

Zur Pharmakologie der Substitutionsmittel

- Suchtkooperationstag 2007 -

Dr. Sylvia Prinz

Apothekerin, Apothekerkammer Westfalen-Lippe

Constanze Schäfer

Apothekerin, Apothekerkammer Nordrhein

Entzug in Zahlen

- **450 Ambulanzen**
- **11.000 Entzugs- und 50.000 Substitutionsplätze**
- **2004 erhielten in Deutschland ca. 64.000 Personen eine Methadonsubstitution**
 - Bei Methadonsubstitution ist zusätzlich eine psychosoziale Betreuung vorgeschrieben
- **Therapiebedürftig sind 150.000**

„Heroin auf Rezept“

„Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger“

In sechs deutschen Städten spritzen Abhängige unter ärztlicher Aufsicht dreimal täglich bis zu 400 Milligramm reines, synthetisch hergestelltes Heroin (Diamorphin)

Definition Sucht WHO

- **Zustand periodischer oder chronischer Vergiftung, schädlich für den Einzelnen und/oder die Gesellschaft, der durch den wiederholten Genuss einer natürlichen oder synthetischen Substanz hervorgerufen wird.**

Physische Abhängigkeit

- **Form einer chronischen Vergiftung**
- **Dosis des Rauschgiftes muss ständig gesteigert werden**
- **Droge im Zentrum der Existenz**
- **Bei Verringerung der Dosis schwere körperliche Entzugerscheinungen**

Merkmale physischer Abhängigkeit

- 1. Starkes Verlangen oder Zwang, die Substanz zu konsumieren**
- 2. Kontrollverlust über den Substanzgebrauch**
- 3. Körperliches Entzugssyndrom beim Absetzen**
- 4. Toleranzentwicklung**
- 5. Leben dreht sich nur noch um Substanzgebrauch**

Psychische Abhängigkeit

- **Innerer Zwang der Wiederholung**
- **Kaum körperliche Entzugssymptome beim Absetzen**
- **Symptome beim Absetzen häufig psychosomatischer Natur**

Körpereigene Botenstoffe, die psychische Wirkungen vermitteln

- **Glutamat**
- **Acetylcholin**
- **Dopamin**
- **GABA**
- **Serotonin**
- **Endorphine**

Körperlicher Mechanismus des Wohlfühlens

- **Freisetzung von Endorphinen**
- **Wichtigste Belohnungszentrum im Gehirn ist die VTA-Region (ventral tegmental area) und der Nucleus accumbens**
 - Mandelkern
 - Seitlicher Bereich des Hypothalamus
- **Emotionales Verarbeitungszentrum für Hunger, Durst und Sexualität**

Drogen als Auslöser des Wohlfühlens

- **Fast alle Drogen wirken auf das Belohnungssystem des Gehirns**
- **Aktivierung**
- **Dauerhafte Veränderung**
- **=> Zwang, Drogen zu nehmen**

Wie wirken Drogen?

- **Heroin und andere Opiate verringern die Ausschüttung des dämpfenden Botenstoffs GABA**
- **Nikotin stimuliert die Nervenzellen direkt
=> Es wird mehr Dopamin ausgeschüttet**
- **Ectasy, Kokain und Crack blockieren die Recyclingpumpe**

Angriffsorte und Wirkung von Suchtstoffen im Gehirn

Substanz	Angriffsort im Gehirn	Wirkung
Morphin Heroin Methadon	μ -Opiat-Rezeptor	- Schmerzlinderung - Euphorie - Wohlbefinden
Barbiturate Benzodiazepine Alkohol	GABA-Rezeptor	- Beruhigung - Angstlösung
Cocain Amphetamine	Dopamin-System	- Stimmungsaufhellung - Euphorie - Selbstüberschätzung
LSD	Serotonin-System	- Verstärkung von Sinneseindrücken
Mescaline MDMA (Ecstasy)		- Halluzinationen
Cannabinoide	THC-Rezeptor	- Stimmungsaufhellung - Wohlbefinden

Abhängigkeit: Ergebnis eines Lernprozesses

- **Sucht = Kontrollverlust**
- **Lernprozess = Craving:**
 - **Zusammenwirken der Droge mit Reizen aus der Umgebung führt zu einer veränderten Verknüpfung der Nervenzellen untereinander**
- **Suchtgedächtnis größte Hindernis beim Entzug**

Löschen des Suchtgedächtnisses = Anti-Craving

- **Entkopplung der Verknüpfung
Droge = Belohnung = Wohlgefühl**
- **Verhaltenstherapie**
- **Suchtgedächtnis löschen:**
 - **Nach Drogenentzug wird das Gehirn mit Prednisolon (Stresshormon) in einen empfänglichen Zustand versetzt**
 - **Süchtige erhält zwangsweise Rauschgift durch Arzt**
 - **Gehirn lernt, dass Droge keine Belohnung ist**

Opiate zur Substitutionstherapie

- **Methadon (Racemat)**
- **L-Polamidon (Enantiomer)**
- **Heroin (Diamorphin)**
(befindet sich in Deutschland noch in Diskussion,
am 19. September 2007 öffentliche Anhörung im
Bundestag)
- **Buprenorphin**

Methadon

- **Methadonlösung**
 - Rezepturmäßig hergestellte Trinklösung
 - Nicht injizierbar
- **Methaddict®-Tabletten**
 - Werden vor Einnahme in Flüssigkeit, zum Beispiel Orangensaft, gelöst
 - Methaddict®-Tabletten nicht optimal für Take-Home-Verordnung, da Tabletten in Wasser zerfallen und durch einfache Filtration injizierbare Lösung herstellbar

Methadon

- **L-Polamidon® Tropfen/Lösung**
 - Wird zum unmittelbaren Verbrauch verabreicht
 - Take-Home-Verordnung: L-Polamidon®-Lösung muss in eine nichtinjizierbare Form überführt werden
 - Z. B. durch Zusatz von viskositätserhöhenden Mitteln wie Zuckersirup 1:1

Wirkung des Methadons

- **Methadon wirkt wie Heroin und Morphin agonistisch an μ -Opiatrezeptoren**
- **Wirkungsspektrum: Analgesie, Euphorie und Sucht**
- **Weitere Wirkungen sind:**
 - **Obstipation**
 - **Miosis**
 - **Übelkeit**
 - **Schweißausbrüche**
 - **Störungen des Schlafmusters**

Pharmakologische Eigenschaften von Methadon

- **Hohe orale Bioverfügbarkeit**
- **Plasmaproteinbindung ca. 90 Prozent**
- **Langsame Elimination**
- **Einschleichen zu Therapiebeginn**
 - **Gefahr einer Kumulation**
 - **Eingestellte Patienten engmaschig überwachen**

Pharmakologische Eigenschaften von Methadon

- **Enzyminduktor**
- **Bei schwererer (!) Leber- und/oder Niereninsuffizienz Methadondosis theoretisch reduzieren**
- **Ausgeprägter Toleranzbildung => geringes Überdosierungsrisiko**
- **Abbau von Methadon abhängig von genetischer Ausstattung**

Methadon und Genetik

- **CYP2D6-„Schnell-Metabolisierer“**
- **15 % der Patienten metabolisieren Methadon so schnell, dass einmalige Dosierung pro Tag nicht ausreicht**
- **=> anderes Schema, z. B.:
3 x 30 mg anstatt 1 x 100 mg**

Pharmakokinetische Interaktionen mit Methadon

Mechanismus	Auswirkung	Substanzen
Methadonwirkung verstärkte Effekte Verminderter Abbau durch kompetitive Hemmung der P-450-Cytochrome CYP2D6 und CYP3A3	Methadon verlangsamt Abbau, Verlängerung der HWZ => Schwere Intoxikationen möglich	Einige Neuroleptika, Antidepressiva, Antiarrhythmika, Proteasehemmer, H₂-Blocker, Betablocker
Methadonwirkung hemmende Effekte Enzyminduktion des P-450-Cytochroms CYP3A4	Schneller Abbau von Methadon, verkürzte Halbwertszeit	Antituberkulotika (Rifampicin, Rifabutin), Phenytoin, Barbiturate, einige HIV-Medikamente (z. B. Indinavir, Nevirapine, Efavirenz)

Methadon und Craving

- **Opiod unterdrückt sowohl unangenehme als auch besonders angenehme Gefühle.**
- **„Wattiger Gefühlspanzer“**
- **Methadon dämpft die Libido**
- **Wirkt sedierend**
- **Eingeschränkte geistige Klarheit**

Buprenorphin

- **Subutex®-Sublingual Tabletten**
 - Teilung ist zulassungsrechtlich nicht vorgesehen
- **Suboxone®-Sublingual Tabletten**
 - Fixe Kombination von Buprenorphin und Naloxon

Buprenorphin

- **Überwindet rasch die Blut-Hirn-Schranke**
- **Plasma-Eiweiß-Bindung: 96 Prozent**
- **Halbwertszeit 3 bis 5 Stunden**
- **Wirkung tritt bei sublingualer Verabreichung nach 30 Minuten ein**
- **Nach 3 Stunden Wirkungsmaximum**
- **Hoher First-pass-Effekt bei oraler Anwendung**

Wirkung Buprenorphin

- **μ -Rezeptor-Agonist**
=> Euphorie
- **κ -Rezeptoren-Antagonist**
=> positiv psychotrope und antidepressive Eigenschaften
- **Geringeres Suchtpotential als Morphinpräparate oder Methadon**
- **Ceiling-Effekt**

Buprenorphin

- **Buprenorphin unterdrückt zuverlässig die Entzugssymptome**
- **Vorteile gegenüber Methadon:**
 - **Fahrtauglichkeit**
 - **Bessere Konzentrationsfähigkeit**
 - **Gleichmäßigeres Leistungsniveau**
- **Besonders geeignet für Abhängige mit guter Sozialprognose**

Pharmakologie Buprenorphin

- **Geradliniger Metabolismus**
- **Nur CYP3A4 relevant**
- **Geringere Enzyminhibition als Methadon**
- **Keine Interaktionen dokumentiert**
- **Keine Beeinflussung durch Nikotin**
- **Nicht kardiotoxisch**

Buprenorphin und Methadon im Vergleich

Buprenorphin	Methadon
- Kaum euphorisierende oder dämpfende Wirkung	- Starkes Flash- oder Kickgefühl
- Klare Wahrnehmung der innere und äußeren Welt	- Starke Beeinträchtigung von Gefühlen und Wahrnehmungen
- Kontinuierliche Stimmungslage	- Häufige Durchbrüche von dysphorischer Stimmung - Gegensteuernder Beikonsum

Codein/Dihydrocodein

- **Häufigste Nebenwirkungen**
 - Obstipation
 - Übermäßiges Schwitzen
 - Tabletten verursachen oft Magenbeschwerden
- **Von allen Substitutionsmitteln pharmakologisch und medizinisch am wenigsten geeignet!**
 - Nur für Schwangere und bei bestimmten Grunderkrankungen

Benzodiazepine

- **Meist Flunitrazepam**
- **Benzodiazepine zur Opiatentwöhnung gelten als ärztlicher Kunstfehler**

Alternative (?) Tiaprid

- **Dopaminantagonist: selektiver D₂-Rezeptor-Antagonist**
- **Hohe antideliranter Potenz**
- **Positive Wirkung auf psychovegetative und psychomotorische Entzugssymptome**
- **Begleitmedikation oder bei leichteren Entzugssymptomen auch als Monotherapie**

Bislang zugelassene Substitutionsmittel im Vergleich

Arznei- stoff	Arzneimittel	Applika- tions-Form	Wirk- dauer (h)	Geeignet für
Methadon	Methadon-Rezeptur	Trinklösung	10 – 36	Langzeitabhängige Suchtkranke mit schweren Erkrankungen
Levome- thadon	L-Polamidon®	Trinklösung	10 – 36	Langzeitabhängige
Buprenor- phin	Subutex® Suboxone® in Kombi mit Naloxon	Sublingual- tabletten	20 – 25 – 60	Lang- und Kurzzeitabhän- gige, Substituierte mit Methadonunverträglich- keit, Opiatabhängige mit dem Wunsch nach Entgif- tung und guter Sozial- prognose, Schwangere
Codein DHC	Codeinum phos- phoricum® DHC® oder Rezepturen	Tabletten Trinklösung als Rezeptur	8 – 15	Nicht Sinnvoll

Heroin (Diamorphin)

- **Flash-Erlebnisse**
- **Nach intravenöser Injektion nur kurze Zeit im Blut nachweisbar**
 - Halbwertszeit etwa 3 Minuten
- **Studie:**
 - **Schwerstopiatabhängige profitieren**
 - **Geringere gesundheitliche Probleme als unter Methadon**
 - **Bessere Effekte als unter Methadon**

Heroin (Diamorphin)

- **Voraussetzungen für eine Diamorphin-Substitution u.a.:**
 - Patient mind. 23 Jahre alt
 - Mind. 5 Jahre opiatabhängig, i.v.-Konsum
 - Mind. 2 erfolglos durchgeführte Therapien
 - Therapiedurchführung nur in zugelassenen Zentren mit mind. 6-monatiger psychosozialer Betreuung
 - Sondervertriebsweg (nicht über Apotheken!)

Diskussion

Was für wen?

**Pro und Contra der einzelnen
Therapieansätze**

Aspekte

- **Chancen – Grenzen der Substitution?**
 - Set und Setting
- **Medizinische Ausschlusskriterien?**
 - Chronische Erkrankungen
 - Psychische Störungen
- **Modalitäten für Diamorphin-Substitution?**
 - Stand der Diskussion

**Danke
für Ihre Aufmerksamkeit
und Mitarbeit!**