

BUPRENORPHIN

WICHTIGE FRAGEN UNTER DER LUPE

ANNETTE VERSTER & ERNST BUNING

© Quest for Quality BV, 2005

Weitere Informationen:

Euro-Methwork
Quest for Quality BV
Vijzelstraat 77
1017 HG Amsterdam
Niederlande

Tel.: + 31 20 3303 449

E-Mail: methwork@q4q.nl

Internet: www.euromethwork.org

Übersetzung: comed g. weber GmbH, Speyer; Redaktion: Hans-Günter Meyer-Thompson

Mitherausgeber der deutschen Ausgabe: DGS – Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin

ÜBERSICHT

ZUSAMMENFASSUNG

9

EINLEITUNG

Hintergrund	11
Methodik	12
Perspektive	13
Befangenheit?	13
Aufbau der Broschüre	15
Danksagung	16

TEIL 1:

ALLGEMEINER ÜBERBLICK ÜBER DIE BEHANDLUNG DER OPIATABHÄNGIGKEIT	17
1.1 Opiatabhängigkeit	19
1.2 Substitutionstherapie	21
1.3 Buprenorphin	28
	35

TEIL 2: DISKUSSION WICHTIGER FRAGEN

2.1 Klinische Themen	37
2.2 Nichtklinische Themen	51
2.3 Die Perspektive der Konsumenten	61
	67

FAZIT

LITERATUR

ANHANG 1: EMPFEHLENSWERTE LITERATUR UND HINWEISE AUF INTERNETSEITEN

ANHANG 2: LISTE DER MITWIRKENDEN EXPERTEN

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

In den letzten dreißig Jahren war Methadon die am weitesten verbreitete Substanz zur Behandlung der Opiatabhängigkeit. Es gibt zahlreiche wissenschaftliche Belege dafür, dass Methadon bei richtiger Verordnung und Anwendung den Gesundheitszustand und die soziale Situation von Opiatabhängigen signifikant zu verbessern hilft. Buprenorphin wurde vor zehn Jahren in Frankreich und 2002 in Deutschland eingeführt und erfreut sich seitdem in der Behandlung opiatabhängiger Patienten zunehmender Beliebtheit.

Zwar ist die wissenschaftliche Datenlage zu Buprenorphin im Vergleich zu Methadon viel kleiner, und auch die praktischen Erfahrungen sind geringer, doch aus den bisher verfügbaren Studien lässt sich schließen, dass Buprenorphin in der Behandlung der Opiatabhängigkeit wirksam ist – wenn auch nicht wirksamer als Methadon in entsprechender Dosierung.

Auch heute noch gibt es viele falsche Vorstellungen und Halbwissen über die verschiedenen Substanzen zur Behandlung der Opiatabhängigkeit. Dies gilt auch für Buprenorphin. Einige dieser Legenden sind auf einen Mangel an verfügbaren Daten zurückzuführen, andere sind durch ein Informationsdefizit oder durch die unsachgemäße Anwendung der Substanz durch Patienten und/oder medizinisches Personal entstanden. Neben diesen falschen Vorstellungen und Legenden bedürfen jedoch auch einige handfeste, auf Fakten basierende Fragen zu Buprenorphin der Klärung.

Euro-Methwork ist der Auffassung, dass eine Entscheidung über die für einen Patienten jeweils am besten geeignete Behandlung leichter fällt, wenn korrekte Informationen auf der Grundlage neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse und klinischer Erfahrungen zur Verfügung stehen.

Das Ziel dieser Sonderveröffentlichung ist, einige wichtige Aspekte bezüglich Buprenorphin, seiner Anwendung, seiner Wirksamkeit, seiner Sicherheit und insbesondere seiner Kosten zu klären.

Diese Broschüre bietet Ihnen eine kurze Übersicht über die wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie eine Darstellung der Erfahrungen aus der klinischen Praxis mit der Buprenorphin-Substitutionstherapie. Darüber hinaus wurde über das Internet eine informelle Umfrage unter Fachleuten auf dem Gebiet der Substitutionstherapie durchgeführt, um die vorherrschenden Vorstellungen und Meinungen über Buprenorphin in Erfahrung zu bringen und um die vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse zu überprüfen.

Wie diese Broschüre zu lesen ist

Diese Broschüre besteht im Wesentlichen aus zwei Teilen. Nach einer kurzen Einleitung wird in Teil 1 der Stand der Wissenschaft zu Buprenorphin und zur Substitutionstherapie im Allgemeinen zusammenfassend dargestellt. Teil 2 beschäftigt sich mit verschiedenen kritischen Aspekten der Substitutionstherapie mit Buprenorphin, die von den Experten in der Praxis als wesentlich empfunden wurden.

In der **Einleitung** wird der Auftrag von Euro-*Methwork* kurz erklärt und die Gründe für die Herausgabe dieser Broschüre werden erläutert. Um zu gewährleisten, dass alle wichtigen Aspekte zu Buprenorphin angesprochen werden, baten wir Fachleute aus dem Euro-*Methwork*-Netzwerk, uns ihre wichtigsten Vorstellungen und Meinungen zu Buprenorphin mitzuteilen. Die Anmerkungen dieser Fachleute bildeten dann die Grundlage für den Aufbau dieser Broschüre.

Teil 1 beschäftigt sich mit der Opiatabhängigkeit. Es werden folgende Fragen angesprochen: Was ist Abhängigkeit? Was ist eine Substitutionstherapie? Wie viele Menschen sind weltweit abhängig und wie werden sie behandelt?

Buprenorphin ist ein partieller Opiatagonist mit hoher Affinität am μ -Opiatrezeptor und mit antagonistischer Wirkung am κ -Opiatrezeptor. Buprenorphin wurde in den 70er Jahren entwickelt. Die Erstzulassung erfolgte als niedrig dosiertes Analgetikum (0,2mg, 0,3mg und 0,4mg) unter dem Namen Temgesic®. Die Sublingualtablette Subutex® (0,4mg, 2,0mg und 8,0mg) wurde in den 90er Jahren entwickelt; ihre Erstzulassung erfolgte 1995 in Frankreich zur Behandlung der Opiatabhängigkeit. Schließlich wurde vor kurzem eine Kombinationstablette mit Buprenorphin und dem Antagonisten Naloxon entwickelt und unter dem Namen Suboxone® zunächst in den USA und anschließend im Juli 2005 auch in Australien eingeführt.

Dieser Abschnitt bietet eine Zusammenfassung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Buprenorphin. Die Wirksamkeit von Buprenorphin in der Behandlung der Opiatabhängigkeit ist immer besser belegt. Dennoch sind weitere Studien erforderlich, um Wissenslücken zu schließen.

In **Teil 2** werden wesentliche Fragen untersucht, die bei der oben erwähnten Umfrage unter substitutionserfahrenen Ärzten angesprochen wurden. Dieser Teil ist in drei Unterkapitel aufgeteilt. Kapitel 2.1 beschäftigt sich mit klinischen Fragen, Kapitel 2.2 geht auf nichtklinische Themen ein, Kapitel 2.3 schließlich beschäftigt sich mit der Substitutionstherapie aus der Perspektive der Patienten.

Auch wenn es nicht unsere Absicht sein kann, **klinische Leitlinien** aufzustellen, so beschäftigt sich **Kapitel 2.1** dennoch auch mit Fragen der Guten Klinischen Praxis. So wurde beispielsweise mehrfach die Frage gestellt, ob der **Behandlungsbeginn** mit Buprenorphin schwieriger sei als die Induktionstherapie mit Methadon. Dies ist der Fall, wenn das Ambulanzpersonal nur wenig oder gar keine Erfahrung mit der neuen Therapieform hat. Grundsätzlich gilt für Methadon wie für Buprenorphin, dass erst nach Auftreten einer objektiven Entzugssymptomatik der Patient auf das jeweilige Substitutionsmedikament eingestellt werden darf. Im Gegensatz zu Methadon kann es bei Buprenorphin aber zu einem akuten Entzugssyndrom kommen, wenn es zu früh verabreicht wird. Weil die Induktion mit Buprenorphin erst bei deutlich erkennbaren Entzugssymptomen eingeleitet wird (Richtwerte sind 6–12 Stunden nach der letzten Heroindosis bzw. ca. 24–48 Stunden nach der letzten Methadondosis), könnte das zu Spannungen mit dem Patienten zu Beginn der Behandlung führen. Das medizinische Personal muss u. U. geschult werden, um die Induktionsphase auf effektive Weise durchführen zu können. Wenn sowohl Ärzte als auch Patienten gut darüber informiert sind, was auf sie zukommt, können die Umstellungsprobleme gering gehalten werden.

Buprenorphin wird sublingual eingenommen. Es dauert eine Weile, bis sich die Tablette vollständig aufgelöst hat, weshalb das Personal mehr Zeit für eine **kontrollierte Vergabe** benötigt. Ein wichtiges Merkmal von Buprenorphin besteht darin, dass die Verabreichung in Intervallen von zwei Tagen oder sogar nur dreimal wöchentlich möglich ist. Dies hat den Vorteil, dass die Patienten seltener in der Ambulanz erscheinen müssen und ihr Arzneimittel trotzdem unter Aufsicht einnehmen.

Außerdem wird die Frage untersucht, ob eine **Umstellung von Patienten von Methadon auf Buprenorphin** sinnvoll ist. Erfolgt die Umstellung zu schnell, können Probleme auftreten. Die Umstellung funktioniert am besten, wenn die Methadondosis auf 40 mg pro Tag reduziert wird und der Patient anschließend 24–48 Stunden wartet, bis Entzugssymptome einsetzen. Es muss jedoch klar sein, dass es keinen klinischen Grund gibt, Patienten, die unter Methadon stabil eingestellt sind und sich wohl fühlen, auf Buprenorphin umzustellen. Die Umstellung kann nur auf freiwilliger Basis erfolgen, und die Patienten müssen die Möglichkeit haben, wieder ihre alte Medikation zu erhalten.

Bei der Markteinführung von Buprenorphin wurde davon ausgegangen, dass der Wirkstoff vor allem für die **Entzugsbehandlung** geeignet sei. Studiendaten und klinische Erfahrung haben aber gezeigt, dass Buprenorphin nicht nur in der akuten Detoxifikation, sondern darüber hinaus auch in der Erhaltungstherapie eine bedeutende Rolle spielen kann. In einigen Fällen ist die Entscheidung, Buprenorphin nur in der Kurzzeittherapie einzusetzen, eher durch Kostengründe motiviert als durch die pharmakologischen Eigenschaften von Buprenorphin.

Aufgrund seiner nur partiell agonistischen Wirkung scheint Buprenorphin seltener eine Atemdepression zu verursachen als reine Agonisten wie Heroin und Methadon. Dieses **Sicherheitsprofil** ist zwar ein großer Vorteil, doch gilt dieser Vorteil nur, solange keine anderen Substanzen gleichzeitig konsumiert werden. Man muss sich der Tatsache bewusst sein, dass Buprenorphin zusammen mit Alkohol und/oder Benzodiazepinen – wie alle Opiatagonisten – zu einer Überdosierung führen kann.

Die letzten Abschnitte zum Thema „Klinik“ beschäftigen sich mit dem möglichen **Missbrauch** von Buprenorphin. Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit nach Hause genommenes oder auf dem Schwarzmarkt gekauftes Buprenorphin gelegentlich injizieren, was eine euphorisierende Wirkung haben kann. Erfolgt die Injektion mit bereits benutzten Nadeln oder Spritzen und/oder in Verbindung mit anderen Drogen, insbesondere Alkohol und/oder Benzodiazepinen, ist dies besonders gefährlich. In Deutschland werden offenbar gelegentlich auch die zermahlenden Tabletten intranasal zugeführt („gesnieft“). Weitere Studien über potenzielle negative Folgen der unsachgemäßen Anwendung von Buprenorphin sind erforderlich.

Kapitel 2.2 beschäftigt sich mit **nichtklinischen Themen**. Der **bestmögliche Rahmen** für die Behandlung der Opiatabhängigkeit wird diskutiert: Die Patienten müssen das Gefühl haben, willkommen zu sein, als Person akzeptiert zu werden, ausreichend über alle Vor- und Nachteile der Behandlung informiert und aktiv an der Behandlung beteiligt zu sein. Das Personal muss eine professionelle Einstellung an den Tag legen, gut ausgebildet sein und seine Arbeit wertungsfrei durchführen. Hierbei handelt es sich um ganz allgemeine Richtlinien für jede Therapie (nicht nur von Suchtkranken), die folglich auch auf die Behandlung mit Buprenorphin zutreffen. Da Buprenorphin ein relativ neuer Wirkstoff in der Suchttherapie ist, sind möglicherweise zusätzliche Schulungen für das Betreuungspersonal erforderlich.

Ein gesonderter Abschnitt widmet sich der Frage, ob Buprenorphin zur **Schadensminderung** eingesetzt werden kann. Auch wenn Buprenorphin als Opiat-Substitutionsmedikament prinzipiell zur Minderung von suchtbedingten Schäden geeignet ist und deshalb eine wichtige Rolle in einem solchen Ansatz spielen könnte, ist es möglicherweise nicht die Art von Opioid, die von Patienten, die den Heroinkonsum nicht ganz aufgeben wollen, gerne eingenommen wird. Diese Patienten scheinen eher von einer Behandlung mit Methadon zu profitieren.

Die **primärärztliche Versorgung** und der Hausarzt spielen bei der Behandlung von Opiat-abhängigen eine sehr wichtige Rolle. Ob der Hausarzt an der Behandlung beteiligt sein darf, ist von Land zu Land unterschiedlich und hängt von der Organisation des Gesundheitssystems ab. Es gibt

viele gute Gründe für eine Beteiligung des Hausarztes, angefangen bei therapeutischen Aspekten (größere Flexibilität, ganzheitlicher Ansatz, sozialer Kontext, geringere Stigmatisierung etc.) bis hin zu logistischen Gesichtspunkten („Normalisierung“ der Behandlung einer Abhängigkeitserkrankung, es kann eine größere Patientenzahl behandelt werden). Um Hausärzte erfolgreich an der Behandlung von opiatabhängigen Patienten mit Buprenorphin zu beteiligen, müssen diese jedoch ausreichend Unterstützung erhalten, damit potenzielle Probleme (Abfließen der Präparate auf den Schwarzmarkt, Stress, zu hohe Arbeitsbelastung etc.) erst gar nicht auftreten.

Wie bereits erwähnt, ist bei der Entscheidung, ob und über welchen Zeitraum Buprenorphin eingesetzt wird, gelegentlich vor allem der **Preis** von Bedeutung. Alle Kosten-Nutzen-Analysen weisen darauf hin, dass die Behandlung der Heroinabhängigkeit weitaus kostenwirksamer ist als ein Therapieverzicht oder strafrechtliche Maßnahmen. Der Einsatz von Buprenorphin zahlt sich so betrachtet aus. In den meisten Ländern ist Methadon jedoch weitaus günstiger als Buprenorphin. In den Industriestaaten machen die Personalkosten den größten Teil des Gesamtbudgets aus, d. h., die Entscheidung, ob Methadon oder Buprenorphin angewendet wird, hat nur minimalen Einfluss auf die Gesamtkosten. In finanzschwachen Schwellen- und Entwicklungsländern sind die Personalkosten dagegen vergleichsweise niedrig, und die Arzneikosten haben einen relativ größeren Anteil an den Gesamtkosten. Unter diesen Umständen wird der preisliche Unterschied zwischen Methadon und Buprenorphin zu einem sehr wichtigen Faktor. Es ist wichtig, dass Patienten und medizinisches Personal sich frei für die eine oder die andere Substanz entscheiden können. Deshalb ist Euro-*Methwork* der Meinung, dass der Preis von Buprenorphin in finanzschwachen Ländern gesenkt werden muss.

Die letzten Abschnitte in Teil 2 befassen sich mit der Rolle **der pharmazeutischen Industrie**. Im Fall von Buprenorphin spielt die pharmazeutische Industrie eine entscheidende Rolle, da sie die Forschungsmaßnahmen bezahlt, sich an den Kosten für Schulungen beteiligt und Konferenzen mitfinanziert hat. Auch diese Broschüre wurde mit der finanziellen Unterstützung der pharmazeutischen Industrie, nämlich von Schering-Plough International, verfasst. Die deutsche Ausgabe hat die deutsche Tochterfirma essex pharma GmbH (München) finanziert. Es bestehen oft Befürchtungen, dass Geldgeber einen Einfluss auf die Organisationen nehmen könnten, die sie unterstützen. Beispielsweise haben kürzlich die USA als größtes Geberland das Büro für Drogenkontrolle und Verbrechensbekämpfung der Vereinten Nationen (UNODC) unter Druck gesetzt, Hinweise auf Strategien zur Schadensminderung aus allen offiziellen Dokumenten zu entfernen. Nach Ansicht von Euro-*Methwork* ist eine Zusammenarbeit mit der Industrie möglich, solange eindeutige Vereinbarungen bestehen, die eine Einmischung in die Inhalte – abgesehen vom Anspruch auf eine gute Qualität des Endprodukts – ausschließen.

Kapitel 2.3 beschäftigt sich mit Buprenorphin aus der **Perspektive der Patienten**. Die Beteiligung von Drogenkonsumenten an der Entwicklung, Umsetzung und Beurteilung von Gesetzen und Vorschriften zum Thema Drogen ist von entscheidender Bedeutung. Schließlich ist es das Leben dieser Menschen, das auf dem Spiel steht. Konsumenten haben als „Insider“ Erfahrungen gemacht, die sich möglicherweise von den Erfahrungen des medizinischen Personals und der politischen Entscheidungsträger unterscheiden.

Natürlich sind Opiatabhängige gleichzeitig **neugierig** und **ängstlich**, wenn ein neuer Wirkstoff auf den Markt kommt. Sie sind neugierig, weil es sich um einen Wirkstoff handeln könnte, der ihnen besser hilft als die bis dato verfügbaren. Gleichzeitig haben sie aber Angst, etwas Altbekanntes und Vertrautes (in diesem Fall Methadon) gegen etwas Neues eintauschen zu müssen. Für Patienten spielt es eine wichtige Rolle, dass vielen Berichten zufolge Buprenorphin einen **„klaren Kopf“** schafft. Einige Patienten sind von dieser Wirkung positiv überrascht, andere betrachten es als unerwünschte Nebenwirkung, wenn alte Konflikte und Emotionen plötzlich wieder in den Vordergrund treten.

Patienten, die sich seit längerer Zeit einer Substitutionstherapie unterziehen und die ihr Leben in den Griff bekommen haben, könnten von der **flexibleren Applikationsweise** profitieren. In manchen Fällen verbietet es die geltende Gesetzgebung, Dosisseinheiten mit nach Hause zu nehmen. In diesen Fällen könnte die Tatsache, dass die Applikation von Buprenorphin in größeren Intervallen möglich ist, den Patienten mehr Flexibilität bieten.

Im letzten Kapitel wird ein **Fazit** gezogen: Buprenorphin ist eine wichtige Substanz zur Behandlung der Opiatabhängigkeit. Im Laufe des letzten Jahrzehnts wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die mehrheitlich zu dem Schluss kamen, dass solide wissenschaftliche Erkenntnisse und zunehmende klinische Erfahrungen vorliegen, die die Wirksamkeit von Buprenorphin als einem weiteren nützlichen Wirkstoff in der Behandlung der Opiatabhängigkeit belegen. Die Sicherheit von Buprenorphin ist nachgewiesen. Buprenorphin fördert die Haltequote und verhindert den Konsum von illegalen Opiaten, es ist jedoch nicht wirksamer als Methadon. Viele Patienten und Ärzte berichten, dass das Absetzen von Buprenorphin mit geringeren Entzugssymptomen verbunden ist als das Absetzen von Methadon, auch wenn dies bisher noch nicht durch objektive Untersuchungen untermauert ist.

Wenn der Preis von Buprenorphin, insbesondere in finanzschwachen Regionen, gesenkt werden könnte, wäre diese Entwicklung ein großer Schritt dahin, dass Patienten und medizinisches

Personal frei zwischen den Wirkstoffen wählen können. Diese Wahlmöglichkeit wäre eine entscheidende Voraussetzung für eine wirksame Bekämpfung drogenbedingter Schäden.

Euro-*Methwork* hofft, dass diese Broschüre den Mitgliedern unseres Netzwerks – zu dem medizinisches Personal, Patienten und deren Angehörige und Freunde, Wissenschaftler und politische Entscheidungsträger gehören – dabei hilft, eine informierte Entscheidung darüber zu treffen, welche Therapie für einen Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt und in einer bestimmten Situation am besten geeignet ist.

EINLEITUNG

Hintergrund: Wozu diese Broschüre über Buprenorphin?

Euro-*Methwork* ist ein Forum für alle, die sich in Europa in der Behandlung der Opiatabhängigkeit engagieren. Das Netzwerk umfasst Ärzte, Wissenschaftler und politische Entscheidungsträger, aber auch Heroinkonsumenten sowie ihre Freunde und Angehörigen. In den letzten zehn Jahren hat Euro-*Methwork* sich darauf konzentriert, die Verfügbarkeit und die Qualität der Opiat-Substitutionstherapie in Europa zu verbessern.

Seit Beginn unseres Netzwerks und dessen Aktivitäten stand vor allem Methadon als Substitutionsmittel im Mittelpunkt, was hauptsächlich daran lag, dass es bis vor kurzem die einzige Therapieoption für diese Indikation war.¹ In den letzten Jahren wurden andere Substanzen, wie Buprenorphin, Morphinsulfat und Kodeinpräparate, mit mehr oder weniger guten Ergebnissen in die Therapie der Opiatabhängigkeit eingeführt. Auch wenn Methadon immer noch der Wirkstoff ist, der weltweit am häufigsten zur Behandlung der Opiatabhängigkeit eingesetzt wird, gibt es immer bessere Erfahrungen mit Buprenorphin und immer mehr Belege für dessen erfolgreichen Einsatz.

Für die Zusammenstellung dieser Broschüre über Buprenorphin gibt es mehrere Gründe. Nach Ansicht von Euro-*Methwork* fehlten in den früheren Veröffentlichungen des Netzwerks – in Anbetracht der steigenden Popularität der Substitutionstherapie mit Buprenorphin – detaillierte Informationen zu dieser Behandlungsform. Zweitens gelangte Euro-*Methwork* zu der Auffassung, dass es nach den umfangreichen Arbeiten zu Methadon nun an der Zeit sei, sich auch eingehender

¹ In den 90er Jahren baute Euro-*Methwork* ein Netzwerk von Personen und Zentren auf, die sich mit der Behandlung der Opiatabhängigkeit mit Methadon beschäftigten, und richtete die Internetseite *Methadone Assistance Point* (MAP) ein. MAP stellt Adressen und Informationen über Ärzte und Zentren in Westeuropa bereit, die Methadon zur Behandlung der Opiatabhängigkeit verordnen. Im Jahr 2000 wurde der MAP aktualisiert und erweitert, so dass jetzt auch Informationen über mittel- und osteuropäische Länder zu finden sind. Im selben Jahr wurden die *Richtlinien zur Methadonsubstitution* veröffentlicht, zuerst auf Englisch, Französisch, Deutsch und Spanisch. Bisher wurden sie ins Russische, Griechische, Italienische, Slowenische und Slowakische übersetzt. Im Jahr 2003 wurden dann zwei Broschüren veröffentlicht, die sich in einem etwas breiteren Rahmen mit der Substitutionstherapie im Allgemeinen beschäftigten: das *Training Manual „Schlüsselaspekte der Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit“* und die Broschüre *Info für politische Entscheidungsträger zur Effektivität der Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit* zum gleichen Thema. Auch diese beiden Broschüren wurden in den vier offiziellen EU-Sprachen veröffentlicht und anschließend ins Polnische, Russische und Tschechische übersetzt. Zusätzlich zu diesen Publikationen wurde eine virtuelle Methadonambulanz eingerichtet, die über unsere Internetseite www.euromethwork.org zugänglich ist.

in diese Thematik einzuarbeiten. So kann diese Broschüre durchaus als Nachtrag zu den *Richtlinien zur Methadonsubstitution* (Verster 2000) und dem *Training Manual* (Verster 2003) gesehen werden. Ein dritter und gleichzeitig der hauptsächlichste Grund für diese Sonderausgabe ist die oft kontroverse Diskussion über Buprenorphin, seine Anwendung, seine Wirksamkeit, seine Sicherheit und insbesondere seine Kosten. Euro-Methwork hat sich entschlossen, diese wesentlichen Fragen zu untersuchen und zu erörtern.

Methodik

Das methodische Vorgehen kombiniert die Durchsicht der relevanten internationalen Literatur mit der Überprüfung der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der klinischen Praxis.

Darüber hinaus wurde auf elektronischem Weg eine informelle Umfrage unter Fachleuten auf dem Gebiet der Substitutionstherapie durchgeführt, um ihre Vorstellungen und Meinungen über Buprenorphin in Erfahrung zu bringen. Die Frage wurde folgendermaßen formuliert: „Welche Bedenken haben Sie gegenüber Buprenorphin und/oder welche Bedenken äußern Ihre Kollegen, Ihre Patienten und politische Entscheidungsträger?“

Diese Umfrage wurde in zwei Phasen durchgeführt. Zunächst wurden 33 Personen mit unterschiedlichem beruflichem Hintergrund (Mediziner, Wissenschaftler, politische Entscheidungsträger und Patienten) aus verschiedenen Ländern (West- und Osteuropa, Australien und den USA) kontaktiert. Die Befragten wurden der Einfachheit halber aus dem Netzwerk von Euro-Methwork ausgewählt und waren bereits an früheren Publikationen beteiligt (Verster 2000, 2003a, 2003b). Es wurden sowohl Fachleute aus Ländern kontaktiert, in denen Buprenorphin zugelassen ist und angewendet wird, als auch aus Ländern, in denen diese Substanz nicht erhältlich ist. Ziel dieses Vorgehens war, wichtige und kontrovers diskutierte Themen aus der klinischen Praxis sowie mögliche Bedenken hinsichtlich der Einführung der Substanz zu sammeln. Insgesamt antworteten 23 der 33 kontaktierten Fachleute per E-Mail oder Telefon auf diese erste Umfrage. In dieser Stichprobe waren Personen ohne oder mit nur wenig Erfahrung mit der Verordnung von Buprenorphin überrepräsentiert. Die eingegangenen Aussagen und Anmerkungen wurden gesammelt, analysiert und thematisch geordnet. Das Ergebnis dieser ersten Umfrage wurde auf einer internationalen Konferenz vorgestellt. Ausgehend von dem Feedback auf diese Präsentation führte Euro-Methwork eine zweite Umfrage durch. Wir kontaktierten eine kleine Gruppe von Ärzten

mit weit reichenden praktischen Erfahrungen mit der Verordnung von Buprenorphin und baten diese, uns die ihrer Ansicht nach besonders wichtigen Aspekte der klinischen Praxis zu nennen. Die Themen, die in diesen beiden Umfragen gesammelt wurden, wurden separat untersucht und auf der Grundlage der aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisse diskutiert. Darüber hinaus war Euro-*Methwork* auf zwei Schulungsseminaren für Ärzte präsent, bei dem zahlreiche internationale Fachleute die aktuellsten wissenschaftlichen Forschungsergebnisse zu Buprenorphin vorstellten. Ein erster Entwurf der vorliegenden Broschüre wurde mehreren Experten vorgelegt. Ihre Anmerkungen gingen dann in den zweiten Entwurf ein.

Perspektive

Die Arbeit von Euro-*Methwork* basiert auf einer Reihe von Prinzipien. Aus Sicht der öffentlichen Gesundheit spielt die Substitutionstherapie eine entscheidende Rolle beim Umgang mit der Drogenproblematik. Es muss eine gute medizinische Versorgung zur Verfügung stehen, die für Drogenkonsumenten zugänglich ist und auf den aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnissen basiert. Die Substitutionstherapie muss einfach zugänglich sein, und das medizinische Personal muss Drogenkonsumenten wertungsfrei behandeln. Selbst wenn das Ziel darin bestehen mag, den Drogenkonsum vollständig zu beenden, muss die Behandlung in einem ersten Schritt darauf zielen, das körperliche, mentale und soziale Wohlbefinden der Drogenkonsumenten und ihrer Familien zu verbessern.

Um eine qualitativ hochwertige Behandlung zu gewährleisten, muss die Perspektive des Drogenkonsumenten bei den verschiedenen Phasen der Therapieplanung und -bewertung berücksichtigt werden.

Befangenheit?

Eine Befangenheit im Hinblick auf die Inhalte dieser Broschüre könnte auf zwei unterschiedliche Wege zustande gekommen sein. Erstens wurden die wichtigen Themen, auf die in Teil 2 eingegangen wird, angeregt durch eine Reihe von Fachleuten, die zu unserem Netzwerk gehören. Es ist nicht ausgeschlossen, dass bei einer anderen Auswahl der Experten andere Themen angesprochen worden wären. Wie bereits erwähnt, wurde die Umfrage ein zweites Mal

durchgeführt, um ein umfangreicheres Feedback von Personen zu erlangen, die mehr Erfahrung mit Buprenorphin haben.

Zweitens könnte die finanzielle Unterstützung dieses Projekts durch Schering-Plough International, New Jersey, USA – das Pharmaunternehmen, das Buprenorphin in Europa und Asien vertreibt – (und der deutschen Tochter Essex Pharma GmbH, München) zu einer Befangenheit geführt haben. Die Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie und die finanzielle Unterstützung werfen ein paar interessante Fragen auf. Man könnte einwenden, dass Objektivität unmöglich sei bei einem Sponsoring durch die Industrie – frei nach dem lateinischen Sprichwort „cuius panem edo, illius carmina edo“, zu deutsch „Wes’ Brot ich ess, des’ Lied ich sing“. Dem lässt sich entgegenhalten, dass Objektivität möglich ist, solange klare Absprachen getroffen werden.

Auch wenn wir uns also darüber im Klaren waren, dass das Risiko einer Einflussnahme durch die pharmazeutische Industrie bestehen könnte, haben wir eine solche Zusammenarbeit unterstützt – unter der Voraussetzung, dass klare Absprachen getroffen werden. Die vom Staat, von Universitäten und nichtstaatlichen Organisationen zur Verfügung gestellten finanziellen Mittel hätten nicht ausgereicht, um eine seriöse Forschung zu medikamentösen Therapien im Allgemeinen und zu Buprenorphin im Besonderen durchführen zu können, zumal die Zielgruppe – die Drogenkonsumenten – nicht über eine starke Lobby verfügt. Dank der finanziellen Unterstützung von Unternehmen wie Schering-Plough konnten schon viele Forschungsprojekte durchgeführt werden. Nur deshalb können wir unabhängig untersuchen, ob bestimmte Substanzen wirken, bei welcher Dosierung, bei welchen Patienten, unter welchen Rahmenbedingungen etc. Unserer Ansicht nach finden die Ergebnisse von Forschungsarbeiten, die nicht unabhängig und nicht nach strengen wissenschaftlichen Standards durchgeführt werden, keine Akzeptanz in der Fachwelt und wären demnach Geldverschwendung.

Die bisherigen Publikationen von Euro-Methwork wurden von der Europäischen Kommission unterstützt, teilweise allerdings auch von kleineren pharmazeutischen Unternehmen vor Ort. Wir haben dabei immer gewährleistet, dass der Inhalt unserer Arbeit unabhängig bleibt und auf dem Stand der Wissenschaft und der klinischen Praxis basiert. In Bezug auf das vorliegende Projekt und die Entwicklung dieser Broschüre können wir sagen, dass Schering-Plough uns die notwendige Freiheit gegeben hat, die Broschüre nach unseren Vorstellungen zu gestalten. Die Broschüre wurde

dem Unternehmen in der Endphase vorgelegt. Schering-Plough hat zu keinem Zeitpunkt eine Kontrolle oder einen Einfluss auf die Inhalte der Broschüre ausgeübt.

Aufbau der Broschüre

Diese Broschüre bietet zunächst einen kurzen Überblick über die wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Substitutionstherapie mit Buprenorphin und über die Erfahrungen aus der klinischen Praxis. Anschließend folgt eine kritische Analyse der verschiedenen Vor- und Nachteile von Buprenorphin. Die Broschüre besteht deshalb aus zwei Teilen:

- Teil 1 enthält eine kurze Zusammenfassung des aktuellen Stands der Behandlung mit Buprenorphin als Erhaltungs- oder Entzugstherapie für Opiatabhängige. Nach einer Einführung in Aspekte des Opiatkonsums und in die Epidemiologie der Opiatabhängigkeit folgt eine kurze allgemeine Beschreibung der Substitutionstherapie, ihrer Absichten und Ziele sowie der wissenschaftlichen Grundlagen ihrer Wirksamkeit. Der dritte Abschnitt beschäftigt sich speziell mit Buprenorphin. Zuerst wird der Wirkstoff allgemein vorgestellt. Im Anschluss daran folgt eine Darstellung des pharmakologischen Profils und der klinischen Erfahrung. Darüber hinaus werden Belege für den Nutzen der Substanz aufgeführt, und es folgt der Vergleich mit Methadon.
- Teil 2 behandelt verschiedene wichtige Fragen, die bei der Umfrage unter Experten auf dem Gebiet der Substitutionstherapie angesprochen wurden. Diese Fragen sind teils klinischer Natur (Induktion, akutes Entzugssyndrom, Dosierung, Abgabe, Risiko einer Unterschlagung etc.), teils nichtklinischer Natur (Kosten, Politik, Rolle der pharmazeutischen Industrie und Sicherheit). Zum Schluss wird auf die subjektive Perspektive der Patienten eingegangen.
- Die Anhänge enthalten Hinweise auf relevante und empfehlenswerte Literatur (darunter Leitlinien für die klinische Praxis), Hinweise auf Internetseiten sowie eine Liste der mitwirkenden Experten.

Danksagung

Wir möchten uns bei allen Personen bedanken, die an der Entstehung dieser Broschüre mitgewirkt haben. Dies sind insbesondere alle in Anhang 2 aufgeführten Experten, die uns für Gespräche zur Verfügung standen.

Ganz besonders möchten wir uns bei einigen unserer wichtigsten Ratgeber bedanken, die uns damals unveröffentlichte Artikel und Dokumente zur Verfügung gestellt und uns bei der Auswertung der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der klinischen Praxis im Hinblick auf die Therapie mit Buprenorphin unterstützt haben.

Zu besonderem Dank sind wir Bill Nelles von der *Methadone Alliance* in London verpflichtet, der uns einige Gesichtspunkte aus der Perspektive der Patienten geschildert hat, sowie Gabriele Fischer, Chris Ford, Robert Hämmig, Nicholas Lintzeris, Hans-Günter Meyer-Thompson, Edo Polidori und Alex Wodak, die uns mit ihren Anmerkungen und ihrem Feedback bei der Überarbeitung des Entwurfs dieser Broschüre geholfen haben.

Schließlich möchten wir uns bei Schering-Plough International und bei essex pharma GmbH für die finanzielle Unterstützung bedanken, die diese Broschüre erst ermöglicht hat.

TEIL 1

ALLGEMEINER ÜBERBLICK ÜBER DIE BEHANDLUNG DER OPIATABHÄNGIGKEIT

Dieser Teil der Broschüre bietet einen allgemeinen Überblick über die Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit. Das erste Kapitel enthält eine Einführung in die Opiatabhängigkeit und ihre Epidemiologie. Im zweiten Kapitel werden die Behandlung der Opiatabhängigkeit im Allgemeinen sowie ihre Ziele beschrieben. Der Schwerpunkt des dritten Kapitels liegt auf Buprenorphin. Nach einer allgemeinen Beschreibung folgen das pharmakologische Profil, die klinische Praxis und eine Übersicht über die wissenschaftlichen Erkenntnisse, wobei dem Vergleich mit Methadon besondere Beachtung geschenkt wird.

1.1 OPIATABHÄNGIGKEIT

Die Opiatabhängigkeit ist eine Erkrankung, die aufgrund ihrer typischen Kennzeichen – zwanghafter Drogenkonsum und Suchtverlangen („Craving“) – nur schwer zu kontrollieren ist, und die dazu führt, dass die Betroffenen trotz schwerwiegender gesundheitlicher und sozialer Folgen nach Drogen verlangen und diese immer wieder konsumieren. Die Opiatabhängigkeit (in der Regel die Abhängigkeit von Heroin) ist eine komplexe Erkrankung mit physisch-metabolischen wie psychischen Komponenten. Die Opiatabhängigkeit ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden, teilweise auch bedingt durch ihre Illegalität.

Die Problematik der Opiatabhängigkeit ist heutzutage in vielen Ländern verbreitet. Der Heroinkonsum hat in Nordamerika seit den 60er Jahren und in Europa seit den 70er Jahren deutlich zugenommen. In Europa trat die erste Epidemie in den 60er Jahren zunächst in Westeuropa auf, gefolgt von Südeuropa in den 80er Jahren. Heute ist die Zahl der Opiatabhängigen vor allem in den Staaten des ehemaligen Ostblocks in Mittel- und Osteuropa im Steigen begriffen. Auch in anderen Regionen, in denen der Konsum und die Abhängigkeit von Opiaten bisher weniger verbreitet waren, ist die Prävalenz steigend. Hierzu zählen (Südost-)Asien, China, Süd- und Mittelamerika und sogar Afrika. Berichten des Büros für Drogen- und Verbrechensbekämpfung der Vereinten Nationen (UNODC) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge sind die Produktion, der Transport und der Konsum von Opiaten, hauptsächlich Heroin, weltweit auf dem Vormarsch. Seit 1985 hat sich die weltweite Heroinproduktion mehr als verdoppelt, wenn nicht sogar verdreifacht. Daten aus nationalen Erhebungen und anderen Quellen lassen darauf schließen, dass die Prävalenz des Heroinkonsums in der Allgemeinbevölkerung relativ niedrig ist. Weltweit wird die Zahl der

Opiatkonsumenten auf 13,5 Mio. geschätzt, darunter 9,2 Mio. Heroinkonsumenten. Nach Schätzungen des UNODC belief sich 2002 die Zahl der Konsumenten illegaler Drogen insgesamt auf 185 Mio., die der Raucher auf 1,3 Mrd. und die der Alkoholkonsumenten auf 2 Mrd. (UNODC 2003). In vielen Ländern (vor allem in Europa) ist die Mehrheit der suchtkranken Patienten, die mit einem Therapiewunsch beim Arzt vorstellig werden, abhängig von einem Opiat.

Es gibt Stimmen, die die Opiatabhängigkeit als Erkrankung ansehen, bei der sich die Neurochemie und die Rezeptoren im Gehirn so verändern, dass das Bedürfnis nach Drogen schließlich ebenso biologisch bedingt ist wie das Bedürfnis zu essen oder zu atmen. Auch wenn diese Ansichten nicht von jedem geteilt werden, so herrscht doch allgemein Einigkeit darüber, dass es sich bei der Opiatabhängigkeit um eine chronisch-rezidivierende Erkrankung handelt, die aufgrund ihrer charakteristischen Kennzeichen – dem zwanghaften Drogenkonsum und dem Suchtverlangen („Craving“) – nur schwer zu kontrollieren ist und die dazu führt, dass der Betroffene trotz schwerwiegender gesundheitlicher und sozialer Folgen nach Drogen verlangt und diese wiederholt konsumiert. Es ist wahr, dass nicht jede Abhängigkeit chronisch ist und dass einige Betroffene, die die Diagnosekriterien für eine Suchtkrankheit erfüllen, sich ohne Behandlung vollständig erholen. Viele Patienten, die einmal eine Abhängigkeit entwickelt haben, erleiden jedoch nach dem Abschluss der Behandlung mehrfach Rückfälle. Es wird davon ausgegangen, dass bei ehemaligen Suchtkranken über Jahre hinweg oder sogar das ganze Leben lang eine Anfälligkeit für Rückfälle bestehen bleibt (WHO 2004; UNODC 2003).

Insbesondere der Konsum von Heroin verursacht in zahlreichen Ländern viele gesundheitliche und soziale Probleme. In Europa weisen iv-Heroinkonsumenten, die regelmäßig große Mengen unterschiedlicher Drogen oder Arzneimittel missbrauchen, eine bis zu 20- bis 30-mal höhere Mortalität auf als nicht suchtkranke Vergleichspersonen derselben Altersgruppe. Da Heroin in der Regel intravenös angewendet wird, sind die gesundheitlichen Risiken, einschließlich der Übertragung von HIV und Hepatitis, von entscheidender Bedeutung (WHO 2002).

Zurzeit steht eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung – von der nicht-medikamentösen stationären bis hin zur medikamentös unterstützten ambulanten Therapie, zu der auch die Erhaltungs- und die Entzugstherapie gehören. Wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen, dass die Opiatabhängigkeit am besten mit einer Kombination aus einer langfristigen ambulanten Therapie, einer medikamentösen Behandlung und einer Therapiekontrolle zu behandeln ist. Das

Ziel besteht darin, den Verbleib der Patienten in der Therapie zu gewährleisten, damit die Vorteile der Behandlung bestmöglich und dauerhaft erzielt werden können (UNODC 2003). Bei den meisten Opiatabhängigen hat sich die Substitutionstherapie als am wirksamsten erwiesen (WHO 2004).

1.2 WAS IST EINE SUBSTITUTIONSTHERAPIE?

Die Substitutionstherapie ist eine Form der Behandlung der Opiatabhängigkeit mit Hilfe von ärztlich verordneten Opiatagonisten, die im Gehirn ähnliche oder gleiche Wirkungen entfalten wie Heroin und Morphin und deshalb die Entzugssymptome mindern und das Suchtverlangen nach illegalen Opiaten reduzieren. Sowohl Methadon als auch Morphin und Heroin sind Opiatagonisten.

Auch Opiatantagonisten werden zur Behandlung der Opiatabhängigkeit eingesetzt. Sie besetzen im Gehirn dieselben Rezeptoren wie Opiate und Opioide und verhindern deshalb, dass diese ihre Wirkung entfalten können. Antagonisten vermindern das Suchtverlangen, beseitigen es jedoch nicht. Da Antagonisten eine höhere Affinität zu dem Rezeptor haben als Agonisten, verdrängen sie Opiate und Opioide von ihrer Bindungsstelle. Dies führt zum sofortigen Auftreten eines Entzugssyndroms. Wenn sich ein Patient einem Entzug unterzogen und die Behandlung mit einem Opiatantagonisten begonnen hat, bleibt der zusätzliche Konsum von Opiaten oder Opoiden ohne Wirkung, da der Antagonist bereits die Rezeptoren besetzt hält. Naltrexon wird am häufigsten als Opiatantagonist eingesetzt. Buprenorphin ist ein partieller Agonist bzw. ein gemischter Agonist-Antagonist, d.h. es wirkt wie ein Agonist an den μ -Opiatrezeptoren und wie ein Antagonist an den κ -Opiatrezeptoren.

Der am häufigsten verwendete Wirkstoff zur Behandlung der Opiatabhängigkeit ist der Agonist Methadon. Zunehmend wird jedoch auch der partielle Agonist Buprenorphin eingesetzt.

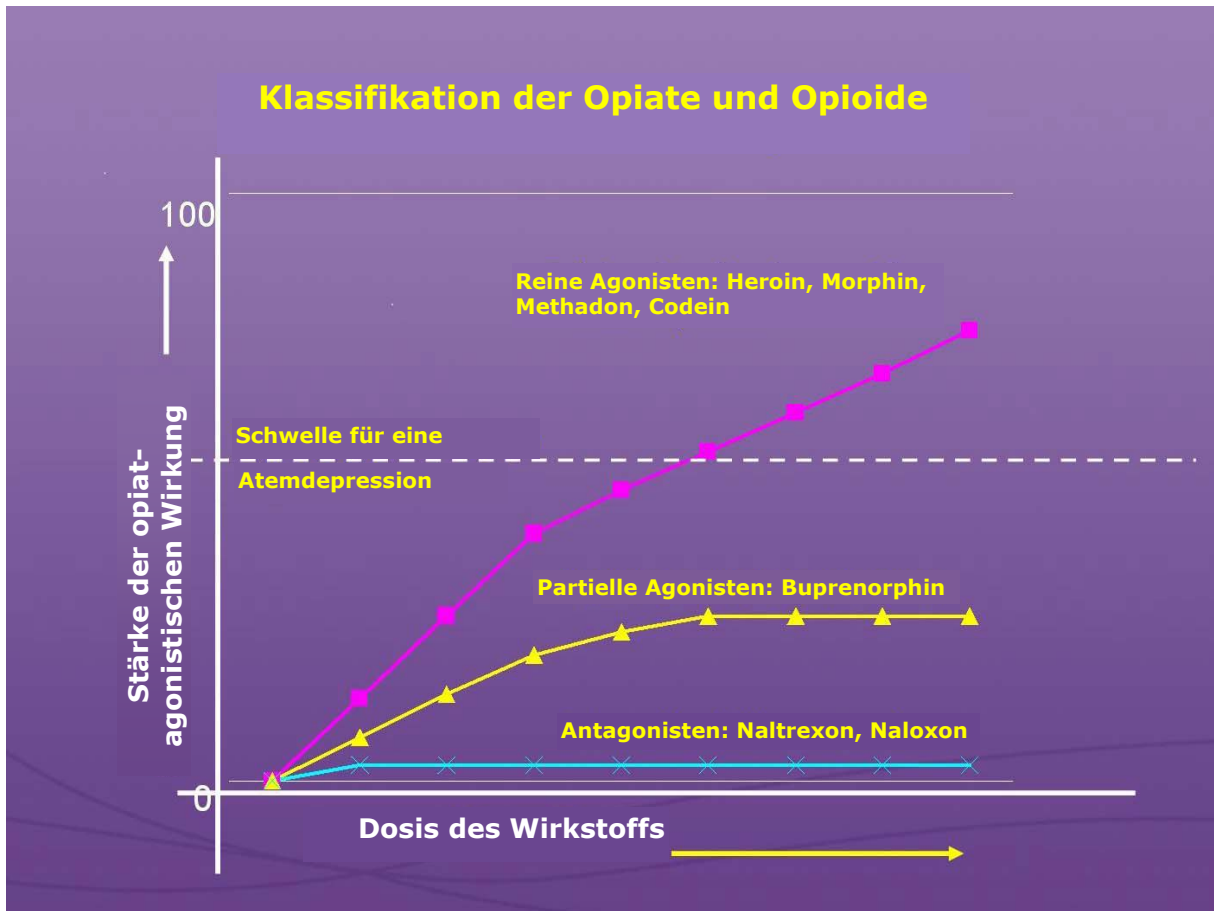


Abbildung 1: Opiatwirkung von reinen Agonisten, partiellen Agonisten und Antagonisten
 Quelle: *Induction into buprenorphine treatment*. Dr. Nicholas Lintzeris. Präsentation auf der Konferenz *Safer Options*, Hamburg 19.-21. April 2005.

Die Substitutionstherapie ist eine der wirksamsten medikamentösen Behandlungsformen der Opiatabhängigkeit. Zahlreiche kontrollierte Studien, groß angelegte Langzeitstudien und Auswertungen von Substitutionsprogrammen haben gezeigt, dass eine Erhaltungstherapie der Opiatabhängigkeit in der Regel mit einem deutlichen Rückgang des illegalen Opiatkonsums, der kriminellen Aktivität, der Todesrate infolge einer Überdosis und des Übertragungsrisikos für HIV einhergeht (WHO 2004).

Die Substitutionstherapie kommt generell für Patienten in Frage, die Probleme haben, ihren Drogenkonsum zu beenden und den Entzug zum Abschluss zu bringen. Der Wert der Substitutionstherapie besteht darin, dass abhängige Drogenkonsumenten die Möglichkeit erhalten, ihr Risikoverhalten zu verringern und ihren Gesundheitszustand sowie ihre soziale Situation zu stabilisieren, bevor das Problem der Opiatabhängigkeit selbst angegangen wird. Substitutionsmittel sollten eine längere Wirkungsdauer bzw. Halbwertszeit haben als die Droge, die sie ersetzen, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu verzögern und um die Häufigkeit der Verabreichung zu reduzieren. So kann sich der Patient auf seinen Alltag konzentrieren, ohne dass die Notwendigkeit zur Drogenbeschaffung und zum Drogenkonsum besteht. Wissenschaftliche Erkenntnisse legen nahe, dass mit der Substitutionstherapie die körperliche, soziale und psychologische Lage der Patienten verbessert und die Inzidenz an Infektionskrankheiten, Drogentod und Kriminalität verringert werden kann (WHO 2004; UNODC 2003; Ward 1999; Marsch 1998).

Welche Ziele verfolgt die Substitutionstherapie?

Während das langfristige Ziel der Behandlung darin besteht, dass die Patienten ihren Drogenkonsum nach Möglichkeit vollständig einstellen, steht bei der Substitutionstherapie kurzfristig vor allem der Gedanke der öffentlichen Gesundheit und der Schadensminderung im Vordergrund, d. h., es geht um eine Verbesserung des körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens der Patienten.

Die Ziele der Substitutionstherapie können wie folgt zusammengefasst werden:

- Unterstützung des Patienten, einen möglichst guten Gesundheitszustand aufrechtzuerhalten, bis mit einer geeigneten Therapie und Unterstützung ein drogenfreies Leben erreicht werden kann
- Verringerung des Drogenkonsums bzw. des nicht ärztlich verordneten Konsums von Arzneimitteln
- Bewältigung von Problemen, die mit dem Drogenmissbrauch in Zusammenhang stehen
- Verminderung der Gefahren des Drogenmissbrauchs, insbesondere des Übertragungsrisikos von HIV, Hepatitis B und Hepatitis C und anderen über das Blut übertragbaren Infektionen, das sich aus dem intravenösen Konsum und dem gemeinsamen Gebrauch von Spritzen und Nadeln ergibt
- Zeitliche Verkürzung der Phasen, in denen Drogen missbraucht werden
- Verminderung des Risikos, einen Rückfall in den Drogenmissbrauch zu erleiden
- Verringerung der zwangsläufig kriminellen Aktivitäten zur Finanzierung des Drogenmissbrauchs
- Stabilisierung des Patienten mit einem geeigneten Substitutionsmittel, um Entzugssymptome zu lindern
- Verbesserung der körperlichen und geistigen Gesundheit und insgesamt der persönlichen und sozialen Funktion und des Familienlebens des Patienten

Behandlungsformen

Die Behandlungsformen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich der verordneten Wirkstoffe, sondern auch im Hinblick auf die Therapiedauer, die Dosierung und das Therapieschema. Auch wenn viele Hinweise darauf vorliegen, dass die Substitutionstherapie – insbesondere mit Methadon – als Langzeit-Erhaltungstherapie in höheren Dosierungen wirksamer ist (WHO 2004; Ward 1999), legen viele Programme nach wie vor den Schwerpunkt auf eine kurzfristige Entzugsbehandlung, bei der die Dosis schrittweise reduziert wird.

Die Erhaltungstherapie mit Methadon war die erste verfügbare Substitutionsbehandlung und ist auch heute noch die Behandlungsform mit einem Ersatzstoff für Heroin, die in den USA, in Australien und in Europa am häufigsten eingesetzt wird. In zahlreichen Ländern wird inzwischen auch Buprenorphin als Erhaltungsmedikation verordnet. Methadon und Buprenorphin werden auch im Entzug eingesetzt. Detoxifikationsprogramme zur Behandlung der Opiatabhängigkeit beschreiben einen gesteuerten Entzug mit Substitutionsmitteln (d. h. mit Methadon oder Buprenorphin, häufig kombiniert mit anderen Arzneimitteln), der darauf zielt, die Ausprägung der Entzugssymptomatik zu mindern. Nach dem Umstieg auf das Substitutionsmittel wird die Dosis schrittweise herabgesetzt.

Nach einer alleinigen Entzugsbehandlung sind Rückfälle sehr häufig, weshalb sie nur selten eine angemessene Behandlung der Suchtkrankheit darstellt. Die einfache Entgiftung oder Beendigung des Opiatkonsums reicht oftmals nicht aus: Ein umfassender therapeutischer Prozess ist erforderlich. Bei vielen langfristigeren Behandlungsformen, die die Abstinenz zum Ziel haben, ist die Detoxifikation jedoch der erste Schritt. Sowohl die Entzugsbehandlung mit anschließender abstinenzorientierter Therapie als auch die Langzeit-Substitutionstherapie sind wesentliche Bestandteile eines wirksamen Therapieprinzips für Opiatabhängige (WHO 2004).

Aufgrund der hohen Rückfallrate in die Opiatabhängigkeit wird die Detoxifikation im Allgemeinen als Schritt innerhalb eines Prozesses und nicht als unabhängige Behandlungsform betrachtet. Aktuelle Studien haben eine hohe Mortalität unter entgifteten Patienten belegt (Ford 2005; Strang *et al.* 2003). Die Prognose für den Entzug ist bei den meisten Patienten schlecht. Deshalb sollten die Patienten nicht getrieben oder gezwungen werden, die Behandlung zu beenden. Patienten, die die wichtigsten klinischen Kriterien für einen Entzug nicht erfüllen, werden also wahrscheinlich unabhängig von der Entzugsmethode schlechte Ergebnisse erzielen (Lenne *et al.* 2001; WHO 2004).

In einigen Ländern wird die Substitutionstherapie in speziellen Zentren für Abhängigkeitserkrankungen durchgeführt, in anderen Ländern im Rahmen der primärärztlichen Versorgung und von Hausärzten, in wiederum anderen Ländern durch eine Kombination beider Systeme. Eine medikamentöse Behandlung sollte immer Teil eines umfassenderen Behandlungsplans sein, der somatische *und* psychosoziale Probleme in Angriff nimmt.

Epidemiologie der Substitutionsbehandlung

Die Zahl der Opiatabhängigen weltweit und der prozentuale Anteil derjenigen, die in Behandlung sind, ist schwer abschätzbar. In einigen Ländern, insbesondere in Westeuropa, den USA und Australien, wurden Kontrollsysteme eingerichtet, mit deren Hilfe Schätzungen vorgenommen werden können. Diese Zahlen sind jedoch nicht immer vergleichbar und mit Vorsicht zu interpretieren.

Weltweit hat die Substitutionstherapie in verschiedenen Ländern und Kontinenten eine lange und unterschiedliche geschichtliche Entwicklung durchgemacht. Änderungen der medizinischen Lehrmeinung und der Rechtslage haben zu Veränderungen der Verordnungspraxis geführt. Im Jahr 1999 befanden sich schätzungsweise eine halbe Million Patienten in der Erhaltungstherapie, hauptsächlich mit Methadon (ca. 300 000 in Europa, 200 000 in den USA und 20 000 in Australien) (Farrell *et al.* 1999; Parrino 1999). Es liegen keine genauen Angaben über die weltweite Zahl der Patienten in Buprenorphin-Behandlung vor. Schätzungen auf der Grundlage der vorhandenen Daten gehen jedoch davon aus, dass mindestens 200 000 Patienten Buprenorphin in Form des Präparats Subutex[®] erhalten. In Deutschland wurden 2004 von ca. 60.000 Substitutionspatienten gut 15 Prozent mit Subutex[®] behandelt. Buprenorphin-Präparate werden (als Schmerzmittel) auch von anderen Unternehmen hergestellt, wie z. B. von Rusan in Indien. Schätzungen über die Zahl der Patienten, die die Präparate dieser Unternehmen zur Behandlung einer Opiatabhängigkeit einnehmen, liegen jedoch nicht vor. In vielen Ländern werden andere Behandlungsformen angeboten. Auch wenn der Großteil der Substitutionstherapien bisher in Westeuropa, Nordamerika und Australien durchgeführt wird, geht auch in Mittel- und Osteuropa, Südostasien und anderen Teilen Asiens der Trend zur Substitutionsbehandlung.

Medikamente für die Substitutionstherapie

Weltweit erfolgt die Substitutionstherapie immer noch mehrheitlich in Form von peroralem Methadon (als Trinklösung). Buprenorphin wird jedoch in zahlreichen Ländern mit steigender Tendenz erfolgreich verordnet, so dass es inzwischen das zweithäufigste Substitutionsmittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit ist. Der Nutzen von Methadon ist nach wie vor besser belegt als der Nutzen anderer Substitutionsmittel. Methadon als Erhaltungstherapie hat sich in vielerlei Hinsicht als wirksam erwiesen: Es steigert die Haltequote, es verhindert den Konsum von illegalen

Opiaten, es bremst die Ausbreitung von HIV/AIDS und anderen Infektionskrankheiten, und es verbessert die seelische, körperliche und soziale Lage des Patienten und seiner Angehörigen. Genauere Informationen zu Methadon entnehmen Sie bitte den früheren Publikationen von Euro-Methwork (*Richtlinien zur Methadonsubstitution, Training Manual „Schlüsselaspekte der Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit“*) und den Literaturempfehlungen im Anhang dieser Broschüre (siehe Anhang 1).

Klinische Praxis und Forschungsergebnisse haben in den letzten Jahren gezeigt, dass Buprenorphin sowohl in der Erhaltungs- als auch in der Entzugstherapie von Opiatabhängigen ein wirksames Substitut ist.

In allen 30 europäischen Ländern, in denen eine Substitutionstherapie durchgeführt wird, wird Methadon eingesetzt, in 17 Ländern auch Buprenorphin. Seit seiner Zulassung in den USA und in Australien erfreut sich Buprenorphin zunehmender Beliebtheit. In einigen Ländern unterliegt Buprenorphin nicht so strengen Vorschriften wie Methadon. Die Begründung für diese unterschiedliche Gewichtung ist teilweise historisch bedingt und beruht auf der allgemeinen Angst vor Opiaten und Opioiden als verschreibungspflichtigen Arzneimitteln. Hauptgrund für die Zulassung von Buprenorphin ohne diese strengen Auflagen ist das günstigere Sicherheitsprofil mit dem geringeren Risiko einer Überdosierung. In den USA und in Frankreich wird die Erhaltungstherapie mit Methadon in spezialisierten Ambulanzen durchgeführt, die jedoch den großen Bedarf nicht decken können (im Jahr 2000 waren in den USA schätzungsweise 800 000 bis 1 000 000 Menschen heroïnabhängig, aber nur ca. 200 000 waren in Behandlung). Buprenorphin kann in diesen Ländern jedoch auch von niedergelassenen Ärzten verordnet werden, so dass die Hürden für Ärzte und Patienten gesenkt werden. In Südostasien ist die Substitutionstherapie weitaus weniger verbreitet. China führt derzeit mehrere kleinere Pilotprojekte mit beiden Substanzen durch (und plant, diese Programme in den kommenden Jahren massiv auszuweiten). In Thailand wird die Erhaltungstherapie mit Methadon angeboten. Hongkong hat beide Substanzen im Programm. In Indien, Malaysia, Indonesien und Singapur wird mit Buprenorphin behandelt.

Methadon wird weltweit in 89 Ländern eingesetzt. Im Jahr 2003 wurden ca. 18 Tonnen verbraucht (INCB 2004). Buprenorphin wurde in 38 Ländern unter dem Namen Subutex® zur Behandlung der Opiatabhängigkeit zugelassen und in 30 Ländern tatsächlich auf den Markt gebracht (persönliche Mitteilung von Chris Chapleo).

1.3 BUPRENORPHIN

Einleitung

Buprenorphin wirkt als partieller Agonist (niedrige intrinsische opiatähnliche Aktivität) mit hoher Affinität am μ -Opiatrezeptor und als Antagonist am κ -Opiatrezeptor. Buprenorphin hat eine opiatähnliche Wirkung, verhindert Entzugssymptome und reduziert das Suchtverlangen und die Wirkung anderer Opiate und Opioide, ohne eine ausgeprägte Euphorie zu erzeugen. Buprenorphin hat eine lange Wirkdauer und ein sanftes Entzugsprofil. Die Nebenwirkungen unter Buprenorphin ähneln denen anderer Opioide, sind jedoch mit einer geringeren Sedierung und einer geringeren Gefahr einer Atemdepression verbunden.

Alle Opiate und Opioide vermitteln ihre pharmakologische Wirkung über das Opioid-Rezeptorsystem, welches ursprünglich und physiologisch durch das endogene Endorphin- und Enkephalinsystem genutzt wird. Der μ -Rezeptor vermittelt aus suchtmmedizinischer Sicht die wichtigsten Wirkungen wie Euphorie, Analgesie, Sedierung, Miosis, Atemlähmung und Hemmung der Magen-Darm-Peristaltik. Über den μ -Rezeptor wird in erster Linie die suchterzeugende Wirkung der Opiate vermittelt. Der κ -Rezeptor vermittelt dagegen Phänomene wie Dysphorie und Sedierung - aber auf spinaler Ebene auch Analgesie.

Ein Vollagonist spricht beide Rezeptortypen mit einer hohen intrinsischen Aktivität an und löst diese Wirkungen aus. Unter intrinsischer Aktivität versteht man die Eigenschaft einer Substanz, in der Zielzelle eine Zellreaktion auszulösen.

Buprenorphin nimmt unter den Opiaten und Opioiden eine Sonderstellung ein, denn es ist am μ -Rezeptor ein Agonist mit einer niedrigen intrinsischen Aktivität und gleichzeitig am κ -Rezeptor ein Antagonist ohne intrinsische Aktivität. Somit sind bei Buprenorphin die über den μ -Rezeptor vermittelten Zellreaktionen schwächer ausgeprägt als im Vergleich zu einem Vollagonisten. Da Buprenorphin gleichzeitig auch ein Antagonist am κ -Rezeptor ist, kommt es zu keinen κ -Rezeptor vermittelten Zellreaktionen. Daher erhielt Buprenorphin die Bezeichnung partieller Agonist.

Buprenorphin liegt als Sublingualtablette vor und ist in Speichel und Wasser sehr gut löslich. Deshalb kann es auch missbräuchlicherweise injiziert werden. Der eingetragene Markenname heißt Subutex®. Subutex® wird von Reckitt & Benckiser Pharmaceuticals hergestellt und von Schering-Plough unter Lizenz in Europa und anderen Regionen der Welt vertrieben; die deutsche Tochterfirma heißt Essex Pharma GmbH mit Sitz in München.

Geschichte

Buprenorphin wurde in den 70er Jahren bei dem Versuch entwickelt, ein „nicht suchterzeugendes“ Analgetikum herzustellen. Es wurde erstmals in Großbritannien zugelassen und 1978 unter dem Markennamen Temgesic® auf den Markt gebracht. In den 1980er Jahren gab es erste Berichte, dass Buprenorphin von Heroinabhängigen „missbraucht“ und injiziert wurde. Klinische Studien der Phase II wurden Mitte der 80er Jahre mit Heroinkonsumenten durchgeführt, randomisierte Phase-III-Studien folgten in den späten 80er und den frühen 90er Jahren. Die Sublingualtablette Subutex® wurde Mitte der 90er Jahre entwickelt und erstmals 1995 in Frankreich zur Behandlung der Opiatabhängigkeit zugelassen. Im Jahr 1999 folgte die Zulassung in Großbritannien, im Jahr 2000 die Zulassung in Deutschland und Australien.

Aus pharmakologischer Sicht ist Buprenorphin ein partieller Agonist, der auch über einige antagonistische Eigenschaften verfügt. Als partieller Opiatagonist verhindert diese Substanz das Auftreten von Entzugssymptomen und des Suchtverlangens, ohne jedoch eine starke Euphorie hervorzurufen. Alle Substanzen die ihre pharmakologische Wirkung über einen Rezeptor vermitteln haben einen Ceiling-Effekt, d. h. wenn alle Rezeptoren durch die jeweilige Substanz belegt sind konkurrieren die einzelnen Moleküle nur noch um den gleichen Rezeptor, mit der Folge, dass eine weitere Dosissteigerung zu keiner Wirkungsverstärkung führt. Buprenorphin hat unter den Substitutionsmitteln die höchste Fettlöslichkeit, weshalb die Substanz die Blut-Hirn-Schranke sehr gut passieren kann und bereits geringe Mengen zu einer sehr hohen interstitiellen Konzentration führen, mit der Folge, dass sehr viele Opioidrezeptoren belegt werden. Der Ceiling-Effekt tritt somit bei Buprenorphin bereits in quantitativ deutlich niedrigeren Dosen ein als bei Methadon. Die chemische Bezeichnung von Buprenorphin lautet 17-(Cyclopropylmethyl)-alpha-(1,1-dimethylethyl)-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3-hydroxy-6-methoxy-alpha-methyl-6,14-ethenomorphinan-7-methanol.

Subutex[®] (Buprenorphin-Hydrochlorid) ist eine Sublingualtablette, die in den Dosierungen 0,4 mg, 2 mg und 8 mg verfügbar ist. Suboxone[®] (Buprenorphin-Hydrochlorid plus Naloxon-Hydrochlorid) ist ebenfalls eine Sublingualtablette und in zwei Dosierungen erhältlich: 2 mg Buprenorphin/0,5 mg Naloxon und 8 mg Buprenorphin/2 mg Naloxon. Naloxon ist ein kurzwirksamer Opiatantagonist, der in der Regel bei einer Opiatüberdosis injiziert wird (i.m., i.v., s.c.). Bei sublingualer Aufnahme hat Naloxon keine oder nur eine geringe Wirkung. Die Kombination von Buprenorphin und Naloxon soll den Missbrauch und Schwarzmarkthandel verhindern, da der Naloxon-Anteil bei intravenöser Injektion durch einen Opiatkonsumenten ein unangenehmes akutes Entzugssyndrom auslöst. Patienten unter einer kontinuierlichen Behandlung mit Subutex[®] oder Suboxone[®] sollen allerdings nach bisherigen Erfahrungen bei einer Injektion von Suboxone[®] keine Entzugswirkung verspüren (Amass, 2005). Wie wirksam Suboxone[®] in der Praxis ist, wird sich erst noch herausstellen. Subutex[®] und Suboxone[®] behandeln die Opiatabhängigkeit, indem sie die Symptome des Entzugs von Heroin oder anderen Opiaten verhindern. Suboxone[®] ist derzeit in den USA zugelassen, in Europa jedoch noch nicht verfügbar.

Zusammenfassung der Eigenschaften von Buprenorphin:

- Partieller Opiatagonist mit hoher Affinität zum μ -Opiatrezeptor
- κ -Opiatrezeptor-Antagonist
- Opiatähnliche Wirkungen und Nebenwirkungen
- Vermeidung von Entzugssymptomen
- Verringerung des Suchtverlangens
- Verminderung der Wirkung von anderen Opioiden und illegalen Opiaten
- Günstigeres Sicherheitsprofil als reine Opiatagonisten (z. B. bei einer Überdosierung)
- Lange Wirkdauer
- Sanftes Entzugsprofil
- Darreichungsform als Sublingualtablette, da peroral unwirksam

Wissenschaftliche Erkenntnisse

Der Großteil der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Wirksamkeit der Substitutionstherapie in der Behandlung der Opiatabhängigkeit stützt sich auf Studien zur Behandlung mit Methadon. Weil Buprenorphin seit erheblich kürzerer Zeit erhältlich ist als Methadon, liegen weniger Erfahrungen mit diesem Wirkstoff vor. Während Methadon seit den 60er Jahren zur Behandlung der Opiatabhängigkeit eingesetzt wird, erhielt Buprenorphin erst 1995 (in Frankreich) die Erstzulassung für diese Indikation.

In den letzten Jahren hat sich die wissenschaftliche Basis zur medikamentösen Behandlung der Opiatabhängigkeit mit Buprenorphin jedoch vergrößert. Es wurden sowohl einzelne Studien, darunter randomisierte und kontrollierte klinische Prüfungen und nichtkontrollierte Anwendungsbeobachtungen, als auch Übersichtsstudien und statistische Metaanalysen durchgeführt. Außerdem wurden in mehreren Ländern, darunter die USA, Australien und Großbritannien, Leitlinien bzw. Empfehlungen zur Therapie mit Buprenorphin publiziert.

Bei der Auswertung der vorhandenen Studien wird in der Regel der Schwerpunkt auf systematische Untersuchungen wie die Metaanalysen der Cochrane Collaboration gelegt. Die Cochrane Collaboration hat zur Substitutionstherapie fünf systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen durchgeführt. Zwei davon beschäftigen sich speziell mit Buprenorphin, und zwar eine mit der Erhaltungstherapie und eine mit der Entzugsbehandlung im Vergleich mit anderen Arzneimitteln. Zielparameter der meisten Studien und Übersichtsarbeiten waren die Haltequote und der Heroinkonsum der Patienten. Einige Studien führten auch Vergleiche mit Methadon und Naltrexon durch (Cochrane Library, Ausgabe 1, 2005).

Mattick *et al.* (2005) untersuchten die relative Wirksamkeit der Buprenorphin-Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo oder im Vergleich mit der Methadon-Erhaltungstherapie. Die Verfasser kamen zu dem Ergebnis, dass „[...] Buprenorphin Placebo hinsichtlich der Haltequote sowohl bei niedrigen als auch bei sehr hohen Dosierungen statistisch signifikant überlegen“ war. Allerdings reduzierte Buprenorphin den Heroinkonsum nur in hoher oder sehr hoher Dosierung signifikant gegenüber Placebo. Im Vergleich zu Methadon scheint Buprenorphin in flexibler Dosierung in Bezug auf die Haltequote statistisch signifikant weniger wirksam zu sein. Buprenorphin in niedriger Dosierung ist Methadon in niedriger Dosierung nicht überlegen. Unter Buprenorphin in hoher Dosierung verbleiben nicht mehr Patienten in der Therapie als unter Methadon in niedriger Dosierung, aber der Heroinkonsum wird möglicherweise besser reduziert. Buprenorphin in hoher Dosierung bietet gegenüber Methadon in hoher Dosierung keine Vorteile hinsichtlich der Haltequote, und hinsichtlich der Verhinderung des Heroinkonsums war Buprenorphin in hoher Dosierung Methadon unterlegen. Die Verfasser kamen zu dem Schluss, dass Buprenorphin zwar wirksam zur Erhaltungstherapie der Heroinabhängigkeit ist, jedoch nicht wirksamer als Methadon bei entsprechender Dosierung.

Die Übersichtsarbeit basiert jedoch auf Studien, die Therapieschemata mit langsamer Induktion und/oder niedriger Dosierung verwendeten. Diese Schemata entsprachen möglicherweise nicht dem für Buprenorphin empfohlenen Therapieschema, was die Ergebnisse beeinflusst haben könnte (Mattick *et al.* 2003; Gerra 2004). Außerdem wurde die Wirksamkeit von Methadon in hoher Dosierung (80–120 mg) nicht einem direkten Vergleich mit Buprenorphin in hoher Dosierung (16–32 mg) unterzogen (RCGP 2004). Zahlreiche Untersuchungen kamen zu ähnlichen Schlüssen und empfahlen weitere Studien um festzustellen, ob Buprenorphin unter bestimmten Bedingungen oder bei bestimmten Untergruppen von Patienten wirksamer ist als Methadon (Barnett *et al.* 2001; Giacomuzzi *et al.* 2003).

Gowing *et al.* (2005) untersuchten Buprenorphin im Hinblick auf den Umgang mit Entzugsbeschwerden bzw. in der Entzugsbehandlung und stellten fest:

Die Entzugsbeschwerden waren bei Patienten unter Buprenorphin weniger ausgeprägt als unter Clonidin. Der maximale Schweregrad war ähnlich wie unter Methadon, aber die Entzugssymptome klingen unter Buprenorphin möglicherweise rascher ab. Auf der Grundlage der Metaanalyse folgern die Verfasser, dass Buprenorphin zur Behandlung von Opiat-Entzugssymptomen wirksamer ist als Clonidin. In Bezug auf den Prozentsatz der Patienten, die die Behandlung abschließen, scheint kein signifikanter Unterschied zwischen Buprenorphin und Methadon zu bestehen. Die Entzugssymptome klingen jedoch unter Buprenorphin möglicherweise rascher ab.

Andere Übersichtsstudien der Cochrane Library untersuchten die medikamentöse Therapie im Allgemeinen sowie im Vergleich mit einer psychosozialen Behandlung. Amato *et al.* (2005) verglichen kombinierte psychosoziale und medikamentöse Therapien mit rein medikamentösen im Opiatentzug. Die Verfasser kamen zu dem Ergebnis, dass ...

eine psychosoziale Behandlung zusätzlich zum medikamentengestützten Entzug wirksam ist im Hinblick auf den Therapieabschluss, auf die Ergebnisse bei der Nachbeobachtung und auf die Compliance. Obwohl eine Behandlung wie die Entgiftung, die lediglich die Schwere der Opiatentzugssymptome reduziert, bestenfalls teilweise wirksam zur Behandlung einer chronisch-rezidivierenden Erkrankung wie der Opiatabhängigkeit sein kann, ist diese Behandlungsform ein wichtiger Schritt hin zu einer Langzeittherapie, deren Ziel die vollständige Drogenfreiheit ist. Die Entwicklung zusätzlicher psychosozialer Ansätze zur Verstärkung der Wirkung des Entzuges wäre wünschenswert. Aufgrund der Heterogenität bei der Beurteilung der Ergebnisparameter sind dieser Übersichtsstudie jedoch Grenzen gesetzt. Aufgrund fehlender Angaben konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, die der Bewertung verschiedener Zielparameter Rechnung trägt.

Im Laufe des letzten Jahrzehnts wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die allgemein zu dem Schluss kamen, dass zunehmend solide wissenschaftliche Erkenntnisse und klinische Erfahrungen vorliegen, die die Wirksamkeit von Buprenorphin als einem weiteren nützlichen Wirkstoff in der Behandlung der Opiatabhängigkeit belegen. Die Sicherheit von Buprenorphin hat sich erwiesen. Buprenorphin fördert die Haltequote und verhindert den Konsum von illegalen Opiaten, es ist jedoch nicht wirksamer als Methadon (Mattick *et al.* 2004; Lintzeris und Ford 2005; WHO 2004; Barnett *et al.* 2001; RCGP 2004). Die Entzugstherapie mit Buprenorphin ist besser wissenschaftlich belegt als die Erhaltungstherapie, insbesondere bei motivierten Patienten, die ihren Opiatkonsum beenden wollen (Gowing *et al.* 2005; WHO 2004; Lintzeris *et al.* 2005; RCGP 2004; Ford 2005).

TEIL 2:

DISKUSSION WICHTIGER FRAGEN

In diesem Teil werden in drei Kapiteln wichtige Fragen untersucht, die im Rahmen unserer Umfrage unter Experten auf dem Gebiet der Substitutionstherapie gesammelt wurden. Im ersten Kapitel geht es um Fragen und Themen mit Bezug auf die *klinische Praxis*, das zweite Kapitel beschäftigt sich mit *nichtklinischen Themen*. Das letzte Kapitel zeigt die *Perspektive der Drogenkonsumenten* auf.

2.1 KLINISCHE THEMEN

Wonach richtet sich die Entscheidung bezüglich des geeigneten Wirkstoffs?

Studien haben mittlerweile gezeigt, dass sowohl Methadon als auch Buprenorphin wirksam in der Langzeit-Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit sind. Es liegen jedoch noch keine abschließenden Untersuchungen vor, welcher der beiden Wirkstoffe bei bestimmten Patientengruppen wirksamer oder sicherer ist. Ursprünglich schienen Patienten mit bestimmten Eigenschaften (z. B. niedrigeres Lebensalter, Vorliegen von Schmerzen, Vorliegen einer psychiatrischen Begleiterkrankung) von einem der beiden Wirkstoffe mehr profitieren zu können. Aktuelle Forschungsergebnisse und die Praxis haben gezeigt, dass diese Vermutungen unbegründet sind. Die Fachwelt ist sich heute darüber einig, dass die Belege für die Überlegenheit von entweder Methadon oder Buprenorphin bei Patienten mit bestimmten Eigenschaften unzureichend sind und dass deshalb Bedarf an weiteren Studien besteht.

Deshalb richtet sich die Entscheidung bei der Wahl des Wirkstoffs nach anderen Faktoren, beispielsweise nach den Vorlieben des Patienten und des Arztes, nach früheren positiven oder negativen Erfahrungen, nach den Kosten, dem Missbrauchspotenzial, der Verfügbarkeit, dem pharmakologischen Profil etc.

Die Wahl zwischen Methadon und Buprenorphin hängt von folgenden Faktoren ab:

- Logistik
- Ansprechen auf die Behandlung
- Individuelle Unterschiede bei der Resorption, der Verstoffwechslung und der Ausscheidung des Wirkstoffs
- Nebenwirkungen
- Berücksichtigung von Begleitmedikationen
- Erleichterung des Arzneimittelentzugs
- Erwartungen und Vorlieben des Patienten (und des Arztes)
- Fähigkeit, von Methadon umzusteigen
- Bedenken hinsichtlich der größeren Stigmatisierung durch Methadon

Einige Patienten vertragen besser Methadon, andere Buprenorphin. Es besteht kein Grund dafür, Patienten, die gute Ergebnisse mit Methadon erzielen, auf Buprenorphin umzustellen, oder umgekehrt.

Ist die Induktionstherapie unter Buprenorphin schwieriger?

Vielfach wurde angesprochen, dass die Einleitung der Therapie mit Buprenorphin sowohl für den Patienten als auch für das Personal schwieriger sei. Diese Annahme findet sich jedoch vor allem bei Personen, die bisher wenig bis gar keine Erfahrung mit der Verordnung von Buprenorphin haben. Eine Umfrage unter Experten mit Erfahrung auf diesem Gebiet ergab, dass diese Vermutung unbegründet war.

Natürlich ist Buprenorphin ein neuer Wirkstoff mit anderen Eigenschaften als Methadon, d. h., dass Ärzte vor der Verordnung sich fortbilden müssen. Ob allen Ärzten eine solche Schulung offen stehen wird, bleibt abzuwarten und wird von Land zu Land unterschiedlich sein.

Da nur ein sehr geringes Risiko für das Auftreten einer Atemdepression besteht, muss Buprenorphin nicht titriert werden, und die einleitende Phase der Behandlung kann rasch – in der

Regel innerhalb weniger Tage – abgeschlossen werden. Leitlinien für die klinische Praxis empfehlen das folgende Verfahren:

Zuerst sollte eine initiale Testdosis verabreicht werden, um das Auftreten eines relevanten akuten Entzugssyndroms auszuschließen (2–4 mg, wenn der Patient nicht im Opiatentzug ist; 8 mg, wenn der Patient im mäßiggradigen bis schweren Entzug ist). Anschließend wird die Initialdosis am ersten Tag bis auf mindestens 8 mg titriert. An den Folgetagen kann die Dosis um Schritte von bis zu 8 mg pro Tag gesteigert werden, bis eine stabile Dosis erreicht ist (Lintzeris 2005). In einigen Zentren (insbesondere in Deutschland) wird am ersten Behandlungstag eine Bolusdosis von bis zu 24 mg (3 x 8 mg) verabreicht, die am zweiten Tag auf 16 mg (2 x 8 mg) und am dritten Tag auf 8 mg reduziert wird. Daraus wird anschließend erschlossen, ab welcher Dosis keine Entzugssymptome auftreten, und die individuelle Dosis (zwischen 2 mg und 24 mg) wird berechnet (Hämmig 2005; Pollak 2005).

Während der Induktionsphase besteht vor allem das Risiko eines akuten Entzugssyndroms. Dieses Risiko wird im folgenden Abschnitt näher erläutert.

Für den Patienten könnte die Einleitung der Behandlung mit Buprenorphin schwieriger erscheinen, da erst Entzugssymptome abgewartet werden müssen, bevor die medikamentöse Behandlung begonnen werden kann. Dieses Thema wird im nächsten Abschnitt und auch in Kapitel 2.3 (Die Perspektive der Konsumenten) ausführlich besprochen.

Welches Risiko besteht im Hinblick auf ein akutes Entzugssyndrom?

Eine große Herausforderung bei der Einleitung der Behandlung mit Buprenorphin stellt das akute Entzugssyndrom dar, das auftreten kann, wenn der Patient kurz vor der Einnahme von Buprenorphin Heroin, Methadon oder ein anderes Opioid konsumiert hat. Das akute Entzugssyndrom wird hervorgerufen durch die hohe Affinität von Buprenorphin zum Opiatrezeptor. Diese hohe Affinität bewirkt, dass andere Opiate und Opioide (z. B. Heroin, Methadon) vom Opiatrezeptor verdrängt werden, wobei jedoch die opiatagonistische Wirkung von Buprenorphin geringer ist (partieller Agonist mit niedriger intrinsischer Aktivität). Das dadurch bedingte rasche Nachlassen der opioiden Wirkung stellt sich dem Patienten als akutes Entzugssyndrom dar. Ein akutes Entzugssyndrom tritt im Allgemeinen innerhalb von ein bis drei Stunden nach der Initialdosis auf. Es ist in den ersten drei bis sechs Stunden am stärksten ausgeprägt und lässt anschließend in der Regel nach.

Wenn zwischen dem letzten Opiatkonsum und der ersten Einnahme von Buprenorphin ausreichend Zeit liegt, ist das Risiko für das Auftreten eines akuten Entzugssyndroms deutlich geringer. In der Literatur gibt es verschiedene Angaben zu dem erforderlichen Zeitraum. Normalerweise muss jedoch das Auftreten von gewissen Entzugssymptomen abgewartet werden, und es gilt die Faustregel: Je länger gewartet wird, desto einfacher wird die Einleitung der Behandlung. Die Behandlung mit Buprenorphin sollte frühestens 6 bis 12 Stunden nach dem letzten Heroinkonsum und frühestens 24 bis 48 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis eingeleitet werden. Zu den anderen Faktoren, die das Auftreten eines akuten Entzugssyndroms beeinflussen, zählen der Spiegel reiner Agonisten im Körper, die Dosierung der Initialdosis Buprenorphin (Buprenorphin in höherer Dosierung verdrängt reine Agonisten eher), die Erwartungen des Patienten, ein Beikonsum von anderen Drogen sowie Begleitkrankheiten. Außerdem ist das Risiko für das Auftreten eines akuten Entzugssyndroms bei Patienten größer, die von einer hohen Methadon-Dosis auf Buprenorphin umgestellt werden (Lintzeris *et al.* 2005).

Wenn ein akutes Entzugssyndrom auftritt, ist es von entscheidender Bedeutung, den Patienten und die Betreuer zu beruhigen und zu erklären, dass diese Symptome zeitlich begrenzt sind. Wenn die Entzugssymptome schwerwiegend sind, kann ggf. eine symptomatische Behandlung, z. B. mit Lofexidin (ein zentral wirkender Alpha-2-Agonist, der in Großbritannien und Irland eingesetzt wird, Anm. Red.) oder Clonidin, angeboten werden. Eine Erhöhung der Buprenorphin-Dosis wird nicht empfohlen, solange die Opiatentzugssymptome nicht abklingen (siehe: Ford und Lintzeris, *Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care*, Anhang 1).

Was ist die „bestwirksame Dosis“?

Mehrere der befragten Fachleute gaben an, dass nur bedingt Hinweise für ein eindeutiges Dosierungsschema vorliegen. Aufgrund der begrenzten Erfahrung von Patienten und Ärzten sind weitere Studien erforderlich, um Empfehlungen für ein eindeutiges Dosierungsschema auszusprechen.

Die wirksame Dosierung ist natürlich individuell unterschiedlich und abhängig von den individuellen Eigenschaften des Patienten und der Wahl der Behandlung. Aus der Literatur lässt sich allgemein schließen, dass zwar einige Patienten gut auf niedrige Dosen (4-8 mg Buprenorphin) ansprechen,

dass Dosen zwischen 12 und 24 mg pro Tag jedoch mit signifikant geringerem Heroinkonsum, weniger Entzugssymptomen, weniger Suchtverlangen und einer größeren Blockadewirkung an den Rezeptoren assoziiert sind. Dosen über 32 mg scheinen keine zusätzliche Wirkung zu haben (Lintzeris 2005). In Deutschland beträgt die zulässige Höchstverordnungsmenge 24mg pro Tag.

Ist die Vergabe komplizierter?

Buprenorphin wird sublingual angewendet. Es kann 3–8 Minuten dauern, bis sich die Tabletten auflösen, weshalb die Vergabezeit im Vergleich mit anderen Substitutionspräparaten höher ist. In der Praxis könnte es für viel beschäftigte Apotheker oder Ambulanzpersonal schwierig sein, die Patienten so lange zu beobachten, bis sich die Tabletten vollständig aufgelöst haben. Werden die Tabletten geschluckt, bevor sie sich aufgelöst haben, so reduziert dies ihre Wirkung. In manchen Ländern (Großbritannien, Frankreich, Australien) werden die Tabletten vor der Gabe zermahlen, um die Auflösung im Mund zu erleichtern und zu beschleunigen. Die Wirkung dieser Vorgehensweise ist nicht belegt.

Es ist wichtig, dass die Patienten über die sublinguale Einnahme informiert werden, und dass das Personal die korrekte Vergabe gewährleistet. In der Regel wird die Einnahme in der klinischen Praxis vor allem zu Beginn der Behandlung beobachtet. Wenn die Compliance des Patienten gut ist und er gut mit dem Präparat zurechtkommt, kann eine weniger strikte Gabe in Erwägung gezogen werden.

Wie verhält es sich mit der alternierenden Gabe?

Einer der wichtigsten Vorteile von Buprenorphin besteht darin, dass die Substanz aufgrund ihrer stärkeren und längeren Bindung an den μ -Opiatrezeptor eine lange Eliminationshalbwertszeit hat und somit eine weniger häufige Vergabe ermöglicht. Die maximale Wirkdauer von Buprenorphin beträgt – bei einmaliger Applikation des Fünffachen der täglichen Erhaltungsdosis – weniger als fünf Tage (Petry *et al.* 2001). Gebräuchlicher ist jedoch die Gabe in Intervallen von zwei Tagen (einmalige Gabe der doppelten Tagesdosis) oder drei Tagen (einmalige Gabe der dreifachen Tagesdosis), die mit Vorteilen sowohl für den Patienten als auch für den Arzt verbunden ist, beispielsweise am Wochenende. Die Behandlungskosten können gesenkt werden, indem die Applikationsdauer und die Personalkosten reduziert werden. Außerdem wird die Zeit verringert, die

der Patient für die Therapie aufbringen muss. In einer Anwendungsbeobachtung, in der Patienten und Ärzte die Applikationshäufigkeit frei wählen konnten, benötigte ein Drittel der Patienten täglich Buprenorphin, ein Drittel entschied sich für die Gabe in Intervallen von zwei Tagen und ein Drittel wählte ein wöchentliches Dosierungsschema mit Dosen, die jeweils mindestens drei Tage wirksam waren (Lintzeris *et al.* 2005). Dem Wunsch von Patienten, die täglich behandelt werden möchten, sollte entgegengekommen werden.

Was rechtfertigt die Umstellung von Methadon auf Buprenorphin?

Dass Patienten, die unter Methadon stabil und zufrieden sind, damit weiterbehandelt und nicht auf eine andere Medikation umgestellt werden, versteht sich von selbst. Folgende Gründe können jedoch für eine Umstellung von Methadon auf Buprenorphin sprechen:

- Unter Methadon treten bei dem Patienten Probleme auf (z. B. Nebenwirkungen, eine beschleunigte Verstoffwechslung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln)
- Die geltenden gesetzlichen Bestimmungen untersagen eine Take-Home-Verordnung.
- Die Entgiftung soll vereinfacht werden, nachdem sich herausgestellt hat, dass der Entzug mit Buprenorphin mit weniger Entzugssymptomen verbunden ist als der Entzug mit reinen Agonisten wie Methadon oder Heroin.
- Soziokulturelle Gründe für die Anwendung von Buprenorphin in Ländern, in denen Methadon mit einem ausgeprägten Stigma verbunden ist.
- Patientenwunsch.

Wenn Gründe für die Umstellung eines Patienten von Methadon auf Buprenorphin sprechen, kann der Patient ohne größere Probleme oder Nebenwirkungen umgestellt werden. Es wird empfohlen, die Methadon-Dosis des Patienten vor der Einleitung der Behandlung mit Buprenorphin auf ca. 40 mg zu senken, um das Risiko eines schweren akuten Entzugssyndroms zu minimieren (Breen *et al.* 2003; Lintzeris 2005).

Die Umstellung kann allerdings mit verschiedenen Schwierigkeiten verbunden sein. Zunächst muss die Methadon-Dosis auf ca. 40 mg gesenkt werden, was dazu führen kann, dass ein auf Methadon stabilisierter Patient instabil wird. Unter diesen Umständen ist es möglicherweise erforderlich, die Umstellung bei einer höheren Dosis durchzuführen (z. B. zwischen 40 und 80 mg Methadon). Bei dieser Vorgehensweise wird Methadon abgesetzt, und die Therapie mit Buprenorphin wird erst

eingeleitet, wenn der Patient mäßiggradige Entzugssymptome verspürt, in der Regel nach 24 bis 72 Stunden (häufig nach 36 bis 48 Stunden).

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass es oft mehrere Tage (gelegentlich bis zu 2 Wochen) dauert, bis sich ein Patient unter Buprenorphin wohl fühlt. Reicht die Motivation nicht aus, kann der Patient rückfällig werden und wieder Heroin konsumieren und/oder die Behandlung abbrechen. Ein zweites Problem könnte dadurch entstehen, dass Patienten ihren eigenen Angaben zufolge unter Buprenorphin wieder einen „klaren Kopf“ bekommen. Einige Patienten mögen diese Wirkung von Buprenorphin – besser gesagt, die fehlende Methadon-Wirkung – nicht. Emotionen, die von reinen Agonisten wie Heroin oder Methadon unterdrückt wurden, könnten wieder in den Vordergrund treten. Viele Patienten mögen dies begrüßen, während andere auf die geänderte Gefühlslage nicht vorbereitet sind, insbesondere dann, wenn die Unterdrückung von unerwünschten Emotionen einer der Gründe für den fortwährenden Opiatkonsum war. Es ist deshalb wichtig, dass das medizinische Personal dieses Thema anspricht.

Von entscheidender Bedeutung ist, dass Patienten, die die Umstellung auf ein anderes Präparat wagen, die Möglichkeit bekommen, bei Problemen mit der neuen Therapie wieder auf ihr altes Präparat umzusteigen. Diese Zusicherung ist wesentlich, um das Risiko eines Therapieabbruchs zu verringern.

Bei Patienten, die zusammen mit Methadon andere Substanzen konsumieren (was zu einer wechselseitigen Steigerung der Wirkung führen kann) und dann auf Buprenorphin umgestellt werden, besteht ebenfalls das Risiko einer so genannten funktionellen synergistischen Wirkverstärkung. Obwohl eine reine Buprenorphinüberdosis wegen der begrenzten Wirkung auf das Atemzentrum ein geringeres Risiko darstellt als eine Methadonüberdosis, und obwohl Buprenorphin für Nichtabhängige besser verträglich ist, kann es bei Patienten, die zusätzlich Benzodiazepine und/oder andere Arzneimittel mit zentral dämpfender Wirkung (verordnet oder vom Schwarzmarkt) einnehmen, zu einer Mischintoxikation mit potenziell tödlicher Atemdepression kommen.

Ist Buprenorphin in der Entzugsbehandlung wirksamer als in der Erhaltungstherapie?

Buprenorphin kann sowohl in der Entzugs- als auch in der Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Im Entzug hilft eine angemessene Dosisreduktion dem Patienten, die auftretenden Beschwerden gering zu halten. Da Buprenorphin eine starke und lang anhaltende Bindung an den Opiatrezeptor sowie eine sehr lange Eliminationshalbwertszeit aufweist, kann die Dosis prinzipiell sogar recht plötzlich reduziert werden. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass der Entzug mit Buprenorphin effektiv ist. Auch scheinen die Entzugssymptome milder zu sein als unter Methadon. Hierfür gibt es allerdings nur wenige objektive Belege (Gowing *et al.* 2005; Lintzeris *et al.* 2005; Ford 2005). Viele Aspekte im Hinblick auf das Therapieschema und die relative Wirksamkeit müssen jedoch noch eingehender untersucht werden um festzustellen, wie Buprenorphin im Entzug am wirksamsten eingesetzt werden kann (Gowing *et al.* 2005).

Es ist jedoch allgemein zu bedenken, dass Rückfälle nach einer Detoxifikation sehr häufig sind, weshalb der ausschließliche Entzug nur selten eine angemessene Behandlung der Drogenabhängigkeit darstellt. Die Entgiftung wird generell als eine Etappe im Behandlungsprozess und nicht als alleinige Behandlungsform gesehen. Sie muss auf jeden Fall durch psychosoziale Maßnahmen unterstützt werden. Außerdem haben aktuelle Studien eine hohe Sterblichkeitsrate unter entgifteten Patienten gezeigt (Ford 2005; Strang *et al.* 2003). Die Prognose für den Entzug ist bei den meisten Patienten schlecht. Deshalb sollten die Patienten nicht aufgefordert oder gezwungen werden, die Substitutionsbehandlung zu beenden. Patienten, die die wichtigsten klinischen Kriterien für einen Entzug nicht erfüllen, erzielen wahrscheinlich unabhängig von der Methode schlechte Ergebnisse (Lenne *et al.* 2001; WHO 2004).

In der Praxis bevorzugen manche Ärzte Buprenorphin lediglich in der Entzugsbehandlung, da sie die Substanz als zu kostenintensiv für eine Erhaltungstherapie einschätzen. (Kapitel 2.2 beschäftigt sich ausführlich mit den Kosten.) Auch wenn die Entzugsbehandlung im Vergleich mit längerfristigen Therapieansätzen wie der Erhaltungstherapie erfahrungsgemäß nur wenig Erfolgsaussichten bietet, stellt Buprenorphin für Patienten, die aus welchem Grund auch immer nicht an einem Langzeitprogramm teilnehmen möchten, eine beliebte Behandlungsoption dar. An sich überrascht die Beliebtheit von Buprenorphin zur Entgiftung nicht: Einer der Vorteile besteht darin, dass ein Patient während eines Entzuges mit Buprenorphin einfacher in eine Langzeit-

Erhaltungstherapie übergeführt werden kann als unter anderen Entzugsprotokollen mit Arzneimitteln zur Symptombekämpfung, mit Methadon oder mit anderen Substanzen (z. B. Kodein, Dihydrocodein) (Lintzeris *et al.* 2002). An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass Patienten, die zu einer Kurzzeitentgiftung gezwungen werden, nur begrenzte Erfolgsaussichten haben (siehe Teil 1, „Behandlungsformen“).

Indikationen und Kontraindikationen?

Diese Broschüre formuliert keine klinischen Leitlinien, aber einige Fragen zu Indikationen und Kontraindikationen, wie sie in der Literatur und von Fachleuten angesprochen wurden, sollen dennoch aufgegriffen werden.

Bei der Markteinführung von Buprenorphin wurde davon ausgegangen, dass die Substanz besonders für junge Patienten und zur Entzugsbehandlung geeignet sei. Diese Aussage kann nach längerer klinischer Erfahrung nicht weiter aufrechterhalten werden. Bei angemessener Dosierung kann Buprenorphin als Erhaltungstherapie sehr wirksam sein, und auch Langzeit-Heroinkonsumenten können davon profitieren. Wie bereits erwähnt, sind weitere Studien erforderlich, um die relative Wirksamkeit von Buprenorphin unter bestimmten Bedingungen und bei bestimmten Untergruppen von Patienten im Vergleich mit anderen Substanzen zu untersuchen.

Allgemein besteht einer der größten Vorteile der Langzeit-Substitutionstherapie in der Prävention einer Infektion mit Viren, die über das Blut übertragen werden. Dazu zählt insbesondere HIV. Darüber hinaus geht es darum, opiatabhängigen Patienten den Zugang zu – und die Compliance mit – einer antiretroviralen Therapie (ART) oder einer hoch intensiven antiretroviralen Therapie (HAART) zu erleichtern. Soweit aus der Literatur bekannt, gibt es keine Wechselwirkungen zwischen Buprenorphin und HIV- oder HCV-Therapien, wohingegen Hinweise darauf vorliegen, dass Methadon die Nebenwirkungen von Zidovudin verstärken bzw. eine supprimierende Wirkung auf die T-Zellen (CD4-Zellen), die zur Bekämpfung der HIV-Infektion erforderlich sind, ausüben könnte (Forum for Collaborative HIV Research, 2005). <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=ar-00-02>

Einige Studien weisen darauf hin, dass Buprenorphin bei der Behandlung von Depressionen und Schmerzen von Nutzen sein könnte (Gerra 2004; Ling 2005). In dieser Richtung bedarf es jedoch weiterer Untersuchungen.

Prinzipiell ist der gleichzeitige Konsum von Opioiden und Opiaten mit Benzodiazepinen, Alkohol und/oder Antidepressiva gefährlich und kann zu einer Überdosierung führen. In Frankreich stehen 80 % der Buprenorphin-bedingten Todesfälle in Zusammenhang mit Benzodiazepinen (Kintz *et al.* 2002). Eine angemessene Dosierung von Buprenorphin kann dieses Risiko jedoch senken. Dies wurde in einer französischen Studie belegt, in der sich der Konsum von Benzodiazepinen unter Buprenorphin in einer geeigneten Dosierung um 10-60 % reduzierte (De Ducla *et al.* 2000).

Patienten, die den Konsum illegaler Drogen gänzlich beenden möchten, könnten aus Buprenorphin größeren Nutzen ziehen, da es die Wirkung von zusätzlich konsumiertem Heroin blockiert und mit einem geringen Risiko der Überdosierung verbunden ist (siehe Teil 1 und Kapitel 2.1).

Buprenorphin in der Schwangerschaft?

Heroinabhängigkeit kann der Grund dafür sein, dass Schwangere ihre Gesundheit, ihre Ernährung und ihr soziales Wohlbefinden vernachlässigen. Dieses Verhalten kann teilweise zu Frühgeburten und zu einem geringen Geburtsgewicht der Neugeborenen führen. Es liegen viele Erfahrungen mit Langzeit-Substitutionstherapien in der Schwangerschaft vor. Im Allgemeinen verbessert diese Therapie die körperliche und psychosoziale Gesundheit der Mutter und ist auch der Gesundheit des Neugeborenen zuträglich. Sowohl Methadon als auch Buprenorphin sind Wirkstoffe, die für den Fetus sicher sind. Die Inzidenz des akuten Entzugssyndroms beim Fetus scheint unter Buprenorphin ähnlich oder geringer ausgeprägt zu sein als unter Methadon (Fischer *et al.* 2000; Johnson *et al.* 2003; WHO 2004). Es sind weitere Studien zu den Langzeitwirkungen bei Kindern erforderlich, deren Mütter während der Schwangerschaft Buprenorphin erhielten.

Allgemein sind Schwangerschaften von opiatabhängigen Frauen für Mutter und Kind mit einem hohen Risiko verbunden. Eine Langzeit-Substitutionstherapie ist daher empfehlenswert. Wenn die Frau bereits mit Methadon behandelt wird, sollte sie diese Therapie fortsetzen. Wenn sie Heroin von der Straße konsumiert, sollte eine Behandlung mit Buprenorphin oder Methadon eingeleitet werden, in Abhängigkeit von der Präferenz der Patientin und des Arztes und von früheren Erfahrungen mit diesen Substanzen (Fischer *et al.* 2000).

Tatsache ist, dass die meisten Schwangerschaften opiatabhängiger Frauen ungeplant sind. Deshalb sollte die medikamentöse Behandlung opiatabhängiger Frauen immer auch andere psychosoziale und medizinische Maßnahmen beinhalten, einschließlich der Verordnung von Mitteln zur Empfängnisverhütung.

Folgende weit verbreitet Probleme müssen bei der Behandlung opiatabhängiger Schwangerer angesprochen werden:

- Wohnverhältnisse, finanzielle Schwierigkeiten
- Nikotinabhängigkeit (möglicherweise der wichtigste Grund für eine Frühgeburt)
- Angststörungen (bei gleichzeitigem Missbrauch von Benzodiazepinen)
- Abhängigkeit des Partners

Ist Buprenorphin sicherer bei Überdosierungen?

Partielle Agonisten wie Buprenorphin haben in der Regel ein besseres Sicherheitsprofil als reine Agonisten (wie z. B. Heroin oder Morphin). Aufgrund der niedrigeren intrinsischen Aktivität und des in quantitativ niedrigeren Dosierungen auftretenden Ceiling-Effekts ist die Wahrscheinlichkeit einer Atemdepression – der wichtigsten toxischen Wirkung von Opiaten und Opioiden – im Vergleich zu reinen Agonisten geringer. Dies führt zu einem geringeren Risiko für versehentliche oder absichtliche Überdosierungen (NIDA, www.nida.nih.gov/Bupupdate.html)

Dieses verbesserte Sicherheitsprofil war für Länder wie Frankreich und die USA der Hauptgrund, Buprenorphin als Wirkstoff zuzulassen, der im Vergleich mit anderen Opioiden einschließlich Methadon an weniger strenge Verordnungsvorschriften gebunden ist. Selbst wenn Buprenorphin auf den Schwarzmarkt gebracht wird, ist das Risiko für Opiat-naive Menschen wie für unbehandelte Opiatkonsumenten deutlich geringer. Dieses Thema wird im nächsten Abschnitt näher erläutert.

Das Sicherheitsprofil von Buprenorphin gilt jedoch nur, wenn es nicht in Kombination mit anderen Substanzen eingenommen wird. Wenn Buprenorphin in Kombination mit Alkohol oder Benzodiazepinen konsumiert wird, besteht ein hohes Risiko für eine Mischintoxikation mit Atemlähmung und Koma.

Stimmt es, dass mit Buprenorphin häufig Missbrauch betrieben wird?

Es wird berichtet, dass die intravenöse Anwendung von Buprenorphin wegen seiner opiatagonistischen Eigenschaften zu Euphorie - einer typischen Opiatwirkung - führt. Belegt ist, dass sich einige Patienten mit Take-Home-Verordnung die Substanz injizieren. Mehrere Studien aus Frankreich, wo Buprenorphin am längsten im Einsatz und weit und breit erhältlich ist, beschreiben den intravenösen Missbrauch von Buprenorphin durch therapierte und nicht therapierte Suchtkranke (Auriacombe 2004). In Deutschland liegen Berichte von Patienten vor, die die Tabletten zermahlen und nasal insufflieren, was eine starke kurzfristige Wirkung haben soll (persönliche Mitteilung von H.-G. Meyer-Thompson 2005).

Die intravenöse Anwendung von Buprenorphin ist mit zahlreichen Risiken verbunden:

- Durch die Injektion mit bereits benutzten Nadeln und Spritzen können Infektionskrankheiten, insbesondere HIV und Hepatitis, sowie systemische bakterielle Infektionen und Mykosen übertragen werden.
- Der Wirkstoff Buprenorphin liegt in Form von Sublingualtabletten vor. Das Injizieren von zermahlenden Tabletten mit unlöslichen Bestandteilen ist ganz allgemein mit Risiken verbunden, und es ist auch nicht geklärt, welche Auswirkungen diese Anwendungsform - neben der starken kurzfristigen opiatähnlichen Wirkung - auf die Pharmakodynamik hat.
- Der Missbrauch von Buprenorphin in Verbindung mit anderen psychotropen Substanzen - insbesondere Alkohol und Benzodiazepine - erhöht das Risiko einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung.

Unterschlagung und Verkauf von Buprenorphin auf dem Schwarzmarkt oder der intravenöse Konsum von Buprenorphin lassen sich folgendermaßen verhindern:

- Kontrollierte Vergabe der Medikation
- Verordnung von Suboxone[®]

Suboxone[®]

Suboxone[®] ist eine Kombination aus Naloxon und Buprenorphin und wurde entwickelt, um Patienten am intravenösen Missbrauch zu hindern. Bisher ist Suboxone[®] nur in Australien und in den USA erhältlich. In den USA wurde das Präparat von der amerikanischen Arzneimittelbehörde

FDA als Betäubungsmittel der Stufe III (akzeptierte medizinische Anwendung und geringes Missbrauchspotenzial) zur Behandlung der Opiatabhängigkeit zugelassen (wie Subutex®). Methadon ist ein Arzneimittel der Stufe II (medizinische Indikation, aber hohes Missbrauchspotenzial). Deshalb darf Suboxone® (und auch Subutex®, nicht jedoch Methadon) in den USA von niedergelassenen Ärzten verschrieben werden, maximal an jeweils 30 Patienten. Es wird davon ausgegangen, dass die Beimengung von Naloxon den intravenösen Missbrauch von Suboxone®-Tabletten reduziert. Da Suboxone® erst vor kurzem eingeführt wurde, liegen für eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit des Präparats nur unzureichende klinische Erfahrungswerte vor. Es ist die Tendenz festzustellen, dass die Kombinationstablette das Missbrauchspotenzial verringert, aber nicht vollständig beseitigt.

2.2 NICHTKLINISCHE THEMEN

Was ist der beste Behandlungsrahmen?

Der aktive Therapiewunsch ist für die meisten drogenabhängigen Patienten ein großer Schritt. Der Hilfe suchende Patient muss beim ersten Kontakt ermutigt, motiviert und in seinem Therapiewunsch bestärkt werden. In diesem Zusammenhang spielen das Verhalten des medizinischen Personals und die allgemeine Atmosphäre in der Arztpraxis oder Ambulanz eine wesentliche Rolle. Der Patient muss sich als Mensch akzeptiert und willkommen fühlen, das Personal gut geschult und professionell sein. Es ist extrem wichtig, dass die Induktion nach den neuesten Standards durchgeführt wird (4 mg als Initialdosis, am gleichen Tag noch einmal 4 mg; Dauer der Induktionsphase insgesamt drei Tage mit täglicher Einnahme von Dosen im Allgemeinen zwischen 12 und 24 mg; siehe: Guidelines RCGP 2004).

Vor der ersten Einnahme muss der Patient über das Risiko eines akuten Entzugssyndroms informiert werden. Es müssen Maßnahmen ergriffen werden, um das Auftreten eines Entzugssyndroms zu verhindern bzw. seine Wirkungen zu begrenzen (siehe Kapitel 2.1). Als klassische Konditionierung könnte das Risiko eines akuten Entzugssyndroms ansonsten genau das Gegenteil dessen erzeugen, was beim ersten Kontakt mit einem drogenabhängigen Patienten wünschenswert wäre. Die Tatsache, dass einem nervösen, ängstlichen Patient zunächst gesagt wird, dass er mit der Therapie warten muss, bis Entzugssymptome auftreten, ist nicht der ideale Beginn einer Behandlung. Manche Patienten könnten sich an Strafmaßnahmen aus der Vergangenheit erinnert fühlen oder glauben, einen moralisierenden Unterton zu hören, der ihnen „Du musst für dein Verhalten büßen“ ins Ohr flüstert. Tatsächlich kann ein akutes Entzugssyndrom bei den meisten Patienten aber verhindert bzw. in den Griff bekommen werden. Es ist von entscheidender Bedeutung, den Patienten darauf vorzubereiten, was ihn erwartet, und ihn darüber zu informieren, dass ein mögliches akutes Entzugssyndrom vorübergehender Natur ist und dass die Behandlung langfristig mit Vorteilen verbunden ist. Um den Patienten optimal in den Induktionsprozess einzubeziehen, sollten ihm u.a. folgende Hinweise gegeben werden:

- „Sie müssen die erste Dosis Buprenorphin ca. 6 bis 12 Stunden nach dem letzten Heroinkonsum bzw. ca. 24 bis 48 Stunden nach der letzten Dosis Methadon einnehmen.“
- „Legen Sie die Buprenorphin-Tablette unter ihre Zunge und warten Sie, bis die Tablette sich aufgelöst hat. Wenn Sie die Tablette schlucken, wirkt sie nicht oder nicht so gut.“
- „Wenn Sie weiterhin Heroin konsumieren möchten, eignet sich Buprenorphin nicht für Sie.“

Kann Buprenorphin im Rahmen von Programmen zur Schadensminderung eine Rolle spielen?

Das Konzept der Schadensminderung (harm reduction) sieht vor, dass ganz allgemein Substitutionstherapien opiatabhängige Patienten dabei unterstützen, den Schaden zu begrenzen, den sie sich selbst und anderen zufügen. Die Behandlung mit Buprenorphin bildet hier keine Ausnahme. Studien zeigen deutlich, dass Patienten unter Buprenorphin keine illegalen Drogen mehr nehmen müssen und deshalb auf die Injektion mit bereits benutzten Nadeln verzichten. Sie müssen nicht mehr verunreinigte Straßendrogen verwenden, die Beschaffungskriminalität reduziert sich etc. Die Frage, ob Buprenorphin drogenbedingten Schaden mindert, kann also bejaht werden.

Richtet sich die Frage jedoch auf den Einsatz von Buprenorphin im Rahmen von Programmen zur Schadensminderung, ist die Antwort komplizierter. Viele Drogenabhängige haben zur Befriedigung ihrer Sucht ein eigenes „Programm“ entwickelt. Das heißt, dass sie eine Reihe von Möglichkeiten haben, sich Opioide zu beschaffen und Entzugssymptome zu vermeiden. Eine Möglichkeit besteht darin, sich ein Rezept ausstellen zu lassen. Diese Patienten halten sich nicht an das Behandlungsschema sondern wenden die verordneten Arzneimittel abwechselnd mit illegalen Drogen an. Diese Patienten nehmen an konsumentenfreundlichen Behandlungsprogrammen *und* Programmen mit sauberen Nadeln teil und suchen Fixerstuben auf. Auch wenn es das Personal dieser Einrichtungen lieber sähe, wenn ihre Patienten/Klienten auf die Verwendung illegaler Drogen verzichten würden, akzeptieren sie die Tatsache, dass Opiatabhängigkeit eine chronisch-rezidivierende Erkrankung ist und die Patienten/Klienten weiterhin illegale Drogen konsumieren. Die Substitution zu beenden kann negative Folgen haben, u. a. ein gesundheitsgefährdendes Verhalten, die HCV- und HIV-Infektion/-Übertragung durch gemeinsame Benutzung von Nadeln, Beschaffungskriminalität, eine mögliche Überdosierung etc. Da Patienten in speziellen Programmen zur Schadensminderung weiterhin illegale Drogen nehmen, ziehen das medizinische Personal und der Patient selbst eher einen Agonisten wie Methadon einer Substanz mit nur partiell agonistischer Wirkung wie Buprenorphin vor. Für diese Patientengruppe können die Auswirkungen eines „klaren Kopfes“ durch Buprenorphin ein weiterer Grund sein, sich gegen diese Substanz zu entscheiden.

Es ist ein wichtiger Bestandteil des Konzepts der Schadensminderung, Entscheidungen des Patienten zu akzeptieren. Dazu zählt auch, dass Patienten aus den verfügbaren Therapien diejenige auswählen können, die sie für am geeignetsten halten. Selbstverständlich muss ein Heroinabhängiger auch die Wahl zwischen Methadon und Buprenorphin haben. Dies bedeutet, dass beide Substanzen zur Verfügung stehen müssen, und dass eine gut ausgestattete Substitutionsambulanz beide Behandlungen professionell durchführen kann.

Werden ausreichend Schulungen angeboten?

Viele bei Drogenkonsumenten kursierende Legenden um Buprenorphin (und auch um Methadon) entstehen durch die unsachgemäße Anwendung der Substanz. Häufig wird die Substanz unsachgemäß verordnet und eingenommen, weil das medizinische Personal unzureichend geschult wurde. Wird die Induktion z. B. nicht ordnungsgemäß durchgeführt, bricht der Patient die Therapie ab und beschließt: „Buprenorphin hilft nicht“. Wird das akute Entzugssyndrom nicht angemessen

behandelt, sagen die Patienten: „Durch Buprenorphin wird man krank“. Wird Buprenorphin in ungenügender Dosierung verabreicht, heißt es: „Mit Buprenorphin hat man trotzdem Entzugssymptome.“ Wird Buprenorphin in einer hohen Dosierung verordnet und die Patienten dürfen die Medikation ohne Kontrolle einnehmen, besteht die Gefahr, dass Buprenorphin injiziert wird und/oder auf den Schwarzmarkt gelangt. Dadurch könnte die Legende entstehen, Buprenorphin sei „eine intravenöse Droge wie jede andere auch“.

Um die bestmögliche Qualität der Behandlung zu gewährleisten und eine weitere Legendenbildung zu vermeiden, ist es von entscheidender Bedeutung, dass alle an der Substitutionstherapie Beteiligten von unabhängigen Referenten geschult werden. Dies betrifft sowohl Ärzte, die sich erst seit kurzem mit dieser Behandlungsform beschäftigen, als auch Ärzte mit längerer Erfahrung. Im Rahmen der Schulung von Ärzten, die Buprenorphin erst seit kurzem verordnen, müssen folgende Punkte angesprochen werden:

- Induktion
- Akutes Entzugssyndrom
- Indikationen und Kontraindikationen
- Dosierung
- Verkauf von Take-Home-Dosen auf dem Schwarzmarkt
- Patientenaufklärung

Auch Ärzte, die bereits Erfahrungen mit der Buprenorphin-Substitution haben, sollten sich regelmäßig untereinander austauschen und bestimmte klinische Themen besprechen, wie z. B. die Verordnung von Buprenorphin bei bestimmten Patientengruppen oder ein flexibles Dosierungsschema.

Wie in jedem anderen Teilgebiet der Medizin ist es wichtig, dass Fortbildungen von unabhängigen Organisationen bzw. unabhängigen Fachleuten auf dem Gebiet der Substitutionstherapie durchgeführt werden, auch wenn die Schulung durch die Pharmaindustrie gesponsert wird.

Welche Rolle kann der Hausarzt einnehmen?

In einer Reihe von Ländern wurden bereits Erfahrungen damit gesammelt, dass Haus- und Allgemeinärzte die medikamentöse Behandlung durchführen und insbesondere Methadon oder

Buprenorphin zur Behandlung der Opiatabhängigkeit verordnen. Auch wenn manche Kritiker argumentieren, dass die ärztliche Primärversorgung nicht das ideale Umfeld für diese Behandlung ist, hat die Einbeziehung des Hausarztes in die Behandlung der Drogenabhängigkeit zahlreiche Vorteile:

- Dem Hausarzt kommt bei der Behandlung von chronischen Erkrankungen wie Bluthochdruck oder Diabetes mellitus eine wesentliche Rolle zu. Deshalb kann der Hausarzt auch die Behandlung der chronischen Erkrankung Opiatabhängigkeit übernehmen.
- Die Abgabe von Buprenorphin durch den Allgemeinmediziner ist mit **einem geringeren Stigma** verbunden als der Gang in eine Substitutionsambulanz. Wie andere Patienten wird auch der drogenabhängige Patient von seinem Hausarzt betreut. Häufig ist dies ein guter Anfang, um Abstand von der Drogenszene zu gewinnen.
- **Die Abgabe durch den Hausarzt löst ein logistisches Problem**, da auf Substitutionstherapie spezialisierte Ambulanzen häufig nur beschränkte Kapazitäten haben und mit einer Warteliste arbeiten müssen. Während die Patienten auf der Warteliste stehen, können sie (a) ihr gesundheitsgefährdendes Verhalten fortsetzen (Risiko der HCV- und HIV-Infektion/-Übertragung und Überdosierung) und (b) ihre Motivation verlieren. Aus der Perspektive der öffentlichen Gesundheit ist es wichtig, dass sich so viele Drogenabhängige wie möglich einer medizinischen Behandlung unterziehen.
- Wenn der Patient ein Rezept bei seinem Hausarzt abholt und in der Apotheke vor Ort Buprenorphin ausgehändigt bekommt, ist er **flexibler** als wenn er eine Substitutionsambulanz aufsuchen muss. Besonders für (unregelmäßig) berufstätige Patienten ist dies ein wichtiger Vorteil.
- Die Einbeziehung des Hausarztes in das allgemeine Behandlungssystem für drogenabhängige Patienten ist **kostenwirksam**. Die Behandlung eines drogenabhängigen Patienten durch den Hausarzt ist in der Regel kostengünstiger als in einer Drogenambulanz.
- Der Hausarzt sieht den Patienten in seinem **eigenen sozialen Umfeld** und kann andere psychosoziale und **medizinische Fragen** ansprechen, beispielsweise die Verordnung von Empfängnisverhütungsmitteln.

Der Einsatz von Hausärzten in der Behandlung von Drogenabhängigen bringt jedoch auch Nachteile mit sich:

- Ein Hausarzt ist möglicherweise mit komplizierten Situationen wie einem polyvalenten Drogenabusus, psychiatrischen Begleiterkrankungen und manipulativem Verhalten, das Drogenabhängige manchmal an den Tag legen, überfordert.
- Wird die Einnahme von Buprenorphin nicht überwacht, können manche Patienten den Wirkstoff unsachgemäß einnehmen (indem sie die Tablette schlucken) oder missbrauchen (indem sie diese injizieren oder auf dem Schwarzmarkt verkaufen). In Substitutionsambulanzen mit kontrollierter Einnahme ist dieses Risiko dagegen geringer.
- Hausärzte sind einer hohen Arbeitsbelastung ausgesetzt. Werden sie unzureichend geschult, schreckt sie dieses Betätigungsfeld ab.
- Einige drogenabhängige Patienten ziehen es möglicherweise vor, nicht zu ihrem Hausarzt zu gehen, da sie glauben, der Hausarzt würde seine Schweigepflicht verletzen und ihre Angehörigen über ihre Drogenabhängigkeit informieren.

Im Allgemeinen sind wir der Meinung, dass der Hausarzt und das Primärarztssystem bei der Behandlung von Drogenabhängigen eine wesentliche Rolle spielen. Wenn sich Substitutionsambulanzen auf kompliziertere Fälle und „schwierige“ Patienten konzentrieren und der Hausarzt stabilere Patienten behandeln kann, ist die Zusammenarbeit zwischen Behandlungszentren und Hausärzten optimal.

Warum sind in anderen Ländern die Vorschriften für die Verordnung von Methadon strenger als für Buprenorphin?

In den meisten Ländern ist die Verordnung von Methadon mit einer aufwändigen Verwaltung verbunden, so dass nur Methadonambulanzen oder spezialisierte Ärzte Methadon verordnen dürfen. Insbesondere in Frankreich und in den USA ist Buprenorphin leichter erhältlich, weil dort auch der Hausarzt die Substanz verordnen darf.

Die Unterschiede im Hinblick auf die Strenge der Gesetzgebung sind hauptsächlich Folge des Sicherheitsprofils von Buprenorphin. Die Einnahme von Buprenorphin allein ist mit einer geringeren Gefahr einer Atemdepression verbunden als Methadon, weshalb das Risiko einer Überdosierung geringer ist. Nur bei gleichzeitigem Konsum von Buprenorphin und Alkohol oder Benzodiazepinen

kann es zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung mit potentiell tödlicher Mischintoxikation kommen. In den USA wurde Buprenorphin als Arzneimittel der Stufe III (akzeptierte medizinische Anwendung und geringes Missbrauchspotenzial), Methadon jedoch als Arzneimittel der Stufe II (medizinische Indikation, aber hohes Missbrauchspotenzial) klassifiziert.

Welche Therapie für welchen Patienten geeignet ist, sollte in der Regel der Arzt entscheiden. Im Falle der Drogenabhängigkeit trifft diese Regel jedoch nicht immer zu. Entscheidungen über eine medikamentöse Behandlung, Behandlungsschemata und sogar die Dosierung werden häufig von Vorgesetzten, Gesetzgebern und Politikern beeinflusst (Dutch Medical Inspection 2005). In vielen Ländern haftet Methadon das Image an, einfach „ein Opiat wie jedes andere auch“ zu sein. Damit werden Ärzte, die Methadon verordnen, praktisch mit „Drogendealern in Weiß“ gleichgesetzt. Die Akzeptanz der Erhaltungstherapie ist davon abhängig, ob es gelingt, die Drogenabhängigkeit als chronische Erkrankung zu betrachten. Vielen Politikern und Gesetzgebern missfällt dieser Gedanke, insbesondere wegen seiner finanziellen Folgen. Dies sind einige der Gründe, warum Buprenorphin unter Politikern und Gesetzgebern ein so viel besseres Image hat. Buprenorphin kann im Entzug eingesetzt werden, die Patienten bekommen einen „klaren Kopf“, und ein eventueller Missbrauch hat weniger gefährliche Folgen als ein Missbrauch von Methadon. Allgemein ist positiv zu bewerten, dass jetzt eine Medikation zur Behandlung der Opiatabhängigkeit zur Verfügung steht, die mit einem geringeren Stigma verbunden ist. Dies darf jedoch nicht der Hauptgrund für die Verordnung sein. Unabhängig von politischen Aspekten müssen nach wie vor der Arzt und der Patient entscheiden, welche Medikation für den Patienten am besten geeignet ist.

Eine unsachgemäße Verordnungspraxis – wie sie beispielsweise aus der Tschechischen Republik berichtet wurde (Jiri Richter, persönliche Mitteilung), wo einige Hausärzte angeblich Buprenorphin-Rezepte für bis zu zwei Monaten ausgestellt haben – kann dazu führen, dass Buprenorphin in großen Mengen auf den Schwarzmarkt gelangt. Dieses Verhalten könnte politischen Entscheidungsträgern einen Grund geben, strengere Vorschriften in Hinblick auf die Verordnung von Buprenorphin festzulegen. Die Pharmaindustrie ist dieser Gesetzesänderung durch die Entwicklung von Suboxone[®] zuvorgekommen. Bei sublingualer Applikation überwiegt die Wirkung des Buprenorphin-Anteils, während es bei intravenöser Applikation durch Opiatabhängige zu einem akuten Entzugssyndrom kommt (hervorgerufen durch den Naloxon-Anteil, siehe Kapitel 2.1).

Vorschriften in Bezug auf das Führen von Fahrzeugen sind von Land zu Land unterschiedlich. Studien deuten darauf hin, dass Patienten, die Buprenorphin (oder Methadon) in einer stabilen Dosierung erhalten und ihr Behandlungsschema einhalten, in der Lage sind, ein Fahrzeug zu führen. In Ländern mit strenger Gesetzgebung hinsichtlich Methadonbehandlung und das Führen von Fahrzeugen (wie in Italien) bevorzugen Patienten möglicherweise die Behandlung mit Buprenorphin, um weiterhin Auto fahren zu dürfen.

Ist Buprenorphin zu teuer?

Die wahrscheinlich häufigste Aussage der in unserer Umfrage Befragten lautete, dass Buprenorphin zu teuer sei. Grundsätzlich muss bei der Diskussion dieser Frage jedoch immer bedacht werden, dass eine Behandlung immer deutlich kosteneffektiver ist als ein Therapieverzicht oder strafrechtliche Maßnahmen. Studienergebnisse aus Großbritannien deuten darauf hin, dass für jedes Britische Pfund, das in eine Behandlung investiert wird, drei Britische Pfund bei den Ausgaben der Strafjustiz gespart werden (Gossop *et al.* 1998).

Das medizinische Personal muss sich zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin ausführlicher mit dem Patienten beschäftigen als bei der Behandlung mit Methadon. Dadurch, dass sich die Sublingualtabletten langsamer auflösen, erfordert die kontrollierte Vergabe von Buprenorphin mehr Arbeitszeit des medizinischen Personals als die kontrollierte Vergabe von Methadon. Bei Buprenorphin genügt jedoch eine zwei- bis dreimal wöchentliche Vergabe, während Methadon einmal täglich eingenommen werden muss. Langfristig beanspruchen Buprenorphinpatienten unter kontrollierten Vergabebedingungen also sogar weniger Arbeitszeit.

Es gibt verschiedene – in der Praxis allerdings schwierige – Möglichkeiten, die Behandlungskosten zu berechnen. In den letzten Jahren haben sich mehrere Studien mit diesem Thema beschäftigt. Die Übersichtsarbeit von Lintzeris und Ford (2005) kommt zu folgendem Ergebnis: In Großbritannien sind die Arzneykosten und die Kosten der Abgabe für Buprenorphin 1,5 bis 3,4-mal höher als für Methadon – in Abhängigkeit von der Dosierung und den Abgabemodalitäten. Wie bereits erwähnt, ist die Applikation von Buprenorphin in Intervallen von mehr als einem Tag möglich, was großen Einfluss auf die Behandlungskosten hat. Eine andere Methode zur Berechnung der Behandlungskosten besteht darin, die Medikation nur als einen Teil der Gesamtkosten der Erhaltungstherapie zu betrachten. Werden die Behandlungskosten insgesamt berechnet,

einschließlich medizinischen Personals, Unkosten und sonstiger Dienstleistungen, fällt der Kostenunterschied zwischen Buprenorphin und Methadon geringer ins Gewicht (Lintzeris 2005).

Wir sind der Ansicht, dass diese Art der Kostenkalkulation in Ländern wie Australien und den USA sowie in den meisten westeuropäischen Staaten angemessen ist. Aus Sicht der öffentlichen Gesundheit ist es jedoch besonders in finanzschwachen Regionen, in denen die Behandlungskosten eine andere Gewichtung haben, wichtig, mit einem festgelegten Budget so viele Menschen wie möglich zu behandeln. Um Ärzten und Patienten eine geeignete Entscheidungsgrundlage für den Einsatz von Methadon oder Buprenorphin zu ermöglichen, dürfen die Arzneikosten nicht im Vordergrund stehen. Noch ist nicht ersichtlich, welche Entwicklung mit der Einführung von Buprenorphin als Generikum verbunden sein wird. Wird dadurch der Preis sinken, ebenso wie bei den antiretroviralen Präparaten zur Behandlung von HIV?

Ist es möglich, mit der Pharmaindustrie zusammenzuarbeiten und gleichzeitig unabhängig zu bleiben?

In Zusammenhang mit dieser Umfrage musste Euro-Methwork sich auch mit der konkret gestellten Frage auseinander setzen, ob das Netzwerk überhaupt mit der Pharmaindustrie zusammenarbeiten sollte und wie es dabei objektiv bleiben könne. Diese Frage war auch bereits in der Einleitung kurz Thema. Im folgenden Abschnitt wird diese Problematik nun näher erörtert.

Zuerst sei ein Beispiel angeführt, wie eine internationale Organisation, in diesem Fall das Büro für Drogenkontrolle und Verbrechensbekämpfung der Vereinten Nationen (UNODC), von seinem größten Geberland, den Vereinigten Staaten von Amerika, unter Druck gesetzt wurde. In den Jahren 2003 und 2004 kündigte Antonio Maria Costa, der Direktor des UNODC, an, positive Veränderungen im russischen Strafgesetz zu unterstützen, die Einrichtung von Fixerstuben in Ländern, die durch injektionsbedingte HIV-Epidemien bedroht sind, zu fördern und andere Maßnahmen zur Minderung von drogenbedingten Schäden zu ergreifen. Im März 2004 veröffentlichten die UN (einschließlich des UNODC) eine Reihe von Leitlinien zur Drogenpolitik. Eine dieser Leitlinien sah auch die Bereitstellung von sterilem Injektionsmaterial vor und empfahl eindeutig die Einführung von Programmen zur Verhinderung des mehrmaligen Gebrauchs von Nadeln und Spritzen. Dahinter stand die Absicht, die Verbreitung von HIV unter Drogenkonsumenten einzudämmen. Am 10. November 2004 traf sich Costa mit Robert Charles,

dem Assistant Secretary des US-amerikanischen Bureau of International Narcotics and Law Enforcement Affairs. Im Anschluss an dieses Treffen sicherte Costa Charles schriftlich zu, alle elektronischen und gedruckten Dokumente des UNODC auf Hinweise zur „Schadensminderung“ zu überprüfen, diese Hinweise zu entfernen und „in Zukunft noch wachsamer zu sein“. Dieser Positionswechsel von Costa zeigt, wie ein Spender Druck auf eine (in diesem Fall große internationale) Organisation ausüben und erfolgreich einen Politikwechsel auslösen kann.

Ergänzend zu den bereits in der Einleitung getroffenen Aussagen ist hierzu Folgendes zu sagen: Selbstverständlich will die Pharmaindustrie Arzneimittel verkaufen und Gewinne erzielen. Gleichzeitig ist die Pharmaindustrie aber auch daran interessiert, dass ein Präparat ein gutes Image hat und richtig verordnet wird. Forschung und Fortbildungsveranstaltungen sind deshalb wichtig. Heutzutage gibt es in vielen Ländern gesetzliche Bestimmungen und Verhaltensregeln für Pharmaunternehmen. Solche Maßnahmen legen enge Grenzen für Geschenke und andere Gegenleistungen fest, die die Pharmaindustrie Ärzten und Versicherungsunternehmen anbieten kann, um die Verordnung eines bestimmten Arzneimittels zu fördern. Was diese Broschüre anbelangt, so legt Euro-Methwork Wert darauf, festzustellen, dass es vom Sponsor keine Auflagen gab – abgesehen von der, ein qualitativ hochwertiges Produkt abzuliefern.

Warum wird Buprenorphin so aggressiv vermarktet?

Einige Fachleute sind der Meinung, dass die Pharmaindustrie sehr aggressiv für den Einsatz von Buprenorphin wirbt, während dies bei Methadon nicht der Fall war. Der Grund für diese unterschiedliche Vermarktung ist die Tatsache, dass Methadon kein Markenprodukt sondern eine Feinchemikalie bzw. im Fall der Tablettenform ein Generikum ist und deshalb immer nur von kleineren Unternehmen oder hauseigenen Pharmazeuten hergestellt wird, die mit dieser Substanz nur einen geringen finanziellen Gewinn erzielen. Als Subutex® in Frankreich und später in anderen Ländern auf den Markt gebracht wurde, waren viele Fachleute auf dem Gebiet der Substitutionstherapie vom Engagement der Pharmaunternehmen, die Konferenzen und Forschungsprojekte unterstützen, überrascht. Obwohl dies in anderen Bereichen der Medizin allgemein üblich ist, war das Auftreten der Pharmaindustrie für viele, die in der Behandlung von Drogenabhängigen tätig sind, eine neue Erfahrung. So lässt sich vielleicht auch die Tatsache erklären, dass anfangs viele Experten Buprenorphin gegenüber skeptisch waren.

2.3 DIE PERSPEKTIVE DER KONSUMENTEN

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit Buprenorphin aus der Sicht des Patienten. Mitglieder der britischen *Methadone Alliance* haben Euro-Methwork einige ihrer Gedanken, Ängste und Erfahrungen mitgeteilt.

Auch wenn Buprenorphin in einigen Ländern der Europäischen Union noch relativ unbekannt ist, so hat es doch das Interesse der Patienten in den Ländern geweckt, in denen es bereits eingeführt wurde. Die Tatsache, dass es sich bei Buprenorphin um einen partiellen Agonisten handelt, hat unter potenziellen Patienten, die ihre Opiatabhängigkeit behandeln lassen möchten, sowohl für großes Interesse als auch für Ängste gesorgt. Für diejenigen, denen Methadon nicht geholfen hat, ist Buprenorphin ein Hoffnungsschimmer. Doch die Patienten, die unter Methadon gut eingestellt sind oder die die Behandlung mit Methadon wieder aufnehmen möchten, könnten in Buprenorphin eine potenzielle Gefahr sehen. Solche negativen Einstellungen können jedoch in einem Behandlungsrahmen, in dem der Informationsfluss funktioniert und Entscheidungen über die Behandlung unter der aktiven Beteiligung des Patienten getroffen werden, auf ein Minimum reduziert werden. Es kann Situationen geben, in denen der Arzt aufgrund einer medizinischen Indikation entscheidet, eine Behandlung mit Buprenorphin durchzuführen, der Patient mit dieser Entscheidung jedoch nicht glücklich ist. Solch eine Situation kann entschärft werden, indem diesen Patienten versichert wird, dass sie wieder auf einen reinen Agonisten umsteigen können, wenn Buprenorphin nicht helfen sollte.

Für Laien scheint der Unterschied zwischen den beiden Substanzen gering, da beide zur Behandlung der Opiatabhängigkeit zugelassen sind. Es gibt zwar bestimmte Gemeinsamkeiten zwischen Methadon und Buprenorphin, allerdings auch einige Unterschiede. Deshalb ist es wichtig, dass die Patienten über die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten genau aufgeklärt werden, damit sie sich aktiv an der Entscheidung über die für sie am besten geeignete Behandlungsform beteiligen können.

Subjektive Wirkung

Die von Patienten beschriebenen Unterschiede sind auf die subjektive Wirkung und die Applikationsweise von Methadon und Buprenorphin zurückzuführen. Diese subjektiven Unterschiede werden im Folgenden zusammengefasst.

Buprenorphin scheint für die Patienten mit den folgenden Eigenschaften verbunden zu sein:

- Im Vergleich zu Methadon hat der Patient in geringerem Maße den Eindruck, eine Substanz zur Stimulation der Opiatrezeptoren eingenommen zu haben (klarer Kopf).
- Der Entzug ist mit weniger unangenehmen Wirkungen verbunden als der Entzug mit anderen Opioiden.
- Die Substanz blockiert die Wirkung von Heroin besser als Methadon – eine Eigenschaft, die abstinentwillige Patienten wertschätzen könnten.
- Im Vergleich zu Methadon ist die Substanz mit einer geringeren Stigmatisierung verbunden.

Diese Eigenschaften spiegeln sich in den drei Themen wider, die Patienten besonders an Buprenorphin interessieren:

- Buprenorphin ist dafür bekannt, dass sich der Heroinentzug unter dieser Substanz schneller und weniger unangenehm gestaltet.
- Buprenorphin kann körperlich opiatabhängige Patienten in ein akutes Entzugssyndrom stürzen.
- Buprenorphin hemmt die Wirkung von Heroin wirksamer als Methadon.

Eine Alternative zu Methadon?

Für manche Patienten spielt die Tatsache, dass Buprenorphin etwas anderes ist als Methadon, eine entscheidende Rolle. Einige Patienten, die mit Methadon behandelt werden und sich an das Therapieschema halten, sind mit Methadon nicht zufrieden. In diesem Fall ist zu prüfen, ob Buprenorphin nicht besser geeignet ist. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass manche Patienten nicht mit Methadon zurechtkommen, da ihre Dosierung nicht gut eingestellt wurde oder da sie mit der oft täglich überwachten Einnahme nicht zufrieden sind, die in einigen Methadonprogrammen noch obligatorisch ist.

In Fällen, in denen die Unzufriedenheit mit Methadon auf die übermäßige Sedierung zurückzuführen ist, könnte Buprenorphin mit seinen diesbezüglich offenbar geringeren Nebenwirkungen eine Alternative darstellen. Umgekehrt bevorzugen manche Patienten gerade die sinnesdämpfende Wirkung und kommen deshalb besser mit Methadon zurecht.

Ist die Einleitung der Therapie anstrengender?

Die Einleitung der Behandlung ist für die Patienten unter Buprenorphin etwas anstrengender, da vor der Einnahme der ersten Dosis erst das Auftreten von Entzugssymptomen abgewartet werden muss. In der Zeit, in der sich der Körper an die Substanz gewöhnt, kann es auch kurzfristig zu Beschwerden kommen.

Ein klarer Kopf?

Einige Patienten unter Buprenorphin berichten, dass sie sich „klarer im Kopf“ fühlen, wenn sie Buprenorphin statt Methadon einnehmen. Hierfür gibt es jedoch keine objektiven Belege. Emotionen und unangenehme Gefühle, die möglicherweise von reinen Agonisten wie Heroin oder Methadon blockiert wurden, könnten wieder in den Vordergrund treten. Einige Patienten begrüßen diese Veränderung. Andere wiederum sind auf diese veränderte Gefühlslage nicht vorbereitet. Die Unterdrückung von als schmerzhaft empfundenen Emotionen war möglicherweise überhaupt einer der Gründe für den fortwährenden Opiatkonsum. Sind die Patienten nicht darauf vorbereitet, wieder einen „klaren Kopf“ zu bekommen, werden sie möglicherweise unangenehm davon überrascht. Dies könnte letztlich dazu führen, dass der Patient die Behandlung abbricht, was wiederum schädliche Folgen haben kann.

Alternierende Gabe

Eines der Behandlungsziele besteht darin, den Patienten mehr Unabhängigkeit zu verschaffen – und zwar nicht nur von illegalen Drogen wie Heroin, sondern auch von Hilfseinrichtungen. Der Weg zur Unabhängigkeit ist ein langsamer Prozess, der vorsichtig vorangebracht werden muss. Wird ein Patient „zu schnell allein gelassen“, kann er rückfällig werden. Ist die Behandlung eines Patienten jedoch mit zu vielen Bedingungen und Auflagen verbunden, besteht das Risiko, dass der Patient

der Behandlung ablehnend gegenübersteht. Werden dem Patienten alle Entscheidungen abgenommen, ist er nicht mehr in der Lage, selbst die Initiative zu ergreifen, und wird abhängig von der Unterstützung anderer („semi-institutionalised“). Zu Beginn der Behandlung kann es wichtig sein, dass der Patient jeden Tag die Substitutionsambulanz aufsucht, um dort behandelt zu werden. Nach einiger Zeit hindert das Aufsuchen einer Ambulanz den Patienten jedoch an der Integration in die „normale“ Gesellschaft. Im Rahmen von Methadon-Programmen muss der Wirkstoff alle 24 Stunden eingenommen werden, so dass zwei Möglichkeiten bestehen: Entweder muss der Patient täglich die Ambulanz aufsuchen, damit die Einnahme des Methadons beobachtet werden kann, oder der Patient darf die Dosis mit nach Hause nehmen. Die Behandlung mit Buprenorphin eröffnet mehr Möglichkeiten. Der Patient kann die Ambulanz alle zwei bis drei Tage aufsuchen und Buprenorphin kontrolliert in einer Dosierung einnehmen, die für zwei oder sogar drei Tage ausreicht. Dieses Verfahren bietet sowohl für den Patienten als auch für das medizinische Personal Vorteile: Das Risiko, dass Buprenorphin auf den Schwarzmarkt gelangt, ist sehr viel geringer, und gleichzeitig hat der Patient mehr Zeit für Dinge, die er hinsichtlich seines Genesungsprozesses für wichtig hält.

Jeder Patient ist einzigartig

Jeder Mensch spricht anders auf Arzneimittel an. Deshalb fallen pauschale Aussagen schwer. Außerdem musste erst einige Zeit vergehen, und es mussten genügend Opiatabhängige Erfahrungen mit Buprenorphin sammeln, bis die Betroffenen selbst ihre Erfahrungen untereinander austauschen und Übertreibungen von Tatsachen zu unterscheiden lernen konnten. Jetzt, da Buprenorphin schon seit einigen Jahren in Europa eingesetzt wird, zeigen die gewonnenen Erfahrungen immer deutlicher, warum manche Patienten Buprenorphin gegenüber Methadon bevorzugen.

Der Entscheidungsprozess

Wenn feststeht, dass der Patient für eine medikamentöse Behandlung geeignet ist, wird in einigen Therapieprogrammen dem Patienten nach sorgfältiger Aufklärung über beide Substanzen selbst die endgültige Entscheidung überlassen. In anderen Zentren dagegen wird – insbesondere bei weniger ausgeprägter Abhängigkeit – der Patient aufgefordert, eine Therapie mit Buprenorphin einzuleiten. Idealerweise wird die Entscheidung vom Patienten und dem medizinischen Personal gemeinsam

getroffen, und es wird ein Maßnahmenplan für den Fall aufgestellt, dass es während der Therapie zu Problemen kommt.

In den wirksamsten Therapieprogrammen wird die Substanz in einer optimalen Dosierung (in der Regel zwischen 60 und 120 mg Methadon täglich oder zwischen 12 und 24 mg Buprenorphin) als Teil eines umfassenderen Behandlungsplans abgegeben. Hierzu zählen regelmäßige Untersuchungen, die allgemeine medizinische Betreuung und je nach Bedarf psychosoziale Unterstützung. In diesen Programmen gelten sowohl die Erhaltungstherapie als auch die Abstinenz als wünschenswerte Behandlungsziele. Außerdem gewährleisten diese Programme, dass sich der Patient angemessen an der Festlegung der optimalen Dosierung beteiligt fühlt.

Aufgrund der hohen Morbidität und Letalität im Zusammenhang mit der Opiatabhängigkeit besteht die Aufgabe des öffentlichen Gesundheitssystems darin, möglichst vielen Patienten eine sichere und wirksame medizinische Behandlung zukommen zu lassen und gleichzeitig das Risiko des Missbrauchs von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zu verringern.

FAZIT

Im Laufe des letzten Jahrzehnts wurden viele Studien durchgeführt. Diese Studien vermitteln den Gesamteindruck, dass zunehmend solide wissenschaftliche Erkenntnisse und klinische Erfahrungen vorliegen, die die Wirksamkeit von Buprenorphin als einem weiteren nützlichen Wirkstoff in der Behandlung der Opiatabhängigkeit untermauern. Die Sicherheit von Buprenorphin ist gut belegt. Buprenorphin ist wirksam im Hinblick auf die Haltequote und die Verhinderung des Konsums von illegalen Opiaten – jedoch nicht wirksamer als Methadon. Die Entzugstherapie mit Buprenorphin ist besser wissenschaftlich belegt als die Erhaltungstherapie, insbesondere bei motivierten Patienten, die ihren Opiatkonsum vollständig aufgeben möchten (Gowing *et al.* 2005; WHO 2004; Lintzeris *et al.* 2005; RCGP 2004; Ford 2005).

Da es sich bei Buprenorphin um einen partiellen Agonisten handelt, weist diese Substanz ein günstigeres Sicherheitsprofil auf als reine Agonisten wie Heroin und Methadon. Buprenorphin führt weniger leicht zu einer Atemdepression als Methadon, weshalb das Risiko einer Überdosierung geringer ist. Wird Buprenorphin jedoch zusammen mit anderen Substanzen wie Alkohol und/oder Benzodiazepinen angewendet, besteht – wie bei allen Opiaten und Opioiden – ein erhöhtes Risiko für eine Mischintoxikation.

Zwischen den beiden Substanzen bestehen objektive und subjektive Unterschiede. Die Entscheidung für den einen oder den anderen Wirkstoff wird von einer Reihe von Faktoren beeinflusst und sollte im Idealfall nach einer gründlichen Abwägung der Vor- und der Nachteile von Arzt und Patient gemeinsam getroffen werden. Auch andere nichtklinische Faktoren, wie beispielsweise die Arzneikosten oder die Verschreibungsfähigkeit von Opiatsubstituten, haben einen Einfluss auf die Therapieentscheidung.

Mit Buprenorphin kann Missbrauch betrieben werden. Die Datenlage zeigt, dass manchmal Patienten mit nach Hause genommenes oder auf dem Schwarzmarkt gekauftes Buprenorphin injizieren. Das Injizieren von Buprenorphin hat eine schwache euphorisierende Wirkung und ist mit Gefahren verbunden, wenn es mit bereits benutztem Spritzbesteck oder bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol und/oder Benzodiazepinen erfolgt.

Es kursieren Legenden über Buprenorphin, die häufig die Folge eines Mangels an wissenschaftlichen Daten, eines Informationsdefizits, mangelnder klinischer Erfahrungen und/oder des Missbrauchs durch die Patienten sind. Es ist deshalb sehr wichtig, dass diese Themen sach-

gerecht angesprochen werden. Zwar wurden in den letzten zehn Jahren zahlreiche Studien durchgeführt, doch ist die wissenschaftliche Datenlage für bestimmte Aspekte noch immer gering oder fehlt ganz, wie etwa für geeignete Dosierungsschemata bei bestimmten Untergruppen von Patienten. Wo die Buprenorphintherapie ausreichend untermauert ist, kann die klinische Praxis von Aufklärungsarbeit und Schulungen, von der Vermeidung einer unsachgemäßen Verordnung und von klinischen Leitlinien profitieren. Viele Länder haben solche Leitlinien und sorgen dafür, dass sie eingehalten werden. Auch wenn diese Broschüre nicht den Anspruch einer Leitlinie erhebt, sind wir dennoch auf einige Beispiele für eine Gute Klinische Praxis eingegangen, beispielsweise auf die sachgerechte Patientenaufklärung, die adäquate Einleitung der Behandlung, die richtige Dosierung und die zusätzliche psychologische und soziale Unterstützung.

Ein wichtiges Thema sind die Arzneikosten: In den meisten Ländern ist Buprenorphin deutlich teurer als Methadon. Dabei muss bedacht werden, dass die Behandlung heroinabhängiger Patienten grundsätzlich immer deutlich kostenwirksamer ist als ein Therapieverzicht oder strafrechtliche Maßnahmen. Unter finanzschwachen Bedingungen sind die Kosten für den Wirkstoff trotzdem ein ernstes Problem. Deshalb empfiehlt Euro-Methwork unbedingt eine Preissenkung von Buprenorphin in Entwicklungs- und in Schwellenländern. Eine Preissenkung wäre ein großer Schritt auf dem Weg zur freien Entscheidung für den jeweils am besten geeigneten Wirkstoff durch Arzt und Patient.

Wir hoffen sehr, dass diese Broschüre für das medizinische Personal, für Patienten und ihre Freunde und Angehörigen, für Wissenschaftler und für politische Entscheidungsträger – im Prinzip für all jene, die mehr über Buprenorphin erfahren möchten – von Nutzen ist. Wir gehen davon aus, dass sie einigen Legenden in Zusammenhang mit Buprenorphin die Grundlage entziehen und die Behandlungsqualität der Heroinabhängigkeit weiter verbessern wird.

LITERATUR

- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Ausgabe 1. Art. Nr.: CD005031. DOI: 10.1002/14651858.CD005031.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Ausgabe 1. Art. Nr.: CD004147.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004147.pub2.
- Amass L. Studien und praktische Erfahrungen mit der Kombination Buprenorphin plus Naloxon in den USA (power-point-Präsentation). 14.Jahreskongress der DGS – Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin, Berlin, 4.-6.November 2005. <http://dgsuchtmedizin.de/text.10/index.html>
- Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Dalouede JP, Tignol J. French field experience with buprenorphine. Am J Addict. 2004;13 Suppl. 1:17-28.
- Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment: patients, programmes, services, and outcomes. New York: Springer-Verlag, 1991.
- Barnett PG *et al.* A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. Addiction 2001; 96:683-690.
- Breen CL, Harris SJ, Lintzeris N, Mattick RP, Hawken L, Bell J, Ritter AJ, Lenne M, Mendoza E. Cessation of Methadone maintenance treatment using buprenorphine: transfer from methadone to buprenorphine and subsequent buprenorphine reductions. Drug Alcohol Depend. 2003; 71:49-55.
- De Ducla M, Gagnon C, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A. Comparison of high dose buprenorphine treatments of opiate dependent outpatients in four healthcare networks. Ann Med Interne (Paris) 2000;151 (Suppl. B):B9-15.
- Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride. JAMA 1965; 193: 80-84.

- Dutch Medical Inspection. Behandeling met methadon: het kan en moet beter. Den Haag, 2005.
- Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson G, des Jarlais D, Gossop M, Strang J. Methadone Maintenance Treatment in Opiate Dependence: a Review. *BMJ* 1994; 309: 997-1001.
- Farrell M, Howes S, Verster AD, Davoli M. Reviewing Current Practice in Drug Substitution Treatment in Europe. EMCDD project 1999, no. CT.98 DR.10.
- Fischer G, Hohnsen RE, Eder H, Jasch R, Peternell A, Weninger M, Langer M, Aschauer HN. Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction* 2000; 95:239-244.
- Ford C. (2005). Guidance for the use of methadone for the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners. Im Druck.
- Forum for Collaborative HIV Research (2005). Buprenorphine and Primary HIV Care. Report of a Forum for Collaborative HIV Research Workshop, 3.-4. Juni 2004; Washington, DC. Warden *et al.*
- Gerra G, Borella F *et al.* Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence: relationship with patient-treatment variables. *Drug Alcohol Depend* 2004;15;75:37-45
- Giacomuzzi SM *et al.* Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment. *Addiction* 2003;98:693-702
- Gossop M, Marsden J, Stewart D NTORS - At One Year. The National Treatment Outcome Research Study. Changes in Substance Use, Health and Criminal Behaviour One Year after Intake, 1998. (<http://www.doh.gov.uk/ntors.htm>).
- Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Ausgabe 1. Art. Nr.: CD002025.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub2.
- Gowing L, Farrell M, Bornemann R & Ali R. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Ausgabe 1. Art. Nr.: CD004145.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004145.pub2.
- Hämig R. Substitutionsbehandlung. Unveröffentlicht (2005).
- INCB Report of the International Narcotics Control Board for 2004. Part Four. Statistical Information on Narcotic Drugs. United Nations Publication. Sales E.05.XI.3 ISBN 92-1-148198-8 ISSN 0257-3717.

- Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend* 2003; 21,70 (2 Suppl.):S87-S101.
- Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A. National Clinical Guidelines and Procedures for the use of Buprenorphine in the Treatment of Heroin Dependence. Australien, 2001
- Lintzeris N & Ford C. NTA: Buprenorphine Evidence to Practice Briefing. Im Druck (2005).
- Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behaviour and criminality: a meta-analysis. *Addiction* 1998; 93: 515-532.
- Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Ausgabe 1. Art. Nr.: CD002207.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD002207.pub2.
- Mattick RP, Ali R, White JM, O'Brien S, Wolk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: A Randomised double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction* 2003;98: 441-452.
- Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. Examining the limits of buprenorphine interdosing interval:daily, every-third-day and every-fifth-day dosing regimens. *Addiction* 2001, 96(6):823-834.
- RCGP, Royal College of General Practitioners. Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners, 2004, 2. überarbeitete Ausgabe.
- Strang J, McCambridge J, Best D, Beswick T, Beam J, Rees S, Gossop M. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *BMJ* 2003; 326: 959-960.
- UNODC World Drug Report, 2002. <http://www.unodc.org/unodc/index.html>
- UNODC Investing in drug abuse treatment, 2003. A discussion paper for policy makers.
- UNODC World Drug Report, 2004. <http://www.unodc.org/unodc/index.html>
- Verster A, Buning E . Richtlinien zur Methadonsubstitution. *Euro-Methwork*, Amsterdam, 2000
- Verster A, Buning E. Training Manual „Schlüsselaspekte der Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit“. *Euro-Methwork*, Amsterdam, 2003.
- Verster A, Buning E. Info für politische Entscheidungsträger zur Effektivität der Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit. *Euro-Methwork*, Amsterdam, 2003.
- Ward J, Hall W, Mattick R. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 1999; 353: 221-226.

- Ward J, Mattick R, Hall W. Methadone Maintenance Treatment and other Opioid Replacement Therapies. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, Niederlande, 1998.
- WHO Joint Position Paper: Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention. Position paper / World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, 2004 UNAIDS. ISBN 92 4 159115 3 (NLM classification: WM 284)

ANHANG 1:

EMPFEHLENSWERTE LITERATUR UND HINWEISE AUF INTERNETSEITEN

Empfehlenswerte Literatur

- Ford C, Lintzeris N. Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care. RCGP Drug & Alcohol Misuse Training Programme. RCGP Sex, Drugs and HIV Task Group SMMGP, 2. überarbeitete Ausgabe 2004
- Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A. National Clinical Guidelines and Procedures for the use of Buprenorphine in the Treatment of Heroin Dependence. Australien, 2001. http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/pdf/buprenorphine_guide.pdf

Nützliche Internetseiten

http://www.jointogether.org/sa/issues/hot_issues/bupe/
<http://opioids.com/buprenorphine>
<http://www.update-software.com/Abstracts/AB002025.htm>
<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002207.htm>
<http://www.patient.co.uk/showdoc/27000288/>
<http://buprenorphine.samhsa.gov/about.html>
<http://www.dhhs.tas.gov.au/services/view.php?id=354>
http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/subutex_suboxone/default.htm
http://www.mja.com.au/public/issues/176_04_180202/cla10539.html
<http://www.health.vic.gov.au/drugs/index.htm>
http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/pdf/buprenorphine_guide.htm
<http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/publications/illicit.htm>
<http://www.euromethwork.org>
<http://www.ihra.net>
<http://www.opiateaddictionrx.info/index.asp>
<http://issues05.emcdda.eu.int/en/page031-en.html>
<http://www.dgsuchtmedizin.de/>
<http://www.dgsuchtmedizin.de/aktuelles/newsletter/index.html>
<http://www.bundesaerztekammer.de/30/Praevention/20Sucht/65Opiat/index.html>

ANHANG 2:

LISTE DER MITWIRKENDEN EXPERTEN

Folgende Experten haben uns mit ihren Anmerkungen und ihrem Feedback unterstützt:

- Andrew Bennett, Großbritannien
- Wim van den Brink, Niederlande
- Barbara Broers, Schweiz
- Andrew Byrne, Australien
- Holly Catania, USA
- Anindya Chatterjee, UNAIDS
- Maurizio Coletti, Italien
- Marina Davoli, Italien
- Michael Farrell, Großbritannien
- Gabriele Fischer, Österreich*
- Chris Ford, Großbritannien*
- Robert Hämmig, Schweiz*
- Sue Henry-Edwards, Australien
- Andrej Kastelic, Slowenien
- Hans-Günter Meyer-Thompson, Deutschland*

- Bill Nelles, Kanada*
- Nicolas Lintzeris, Großbritannien*
- Bob Newman, USA
- Eduardo Polidori, Italien*
- Vladimir Poznyak, Weltgesundheitsorganisation (WHO)
- Gerrit van Santen, Niederlande
- Emilis Subata, Litauen
- Marta Torrens, Spanien
- Adam Winstock, Australien
- Alex Wodak, Australien*

* *Experten, die den Entwurf dieser Broschüre durchgesehen haben.*