

Aus Industrie und Forschung

Ein Weg zur Integration – mit *subutex*[®]

Unter dem Warenzeichen *subutex*[®] ist Buprenorphin seit Februar 2000 in Deutschland zugelassen. Die zugelassene Indikation lautet: Substitutionstherapie von Erwachsenen über 18 Jahren bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen. In Frankreich besteht die Zulassung von *subutex*[®] seit 1996, wo inzwischen über 80 000 Patienten behandelt werden. Im Oktober 2002 wurden auch die Wirksamkeit und Sicherheit von *subutex*[®] in Form einer Zulassung durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA attestiert. *subutex*[®] ist als Sublingualtablette in Dosierungen von 0,4 mg, 2 mg und 8 mg erhältlich.

Die Einführung von *subutex*[®] als Substitutionsmittel eröffnete den Weg zu einer differenzierten, dem jeweiligen Patientenzustand angepassten Behandlung. In der deutschen Suchtmittelmedizin konnte *subutex*[®] rasch eine wachsende Akzeptanz erlangen. Die Gründe für die hohe Akzeptanz sind mannigfaltig und nachfolgend aufgeführt.

Für *subutex*[®] wurde eine vergleichbare Wirksamkeit wie Methadon durch zahlreiche klinische Studien belegt (Johnson et al. 1992, 2000, Strain 1994, Pani 2000, Farré 2002).

Das pharmakologische Profil von Buprenorphin unterscheidet sich von den anderen Substitutionsmitteln: Buprenorphin verfügt als partieller Agonist am μ - sowie als Antagonist am κ -Opioidrezeptor über einen einzigartigen Wirkmechanismus. Klinisch manifestiert sich der pharmakologische Unterschied u.a. in einem hohen Sicherheitsprofil wie z.B. die große therapeutische Breite sowie die Senkung des Opioidmissgebrauchs: Durch Überdosierung von *subutex*[®] allein sind letal endende Atemdepressionen nahezu ausgeschlossen (Strain 2000). Selbst bei Nicht-Opioidabhängigen wurden nach Gabe von bis zu 32 mg *subutex*[®] (70fache analgetische Dosis) keine interventionspflichtigen Atemdepressionen beobachtet (Walsh et al. 1994). Während einer 5-jährigen Beobachtungsphase in Frankreich war die Mortalitätsrate unter *subutex*[®] 10fach geringer als unter Methadon (Auriacombe et al. 2001). Durch seine starke Bindungsaffinität am μ -Rezeptor verdrängt Buprenorphin bei ausreichender Dosierung von *subutex*[®] die anderen Opiate vom Rezeptor. Es kommt daher zu keiner Wirkung ("Kick") nachträglich verabreichter Opiode (Bickel et al. 1988, Schuh et al. 1999, Mello und Mendelson 1980, Eder et al. 1998, De Ducla et al. 2000), sodass es wenig Anreiz gibt, zusätzlich Heroin oder sonstige Opiode zu konsumieren.

Über den κ -Opioidrezeptor entfalten Opiode vor allem dysphorische und sedierende Wirkungen. Buprenorphin agiert am κ -Opioidrezeptor als Antagonist. Die klinisch nachgewiesene antidepressive Wirkung von Buprenorphin wird auf κ -antagonistische Eigenschaften der Substanz zurückgeführt. Als erste Arbeitsgruppe berichteten Emrich et al. im Jahre 1982 über antidepressive Effekte von Buprenorphin. Dabei konnte dieser Effekt bei der Hälfte der untersuchten Patienten mit Major Depression, die Non-Responder für thymoleptische Therapeutika waren, nachgewiesen werden. Kosten et al. (1990)

beobachteten im Rahmen der Substitutionstherapie opioidabhängiger Patienten eine Besserung der depressiven Symptome nach der Umstellung von Methadon auf Buprenorphin. Die Monotherapie mit Buprenorphin hinsichtlich der antidepressiven Wirkung war ebenso wirksam wie Methadon in Kombination mit Trizyklika. Im Jahre 1994 bestätigten Bodkin et al. diese Ergebnisse durch ihre Studie an 10 Patienten mit therapieresistenter Depression. Zuletzt berichteten Paetzold et al. (2000), dass Buprenorphin einen Teil der erfassten depressiven Symptome wie Angst, Erregung und Schlaflosigkeit positiv beeinflusst. Die antidepressiven Eigenschaften von Buprenorphin spiegeln sich in nachfolgenden Patientenaussagen wieder (Erfahrungsberichte), wie z.B. *"nicht mehr zgedröhnt zu sein"*, *"meinen Körper spüre ich deutlicher"*, *"im Kopf geht es mir besser"*, *"ich fühle mich wohl und geistig fit"*, *"ich erlebe die Welt um mich klarer"*. Diese Aussagen können auch durch die Ergebnisse einer aktuellen zur Fahrtauglichkeit konzipierten Studie objektiviert und bekräftigt werden (Kagerer et al. 2002). Hier zeigte sich unter Buprenorphin im Vergleich zu Methadon u.a. eine bessere Konzentrationsfähigkeit, ein gleichmäßigeres Leistungsniveau und geringere Ermüdungserscheinungen, so dass die Autoren postulieren, dass eine Substitution mit Buprenorphin vom psychophysiologischen Leistungsaspekt her nicht grundsätzlich gegen die Fahrtauglichkeit zu sprechen scheint.

Durch stärkere Rezeptorbindungsaffinität verdrängt Buprenorphin das am Opioidrezeptor schwächer gebundene Opiat (Heroin, Methadon). Für die Einstellung von Heroin bzw. Umstellung von Methadon auf *subutex*[®] sollte daher die empfohlene Zeitspanne zwischen letzter Gabe von Heroin/Methadon und 1. Dosis von *subutex*[®] eingehalten werden, um die Induktion unangenehmer Entzugssymptome durch die Umstellung zu vermeiden (> 6 Std. nach Heroin, > 24 Std. nach Methadon in einer Dosierung von < 30 mg/d bzw. > 36 Std. nach einer Dosierung von 40-60 mg). Nach der 1. Dosis von *subutex*[®] empfiehlt es sich den Patienten ca. 2 bis 4 Stunden zu beobachten. Im Anschluss daran sollte zügig nach jeweils ca. 1 Stunde aufdosiert werden (maximal zugelassene Tagesdosis: 24 mg/d). Die Einstellungsphase dauert ca. 1 Woche. Wie bei jedem Pharmakon sollten auf die eventuellen Wechselwirkungen geachtet werden. Beim Einsatz von Opiaten ist vor allem auf die Verstärkung der atemdepressiven Wirkung durch Benzodiazepine und Alkohol hinzuweisen.

Verschiedene Applikationsmodi von *subutex*[®] bieten einen großen Behandlungsspielraum: Tägliche Vergabe (Erhaltungsdosis ca. 8 mg/d), "Take-home-Gabe" für maximal 7 Tage sowie die "alternierende Gabe", d.h. jeden 2. Tag die doppelte Tagesdosis (z.B. Montag die doppelte Tagesdosis und Dienstag Pause) bzw. jeden 3. Tag die dreifache Tagesdosis (Amass et al. 1998, 2000, Bickel et al. 1999, Johnson et al. 1995). Die letztgenannte Gabe basiert auf der besonderen Pharmakokinetik von Buprenorphin: Aufgrund der Fettgewebs-Rückumverteilung, einer hoher Rezeptoraffinität sowie einer langsamen

mer Rezeptorkinetik weist Buprenorphin eine verlängerte klinische Wirkdauer auf, sodass bei Verdoppelung bzw. Verdreifachung der Dosis die klinische Wirkdauer 48 bis 72 Stunden beträgt. Auch bei den in der alternierenden Gabe verwendeten hohen Dosen spiegelt sich die Sicherheit von Buprenorphin wieder (8-34 mg/70 kg KG für 2-Tagesintervall bzw. 12-44 mg/70 kg KG für 3-Tagesintervall). Bei einer Take-home-Vergabe fallen bei *subutex*® weder zusätzliche Kosten für eine Rezepturzubereitung noch für eine kindergesicherte Einzelverpackung durch die Apotheke an.

Von Bedeutung sind ferner die klinischen Daten zu Buprenorphin bei opioidabhängigen Schwangeren (Rohrmeister et al. 2001): Die Neugeborenen der opiatabhängigen Frauen unter *subutex*® zeigten seltener eine Entzugssymptomatik (neonatales Abstinenzsyndrom), welche im Vergleich zu Methadon von kürzerer Dauer sowie milder ausgeprägt war.

Für das ultimative Ziel "Drogenausstieg" bereitet *subutex*® den Weg durch die leichtere Abdosierung sowie sein vergleichsweise niedrigeres Abhängigkeitspotential, welches auch durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA im Oktober 2002 bestätigt wurde. Die FAD stufte Buprenorphin in eine andere Substanzkategorie ein als Morphin, Methadon und Oxycodon, welche ein größeres Risiko für psychische und physische Abhängigkeit aufweisen. In der Detoxifikation mit *subutex*® konnten bessere Resultate bei einer langsamen Herabdosierung (über mehrere Wochen) im Vergleich zur kurzfristigen Entzugsbehandlung erzielt werden (Amass et al. 1994).

Die bereits erwähnten Eigenschaften von *subutex*® verdeutlichen den Einsatz bei unterschiedlichen Patienten, wie z.B. als First-line-Substitut bei Neueinstellungen, Patienten mit depressiven Verstimmungen, integrationswillige bzw. berufstätige Patienten, bei Entzugswunsch und bei Unzufriedenheit mit Methadon.

Somit stellt *subutex*® eine Bereicherung als Substitutionsmittel dar und ist ein unabdingbarer Bestandteil in der aktuellen Suchttherapie.

Literatur

Amass L, Bickel WK, Higgins ST, Hughes JR (1994): A preliminary investigation of outcome following gradual or rapid buprenorphine detoxification. *Journal of Addictive Diseases* 13 (3), 33-45

Amass L, Bickel WK, Crean JP, Blake J, Higgins ST (1998): Alternate-day buprenorphine dosing is preferred to daily dosing by opioid dependent humans. *Psychopharmacology* 136, 217-225

Amass L, Kamien JB, Mikulich SK (2000): Efficacy and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug and Alcohol Dependence* 58, 143-152

Auriacombe M, Franques P, Tignol J (2001): Deaths attributed to methadone vs buprenorphine in France. *Journal of the American Medical Association* 285 (1), 45-45

Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow G.E, Liebson IA et al. (1988): Buprenorphine: Dose related blockade of opioid challenge effects in opioid dependent humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 247 (1), 47-53

Bickel WK, Amass L, Crean JP, Badger GJ (1999): Buprenorphine dosing every 1, 2, or 3 days in opioid dependent patients. *Psychopharmacology* 146, 111-118

Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO (1994): Buprenorphine treatment of refractory depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 15 (1), 49-57

De Ducla M, Gagnon A, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A (2000): suivi de patients pharmacodépendants aux opiaces traités par buprenorphine haut dosage a partir de reseaux de soins – etude retrospective nationale experience de medecins generalistes Francais. *Annales de Medecine Interne* 151, a27-a32

Eder H, Fischer G, Gombas W, Jagsch R et al. (1998): comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiate addicts. *European Addiction Research* 4, 3-7

Emrich HM, Vogt P, Herz A (1982): possible antidepressive effects of opioids: Action of buprenorphine. *Annals of the New York Academy of Sciences* 398, 108-112

Erfahrungsberichte: Überlebenschance – Substitution. Bundesverband der Eltern und Angehörigen für akzeptierende Drogenarbeit e.V.

Farré M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Cami J (2002): Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: A Meta-Analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 65, 283-290

Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ (1992): a controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *Journal of the American Medical Association* 267, 2750-2755

Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer ML, Strain EC et al. (1995): Buprenorphine treatment of opioid dependence: Clinical trial of daily versus alternate-day dosing. *Drug and Alcohol Dependence* 40, 27-35

Johnson RE et al. (2000): A comparison of Levomethadyl acetate, Buprenorphine, and Methadone for opioid dependence. *N Engl J Med* 2000, 344: 1290-7

Kagerer S, Backmund M, Walcher S, Soyka M (2002): Substitution mit Buprenorphin und Fahrtauglichkeit – Ergebnisse einer experimentellen Untersuchung. *Suchtmed* 4 (1), 17-24

Kosten TR, Morgan C, Kosten TA (1990): Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *Journal of Substance Abuse Treatment* 7, 51-54

Mello NK, Mendelson JH (1980): Buprenorphine suppresses heroin use by heroin addicts. *Science* 207, 657-659

Paetzold W, Eronat V, Seifert J, Holze I et al. (2000): Detoxifikation polytoxikomaner Patienten mit Buprenorphin – Auswirkungen auf Affektivität, Angst und Entzugssymptomatik. *Nervenarzt* 71 (9), 722-729

Pani PP, Maremmi I, Pirastu R, Tagliamonte A, Gessa GL: Buprenorphine (2000): A controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 60, 39-50

Rohrmeister K, Bernet G, Langer M, Fischer G et al. (2001): Opiatabhängigkeit in der Schwangerschaft – Konsequenzen für das Neugeborene – Ergebnisse eines interdisziplinären Betreuungsmodells. *Zeitschrift fuer Geburtshilfe und Perinatologie* 205, 224-230

Schuh KJ, Walsh SL, Stitzer ML (1999): Onset, magnitude and duration of opioid blockade produced by buprenorphine and naltrexone in human. *Psychopharmacology* 145, 162-174

Strain EC, Stitzer ML, Liebson, IA, Bigelow GE (1994): comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *American Journal of Psychiatry* 151, 1025-1030

Strain EC (2000): Heroin Addiction in Europe, Anlässlich der Konferenz "Heroinabhängige in Europa" 3.-5. Mai 2000, Arrezo, Italien Europad 2000

Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ et al. (1994): Clinical pharmacology of buprenorphine: Ceiling effects at high dose. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 55, 569-580