



Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich

Behandlung der Opiatabhängigkeit Abstinenz oder Substitution?

Int. Congress of Moderate Use

9. 5. 2008

Ria Leisinger, Dualstation

PUK Zürich



In the Arms of Morpheus
W. Reynolds-Stephens, 1894



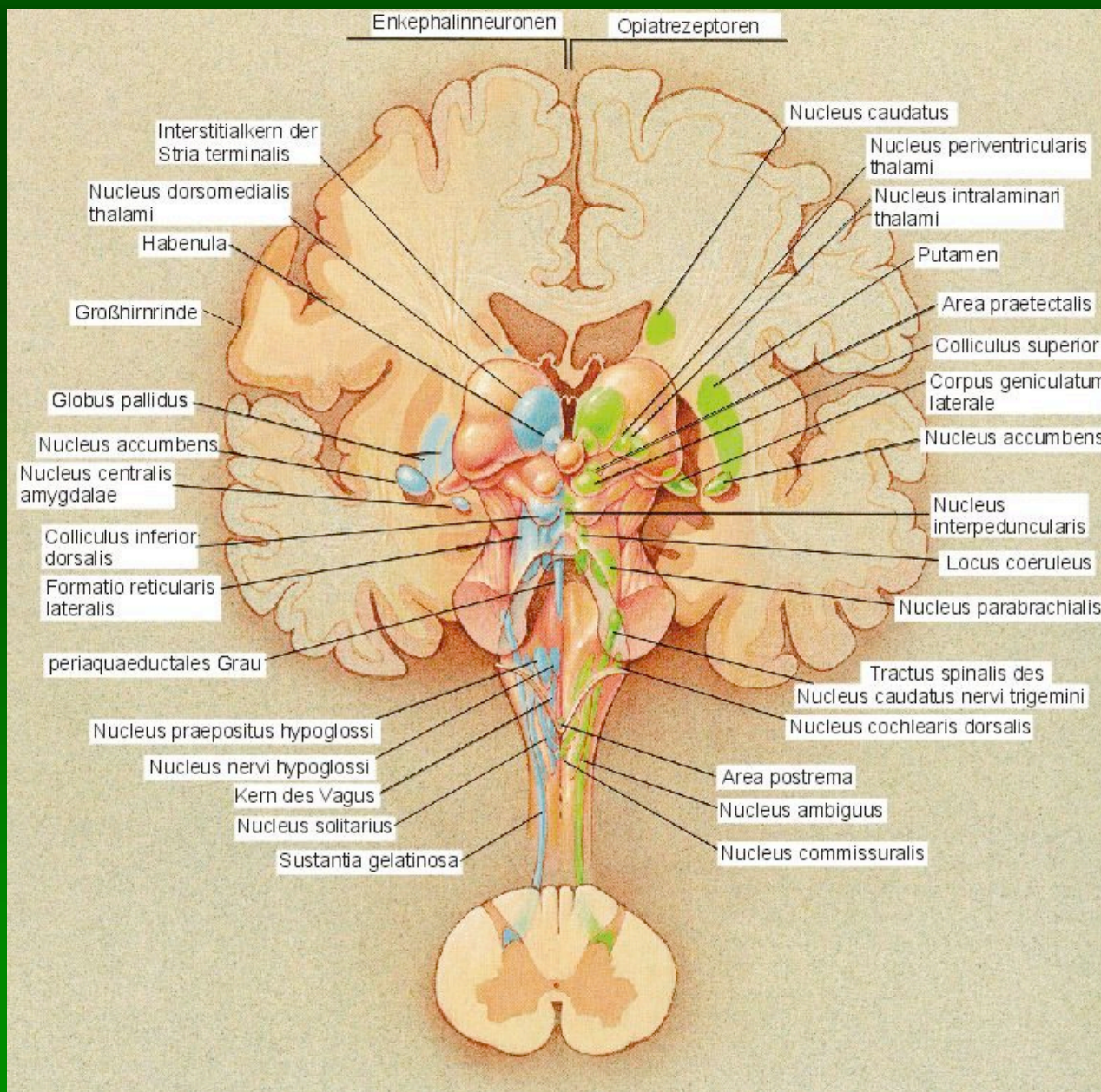
- **Opiate/Opioide**
- **Geschichte**
- **Epidemiologie**
- **Substitution Geschichte/Epidemiologie**
- **Indikation/Leitlinien**
- **Substitution vs. Abstinenz**



Opiate/Opioide

Opium (von griech. Opos der Saft)

- **Opioide** sind die Stoffe, die an den Opioidrezeptoren im Gehirn wirken, z.B. Heroin (Diacetylmorphin) und Buprenorphin sind halbsynthetische, Methadon und Tilidin sind synthetische Opioide, aber keine Opiate (z.B. Morphin, Codein)
- **Opioidrezeptoren:** μ vor allem im Grosshirn und Thalamus, δ im Grosshirn und Putamen, κ im Hypothalamus





- **Opiate/Opioide**
- **Geschichte**
- **Epidemiologie**
- **Substitution Geschichte/Epidemiologie**
- **Indikation/Leitlinien**
- **Substitution vs. Abstinenz**





Geschichte

- **Schlafmohn** ab 6000 v. Chr., 4000 v. Chr. in Keilschriften der Sumerer als Schmerzmittel erwähnt
- **Friedrich Sertürner** entdeckt 1803 Morphin als Medikation gegen Schmerzen
- Suche nach einem **Schmerzmittel** ohne euphorisierende und suchterzeugende Wirkung von Morphin
- C.R.A. Wright 1874 entdeckt **Diacetylmorphin**
- **Heute:** DAM-Herstellung für heroingestützte Behandlung



- **Opiate/Opioide**
- **Geschichte**
- **Epidemiologie**
- **Substitution Geschichte/Epidemiologie**
- **Indikation/Leitlinien**
- **Substitution vs. Abstinenz**



Epidemiologie

Opiate (Afghanistan)

- Vor allem Europa, Südost- und Südwestasien (Schätzung 8 Mio. weltweit), Anstieg in Osteuropa, Zentralasien
(United Nations Office on Drugs and Crime, 2007)

HIV/AIDS

- Geschätzte **Prävalenz** von weltweit 30.6- 36.1 Mio.
- **HIV Inzidenz** 1.8- 4.1 Mio.
- **Aidstote** 1.9- 2.4 Mio.

(Unaid, 2007)



Epidemiologie

- **Hepatitis B** 600 Mio. weltweit 350 Mio. chronisch
(50- 60% i.v. Drogenkonsum)
- **Hepatitis C** 170 Mio. (70- 90 % der i.v. Konsumenten)
(WHO, 2006)
- **Aids Inzidenz** bei i.v.- Drogenabhängigen steigend
- **HIV Inzidenz** rückläufig, bei geeignetem
Behandlungsprogramm, z. B. Substitution
(Uchtenhagen, 2005)



- **Opiate/Opioide**
- **Geschichte**
- **Epidemiologie**
- **Substitution Geschichte/Epidemiologie**
- **Indikation/Leitlinien**
- **Substitution vs. Abstinenz**

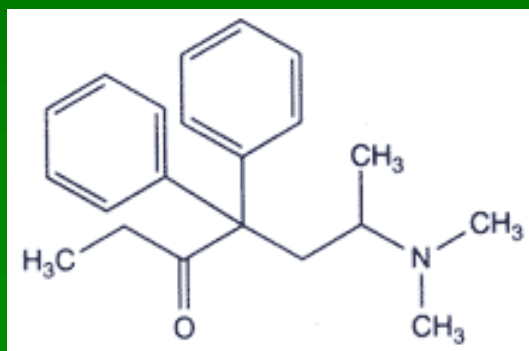


Substitution

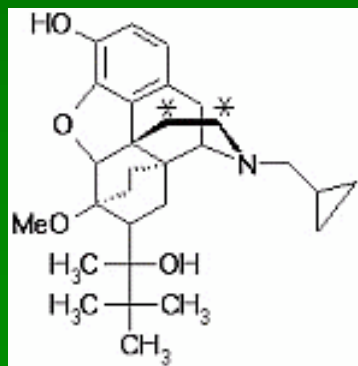
Geschichte/ Epidemiologie



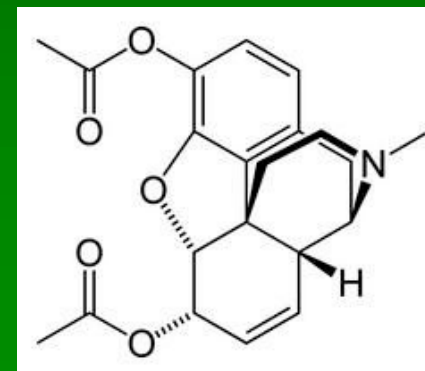
Methadon



Buprenorphin



Diacetylmorphin





Substitution

Geschichte/ Epidemiologie

- 1915 USA Morphinsubstitution
- 1926 Grossbritannien
- 1941 Methadon in Deutschland zur Schmerzbehandlung entwickelt
- In **Kanada** in den 50er Jahren Methadon für Entzüge
- 1964 Einführung von Methadon zur Substitution in **USA**, 1969 in **Australien**
- Frühe siebziger Jahre in USA **30 000** Behandelte
- **Substitutionsbehandlung** weltweit vor allem für Methadon in vielen Ländern möglich



Substitution

Geschichte/ Epidemiologie

USA

- Limitierung 1972 Methadone regulations
- 1974 Narcotics Addiction Treatment Act
- Nur Opioidbehandlungsprogramm
- Autorisierung durch staatliche Behörden
- Abgabe meist täglich
- Voraussetzung manifeste Abhängigkeit





Substitution

Geschichte/ Epidemiologie

- **USA:** 25% in Substitution (NIH 1997)
- **Drug Addiction Treatment Act 2000** Kompetenzen für abgebende Ärzte erweitert, nicht nur im Substitutionsprogramm
- 200 000 Methadon oder LAAM in USA
(SAMHSA 2002)
- 2003 ca. 1.5 Mio. **Opiatabhängige**
(National Survey on Drug Use and Health- NSDUH)
- **Methadon** ca. 500 000 weltweit (Behrendt et al., 2006)



Substitution

Geschichte/ Epidemiologie

- **Buprenorphin** in USA bis 2002 nur zur Schmerztherapie
- **Naloxon** weniger als 5 000
- 1995 in **Frankreich** 52 Pat. in Substitution, 2007 über 100 000
- 1986 in **BRD** keine Substitution, 70 000 Pat. 2007
(Newman, NASUKO, 2007)



Substitution

Geschichte/ Epidemiologie

- **Methadon** in der Schweiz seit 1978
- **Niederschwellige Methadonsubstitution** in Zürich seit 1991
- 25 000 Opiatabhängige in der Schweiz
- 16 000 in **Substitutionsbehandlungen**





Substitution

Geschichte/ Epidemiologie

- Knapp 15 000 in **Methadon und Buprenorphin MT**
- 60% (ca. 10 000) durch **Arztpraxen**
- 1 300 Patienten in **HeGeBe (seit 1994)**
- 1 000 in **Entzugs- oder Rehabilitationsinstitutionen**
- **Begleiterkrankungen durch i.v.-Konsum: Hepatitis, HIV**
- (z.Zt. 27 000 Infektionen in der Schweiz bekannt)





Methadon

- Häufigste Substanz zur Substitution
- Letale Dosis 25-70 mg je nach Quelle
(cave Komedikation!)
- Leitlinien: Empfehlung 60-80 mg





Buprenorphin

- Seit den 80er Jahren als **Schmerzmittel** eingesetzt
- In **Frankreich** seit 1995, **grösste klinische Erfahrung** (ca. 100 000 Substituierte)
- Seit 2000 in **Schweiz und BRD** zugelassen
- Vom Hersteller 12- 16 mg empfohlen

Diacetylmorphin



Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich

- Substitution mit **Methadon oder Buprenorphin ohne Erfolg**
- **Teurer** als Methadon oder Buprenorphin
- **Übliche Dosen** 300- 600 mg i.v. täglich (Schweiz durchschnittlich ca. 500 mg)
- Keine eindeutigen Hinweise auf Vorteile der Anwendung der **retardierten Form**
- Beschaffungskriminalität, Integration, **Heroin verliert an Attraktivität**
- **Bisher nicht Erreichbare** werden in Therapie involviert
- **Regelversorgung** GB, Schweiz (1994-96 erprobt), Niederlande 2006
- Spanien, Belgien, Kanada **Modellprojekte**, Modellprojekt BRD 2002 bis Mitte 2007 Studie mit 7 Zentren



- **Opiate/Opioide**
- **Geschichte**
- **Epidemiologie**
- **Substitution Geschichte/Epidemiologie**
- **Indikation/Leitlinien**
- **Substitution vs. Abstinenz**





Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM)

- Einziges Kriterium für substitutionsgestützte Behandlung:
Opioidabhängigkeit
- Keine Alterslimite, keine **Mindestdauer** der Abhängigkeit
oder zeitliche **Befristung** der Behandlung
- **Schwangerschaft** keine Kontraindikation

Methodon

- Grosse **Erfahrung** mit der Substanz
- **Kostengünstiger** als Buprenorphin und Diaphin



Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM)

Buprenorphin

- Weniger QTc- Verlängerung
- Abgabeintervalle von 2-3 Tagen möglich
- Schnelle Eindosierung ohne Gefahr schwer wiegender Überdosierungen

Heroingestützte (oral, i.v.) Behandlung

- hat sich nach zwei gescheiterten Behandlungen (abstinenzorientiert oder substitutionsgestützt) bewährt



Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, BRD)

- Indikation zur Substitution bei **länger als 2 Jahre** bestehender Abhängigkeit
- **Abstinenzversuche** unter ärztlicher Kontrolle ohne Erfolg
- **Überbrückung** bis zur abstinenzorientierten Therapie
- **Substitution** bietet die grösste Chance auf Besserung oder Heilung
- Nach dem **18. Lj.**
- **Methadon**: Niederschwellige Substitution mit höheren Dosen (mehr als 60 mg): Höhere Retentionsraten weniger Kriminalität, weniger Beikonsum



Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, BRD)

- Buprenorphin empfohlen zur **Erstsubstitution** nach kürzerer Erkrankungsdauer > 18 Jahre
- **Codein/Dihydrocodein** für nicht anders behandelbare Ausnahmefälle (z. B. Methadon- und Buprenorphin-unverträglichkeit)
- **Diaphin** nicht zugelassen
- **Naltrexon** für opioidabhängiges Medizinpersonal
- **Gute soziale Integration, Überbrückung bis Langzeittherapie**

National Treatment Agency for Substance Misuse



Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich

UK Guidelines on Clinical Management (2007)

Indikation

- **Opiatabhängigkeit**
- Wenn Methadon und Buprenorphin gleich geeignet wären (Interaktionen, Präferenz Pat., Erfahrung Verordner), sollte **Methadon der Vorzug** gegeben werden (NICE, 2007)

British Association for Psychopharmacology (2004)

- Injizierbares **Heroin** Datenlage unklar, **einzusetzen wenn Methadon ohne Erfolg**



Universität Zürich



Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA)

- **Opiatabhängigkeit** länger als ein Jahr (ausser Buprenorphin), Vorbehandlung, **älter als 18 Jahre**
- Kontraindikationen Einnahme von zentral dämpfenden Medikamenten, **Unfähigkeit, regelmässige Behandlungstermine wahrzunehmen** (Ausnahme Buprenorphin)





Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA)

Methadon

- 80 mg oder mehr

Buprenorphin

- 12-16 mg

Naltrexon

- 50mg (350 mg/Woche)

Kein Diacetylmorphin



National Guidelines for the Use of Methadone and Buprenorphine in the Treatment of Opioid Dependence (Commonwealth of Australia)

- **Opioidabhängigkeit**
- **16 Jahre Mindestalter**
- **Kontraindikation** Schwangerschaft, Stillzeit, respiratorische, hepatische Insuffizienz

Vorbehalt bei

- **Multiplen Substanzgebrauch** (v.a. sedierende Substanzen)
- **Geringer Opioidtoleranz**
- **Schwerer psychischer oder somatischer Erkrankung**



WHO

- Pharmakotherapie mit Opioidagonisten **ist eine der effektivsten Behandlungsoptionen** für Abhängigkeit, wenn Methadon oder Buprenorphin in individueller Dosierung für die Dauer von Monaten oder Jahren verordnet werden
- Einer umschriebenen Gruppe von opioidabhängigen Patientinnen und Patienten, die entgiftet und hochmotiviert sind, kann eine **opioidantagonistische Medikation** gegeben werden

(Principles of Drug Dependence Treatment, March 2008)



- **Opiate/Opioide**
- **Geschichte**
- **Epidemiologie**
- **Substitution Geschichte/Epidemiologie**
- **Indikation/Leitlinien**
- **Substitution vs. Abstinenz**





Abstinenzbewegung

Temperance Movement

- Irland 1829, Skandinavien 1830er Jahre
- The curse is upon us and there is but one cure:
„Abstinence for the individual and prohibition for
the state.“ (1854, On ardent spirits, T. S. Arthur,
USA)
- 1877 Schweiz Blaues Kreuz





Abstinenzbewegung

- Eine der **wichtigsten sozialen Bewegungen in Europa und den USA** Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts
- Um 1900 um die 60.000 Personen in der Schweiz in **Abstinenzvereinen**
- Alkoholkonsum **Ausdruck mangelnder Tugendhaftigkeit**, Ursache Elend unterer Klassen





Abstinenzbewegung

- Basler Professor Gustav von Bunge Mitte der 1880er Jahre sozialhygienische Argumente **menschliches Erbgut werde geschädigt** und dadurch die Volksgesundheit gefährdet
- Bunge **forderte Alkoholverbot und Abstinenz** für die gesamte Bevölkerung. Um 1900 wurde die Abstinenzbewegung zu einem Bestandteil der Eugenik bzw. Rassenhygiene.
- Auguste Forel Psychiater Mitbegründer des Schweizer Guttempler-Ordens **wichtigster Vertreter in Mitteleuropa**, Klinik für Alkoholiker, viele Fortschritte in der Behandlung Alkoholkranker





Harm Reduction

- In der zweiten Hälfte der 1980er Jahre **sprunghafter Anstieg HIV/AIDS**
- **Ablösung von Abstinenz** als alleinigem Behandlungsziel
- Vermehrt **Substitutionsbehandlung**
- **Harm Reduction** als **vierte Säule** neben Prävention, Therapie, Repression



Substitution

- Der Grossteil der Patienten wünscht sich, **ohne Medikation** auszukommen
- Eine **Minderheit** der opioidabhängigen Pat. ohne Substitution verbleibt ohne weiteren Opioidkonsum
(Magura et al., Mt. Sinai J Med, 2001)
- **Hohe Rückfallrate** bei mit Naltrexon behandelten Opioidabhängigen
(Hyman et al., Exp Clin Psychopharm, 2007)



Substitution

- **Methadonsubstitution** wirkt sich positiv auf Opiatgebrauch, HIV- Risiko und Kriminalität aus
(Marsch, Addiction, Meta-Analyse, 1998)
- Über 65-Jährige profitieren mit **reduziertem Heroinbeikonsum** von Methadonsubstitution
(Shah et al., European Psychiatry, 1999)
- **Erhöhte Retention, Reduktion Heroinkonsum, HIV-Risikoverhalten** im Vgl. zu Abstinenz
(Sees et al., JAMA, 2000)



Substitution

- 33 Jahre Follow-up **Heroingebrauch** bei Substituierten **verringert**

(Hser et al., Arch Gen Psych, 2001)

- Erfolgreiche Substitution führt zur **Reduktion** von Beikonsum, Verminderung drogenassoziierter Kriminalität, Verbesserung des Gesundheitszustands, Erleichterung der sozialen Integration, Verminderung des Risikos von übertragbaren Erkrankungen und Todesfällen

(Hosek, Suchtmagazin, 2006)



Substitution

- Substitutionsbehandlung mit **Methadon** verringert Heroinkonsum und Beschaffungskriminalität
(Schwartz et al., Arch Gen Psych, 2006)
- **Reduktion** Drogenkonsum, Kriminalität, Psychopathologie, injektionsassoziierte Gesundheitsprobleme
(Teesson et al., Drug Alc Dep, 2006)
- Methadonsubstitution in Haft **reduziert den Gebrauch von Opiaten**
(Heimer et al., Drug Alc Dep, 2006)



Substitution

- **Methadon** kurz vor oder nach Entlassung aus der Haft erhöht Wahrscheinlichkeit der Nachbehandlung und reduziert den Heroingebrauch

(Kinlock et al., Drug Alc Dep, 2007)

- 2694 Pat. 12 Mon., **höhere Retention, niedrigere Mortalität** unter Substitution mit Methadon oder Buprenorphin in BRD

(Wittchen et al., Drug Alc Dep, 2008)



Substitution

- **Verbesserte Retention, Reduktion Beikonsum**
(Soyka et al., Int J Neuropsychopharm, 2008;
Gruber et al., Drug Alc Dep, 2008)
- **Basler Methadonevaluation (über 10 Jahre)**
50% aller substituierten Patienten ohne
Heroinbeikonsum, 50% konsumieren an rund 7 von
30 Tagen im Monat



Substitution

- **Kriterium für Substitution ist Opiatabhängigkeit** unabhängig von Dauer und Alter, keine zeitliche Befristung, optimale Dosis klinisch ermitteln (Newman, NASUKO, 2007)
- Zur Frage des **optimalen Zeitpunkts**, an dem das Absetzen erfolgversprechend ist bezüglich Rückfällen und Stabilität gibt es keine einheitlichen Richtlinien, er sollte nicht zu früh gewählt werden



Abstinenz

- 33 J. Follow-up Heroinabhängiger, höherer Anteil an Abstinenten, Substitution stand zu Beginn der Studie nicht zur Verfügung, Todesfälle mit Methadon (Nehkant et al., Brit J Psych, 2005)
- **Prädiktoren für Abstinenz:** Kontinuierliche Behandlung, aber wenige Behandlungstermine, grössere psychische Probleme und keine Kriminalität zu Beginn
(Darke et al., Addictive Behaviors, 2007)
- **Naltrexon und CRA** 24% abstinent nach 24 Mo.
(De Jong et al., Am J Add, 2007)





Todesfälle

- Heroinabhängige (600, kriminell, über 33 Jahre Verlauf) Sterberisiko 50-100fach erhöht, **Überdosis Heroin häufigste Todesursache**
(Zickler, NIDA Notes, 2001)
- **Opiatentgiftung stationär Risiko innerhalb eines Jahres zu sterben erhöht im Vgl. zu Pat., denen Entgiftung nicht gelang**
(Strang et al., BMJ, 2003)





Todesfälle

- **Heroin meist beteiligt bei tödlicher Überdosis**, meist Männer und über 35 Jahre, i.v.-Konsum, **Substitution protektiv**, Toleranzverlust
Risikofaktor, bei Methadonsubstitution Reduktion der Todesfälle durch Überdosis, kein Hinweis auf Erhöhung des Risikos einer Überdosis

(Hickman et al., Addiction, 2006)

- **Überdosis häufigste Todesursache bei Heroinabhängigkeit**

(Ferri et al., Epidemiol Prev, 2007)





Todesfälle

- **Haaranalyse** zeigt keinen Unterschied des Opiatspiegels toleranter oder nicht-toleranter Todesopfer nach Substanzkonsum

(Druid et al., Forensic Sci Int, 2007)

- **Heroinüberdosis weit verbreitet**, meist andere anwesend, Angst vor Polizei für Verzögerung verantwortlich, Naloxon und Kenntnisse von Lebensrettungsmassnahmen notwendig

(Baca et al., J Add Dis, 2007)



Todesfälle nach Haft

Risiko erhöht für kürzlich entlassene Strafgefangene wegen
Substanzgebrauch oder Überdosis zu versterben

Beteiligte Substanzen

Opioide 95%

Benzodiazepine 20%

Kokain 14%

Trizyklische Antidepressiva 14%

Bei Männern Opioide häufiger beteiligt als bei Frauen

(Farrell und Marsden, Addiction, 2007)



Todesfälle

- **Stabile Langzeitbehandlung (mit oder ohne Substitution) reduziert das Risiko einer Überdosis**
(Darke, Addiction, 2007)
- **Opioidsubstitution reduziert Langzeitmortalität**
(Gibson et al., Addiction, 2008)
- **Überdosis Opioide an erster Stelle Todesursachen**
(Shah et al., Addiction, 2008)





Zusammenfassung

- Datenlage, Leitlinien und klinische Erfahrung stützen **Substitution als wirksame medikamentöse Behandlung**, da Integration, Betreuung, Folgeerkrankungen, Rückfallrisiko, Gefahr zu versterben, Risiko Täter oder Opfer zu werden verbessert werden, Beschaffungskriminalität wird reduziert oder fällt weg





Zusammenfassung

- **Abstinenz** ist eher die Ausnahme als die Regel
- **Abstinenz** kann für einzelne Betroffene möglich sein, kann aber wegen der hohen Rückfallgefahr für die meisten nicht als erster Behandlungsschritt betrachtet werden
- Je länger die **Abstinenz** dauert, desto grösser wird die Wahrscheinlichkeit, dass sie fortbesteht



Zusammenfassung

Methadon

- Methadon in höheren Dosen höhere Retentionsrate und weniger Heroinbeikonsum
- Sehr hohe Dosen von Methadon, stabile Einstellung

Buprenorphin

- Buprenorphin empfohlen zur **Erstsubstitution** nach kürzerer Erkrankungsdauer
- Wunsch nach Buprenorphin



Zusammenfassung



Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich

Diacetylmorphin

- Zwei erfolglose Versuche der Substitution mit Methadon und/oder Buprenorphin
- Anbindung sonst nicht Erreichbarer, Harm Reduction



Universität Zürich



Schlussfolgerung

- Alle Substitutionsmittel **sind wirksam**
- Substitution sollte allen Interessierten mit **niederschwelligem Zugang** ermöglicht werden
- Substitutionsmittel müssen **ausreichend dosiert** sein und **ausreichend lange** verordnet werden
- Die/er Patientin/Patient **muss einverstanden sein** mit der Substitution





Schlussfolgerung

- Ein gescheiterter **Abstinenzversuch** sollte jederzeit beendet werden können
- Falls Substitution abgelehnt wird, sollte die **Teilnahme an einem psychosozialen Programm** angestrebt werden



Fazit

Abstinenz und Substitution sollten **nicht Pole gegensätzlicher Ideologien** sein, sondern **Möglichkeiten in der Behandlung**, abhängig von der Gesamtsituation der/des Patientin/en





Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich



**Erst am Ende unseres Weges
stehen die Antworten**

Laotse (6 Jh. v. Chr.)

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**