichtig [10].

Empfehlungen

- Jeder HIV positiven Person sollte eine HIV Therapie angeboten werden. Ein früher Therapiebeginn verbessert die Prognose und verhindert eine Weiterverbreitung des Virus [A].
- Bei fraglicher Zuverlässigkeit ist eine tägliche Abgabe der HIV-Medikamente unter Sicht (directly observed therapy, DOT) gekoppelt an die Abgabe des Opioidagonisten zu prüfen [B].
- Der Einsatz von Fixdosis-Kombinationen der HIV Medikamente mit nur einmal täglicher Einnahme einer Tablette bietet eine Unterstützung der Adhärenz und somit des Therapieerfolges [A].

Nützliche Websites

- EACS Guidelines für die Behandlung von erwachsenen HIV-Infizierten:
http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf
- <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-french.pdf>
- www.hiv-druginteractions.org
- <http://www.hiv.ch>

4.8.1.2.2. Spezielles zur Hepatitis C-Behandlung

Grundlagen

Unter Personen mit Opioidabhängigkeit ist die chronische Hepatitis C eine der häufigsten chronischen somatischen Erkrankungen. Die Prävalenzrate in der Schweiz beträgt 57% [7, 11]. Hepatitis C bedingte Morbidität und Mortalität steigt an [12-14], doch die Anzahl der behandelten Personen mit problematischem Konsum illegaler psychotroper Substanzen ist tief [15]. Die Hepatitis C Therapie bei Personen mit problematischem Konsum illegaler und legaler psychotroper Substanzen ist trotz hoher Kosten gemessen an den Folgen einer Nicht-Behandlung kosteneffizient [11] und hat einen relevanten Effekt auf die Prävalenz [16-17].

Die neueste Generation von Hepatitis C Medikamenten wirkt gegen alle Genotypen sehr gut, die Therapiedauer variiert im Regelfall zwischen 8 und 12 Wochen und hat im Vergleich zu den früheren, Interferon-basierten Therapien wenig Nebenwirkungen [18]. Die Heilungsraten liegen bei über 95% [3]. Abheilen einer Hepatitis C führt jedoch nicht zu einer schützenden Immunität für weitere HCV-Infektionen [19-21]; darüber sind die Patienten vor der antiviralen Therapie entsprechend zu informieren [22].

Empfehlungen

- Die Therapie von Hepatitis C ist sowohl aus epidemiologischen Gründen als auch aus Sicht der öffentlichen Gesundheit bei jedem Hepatitis C Patienten in Betracht zu ziehen. [A].
- Alle Patienten müssen vor der Therapie über die Reinfektionsgefahr aufgeklärt und deren Vermeidung geschult werden [A].

Nützliche Websites

- BAG Hepatitis C Richtlinien
<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/infektionskrankheiten/hepatitis-c/richtlinien-hepatitis-c-drogen.pdf.download.pdf/richtlinien-hepatitis-c-drogen-de.pdf>
- SASL Guidelines für die Hepatitis C Therapie:
https://sasl.unibas.ch/guidelines/SASL-SSI_EOS_Aug2018.pdf
- EASL Guidelines zum Management der HCV Infektion: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf>
- www.hep-druginteractions.org
- www.hepatitis-schweiz.ch

Referenzen

1. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, Byrne J, Dalgard O, Feld J, Hellard M, Hickman M, Kautz A, Litwin A, Lloyd A, Mauss S, Prins M, Swan T, Schaefer M, Taylor L, Dore G. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *International Journal of Drug Policy*. 2015; 26:1028–1038.
2. Dore, G.J., et al., Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*, 2016. 165(9): p. 625-634.
3. Scherz N, Brunner N, Bruggmann P. Direct-acting antivirals for hepatitis C in patient in opioid substitution treatment and heroin assisted treatment: real-life data. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):726.

4. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, Byrne J, Dalgard O, Feld JJ, Hellard M, Hickman M, Kautz A, Litwin A, Lloyd AR, Mauss S, Prins M, Swan T, Schaefer M, Taylor LE, Dore GJ. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*. 2015;26(10):1028-38.
5. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, Amin J, Bruneau J, Hellard M, Litwin AH, Marks P, Quiene S, Siriragavan S, Applegate TL, Swan T, Byrne J, Lacalamita M, Dunlop A, Matthews GV, Powis J, Shaw D, Thurnheer MC, Weltman M, Kronborg I, Cooper C, Feld JJ, Fraser C, Dillon JF, Read P, Gane E, Dore GJ. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):153-161.
6. Tsui JJ, Williams E, Green PK, Berry K, Su F, Ioannou GN. Alcohol use and hepatitis C virus treatment outcomes among patients receiving direct antiviral agents. *Drug Alcohol Depend*, 2016;169:101-109.
7. Cominetti F, Dubois-Arber F, Gervasoni JP, Schaub M, Monnat M. Analyse der Hepatitis-C Situation bei den drogenkonsumierenden Personen in der Schweiz. 2014; Institut universitaire de médecine sociale et préventive Lausanne.
8. 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.
9. McCance-Katz EF, Mandell TW. Drug interactions of clinical importance with methadone and buprenorphine. *Am J Addict*. 2010;19:2-3.
10. Mohd Salleh NA, Richardson L, Kerr T, Shoveller J, Montaner J, Kamarulzaman A, Milloy MJ. A Longitudinal Analysis of Daily Pill Burden and Likelihood of Optimal Adherence to Antiretroviral Therapy Among People Living With HIV Who Use Drugs. *J Addict Med*. 2018;12(4):308-314.
11. Bruggmann P, Blach S, Deltenre P, Fehr J, Kouyos R, Lavanchy D, Müllhaupt B, Rauch A, Razavi H, Schmid P, Semela D, Stoeckle M, Negro F. Hepatitis C virus dynamics among intravenous drug users suggest that an annual treatment uptake above 10% would eliminate the disease by 2030. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:14543.
12. 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.
13. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis*. 2011;31:331-9.
14. John-Baptiste A, Varenbut M, Lingley M, Nedd-Roderique T, Teplin D, Tomlinson G, Daite 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.
15. Bregenzer A, Conen A, Knuchel J, Friedl A, Eigenmann F, Näf M, Ackle P, Roth M, Fux CA. Management of hepatitis C in decentralised versus centralised drug substitution programmes and minimally invasive point-of-care tests to close gaps in the HCV cascade. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:14544.
16. Hajarizadeh B, Grebely J, Martinello M, Matthews GV, Lloyd AR, Dore GJ. Hepatitis C treatment as prevention: evidence, feasibility, and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016;1(4):317-327.
17. Grebely J, Dore G. Treatment of HCV in Persons Who Inject Drugs: Treatment as Prevention. *Clinical Liver Disease*. 2017; 9(4):77-80
18. Müllhaupt B, Fehr J, Moradpour D, Rauch A. Treatment of Chronic Hepatitis C - November 2017 Update SASL-SSI Expert Opinion Statement. 2017.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Martinello, M., et al., Strategies to Reduce Hepatitis C Virus Reinfection in People Who Inject Drugs. *Infect Dis Clin North Am*, 2018. 32(2): p. 371-393.

4.8.1.3. Schmerztherapie

Grundlagen

Ein hoher Prozentsatz von Personen mit Opioidabhängigkeit leidet unter chronischen Schmerzen. Langzeitmedikation mit Opioiden führt häufig zu einer Hyperalgesie und zu einer Kreuztoleranz für die analgetische Wirkung anderer Opioide [1]. Opioide entfalten bei Langzeitgabe in der in OAT verwendeten Dosis keine analgetische Wirkung mehr (Toleranz). Bei einer Steigerung der Dosierung zur Analgesie ist der schmerzlindernde Effekt wesentlich kürzer als die Wirkung, die Entzugssymptome verhindert. Akuter Schmerz hat einen antagonisierenden Opioideffekt, weshalb die Gefahr einer Atemdepression bei zusätzlich verabreichten Opioiden nicht gesteigert ist, solange Schmerzen bestehen.

Eine inadäquate Schmerztherapie erhöht die Rückfallgefahr in illegalen Opiatkonsum, während eine effiziente Opioidanalgesie sie verringert. Bei chronischen Schmerzzuständen kommt der nicht-pharmakologischen Therapie vermehrte Bedeutung zu. Pharmakologisch ist der Einsatz von Antidepressiva und Antikonvulsiva zu erwägen. Als weitere Alternative kann trotz weiterhin schwacher und inkonsistenter Datenlage der Einsatz von Cannabinoiden in Betracht gezogen werden, wobei dieser eine Bewilligung durch das BAG und den Kanton voraussetzt und die Kosten in der Regel nicht von den Krankenkassen übernommen werden [2,3].

Empfehlungen

- Gleich wie bei Personen ohne vorbestehende Opioidabhängigkeit empfiehlt es sich, bei Patienten in OAT 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 OAT-Dosierung soll beibehalten werden, da Entzugssymptome durch eine Unterdosierung die Schmerzempfindlichkeit erhöhen [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 OAT und Morphin zur Schmerzbekämpfung ist grundsätzlich möglich [C].
- Aufgrund der Verdrängung am MOR ist bei Opioidanalgetikaverabreichung unter Buprenorphinbehandlung 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 sollen bei chronischem Schmerz als adjuvante Medikation in Betracht gezogen werden [B]. Der Einsatz von Cannabinoiden stellt eine weitere Alternative dar [B], bedarf aber einer Ausnahmegewilligung und ist nicht kassenpflichtig.

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.

2. Yanes JA, McKinnell ZE, Reid MA, Busler JN, Michel JS, Pangelinan MM, Sutherland MT, Younger JW, Gonzalez R, Robinson JL. Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2019;27(4):370-382.

3. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/ausnahmebewilligungen-verbotene-betaeubungsmittel/ausnahmebewilligungen-beschaenkte-medizinische-anwendung.html>

4.8.2. Psychische und soziale Aspekte

4.8.2.1. Behandlung von psychischen Störungen und sozialen Problemen

Doppeldiagnosen, definiert als Komorbidität von Störungen durch Substanzkonsum und weiteren psychischen Störungen (Depression, Angststörungen, ADHS, PTSD, Persönlichkeitsstörungen, u. a.) sind häufig [1,2,3]. Die zusätzlichen psychischen Störungen können der Abhängigkeit zu Grunde liegen (Selbstmedikation, Affektsteuerung), als Folge dieser, oder unabhängig von ihr auftreten. Ursachen und Folgen lassen sich im längeren Verlauf oft nicht mehr differenziert zuordnen. Die Diagnostik ist schwierig und bei Personen mit Opioidabhängigkeit häufig erst bei Erreichen einer gewissen Stabilität unter OAT oder während einer abstinenzorientierten Behandlung erkennbar.

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-OAT, wobei die Autoren auf methodische Probleme hinweisen, die eine eindeutige Beurteilung erschweren [4,5].

Die breite Erfahrung mit OAT in der Schweiz lässt darauf schliessen, dass sich bei motivierten Patienten unter stabiler Opioidagonistherapie psychiatrische und psychotherapeutische Verfahren bei komorbiden psychischen Störungen ähnlich anwenden lassen wie bei Patienten ohne Substanzgebrauchsstörung mit analogen Diagnosen. Vertrauensbildung und motivierende Arbeit (Motivational Interviewing) kann die Voraussetzung für solche Interventionen fördern [5,6]. Die therapeutische Integration der substanzbezogenen Problematik und der psychischen Komorbidität verlangt pragmatische, individuelle Adaptionen der Behandlungsansätze [7,8]. Psychopharmakologische Medikation kann, unter Berücksichtigung der pharmakologischen Interaktionen (CYP 450, QTc, etc.) mit dem verordneten Opioidagonisten, mit weiteren verordneten Medikamenten und mit legal und illegal konsumierten psychotropen Substanzen sinnvoll eingesetzt werden und eine effektive Wirkung zeigen [7].

Konsum und Abhängigkeit von illegalen Substanzen gehen oft mit komplexen sozialen Defiziten und mit Ausgrenzung einher (Arbeits- und Obdachlosigkeit, niederer Bildungsstand, Gewalt und Kriminalität, Schulden, Migration, Stigmatisierung, etc.), die möglicherweise einer vollständigen Genesung und der Erreichung von Behandlungszielen entgegenstehen [9,10,11]. Der Konsum psychotroper Substanzen kann als Folge oder als Ursache der sozialen Ausgrenzung auftreten: Problematischer Substanzgebrauch kann zu einer Verschlechterung der Lebensbedingungen führen, andererseits können aber auch soziale Marginalisierungsprozesse den Konsum psychotroper Substanzen auslösen. Dennoch besteht zwischen Substanzgebrauch und sozialer Ausgrenzung kein zwingender kausaler Zusammenhang. Nicht alle Personen mit abhängigem oder schädlichem Substanzgebrauch sind sozial desintegriert, wobei sich mit besserem sozioökonomischem Status das Sterberisiko deutlich verringert [12].

Viele opioidabhängige Personen leben in einer labilen sozialen Situation, haben keine Arbeit oder Tagesstruktur, wenig stabile soziale Kontakte und Unterstützung oder eine unbefriedigende Wohn-

situation. Die Gewährleistung von Grundbedürfnissen wie Ernährung, Wohnen und Abdeckung der basalen Lebenskosten ist oft Voraussetzung für die Durchführung einer OAT und erhöht die Retention [13 -17].

Obligatorisch erklärte Zusatztherapien und soziale Interventionen ergeben keine Vorteile bezüglich Retention oder Adhärenz [18,19], können diese jedoch unter Umständen gefährden, wenn Patienten nicht gewillt sind, den vorgeschriebenen Anforderungen zu entsprechen [20].

Generell liegen keine Erkenntnisse vor, die eine obligatorische Verknüpfung der OAT mit weiteren medizinischen oder sozialen Interventionen rechtfertigen. Opioidabhängigen Personen, die nicht in der Lage sind weitere Unterstützung in Anspruch zu nehmen oder dies nicht wünschen, sollte eine auf die pharmakologische Opioidagonistherapie beschränkte Behandlung ermöglicht werden, soweit dies die medizinische Sicherheit erlaubt (s. Kap. 1.4.).

Zur Behandlung sozialer Probleme können, 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 schriftlichen Informationsmaterialien, oder wenn nötig individuelle Familienkonsultationen empfohlen werden [19,21].

Empfehlungen

- Psychische und soziale Probleme sollen bei Beginn einer OAT und im Lauf der Behandlung gesucht und diagnostiziert werden [GCPP].
- Zusätzlich zur OAT soll den Patienten bei Bedarf ein breites Angebot an psychiatrisch/psychotherapeutischer und sozialer Unterstützung offeriert oder der Zugang dazu vermittelt werden [GCPP].
- Die Zielsetzungen der Behandlung sollen generell gemeinsam mit dem Patienten festgelegt werden und können sich im Laufe der Zeit stark wandeln [GCPP].
- Die Koordination mit involvierten spezialisierten Fachleuten der Sozialhilfe (Sozialämter, Beratungs-, Finanzsanierungsstellen, Beschäftigungs- und Integrationsprogramme etc.) und Psychiatern/Psychotherapeuten ist anzustreben [GCPP].
- Kleinere soziale Probleme sollen in Absprache mit dem Patienten durch den behandelnden Arzt direkt gelöst werden (z.B. Absprachen mit dem Arbeitgeber/Wohnungsvermieter) [C].
- Unter Berücksichtigung der pharmakologischen Interaktionen gestalten sich psychiatrische/psychotherapeutische Behandlungen ähnlich wie bei nicht substanzabhängigen Patienten [GCPP].
- OAT soll auch ermöglicht werden, wenn Patienten nicht in der Lage oder Willens sind, weitere Unterstützung anzunehmen [GCPP].
- Nebst der OAT bedarf nicht jede Person mit Opioidabhängigkeit weiterer medizinischer (somatischer oder psychiatrisch/psychotherapeutischer) oder sozialer Unterstützung [C].
- Wenn nötig, sollte in Absprache mit dem Direktbetroffenen auch dessen Familie und Betreuungsumfeld Hilfe angeboten bzw. vermittelt werden [GCPP]

Referenzen

1. Rosic T, Naji L, Bawor M, Dennis BB, Plater C, Marsh DC, Thabane L, Samaan Z. The impact of comorbid psychiatric disorders on methadone maintenance treatment in opioid use disorder: a prospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1399–1408.

2. Naji L, Burns Dennis B, Bawor M, Varenbut M, Daiter J, Plater C, Pare G, Marsh DC, Worster A, Desai D, MacKillop J, Thabane L, Samaan Z. The association between age of onset of opioid use and comorbidity among opioid dependent patients receiving methadone maintenance therapy. *Addiction Science & Clinical Practice*. 2017;12:9
3. Mancino M, Curran G, Han C, Allee E, Humphreys K, Booth BM. Predictors of attrition from a national sample of methadone maintenance patients. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(3):155–160.
4. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 ;3(10):CD001088
5. Sean Grant S, Eric R. Pedersen ER, Osilla KC, Kulesza M, D’Amico EJ. Reviewing and interpreting the effects of brief alcohol interventions: comment on a Cochrane review about motivational interviewing for young adults. *Addiction*. 2015 ;111,1521–1527
6. Riper H, Andersson G, Hunter SB, de Wit J, Berking M, Cuijpers P. Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: a meta-analysis. *Addiction*. 2014;109(3):394-406
7. Torrens M, Mestre-Pintó JI, Domingo-Salvany A. Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe. 2015; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
8. Dugosh K, Abraham A, Seymour B, McLoyd K, Chalk M, Festinger D. A Systematic Review on the Use of Psychosocial Interventions in Conjunction With Medications for the Treatment of Opioid Addiction. *J Addict Med*. 2016; 10(2): 91–101.
9. Hser YI, Evans E, Grella C, Ling W, Anglin D. Long-Term Course of Opioid Addiction. *Harvard Review of Psychiatry*. 2015;23(2) :76–89.
10. Marel C, Mills K, Slade T, Darke S, Ross J, Teesson M. Modelling Long-Term Joint Trajectories of Heroin Use and Treatment Utilisation: Findings from the Australian Treatment Outcome Study. *EClinicalMedicine*. 2019;10:1016
11. Aldridge RW, Story A, Hwang SW, Nordentoft M, Luchenski SA, Hartwell G, Tweed EJ, Lewer D, Katikireddi SV, Hayward AC. Morbidity and mortality in homeless individuals, prisoners, sex workers, and individuals with substance use disorders in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:241–50.
12. Cairncross ZF, Herring J, van Ingen T, Smith BT, Leece P, Schwartz B, Hohenadel K. Relation between opioid-related harms and socioeconomic inequalities in Ontario: a population-based descriptive study. *CMAJ Open*. 2018 ;18;6(4):478-485
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. Woodhall-Melnik JR, and Dunn JR: A systematic review of outcomes associated with participation in Housing First programs. *Hous Stud* 2016; 31: pp. 287-304.
16. Luchenski S, Maguire N, Aldridge RW, Hayward A, Story A, Perri P, Withers J, Clint S, Fitzpatrick S, Hewett N. What works in inclusion health: overview of effective interventions for marginalised and excluded populations. *Lancet*. 2018;20(391):266-280.
17. Harry Sumnall H, Brotherhood A. Social reintegration and employment: evidence and interventions for drug users in treatment. *EMCDDA Insights* 13. 2012; doi: 10.2810/72023
18. Schwartz RP, Kelly SM, O’Grady KE, et al. Randomized trial of standard methadone treatment compared to initiating methadone without counseling: 12-month findings. *Addiction*. 2012;107(5):943–952.
19. Mitchell SG, Gryczynski J, Schwartz RP, O’Grady KE, Olsen YK, Jaffe JH. A randomized trial of intensive outpatient (IOP) vs. standard outpatient (OP) buprenorphine treatment for African Americans. *Drug Alcohol Depend*. 2013;128(3):222-9.
20. Robert P. Schwartz RP, Kelly SM, Gryczynski J, Mitchell SG, O’Grady, Jaffe JH. Heroin use, HIV-risk, and criminal behavior in Baltimore: Findings from Clinical Research. *J Addict Dis*. 2015;34(0):151–161.
21. National Collaboration Centre for Mental Health. Drug misuse – Psychosocial interventions. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, editor. [National Clinical Practice Guideline 51]. 2008. London, Alden Press.

4.8.2.2. ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit /-Hyperaktivitätsstörung)

Grundlagen

Die Häufigkeit des persistierenden adulten ADHS bei Personen mit Substanzgebrauchsstörungen ist hoch (Schätzungen von 14 bis 44%) und geht mit verminderter Lebensqualität, erhöhter Komorbidität, höherem Schweregrad der Substanzstörung („addiction severity“) und schlechterem Outcome einher [1,2].

Die Diagnostik der ADHS bei Vorliegen von Substanzstörungen ist 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 [7].

Die ADHS-Therapie der ersten Wahl bei Erwachsenen mit Substanzgebrauchsstörungen ist gleich wie bei Patienten ohne Suchtproblemen die Pharmakotherapie mit Stimulanzien, d. h. Amphetamine, Methylphenidat und Modafinil, wobei bei Patienten mit komorbider Substanzgebrauchsstörung retardierte Formulierungen vorgezogen werden sollten [2,3,6,7,8,9].

Es gibt Hinweise, dass die Stimulanzientherapie der ADHS bei Personen mit komorbider Substanzstörung höher dosiert werden muss [11]. Mit einer genügend dosierten Stimulanzientherapie kann komorbider Kokainkonsum günstig beeinflusst werden [12,13].

Das Risiko eines nicht der Verschreibungsindikation entsprechenden Gebrauchs ist bei Personen mit komorbider Substanzgebrauchsstörung erhöht, jedoch kann diesem mit einer gut strukturierten Behandlung vorgebeugt werden [5].

Bringt die Stimulanzienbehandlung nicht den gewünschten Erfolg, kann sie ohne wesentliche Entzugssymptome abgesetzt werden.

Als Second-line Therapeutikum oder zur Augmentierung einer Stimulantienbehandlung kommt Atomoxetin in Frage. Guanfacin, ein alpha2A-adrenerger Rezeptor-Agonist ist nur für Kinder und Jugendliche zugelassen. Trizyklische Antidepressiva, Venlafaxin, Bupropion und können off-label eingesetzt werden, wobei diese Medikamente bezüglich ADHS-Symptomatik weniger wirksam sind als Stimulanzien.

Nicht pharmakotherapeutische Verfahren sind im Sinne einer multimodalen Therapie angezeigt [7].

Von den erhältlichen Methylphenidaten sind die Ritalin®-Präparate nur für Kinder und Jugendliche zugelassen. Von den amphetaminhaltigen Präparaten wird im Schweizer Kompendium nur Lisdex-amphetamin für den Einsatz als Second-line Stimulans nach den Methylphenidaten geführt.

Kinder mit ADHS haben unbehandelt und wenn die Behandlung mit Stimulanzien erst spät erfolgt, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer späteren Substanzabhängigkeit. Der Einfluss des sozialen Umfelds scheint dabei eine Rolle zu spielen. Stimulanzienbehandlung im Kindesalter erhöht dieses Risiko nicht, die so behandelten Kinder haben das gleiche Risiko wie die Normalbevölkerung [4,5,10].

Empfehlungen

- Die Verschreibung von Methylphenidat und Lisdexamphetamin 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 oder limitierenden Nebenwirkungen ist der Einsatz von Atomoxetin angezeigt [B].
- Die Kombination von pharmakotherapeutischen und psychotherapeutischen Interventionen im Sinne einer multimodalen Therapie [B].

Referenzen

1. Van de Glind G, Konstenius M, Koeter MWJ, van Emmerik-van Oortmerssen K, Carpentier PJ, Kaye S, Degenhardt L, Skutle A, Franck J, Bu ET, Moggi F, Dom G, Verspreet S, Demetrovics Z, Kapitány-Fövényi M, Fatséas M, Auriacombe M, Schillinger A, Møller M, Johnson B, Faraone SV, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Allsop S, Carruthers S, Schoevers RA, Wallhed S, Barta C, Alleman P, Levin FR, van den Brink W. Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: Results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug Alcohol Depend.* 2014;134:158–166.
2. Lugoboni F, Levin FR, Pieri MC, Manfredini M, Zamboni L, Somaini L, Gerra G. Co-occurring Attention Deficit Hyperactivity Disorder symptoms in adults affected by heroin dependence: Patients characteristics and treatment needs. *Psychiatry Res.* 2017; 250: 210–216.
3. Chang Z, Ghirardi L, Quinn PD, Asherson P, D'Onofrio BM, Larsson H. Risks and Benefits of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication on Behavioral and Neuropsychiatric Outcomes: A Qualitative Review of Pharmacoepidemiology Studies Using Linked Prescription Databases. *Biol Psychiatry.* 2019;86(5):335-343.
4. Steinhausen HC, Bisgaard C. Substance use disorders in association with attention-deficit/hyperactivity disorder, co-morbid mental disorders, and medication in a nationwide sample. *European Neuropsychopharmacology.* 2014; 24 (2):232-241.
5. Klassen LJ, Bilkey TS, Katzman M, Chokka P. Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder: Treatment Considerations. *Current Drug Abuse Reviews.* 2012;5(3):190-198.
6. Perugi G, Pallucchini A, Rizzato S, De Rossi P, Sani G, Maremmani AG, Pinzone V, Maremmani I. Pharmacotherapeutic strategies for the treatment of attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder with comorbid substance-use disorder (SUD). *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(3):343-355.
7. Crunelle CL, van den Brink W, Moggi F, Konstenius M, Franck J, Levin FR, van de Glind G, Demetrovics Z, Coetzee C, Luderer M, Schellekens A. International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Addict Res.* 2018;24(1):43-5.
8. Carpentier PJ, Levin FR. Pharmacological Treatment of ADHD in Addicted Patients: What Does the Literature Tell Us? *Harv Rev Psychiatry.* 2017;25(2):50–64
9. Humphreys KL, Eng T, Lee SS. Stimulant medication and substance use outcomes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(7):740-9.
10. Kennedy TM, Howard AL, Mitchell JT, Hoza B, Arnold LE, Hechtman LT, Swanson JM, Stehli A, Molina BSG. Adult substance use as a function of growth in peer use across adolescence and young adulthood in the context of ADHD: Findings from the MTA. *Addict Behav.* 2019;99:106106.
11. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs.* 2011;25:157–69.
12. Konstenius M, Jayaram-Lindstrom N, Guterstam J, Beck O, Philips B, Franck J. Methylphenidate for attention deficit hyper-activity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction.* 2014;109:440–9.
13. Levin FR, Mariani JJ, Specker S, et al. Extended-release mixed amphetamine salts vs placebo for comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and cocaine use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:593–602.

4.9. Beendigung der OAT

Grundlagen

Pro Jahr erreicht nur eine geringe Prozentzahl der Personen mit Opioidabhängigkeit eine dauerhafte Abstinenz. Rückfälle in den illegalen Opioidkonsum nach Beendigung einer OAT sind sehr häufig (Rückfälle gehören zur Diagnose einer Abhängigkeit) und die Mortalität ist dabei erheblich [1]. Der Erfolg eines Entzugs vom Opioidagonisten 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) [GCPP]. Die Vor- und Nachteile einer OAT sollen im Verlauf der Behandlung immer thematisiert werden [GCPP].
- Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls und die damit einhergehenden erheblichen Risiken müssen genau erörtert werden (Toleranzverlust und damit erhöhte Gefahr einer tödlichen Überdosierung). Bei Beendigung einer OAT ist deshalb grosse Vorsicht geboten [A].
- Es ist gemeinsam mit dem Patienten zu prüfen, ob im Falle einer Beendigung der OAT die psychosozialen Rahmenbedingungen die Aufrechterhaltung einer Abstinenz genügend stützen.
- Durch Ausschleichen der zur Therapie verwendeten Opioidagonisten 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 Opioidagonisten kann wieder notwendig werden [GCPP].

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.

4.9.1. Methadon

Grundlagen

Durch kontinuierliche Reduktion der täglichen Dosis und wenn diese Reduktion nicht zu schnell erfolgt, lässt sich ein Entzug 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 [GCPP].
- Die Entzüge können angepasst an den individuellen klinischen Verlauf auch langsamer oder schneller erfolgen [GCPP].
- Erweisen sich die letzten Milligramme Methadon als Hürde, kann eine Umstellung auf Buprenorphin erfolgen, das leichter abzusetzen ist [GCPP].

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.

4.9.2. SROM

Das Vorgehen ist grundsätzlich das gleiche wie beim Methadon, nur sind bei den standardisierten Dosen der Kapseln nicht so feine Abbauschritte möglich.

Empfehlungen

- Die tägliche Morphindosis kann wöchentlich ohne Probleme um 30mg reduziert werden [GCPP].
- Die Entzüge können auch langsamer oder schneller erfolgen [GCPP].
- Erweist sich die letzte 30mg-Kapsel SROM als Hürde, kann eine Umstellung auf Buprenorphin erfolgen, das leichter abzusetzen ist [GCPP].

4.9.3. Buprenorphin

Grundlagen

Auch wenn abruptes Absetzen von Buprenorphin häufig ohne schwerwiegende Entzugssymptome einhergeht, ist langsames Ausschleichen mit besseren Resultaten verbunden [1].

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 unter Berücksichtigung ihrer bisherigen Erfahrungen und ihrer Erwartungen gemeinsam festzulegen [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.

4.9.4. Diacetylmorphin

Grundlagen

Bei der den gesetzlichen Vorgaben geschuldeten üblichen 2-3 Mal täglichen Applikation/Einnahme des Diacetylmorphins (eingeschränkte Mitgabemöglichkeiten) muss dieses hochdosiert werden, damit zu keinem Zeitpunkt des Tages der Spiegel soweit absinkt, dass Entzugssymptome entstehen. Dies macht den schrittweisen Abbau sehr schwierig, da ab einer gewissen Dosis zwischen Applikationen Entzugssymptome entstehen.

Empfehlungen

- ➡ Es empfiehlt sich für den vollständigen Abbau auf ein Produkt mit längerer Halbwertszeit umzusteigen (Methadon, SROM, Buprenorphin) [GCPP].

5. Spezielle Behandlungsaspekte und spezifische Patientengruppen

5.1. Genderaspekte

Grundlagen

Männer und Frauen unterscheiden sich hinsichtlich der Ätiologie und der Manifestation von Substanzstörungen in biologischer, psychologischer und sozialer Hinsicht. Frauen können aufgrund ihres Metabolismus schon von wesentlich geringeren Dosen 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, die eine Rolle bei den beschriebenen Unterschieden beim Zugang zur Behandlung spielen könnten.

Es fehlen Daten, wie eine optimale «genderspezifische» Betreuung zu organisieren wäre. Empfohlen wird die Ermittlung und Berücksichtigung der spezifischen Bedürfnisse von Männern und Frauen, nicht jedoch die Entwicklung spezifischer OAT-Programme [1].

Opioide weisen verschiedene pharmakokinetische und –dynamische Geschlechtsunterschiede auf (inkl. Nebenwirkungen) [2, 3]. Die massgeblichen Unterschiede im Metabolismus ergeben sich aber aufgrund genetischer, geschlechtsunabhängiger Variabilität. Körpergewicht und das unterschiedliche Verteilungsvolumen spielen eine untergeordnete Rolle. Die Dosisfindung muss bei Frauen gleich wie bei Männern individuell und klinisch ermittelt werden [2].

Empfehlungen

- ➡ Die optimalen Dosierungen der Opioidagonisten sind bei Frauen wie bei Männern gleich, nach denselben klinischen Parametern zu ermitteln. [GCPP]

Referenzen

1. World Health Organisation. WHO guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO Press; 2009. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf.
2. Dahan A, Kest B, Waxman AR, Sarton E. Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. *Anesthesia and analgesia*. 2008;107(1):83-95.
3. Moody DE, Fang WB, Morrison J, McCance-Katz E. Gender differences in pharmacokinetics of maintenance dosed buprenorphine. *Drug and alcohol dependence*. 2011;118(2-3):479-83.

5.2. Kontrazeption

Grundlagen

Amenorrhoe kommt bei Frauen mit illegalem Substanzkonsum oft vor. Eine Schwangerschaft ist dadurch aber nicht ausgeschlossen, weil eine Ovulation gleichwohl stattfinden kann. Der Ovulationszyklus normalisiert sich unter einer OAT häufig, auch wenn es nicht zu regelmässigen Monatsblutungen kommt. Es kommt häufig vor, dass Personen mit Opioid-Abhängigkeit keine Kontrazeptiva verwenden. Orale Kontrazeptiva interagieren nicht mit den Opioid-Agonisten.

Empfehlungen

- Frauen und Männern mit Opioidabhängigkeit muss erklärt werden, dass trotz einer Amenorrhoe bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr ein Schwangerschaftsrisiko besteht [A].
- Es wird empfohlen, die Schwangerschaftsverhütung mit Frauen und Männern in OAT zu besprechen, und Hinderungsgründe zu bestimmen [B].
- Kontrazeptiva mit relativ geringen Anforderungen an die Compliance wie Dreimonatsspritze, implantiertes Hormonstäbchen oder Spirale sind zu bevorzugen. Eine Kupferspirale ist wegen dem erhöhten Anämierisiko nicht zu empfehlen [B].
- Bei sexuellem Risikoverhalten (Prostitution, Gelegenheitskontakte) ist zusätzlich für beide Geschlechter der Gebrauch von Präservativen zu empfehlen (Femidom, Kondom) [B].

5.3. Schwangerschaft

Grundlagen

Psychoaktive Substanzen gelangen als kleine, lipophile Moleküle über die Plazenta in den fötalen Kreislauf und wirken auf den Fötus (Wirkung auf das ZNS, Gewöhnung, Toleranz). Bei illegalem Konsum bestehen, auf Grund der schwankenden Substanzkonzentrationen, Streckmitteln und sozialen Umständen, erhebliche Komplikationsrisiken für die werdende Mutter und das Kind.

OAT verringert die Mortalität der Schwangeren und des Fötus sowie Früh- und Fehlgeburten [1,2]. OAT, unterstützt durch psychosoziale Betreuung, gilt als Standardbehandlung für Störungen durch Opioid-Gebrauch während der Schwangerschaft [3].

Bisherige Studien befassen sich nur mit Methadon und Buprenorphin, welche beide als OAT-Medikation während der Schwangerschaft eingesetzt werden können [4]. Die Retention in der Behandlung ist auch in der Schwangerschaft mit Methadon besser, jedoch ist das neonatale Entzugssyndrom des Neugeborenen geringer, wenn die Mutter mit Buprenorphin behandelt wird [1, 5-7]. Ein vorgeburtlicher Wechsel der OAT-Medikation wird nicht empfohlen [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 scheinen eine Dosiserhöhung von etwa 20% von Buprenorphin und Methadon zu benötigen, vor allem im 2. Trimenon [6,8].

Eine OAT während der Schwangerschaft hat unbestrittene Vorteile für Mutter und Kind. Heute nicht restlich geklärt ist die Bedeutung für die intrauterine und postnatale Entwicklung des Kindes [7,9,10] (s. Kap. 5.5. Entwicklungsstörungen beim Kind).

In Anbetracht der multiplen Problemlagen ist eine gute somato-psycho-soziale Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Geburt angezeigt [3, 6, 7, 11]. Umfassende pränatale Versorgung für opioidabhängige Frauen umfasst die Bewertung und Behandlung gleichzeitig auftretender psychiatrischen Störungen, weiterem Substanzkonsum, Infektionskrankheiten, sozialen Stressfaktoren und Beratung in Bezug auf die Bedeutung von Stillen, Empfängnisverhütung und Neugeborenen-Abstinenz-Syndrom [12].

Empfehlungen

- ➔ Bei Schwangerschaft ist eine OAT dringend zu empfehlen [A].
- ➔ Schwangerschaften bei gleichzeitiger Opioidabhängigkeit gelten als Risikoschwangerschaften. Oft wird die entsprechend notwendige Schwangerschaftsvorsorge erst möglich, wenn die Schwangere in eine OAT eingebunden werden kann [B].
- ➔ In der Schwangerschaft können, immer in Absprache mit der Betroffenen, Methadon oder Buprenorphin verschrieben werden [A], bei schwierigen Verläufen bevorzugt Methadon [C]. Zum Einsatz von retardiertem oralen Morphin gibt es bisher kaum Evidenz. Sollte aber nur diese Option (SROM) von der Patientin toleriert werden, überwiegen die Vorteile einer stabilen OAT das mögliche Risiko [GCPP].
- ➔ Ein Entzug ist wegen des Risikos eines fetalen Distresses vor allem im ersten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert. 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 [C].
- ➔ Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung des Opioidagonisten muss regelmässig klinisch überprüft werden (Entzugssymptome) [B].
- ➔ Die werdende Mutter muss aufgeklärt werden über die Risiken für das Kind, die bei Konsum psychoaktiver Substanzen (einschliesslich Tabak und Alkohol) während der Schwangerschaft bestehen [C].
- ➔ Eine Dosisreduktion des Opioidagonisten 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 und gegebenenfalls sind entsprechende Empfehlungen auszusprechen. Die Koordination der medizinischen, sozialen und vormundschaftlichen Massnahmen ist von zentraler Bedeutung [C].
- ➔ Die weitere Entwicklung des Kindes muss beobachtet und nötigenfalls professionell begleitet werden, da Verhaltensstörungen häufig sind [C].

Referenzen

1. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(2):Cd002207.
2. World Health Organisation. WHO guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO Press; 2009. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf.
3. Ambasta A, Malebranche M. Opioid use disorder in pregnancy. CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De L'association Medicale Canadienne. 2019;191(38):E1057-E.

4. Klamon SL, Isaacs K, Leopold A, Perpich J, Hayashi S, Vender J, Campopiano M, Jones HE. Treating Women Who Are Pregnant and Parenting for Opioid Use Disorder and the Concurrent Care of Their Infants and Children: Literature Review to Support National Guidance. *Journal of addiction medicine*. 2017;11(3):178-90.
5. 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. *The New England journal of medicine*. 2010;363(24):2320-31.
6. Seligman NS, Rosenthal E, Berghella V. Overview of management of opioid use disorder during pregnancy 2019 [updated 15.11.2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-management-of-opioid-use-disorder-during-pregnancy>.
7. Tobon AL, Habecker E, Forray A. Opioid Use in Pregnancy. *Current psychiatry reports*. 2019;21(12):118.
8. Albright B, de la Torre L, Skipper B, Price S, Abbott P, Rayburn W. Changes in methadone maintenance therapy during and after pregnancy. *Journal of substance abuse treatment*. 2011;41(4):347-53.
9. Lester BM, Lagasse LL. Children of addicted women. *Journal of addictive diseases*. 2010;29(2):259-76.
10. Mactier H. The management of heroin misuse in pregnancy: time for a rethink? *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2011;96(6):F457-60.
11. Brulet C, Chanal C, Ravel P, Mazurier E, Boulot P, Faucherre V. [Multidisciplinary monitoring and psychosocial support reduce complications of opiate dependence in pregnant women: 114 pregnancies]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2007;36(11 Pt 1):1571-80.
12. Krans EE, Cochran G, Bogen DL. Caring for Opioid-dependent Pregnant Women: Prenatal and Postpartum Care Considerations. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2015;58(2):370-9.

5.4. Neonatale Problemstellungen

Grundlagen

Opioidexposition in der Schwangerschaft ist mit verschiedenen unerwünschten Wirkungen auf das Neugeborene verbunden, am Häufigsten ist das Neonatale Abstinenz-Syndrom (NAS) [1]. Etwa zwei Drittel der Neugeborenen von Müttern unter OAT haben Entzugssymptome, die unabhängig von der Dosierung des Opioid-Agonisten nach 24-48 Stunden auftreten und im weiteren Verlauf nach drei bis vier Tagen ein Maximum aufweisen, aber auch später noch auftreten können. Inzidenz und Schwere des NAS von in utero buprenorphinexponierten Kindern scheint geringer als bei Methadon [1], da mit kürzerer Behandlungsdauer, kleinerem Medikationsbedarf und kürzerer Hospitalisation des Neugeborenen verbunden [2]. Unter Buprenorphin scheint die Entzugsdauer kürzer zu sein als unter Methadon [3].

Das Entzugssyndrom des Neugeborenen kann relativ gut behandelt werden, vorzugsweise durch eine Titrierung mit einer alkoholfreien Morphinlösung und eventuell unter Zusatz von Clonidin oder Phenobarbital [4, 5]. Das Stillen des Neugeborenen wird, bei stabiler Dosierung des Opioid-Agonisten als vorteilhaft für die Gesundheit des Säuglings angesehen [6, 7]. Das NAS erscheint schwächer, wenn gestillt wird, was ein langsames Absetzen ermöglicht [6, 8 - 10]. Die starken Variationen bei der Intensität der Symptome, ihrem Auftreten und ihrer Dauer hängen in der Regel mit dem Konsum weiterer Substanzen zusammen [3].

Empfehlungen

- Die Entbindung sollte in einem Spital stattfinden, da Geburten unter OAT als Risikogeburten gelten. Ausserdem können Schutzmassnahmen für das Kind am besten in einer spezialisierten Einrichtung sichergestellt werden [C].
- Schmerzen während der Entbindung sollten nicht mit zusätzlichen Dosen des zur OAT verwendeten Opioidagonisten behandelt werden, sondern mit den üblichen Methoden, mit Ausnahme von partiellen Antagonisten [GCPP].
- Das Stillen durch Frauen in laufender OAT wird in der Regel empfohlen [B].

Referenzen

1. Tobon AL, Habecker E, Forray A. Opioid Use in Pregnancy. *Current psychiatry reports*. 2019;21(12):118.
2. Tran TH, Griffin BL, Stone RH, Vest KM, Todd TJ. Methadone, Buprenorphine, and Naltrexone for the Treatment of Opioid Use Disorder in Pregnant Women. *Pharmacotherapy*. 2017;37(7):824-39.
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. *The New England journal of medicine*. 2010;363(24):2320-31.
4. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(10):Cd002059.
5. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(10):Cd002053.
6. Klamon SL, Isaacs K, Leopold A, Perpich J, Hayashi S, Vender J, Campopiano M, Jones HE. Treating Women Who Are Pregnant and Parenting for Opioid Use Disorder and the Concurrent Care of Their Infants and Children: Literature Review to Support National Guidance. *Journal of addiction medicine*. 2017;11(3):178-90.
7. MacMillan KDL, Rendon CP, Verma K, Riblet N, Washer DB, Volpe Holmes A. Association of Rooming-in With Outcomes for Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):345-51.
8. 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(1):106-14.
9. 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 (Abingdon, England)*. 2010;105(12):2071-84.

10 Mozurkewich EL, Rayburn WF. Buprenorphine and methadone for opioid addiction during pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2014;41(2):241-53.

5.5. Entwicklungsstörungen beim Kind

Grundlagen

Die Auswirkungen einer Opioid-Exposition in utero auf die längerfristige Entwicklung des Kindes sind schwer einzuschätzen, da dessen Entwicklung von zahlreichen biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren abhängt, einschliesslich Frühgeburtlichkeit, Geburtsgewicht, Intelligenzniveau, Ernährung, Armut, Bildungsstatus, Erziehungsfähigkeiten und Stabilität des Elternhauses und sozialen Umfelds [1,2].

Die Kinder heroinabhängiger Mütter haben ein höheres Risiko für Schielen [3,4] und plötzlichen Kindstod [5]. In utero Opioid exponierte Kinder schnitten auf allen untersuchten psychomotorischen, kognitiven, attentiven und sprachlichen Outcomes schlechter ab als nicht exponierte, jedoch gibt es kaum Studien über Kinder im Schulalter [6]. Jüngste Längsschnittstudien weisen jedoch auf potenzielle Unterschiede in der Gehirnmorphologie hin, die die Anfälligkeit für zukünftige Stressfaktoren erhöhen könnten [6].

Kinder von Müttern in OAT 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, den Gebrauch psychoaktiver Substanzen und von Medikamenten und interkurrenten 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.

Fehlende Verblindung, Unvollständigkeit der Followups, Unsicherheit über weiteren Substanzkonsum und mangelnde Validität der Vergleichsgruppe limitieren die Aussagekraft der vorhandenen Studien [4]. Klinische Studien zu in utero einzig Opioiden ausgesetzten Kindern fehlen [7-10].

Empfehlungen

- ➔ Kinder Opioid-abhängiger Eltern unterliegen einem Risiko für Entwicklungs- und Verhaltensstörungen. Eine regelmässige Betreuung durch einen Hausarzt, Pädiater, wenn nötig ergänzt durch einen entsprechenden Sozialdienst wird empfohlen (GCPP).

Referenzen

1. Mactier H. Neonatal and longer term management following substance misuse in pregnancy. *Early human development*. 2013;89(11):887-92.
2. Soepatmi S. Developmental outcomes of children of mothers dependent on heroin or heroin/methadone during pregnancy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 1994;404:36-9.
3. McGlone L, Hamilton R, McCulloch DL, MacKinnon JR, Bradnam M, Mactier H. Visual outcome in infants born to drug-misusing mothers prescribed methadone in pregnancy. *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(2):238-45.
4. Monnelly VJ, Hamilton R, Chappell FM, Mactier H, Boardman JP. Childhood neurodevelopment after prescription of maintenance methadone for opioid dependency in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology*. 2019;61(7):750-60.
5. Cohen MC, Morley SR, Coombs RC. Maternal use of methadone and risk of sudden neonatal death. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2015;104(9):883-7.
6. Tobon AL, Habecker E, Forray A. Opioid Use in Pregnancy. *Current psychiatry reports*. 2019;21(12):118.
7. Konijnenberg C, Melinder A. Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: a review of the potential effects on cognitive development. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*. 2011;17(5):495-519.

8. Walhovd KB, Moe V, Slinning K, Siqueland T, Fjell AM, Bjornebekk A, Smith L. Effects of prenatal opiate exposure on brain development--a call for attention. *Nature reviews Neuroscience*. 2009;10(5):390.
9. Walhovd KB, Watts R, Amlien I, Woodward LJ. Neural tract development of infants born to methadone-maintained mothers. *Pediatric neurology*. 2012;47(1):1-6.
10. 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. *Neurotoxicology and teratology*. 2010;32(2):280-8.

5.6. Interkulturalität und OAT

Grundlagen

In der Schweiz sind über 20% der in OAT stehenden Patienten Migranten oder Personen mit migrationspezifischem Hintergrund (zweite/dritte Generation). Zum einen führen sprachliche und soziokulturelle, manchmal auch ausländerrechtliche Hindernisse zum eingeschränkten Erfolg der OAT (Malcompliance). Weitere Gründe sind unzureichende Kenntnisse über die Bedeutung legaler und illegaler psychotroper Substanzen 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. Desgleichen sind Androhungen einer Ausweisung der Migrationsämter gegenüber nicht arbeitsfähigen, in der Schweiz aufgewachsenen Abhängigen ohne Schweizer Pass mit enormem Stress verbunden.

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 geschlechtsspezifische 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 [GCPP].
- 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 [GCPP].
- Bedeutsam sind der zusätzliche Beizug von Experten aus den «Communities» der Migranten selbst sowie die aktive Einbindung der Familienangehörigen [GCPP].

- ➔ Die Ausarbeitung einer «Empowerment-Strategie» ist notwendig, damit die vorhandenen Ressourcen, das Selbstwertgefühl und die Eigenverantwortlichkeit des abhängigkeiterkrankten Migranten gestärkt werden können [GCPP].
- ➔ Bei Migranten mit posttraumatischem Stresssyndrom kann eine zur OAT parallel laufende Psychotherapie sinnvoll sein [GCPP].
- ➔ Im Verlauf der OAT von Patienten mit Migrationshintergrund soll ein reger Austausch mit auf Migration spezialisierten Beratungsstellen oder Institutionen stattfinden, damit die Behandlungskontinuität gewährleistet werden kann [GCPP].

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>

Referenzen

1. Salman R, Tuna S, Lessing A. (Hrsg) 1999. Handbuch interkulturelle Suchthilfe: Modelle, Konzepte und Ansätze der Prävention, Beratung und Therapie. Psychozial Verlag.
2. Infodrog (Hrsg.) 2009. Migrationsgerechte Suchtarbeit. Texte von der Praxis für die Praxis: https://www.infodrog.ch/files/content/materialien_de/handbuch_migration.pdf

5.7. Älter werdende Personen mit Opioidabhängigkeit

Grundlagen

Das durchschnittliche Alter der in OAT stehenden Patientengruppe ist steigend [1]. Im Laufe des nächsten Jahrzehnts dürfte eine beachtliche Gruppe von in oder ausserhalb einer OAT stehenden Personen mit Opioidabhängigkeit 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 Fehlernährung, 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 Personen mit Opioidabhängigkeit 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 Altenpflegeheim [6].

Empfehlungen

- Es soll versucht werden, pflegebedürftige Personen mit Opioidabhängigkeit unter OAT solange wie möglich in der häuslichen Umgebung zu versorgen. Dazu sollen Spitexdienste in die OAT eingeführt werden. Die ärztliche Versorgung im häuslichen Umfeld ist bei Immobilität durch die mit der OAT befassten Ärzte und Institution zu gewährleisten [C].
- Angebote von OAT in Alters- und Pflegeeinrichtungen sollen durch Kooperationen von suchtmedizinischen Einrichtungen, Grundversorgern und Betreibern von Pflegeheimen geschaffen werden [C].

Referenzen

1. Maffli E, Delgrande Jordan M. Altersentwicklung in der Suchthilfe: neue Herausforderungen für die Praxis? SuchtMagazin. 2010;3:16-19.
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. Opioidsubstitution im Alter: ein Update. SuchtMagazin. 2016;5:18-21.

5.8. Fahreignung und Fahrfähigkeit

Grundlagen

Die wenigen existierenden Studien zu Fahreignung (= Fahrtauglichkeit: allgemein psychische, physische und charakterliche Voraussetzungen für das sichere Lenken eines Motorfahrzeuges [5]) 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 OAT – 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 OAT 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. Von den Verkehrsmedizinischen Instituten wird den Patienten unter OAT generell die Fahrfähigkeit eher abgesprochen, wenn sie zusätzlich zu den Opioidagonisten noch Benzodiazepine oder Alkohol zu sich nehmen.

Der behandelnde Arzt ist verpflichtet, die unter OAT 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 festgestellten Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit kann der Arzt dies den zuständigen Behörden melden [6].

Empfehlungen

- Ist eine Opioidagonistendosis 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) [GCPP].
- Bei Beginn oder Neueinstellung einer OAT sollte der Patient angehalten werden, kein Fahrzeug zu führen [GCPP].
- Mit einer angemessenen Aufklärung des Patienten ist die juristische Verantwortung des Arztes erfüllt. Das Aufklärungsgespräch sollte in der Krankengeschichte des Patienten dokumentiert sein [GCPP].
- Fahruntaugliche Patienten können von Ärzten den zuständigen Behörden gemeldet werden (Aufsichtsbehörde der Ärzte und Strassenverkehrsamt) [GCPP].

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. Ferreira DH, Boland JW, Phillips JL, Lam L, Currow DC. The impact of therapeutic opioid agonists on driving-related psychomotor skills assessed by a driving simulator or an on-road driving task: A systematic review. *Palliat Med.* 2018 Apr;32(4):786-803.
5. SR 741.01 Strassenverkehrsgesetz (SVG), Art. 14: http://www.admin.ch/ch/d/sr/741_01/a14.html
6. SR 741.01 Strassenverkehrsgesetz (SVG), Art. 15d Abs. 1e & 3: http://www.admin.ch/ch/d/sr/741_01/a15d.html#fn1

5.9. Arbeitsfähigkeit

Grundlagen

Von Versicherungen werden immer wieder Vorbehalte bezüglich der Arbeitsfähigkeit von Patienten unter OAT 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 unter stabiler OAT bei fehlenden sonstigen Beeinträchtigungen grundsätzlich gewährleistet und ist im Zweifelsfall individuell abzuklären. Rechtliche Einschränkungen bei bewilligungspflichtigen Tätigkeiten sind zu berücksichtigen [C].

5.10. OAT bei stationärer Unterbringung

5.10.1. OAT in stationärer Suchttherapie

Grundlagen

Einem stufenweisen und integrierten Versorgungsansatz folgend, sollte die Behandlungsintensität sich den im Laufe der Zeit verändernden individuellen Bedürfnissen und Umständen der Patienten angepasst werden, wobei viele Menschen von der Möglichkeit profitieren können, zwischen den verschiedenen Behandlungssettings wechseln zu können [1].

Für Personen in ambulanter OAT und spezielle OAT-Patientengruppen (z.B. Jugendliche, psychiatrische Patienten, ältere Personen mit Opioidabhängigkeit, Frauen mit Kindern), die ein höheres Versorgungsniveau benötigen (z.B. aufgrund fehlender Struktur und Unterstützung in ihrem sozialen Umfeld), können stationäre Betreuungseinrichtungen mit integriertem OAT-Angebot eine wertvolle Alternative sein, um eine soziale Rehabilitation zu ermöglichen [2-4].

Stationäre Einrichtungen haben ihre Aufnahmebedingungen und Behandlungsphilosophien zunehmend entsprechend angepasst. Zu den berichteten Barrieren gehören u.a. kritische Haltung des Anbieters gegenüber Pharmakotherapien und mangelnde Koordination mit ambulanten Behandlungssettings [5].

In der Schweiz standen 2016 bei Eintritt in eine stationäre therapeutische Einrichtung 39% der Klienten (Frauen: 51%, Männer 36%) gleichzeitig noch in einer ambulanten OAT. 37% erhielten OAT während des stationären Therapieaufenthalts, Frauen signifikant häufiger, als Männer [6].

Klienten mit Opioidabhängigkeit mit OAT und solche ohne OAT schliessen die Behandlung in stationären Betreuungseinrichtungen gleich häufig vollständig ab [7, 8]. Die bisherige Evidenz deutet auf einen günstigeren Verlauf für die Klienten mit OAT hin [9].

Empfehlungen

- Zur Gewährleistung bedarfsgerechter und effektiver Behandlungsangebote für Personen mit Opioidabhängigkeit sollte OAT in stationären therapeutischen Einrichtungen zur Verfügung stehen [GCPP].
- OAT während des Aufenthalts in stationären Einrichtungen sollte nach den gleichen evidenzbasierten Standards erfolgen, wie im ambulanten Setting [GCPP].
- Hausärzte und andere Anbieter im ambulanten Setting, sollten sich mit den regional verfügbaren stationären Angeboten mit integrierter OAT vertraut machen und eine dauerhafte Zusammenarbeit anstreben um den wechselnden Bedürfnissen der Patienten zu entsprechen [GCPP].
- Die Entscheidung über das geeignete Setting ist mit dem Patienten gemeinsam zu erarbeiten [GCPP].

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.
2. Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, Poulin G, Selby P, Fischer B, Wild TC, Wood E. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2018;190(9):E247-e57.

3. Vanderplasschen W, Colpaert K, Autrique M, Rapp RC, Pearce S, Broekaert E, Vandeveld S. Therapeutic communities for addictions: a review of their effectiveness from a recovery-oriented perspective. *TheScientificWorldJournal*. 2013;2013:427817.
4. Chen T, Masson CL, Sorensen JL, Greenberg B. Residential treatment modifications: adjunctive services to accommodate clients on methadone. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 2009;35(2):91-4.
5. Greenberg B, Hall DH, Sorensen JL. Methadone maintenance therapy in residential therapeutic community settings: challenges and promise. *Journal of psychoactive drugs*. 2007;39(3):203-10.
6. Finlay AK, Wong JJ, Ellerbe LS, Rubinsky A, Gupta S, Bowe TR, Schmidt EM, Timko C, Burden JL, Harris AHS. Barriers and Facilitators to Implementation of Pharmacotherapy for Opioid Use Disorders in VHA Residential Treatment Programs. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2018;79(6):909-17.
7. Schaaf S. Der Forschungsverbund stationäre Suchttherapie act-info-FOS im Jahr 2016: Tätigkeitsbericht und Jahresstatistik 2017 29.11.2019. Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/136373/8/ZORA136373.pdf>.
8. 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 and alcohol dependence*. 2009;100(1-2):100-6.
9. Spithoff S, Meaney C, Urbanoski K, Harrington K, Que B, Kahan M, Leece P, Shehadeh V, Sullivan F. Opioid agonist therapy during residential treatment of opioid use disorder: Cohort study on access and outcomes. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2019;65(10):e443-e52.
10. Klein AA, Seppala MD. Medication-assisted treatment for opioid use disorder within a 12-step based treatment center: Feasibility and initial results. *Journal of substance abuse treatment*. 2019;104:51-63.

5.10.2. OAT im Spital

Grundlagen

Durch einen Spitaleintritt wird in der Regel bei Personen mit einer Abhängigkeit von psychotropen Substanzen (legal, illegal oder verschrieben) die übliche Zufuhr unterbrochen, was zu einem Entzugssyndrom führt. Das Durchlaufen eines Entzugssyndroms stellt immer eine grosse Belastung dar, weshalb sehr genau abgewogen werden muss, ob dieses den Patienten zugemutet werden kann. Eine bereits vorbestehende OAT muss im Spital fortgesetzt werden. Ferner bietet eine Hospitalisierung die Gelegenheit eine OAT einzuleiten [1-3].

Empfehlungen

- Der Zeitpunkt einer somatischen oder psychiatrischen Behandlung, insbesondere wenn sie notfallmässig erfolgen muss, ist in der Regel nicht geeignet, um einen Entzug durchzuführen [GCPP].
- Eine bestehende OAT muss bei Eintritt ins Spital (somatisch und psychiatrisch) weitergeführt werden. Ungenügende Dosierungen sollen angepasst werden [GCPP].
- Eine OAT kann 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 [GCPP].
- Nach Entlassung soll dem Patienten empfohlen werden, die OAT 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 [GCPP].
- Falls die Patienten Entzugssymptome aufweisen und es nicht innert nützlicher Frist möglich ist abzuklären, ob schon eine OAT besteht, und im Spital keine der üblichen Medikamente zur Verfügung stehen (z.B. in der Nacht), kann den Patienten zur Überbrückung 20 mg Morphin vierstündlich per os verabreicht werden [GCPP].

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: <https://www.gov.uk/government/collections/alcohol-and-drug-misuse-prevention-and-treatment-guidance>

5.10.3. OAT im Gefängnis

Grundlagen

Eine pharmakologische Therapie der Opioidabhängigkeit muss allen Personen, inklusive Personen im Gefängnis zugänglich sein (s. Kap. 1.4. Ethik und internationales Menschenrecht) [1].

Verhaftete Personen mit Opioidabhängigkeit erleiden in der Haft ohne entsprechende Behandlung Entzugsserscheinungen. In diesem Zustand sind sie während Tagen nicht einvernahme- oder verhandlungsfähig, was die Haftdauer verlängern kann. Grundsätzlich darf es weder im Polizeigewahrsam noch im Gefängnis zu einer Zwangsabstinenz kommen (s. Kap. 1.4. Ethik und internationales Menschenrecht) [2,3,4].

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

Eine bereits bestehende OAT ist nach Überprüfung der Dosierung weiterzuführen. Zudem müssen mehrere Faktoren bei einer Fortführung der Behandlung 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 [5].

Auch kann die Zeitspanne zwischen Verhaftung und Ankunft in der Haftanstalt mehrere Tage betragen. Bei einer Unterbrechung der OAT von 48 Stunden oder länger, ist ein Verlust der Opioidtoleranz zu berücksichtigen und die Dosierung entsprechend anzupassen [3,5].

Im Strafvollzug konsumieren Personen mit Substanzgebrauchsstörungen eher weniger psychotrope Substanzen, jedoch sind die mit dem Konsum verbundenen Risiken wie gemeinsamer Gebrauch der Spritzen erhöht. Spritzenaustauschprogramme sind zur Schadenminderung im Strafvollzug entsprechend angezeigt [6]. Falls die Patienten während der Haft nicht in einer OAT stehen, ist die Zeit nach der Entlassung besonders gefährlich.

Personen mit Opioidabhängigkeit verlieren in der Haft innert weniger Tage ihre Opioidtoleranz und viele konsumieren unmittelbar nach der Entlassung oder während Hafturlauben wieder die gewohnte und wegen der mangelnden Toleranz jetzt toxische Menge, was das Todesrisiko nach Haftentlassung dramatisch erhöht [7]. OAT schützt während der Inhaftierungen vor Heroinkonsum und risikoreichem Injektionsverhalten, wirkt nach der Entlassung protektiv gegenüber Überdosierungen und erhöht die Chance für die Weiterführung der OAT in der Gemeinde [1,3,8-16]. Die Epidemienverordnung des Schweizer Epidemiengesetzes [17] hält in Art. 30 folgendes fest: „Die Institutionen des Freiheitsentzugs sorgen insbesondere dafür, ...dass die Personen in ihrer Obhut bedarfs- und situationsgerecht Zugang zu geeigneten Mitteln und Therapien zur Verhütung von sexuell oder durch Blut übertragbaren Krankheiten erhalten, insbesondere zu Präservativen, sterilem Injektionsmaterial und zu einer betäubungsmittelgestützten Behandlung“

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

Vorzugsweise ist die Überwachung der Einnahme und die Verabreichung in flüssiger Form vorzusehen [5]. 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. Dosisreduktionen der in OAT eingesetzten Opioidagonisten als Sanktionen bei Verstößen gegen die Gefängnisordnung sind als Körperstrafen zu taxieren, die im schweizerischen Rechtssystem definitiv nicht vorgesehen sind und als Verletzung der Menschenrechte gelten [4].

Empfehlungen

- Entzugssymptome müssen mit Opioiden und gemäss den gleichen Indikationen wie bei Patienten in Freiheit behandelt werden [GCPP].
- Eine erzwungene Abstinenz muss vermieden werden [GCPP].
- Bei Untersuchungshaft und Vollzug sind bereits bestehende OAT weiterzuführen [GCPP].
- Bei Personen mit Opioidabhängigkeit, die nicht in einer OAT stehen, ist in der Regel das Einleiten einer OAT 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 OAT nach Haftentlassung zu erleichtern [A].
- Spritzenaustauschprogramme sollten im Strafvollzug zur Schadenminderung implementiert werden [B].
- Dosisreduktionen des Opioidagonisten in laufender OAT als Sanktion bei Verstößen gegen die Gefängnisordnung sind menschenrechtswidrig und somit verboten [GCPP].
- Um ethische Standards zu verbessern, sollten Gesundheitsdienste unabhängig von den Vollzugsorganen organisiert sein [GCPP].

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. 2007: <https://fflm.ac.uk/publications/pharmaceutical-care-of-detainees-in-police-custody/>
3. Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group (2017) Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. London: Department of Health https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/673978/clinical_guidelines_2017.pdf
4. Junod V, Wolff H, Scholten W, Novet B, Greifinger R, Dickson C, Simon O: Methadone versus torture: the perspective of the European Court of Human Rights. Heroin Addict Relat Clin Probl 2018; 20(1): 31-36:
5. 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.
6. Lazarus JV, Bromberg DJ, Ocampo D, Graf N, Dichtl A, Stöver H, Wolff H: Health Outcomes for Clients of Needle and Syringe Programmes in Prisons: Systematic Review. Epidemiologic Reviews 2018, Jun 1;40(1):96-104.

7. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017;357:1550-1550.
8. Gordon MS, Kinlock TW, Miller PM. Medication-assisted treatment research with criminal justice populations: challenges of implementation. *Behav Sci Law*. 2011;29:829-45. 9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. McKenzie M, Zaller N, Dickman SL, Green TC, Parihk A, Friedmann PD, Rich JD. A randomized trial of methadone initiation prior to release from incarceration. *Subst Abus*. 2012;33:19-29.
15. 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.
16. 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.
17. Schweizer Epidemiegesetz: <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20133212/index.html>

6. Opioidagonisten in der Entzugsbehandlung

Opioidabhängigkeit ist eine chronische Erkrankung mit einem hohen Rückfallrisiko [1]. Patienten müssen vor Beginn einer Entzugsbehandlung über die Risiken eines Rückfalls (Toleranzverlust und Gefahr einer tödlichen Intoxikation bei erneutem Opiatkonsum) eingehend informiert werden [2,3]. 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 OAT, 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 Agonisten als vergleichbar effektiv [4,5]. Unter Buprenorphin wurden dabei tendenziell weniger Entzugsserscheinungen festgestellt [4]. Ein buprenorphingestützter Entzug kann in 5 Tagen und deutlich kürzer als mit Methadon durchgeführt werden, wobei der Beginn mit hohen Dosen (16-24mg) und einem konsekutiven Abbau vorteilhaft scheint [6]. Im Falle eines methadongestützten Heroinentzugs wird mit einer Dauer von 20-30 Tagen gerechnet mit initialen Methadon-Dosierungen zwischen 15 und 60mg [7].

Als zeitlich klar begrenzte Begleitmedikation zur Kontrolle der Entzugssymptomatik kommen α 2-Agonisten (vorzugsweise Lofexidin, in der Schweiz aber noch nicht zugelassen, bei Clonidin cave Blutdruckabfall) oder Benzodiazepine in Frage [8,9].

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].
- Zur Linderung von Entzugssymptomen können α 2-Agonisten oder Benzodiazepine eingesetzt werden [A].

Referenzen

1. Weinstein Z, Gryczynski G, Cheng DM, Quinn E, Hui D, Kim HW, Labelle C, Samet JH. Tapering off and returning to buprenorphine maintenance in a primary care Office Based Addiction Treatment (OBAT) program. *Drug Alcohol Depend.* 2018;189:166-171.
2. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2017;26:357.
3. Ma J, Bao YP, Wang RJ, Su MF, Liu MX, Li JQ, Degenhardt L, Farrell M, Blow FC, Ilgen M, Shi J, Lu L. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2018;doi:10.1038/s41380-018-0094-5
4. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD002025.
5. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;28(2):CD003409.
6. 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(1):71-9.
7. 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.

8. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha₂-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(5):CD002024.
9. Diaper AM, Law FD, Melichar JK. Pharmacological strategies for detoxification. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(2):302–314.

Danksagung

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