

# Drogen-Substitutionstherapie (Opioide)

Pharmakologischer Demonstrationskurs  
SS 07

Juliana Sawatzky, Caroline Schomburg, Bettina Schröder,  
Tatjana Schwenk, Sarah Sibilski, Martina Singe

# Opioide

- Natürliche Opioide: aus Papaver somniferum
  - » Opium
- Opioidpeptide:
  - » POMC
  - » Pro-Enkephalin
  - » Pro-Dynorphin



# Anwendung von Opioiden

- Starke Schmerzen
- Behandlung bei Herzinfarkt
- Lungenödem
- Diarrhöe
- Antitussiva
- Schmerzen des Bewegungsapparates

Rezeptortyp	Agonisten	Antagonisten	Wirkungen
$\mu$	$\beta$ -Endorphin Morphin Pethidin Methadon Fentanyl Buprenorphin	Naloxon Naltrexon Pentazocin Nalbuphin	Analgesie <b>Euphorie</b> <b>Abhängigkeit</b> Miosis Atemdepression Antitussive Wirkung Erbrechen Bradycardie Obstipation
$\delta$	Leu-Enkephalin $\beta$ -Endorphin	Naloxon Naltrexon	Analgesie Verhaltensänderungen
$\kappa$	Dynorphin Pentazocin Nalbuphin	Naloxon Naltrexon Buprenorphin	Analgesie Sedation Dysphorie

Tabelle : Opioidrezeptoren und ihre Liganden

# Wirkungsmechanismus

- Alle drei Rezeptoren:
- G-Protein gekoppelt(Gi)
- Adenylatcyclase $\downarrow$  cAMP  $\downarrow$
- Hemmung der Proteinkinase
- $K^+$  – Permeabilität an präsynaptischen Endigung $\uparrow$
- $Ca^{2+}$  – Permeabilität an präsynaptischen Endigung $\downarrow$
- Erschwerung der Membrandepolarisation
- Erregungsübertragung $\downarrow$

# Wirkungen

- **Zentrale Wirkungen**

- Analgesie
- Euphorie
- Sedativ- Hypnotische W.
- Miosis
- Antitussiv
- Bradykardie
- Emetische und antiemetische W.
- Atemdepression
- Muskelrigidität
- Krämpfe
- Blutdrucksenkung
- Anxiolyse
- Hormonfreisetzung

- **Periphere Wirkungen**

- Verzögerte Magenentleerung
- Spastische Obstipation
- Störung des Gallenflusses
- Harnverhaltung
- Histaminfreisetzung↑
- Tonus der Blutgefäße↓

# Abhängigkeit

= starkes Verlangen oder Zwang eine Substanz zu konsumieren

- Kontrollverlust
- körperliches Entzugssyndrom
- Toleranzentwicklung
- Einengung auf den Substanzgebrauch
- anhaltender Konsum trotz eindeutig schädlicher Folgen

Diagnose Abhängigkeit: wenn 3 Kriterien 1 Monat lang bestehen oder in 12 Monaten wiederholt bestanden haben

# Psychische Abhängigkeit

- = anfangs beherrschbares, später unwiderstehliches Verlangen nach wiederholter Zufuhr des Suchtmittels („craving“)
  - Gebrauch aus Fluchtgründen
  - labiles soziales Umfeld

# Physische Abhängigkeit

- = Zustand, bei dem Drogen für normales Funktionieren des Körpers unerlässlich
  - labile Stimmungslage, starke Myosis, Abmagerung, Koordinationsstörungen, Alterung
  - bemerkbar beim Absetzen der Drogen in Form von Entzugserscheinungen

# Toleranz

- = Gewöhnung (nicht Gewohnheitsbildung)
- Steigerung der Dosis, um eine gewisse Wirkung zu erzeugen
- Bsp.: Morphin 10- bis 20fache Dosisssteigerung erreichbar
- Ursachen:
  - Verminderung der Rezeptordichte
  - Veränderung Rezeptorempfindlichkeit
  - Abschwächung der Signaltransduktion
  - komplexe adaptive Vorgänge im ZNS

# Drogenentzugssymptome I

## (Bsp.Heroin)

**Es treten psychische und physische Symptome auf:**

ab 4 h nach letzter Dosis: Craving, Angst

ab 8 h nach letzter Dosis: innere Unruhe, Schlafstörungen, Gähnzwang, Nervosität, Tränenfluss, laufende Nase, leichte Störungen der Thermoregulation (Schwitzen, Frösteln)

ab 12 h nach letzter Dosis: Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Gänsehaut (→ cold turkey), Appetitlosigkeit, Tremor, Mydriasis, Spasmen, Gliederschmerzen, Schlaflosigkeit, Wahrnehmungs- und Bewußtseinsstörungen (Halluzinationen)

# Drogenentzugssymptome II

## (Bsp.Heroin)

### Weiterer Verlauf des Entzugs

ab 18 h nach letzter Dosis: Tachykardie, Hypertension, Fieber

ab 24 h nach letzter Dosis: Emesis, Diarrhoe, Leibesschmerzen

Symptom-Maximum nach ca. 24 h erreicht, während der folgenden Tage verringert sich die Intensität der Symptome

Die Rückfallgefahr bleibt jedoch noch Monate länger bestehen!

# Substitutionstherapie

- Opiatabhängigen wird eine Substanz verabreicht, die der bislang zugeführten Droge ähnlich ist oder mit ihr identisch ist
  - Differenzierung in: 1) Erhaltungstherapie  
→ausreichende Dosierung
  - 2) Entgiftung  
→stufenweises Herabdosieren  
bis zur Drogenfreiheit

**Substitutionstherapie soll eine Ausnahme darstellen!**

# Zielsetzung der Substitutionstherapie

- bessere soziale Eingliederung der Abhängigen, z.B. Berufsausübung
- Vermeidung von Beschaffungskriminalität und Prostitution
- geringeres gesundheitliches Risiko (i.v.-Gabe, Infektionen, Überdosierung)
- theoretisch: Dosisreduktion bis zur Heilung

# Voraussetzungen für die Substitution

- keine drogenfreie Behandlung möglich  
→ Schwangerschaft, schwere Begleitkrankheiten  
(Krebs, AIDS, Hepatitis)
- mehrere erfolglose Entzugsversuche unter ärztlicher Kontrolle
- *jede Drogensubstitution muss BfArM und kassenärztlicher Vereinigung gemeldet werden*
- *zusätzlich sollte psychologische Betreuung stattfinden*

# Ablauf einer Substitutionstherapie

- **Wo?** – meist ambulant durch praktische Ärzte mit Zusatzqualifikation oder in Fachzentren
- **Wie?** – Abgabe der Tagesdosis des Substitutionsmittels in oraler nicht injizierbarer Form, die Einnahme erfolgt unter Aufsicht
  - » Ausnahme: take-home-Verordnung



# Buprenorphin

- Subutex (0,4; 2,8mg) als Buprenorphinhydrochlorid
- Substitutionstherapie von Erwachsenen über 18 Jahre bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer, psychotherapeutischer Maßnahmen
- Patientenprofil:
  - Unzufriedenheit mit Methadon
  - Neueinstellung von Straßenheroin
  - Patienten mit Entzugswunsch
- Dosierung muß für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen Situation eingestellt werden ( niedrigst mögliche Erhaltungsdosis anzustreben)

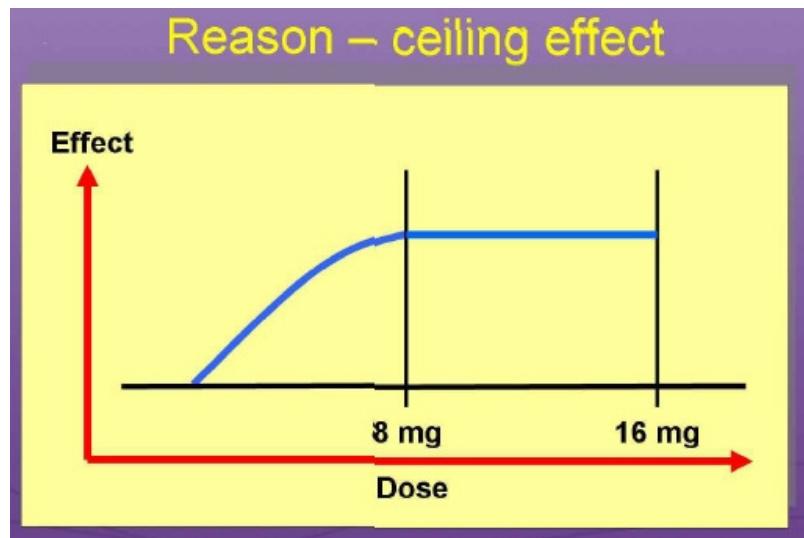
# Buprenorphin



- Sublingual wirksam (beim Verschlucken der Tablette kaum wirksam) Wirkeintritt nach 30-60 min
- Nur geringe orale BV (hoher first-pass-Effekt)
- Wirkdauer ca. 6-8 h
- Auftreten von Atemdepressionen möglich, vor allem bei zusätzlicher Einnahme von Benzodiazepinen (Kontraindiziert!)
- Höchste Rezeptoraffinität, daher längste Wirkdauer aller Opioide und ist weder durch Agonisten, noch durch Antagonisten vom Rezeptor zu verdrängen
- Sehr verzögerte und milde Entzugssymptomatik



# Buprenorphin



- Partialagonist am  $\mu$ -Opioid Rezeptor
- → höhere Affinität bei geringerer intrinsischer Aktivität als Morphin
- → Ceiling-Effekt
- Für Substitutionstherapie günstiges Sicherheitsprofil, da hier Anwendung in hohen Dosen
- Nachteil: Mit Naloxon nicht vom Rezeptor verdrängbar (Atemdepression!)

# Levomethadon

- Lösung zum Einnehmen (1ml enthält 5mg Levomethadonhydrochlorid)
- Levomethadon doppelt so wirksam wie Racemat Methadon
- Gute Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe (besser als Morphin)
- Einnahme erfolgt mit Wasser oder Fruchtsaft unter ärztlicher Kontrolle
- Ausgabe nur der jeweiligen Tagesdosis über Apotheke (Viskositätserhöhende Zusätze!)
- Lange Wirkdauer 5-8h
- Entzugssymptomatik milder und verzögert, da lange Wirkdauer

# Levomethadon

- Reiner  $\mu$ -Agonist
- Hohe Affinität zum Rezeptor und hohe intrinsische Aktivität  
→ Analgesie und Atemdepressionen, morphinähnliches Wirkungsprofil (NW, Suchtpotential)
- Synthetischer Opioid-Agonist erzeugt morphinartige Wirkung um Entzugssyndrom zu unterdrücken
- Je nach Dosis und Substitutionsdauer kann eine Toleranzentwicklung hervorgerufen werden
- Anwendung kann jedoch selbst zu Abhängigkeit führen  
→ Entzugssyndrom beim Absetzen
- Durchführung regelmäßiger Urinkontrollen , um Drogenbeikonsum festzustellen

# Vergleich

- Buprenorphin hat vergleichbare Wirksamkeit wie Methadon (durch Studien belegt)
- **Vorteile Buprenorphin:**
- Mehr Sicherheit durch größere therapeutische Breite
- Selbst bei 70-facher analgetischer Dosis von Buprenorphin keine interventionspflichtige Atemdepression, eine 3-fache Methadonüberdosierung kann letal enden
- Mortalitätsrate 10-fach geringer als unter Methadon (5 Jahre Beobachtung)
- Senkung des Opioidbeigebrauchs durch erfolgreiche Rezeptorblockade (keine Wirkung nachträglich verabreichter Opioide)
- Geringe Intoxikationsgefahr durch sublinguale Verabreichung
- Vergleichsweise niedriges Abhängigkeitspotential

# Beurteilung von Substitutionstherapien

- COBRA-Studie (Cost Benefit And Risk Appraisal Of Substitution Treatment)
- Substitutionstherapien wirksam und ohne Alternative
- Verbesserungsbedarf:
  - Behandlung von Erkrankungen
  - psychische und psychosoziale Betreuung
  - Ärzte „springen ab“

# Modellprojekt zur heroingestützen Behandlung

- Vergleich Heroin (i.v.) zu Methadon (oral)
- psychosoziale Betreuung
- Methadongruppe: 12 Monate
- Heroingruppe: 24 Monate
- Hauptkriterien:
  - Verbesserung des Gesundheitszustandes
  - Rückgang des illegalen Drogenkonsums



# Auswertung der Studie

	Heroin	Methadon
Gesundheitliche Verbesserung	80 %	74 %
Rückgang illegaler Drogenkonsum	69,1 %	55,2 %
Beides	57,3 %	44,8 %

# Ausblick

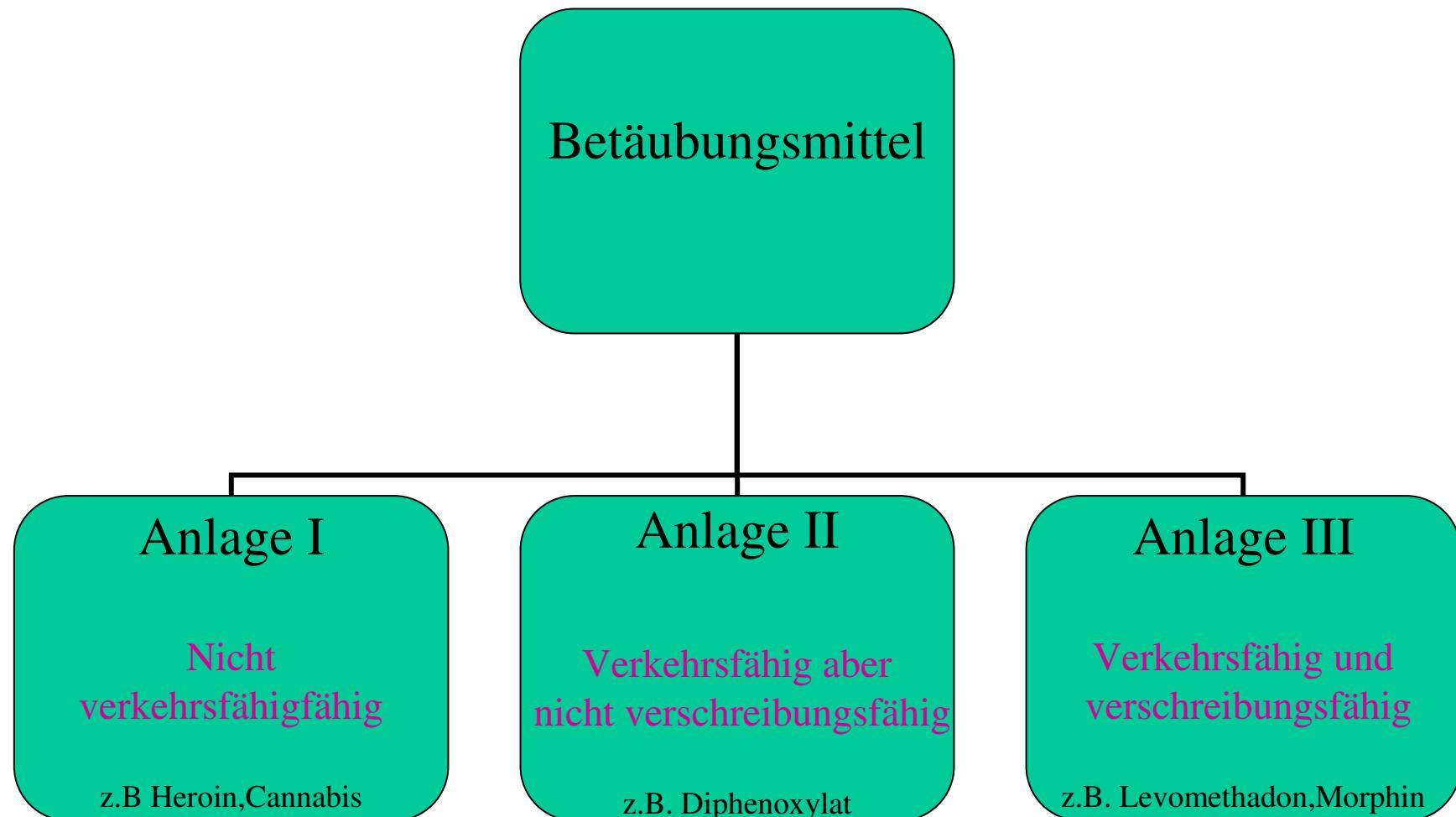
- 2005 Antrag auf Zulassung
- BfArM: Antrag positiv beurteilt
- Zulassung erst nach Änderung des Betäubungsmittelgesetzes
- gesetzl. Krankenkassen übernehmen Kosten nur für Methadon
- Ende der Behandlung: 30.6.2007



# Deutsches Betäubungsmittelrecht

- **BtMG** = Betäubungsmittelgesetz
  - **BtMVV** = Betäubungsmittelverschreibungsverordnung
  - **BtMBinHV** = Betäubungsmittel-Binnenhandelsverordnung
  - **BfArM** = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte:  
Bundesopiumstelle/Substitutionsregister
  - **BUB-Richtlinien** = Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und  
Krankenkassen zur substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger
- Diese Maßnahmen dienen insbesondere der Verhinderung von Missbräuchen  
(z.B. „Doppelverschreibung“, Handel mit Substitutionsmitteln) und der weiteren Minimierung der  
gesundheitlichen Risiken der substitutionsgestützten Behandlung

# BtMG § 1



# BtM-Rezept

Wie unterscheidet sich das Betäubungsmittelrezept vom üblichen Rezeptblock?

- Das Betäubungsmittelrezept ist 3-teilig, nur 8 Tage gültig und kann nur einmal eingelöst werden.
- Betäubungsmittel dürfen in der Apotheke nur auf schr. Bestellung bzw. mit einem entsprechenden Rezept abgegeben werden.
- Der Arzt, der ein Substitutionsmittel für einen Patienten verschreibt, darf die Verschreibung nicht dem Patienten aushändigen.
- Einlösen des BtM - Rezeptes durch Arzt, Vertreter oder bestimmtes Personal
- Einnahme des Substitutionsmittels unter Aufsicht



# Sorgfältige Überprüfung in der Apotheke

- **Angaben auf BtM-Rezept:**
  1. Name, Anschrift des Patienten
  2. Datum
  3. AM, Arzneiform, Gehalt der Arzneiform (mg, %)
  4. Gebrauchsanweisung
  5. ggf. Sonderkennzeichen wie S, N, A
  6. Name, Berufsbezeichnung, Anschrift, Tel.-Nummer
  7. Unterschrift
- Menge kann AM zu BtM machen z.B. Diazepam(ED>10mg, FAM > 250mg) oder Codein (> 2.5% Lösung oder ED > 100mg)
- Substitution von BtM-Abhängigen muss stets mit „S“ gekennzeichnet werden (Methadon, Levomethadon, Buprenorphin oder Levacetylmethadol), Registereintrag nötig

The image shows a standard German prescription form (BtM-Rezeptformular) used for controlled substances. The form is filled with sample data. At the top, it has fields for the patient's name (Mustermann, Max), address (Musterstraße 4, 20022 Hamburg), and date (3.10.1947). Below this is a section for the prescription itself, showing 'Capros 30' and '50 Kapseln'. The prescription number '000H 0000000/ 000000000000H' is also present. The bottom right corner features a handwritten signature 'Manfred Mann' over a printed nameplate. The word 'MUSTER' is printed in large, bold letters at the very bottom right of the form.

Abb. 7: Neues BtM-Rezeptformular

# Literatur

- Rote Liste
- Fachinfo-Service
- Ärztekammer Westfalen-Lippe
- Bundesministerium für Gesundheit
- Deutsches Ärzteblatt
- Estler et al.- Pharmakologie und Toxikologie
- Aktories *et al.*- Pharmakologie und Toxikologie
- Mutschler, Arzneimittelwirkungen
- Deutsches Betäubungsmittelrecht-Kommentar
- DAZ
- PZ
- BUB-Richtlinien
- [www.heroinstudie.de](http://www.heroinstudie.de)
- [www.suchtmittel.de](http://www.suchtmittel.de)
- [www.dgsuchtmittel.de](http://www.dgsuchtmittel.de)
- [www.cobra-projekt.de](http://www.cobra-projekt.de)
- [www.wikipedia.de](http://www.wikipedia.de)
- [www.heroinersatz.de](http://www.heroinersatz.de)
- [www.suchtmittel.de](http://www.suchtmittel.de)
- [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu)

**Danke für die Aufmerksamkeit**