

Erfahrungsberichte

Erfahrungen mit dem Einsatz von Buprenorphin (Subutex®) in der qualifizierten stationären Entzugsbehandlung Opiatabhängiger

Jochen Brack, Klaus Behrendt

Klinikum Nord/Ochsenszoll, Langenhorner Chaussee 560, Haus 35, 22419 Hamburg

Korrespondenzautor: Dr. med. Jochen Brack; E-Mail: Jochen.Brack@k-nord.lbk-hh.de

Zusammenfassung. In der vorliegenden Arbeit werden zunächst die Grundsätze der medikamentösen Entzugsbehandlung von Opiatabhängigen in der Abteilung für Abhängigkeitserkrankungen des Klinikum Nord Hamburg und die spezielle Pharmakologie von Buprenorphin dargestellt. Die Erfahrungen in der klinischen stationären Entzugsbehandlung mit Buprenorphin aus den Jahren 2000 bis 2004 werden anhand von 800 Fällen beschrieben. Aus ihnen werden spezielle Indikationen für den Einsatz von Buprenorphin bei schwangeren Drogenabhängigen und bei langjährig methadonsubstituierten Patienten abgeleitet und die durch den Verlust des Reizschutzes beim Einsatz von Buprenorphin gegebene relative Kontraindikation sowie der Umgang mit diesen Problemen dargestellt.

Schlagwörter: Buprenorphin; Entzugsbehandlung, stationäre; Langzeitsubstitution; schwangere Drogenabhängige; Haltequote

Abstract

Experiences with buprenorphine (Subutex®) in qualified inpatient withdrawal treatment of opiate addicts

The paper presents, on the one hand, the principles of pharmacological withdrawal treatment of opiate addicts in the department of addiction treatment at the Klinikum Nord, Hamburg, and, on the other hand, the special problems pertaining to the pharmacology of buprenorphine. Clinical inpatient withdrawal treatment with buprenorphine will be described based on the experience with 800 patients treated between 2000 and 2004. Specific indications will be deduced for using buprenorphine in pregnant drug dependent women and in patients having been in methadone maintenance treatment for many years. Problems of a relative contraindication of buprenorphine due to the loss of protection against stimuli will be presented.

Keywords: Buprenorphine; long-term maintenance treatment; pregnant drug addicts; retention rate; withdrawal treatment, inpatient

1 Einleitung

Die Entzugsbehandlung drogenabhängiger Patienten ist in früheren Jahren immer wieder Gegenstand grundsätzlicher Auseinandersetzungen gewesen, die Ausdruck der unterschiedlichen Grundauffassungen in der Behandlung abhängigkeitskranker Patienten waren. Diese Diskussion scheint inzwischen im Wesentlichen abgeschlossen zu sein, auch wenn sich der Grundsatz des homologen Entzuges sicher noch nicht überall durchgesetzt hat (Behrendt et al. 2003, Götz 1998). In der Abteilung für Abhängigkeitserkrankungen des Klinikum Nord in Hamburg gibt es mit dieser Entzugsmethode inzwischen eine mehr als 25-jährige Erfahrung, die aber bis vor wenigen Jahren auf den Einsatz von Methadon¹ beschränkt war. Seit der Zulassung von Buprenorphin als Substitutionsmittel kommt diese Substanz bei uns immer wieder auch als Entzugsmedikament zum Einsatz.

2 Pharmakologie

Buprenorphin ist ein partieller Agonist am μ -Rezeptor mit einer mittelgradigen intrinsischen Aktivität, wirkt aber auch antagonistisch am κ -Rezeptor. Im Gegensatz zu Methadon – einem reinen μ -Rezeptoragonisten – führt Buprenorphin

als *partieller* Agonist zu einer geringer ausgeprägten Euphorie. Anders als bei reinen Agonisten kommt es nicht zu interventionspflichtigen Atemdepressionen.

Da Buprenorphin trotz hoher Affinität zum μ -Rezeptor nur mittelgradige intrinsische Aktivität besitzt, kommt es zu einer Plateauphase bei der Dosis-Wirkungsbeziehung, wodurch dieser limitierte atemdepressive Effekt erklärt wird. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Spitzendosierungen von 50 mg pro kg Körpergewicht weisen sogar einen glockenförmigen Verlauf der Atemdepression bei steigender Dosierung nach (Kishioka et al. 2000), sodass nach Erreichen des Plateaus der Kohlendioxidgehalt im Blut bei steigender Dosierung wieder abfällt. Entsprechend werden auch bei sehr hohen Dosierungen nur submaximale Wirkungen erreicht, was als *Ceiling-Effekt* bezeichnet wird (ASCPT 1992, Walsh et al. 1994, Rössler et al. 2000).

Zusammengefasst weist Buprenorphin also eine größere therapeutische Breite und einen größeren Sicherheitsbereich als Methadon auf, sofern kein Beigebruch von anderen atemdepressiv wirksamen Substanzen vorliegt. Verschiedene Autoren haben bei nicht-opiatabhängigen Patienten selbst bei Spitzendosierungen von bis zu 32 mg pro Tag keine interven-

¹ Mit Methadon ist immer Methadon und/oder Levomethadon gemeint.

tionspflichtigen Atemdepressionen gefunden, wenn ausschließlich Buprenorphin verabreicht worden war (Sharon et al. 1995, Strain et al. 2000, Rolley et al. 2003). Allerdings können bei Kindern bedrohliche Überdosierungsphänomene auftreten.

Die Gefahr einer Überdosierung wird zusätzlich durch die ausgeprägte Lipophilie von Buprenorphin gemindert, das im Fettgewebe gespeichert und von dort langsam freigesetzt wird.

Im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, insbesondere Benzodiazepinen, aber auch Alkohol, sedierenden Antidepressiva, niederpotenten Neuroleptika und Clonidin wird eine Verstärkung der Dämpfung des zentralen Nervensystems beschrieben. Benzodiazepine und Alkohol können in Kombination mit Buprenorphin lebensbedrohliche Atemdepressionen auslösen. Erfahrungen aus Frankreich zeigen, dass es sich bei tödlichen Intoxikationen mit Buprenorphin fast ausschließlich um Mischintoxikationen handelt (Tracqui et al. 1998).

Diese Ergebnisse werden bestätigt durch Erfahrungen aus Finnland, die zeigen, dass bei einem Beikonsum von Benzodiazepinen im Zusammenhang mit intravenösem Konsum von Buprenorphin das Risiko einer ernsthaften Überdosierung deutlich steigt (Boyd et al. 2003).

Die euphorisierende Wirkung von Buprenorphin wird dadurch limitiert, dass sowohl die Bindung an den Rezeptor als auch die Dissoziation vom Rezeptor sehr langsam abläuft. So kommt es zu einem verzögerten Wirkungseintritt und einer langen Wirkdauer, aber nicht zu dem für schnelles Anfluten von Opioiden typischen Kick. Unter Umständen trägt dies zu einem geringeren Abhängigkeitspotenzial und einer schwächer ausgeprägten Toleranzentwicklung von Buprenorphin bei (Negus et al. 1995, Pallenbach 2000). Buprenorphin verfügt zwar durchaus über ein Missbrauchs- bzw. ein eigenständiges Suchtpotenzial, insbesondere wenn es intravenös appliziert wird (Richert et al. 1983), und es kann auch bei nasaler Applikation zerstoßener oder zerriebener Sublingualtabletten zu einer euphorisierenden Wirkung kommen (Dale et al. 2002). Insgesamt ist aber davon auszugehen, dass das Missbrauchsrisiko bzw. das Abhängigkeitspotenzial von Buprenorphin geringer ist als von reinen Agonisten wie Methadon (Bigelow et al. 1991).

Die antagonistische Wirkung des Buprenorphins am κ -Rezeptor wird für antidepressive Effekte verantwortlich gemacht (Bodgin et al. 1994, Emrich et al. 1992, Fischer et al. 1999). In einer Publikation von Kosten et al. (1990) ist sogar beschrieben, dass die Responserate bei alleiniger Gabe von Buprenorphin mit der Responserate von depressiven Patienten vergleichbar war, die kombiniert Methadon und trizyklische Antidepressiva erhielten. Es gibt auch deutliche Hinweise darauf, dass eine Substitution mit Buprenorphin im Vergleich zu Methadon zu einer besseren psychophysischen Leistungsfähigkeit führt. Die visuelle Wahrnehmung, die Aufmerksamkeit und das Reaktionsverhalten erwiesen sich unter Buprenorphin in bestimmten Bereichen als signifikant besser als bei Methadonsubstituierten (Karger et al. 2002).

Durch seine stärkere Affinität zum μ -Rezeptor verdrängt Buprenorphin andere Opiate wie Diacetylmorphin und Methadon aus der Rezeptorbindung und hebt damit ihre Wirkung

auf (Heel et al. 1979). Von klinisch hoher Relevanz ist dabei, dass es bei einem Patienten, der Diacetylmorphin oder Methadon konsumiert hat, zu ausgeprägten Entzugssymptomen kommen kann (Bickel et al. 1988, Johnson et al. 1993). Entsprechend kann bei einem mit Buprenorphin behandelten Patienten nachträglich eingenommenes Diacetylmorphin aufgrund der langen Rezeptorblockade durch Buprenorphin seine Wirkung nicht entfalten und wird damit praktisch unwirksam. Es wird angenommen, dass die Verdrängung reiner Agonisten aus der Rezeptorbindung zu einer momentanen Abnahme der Rezeptoraktivität führt und dadurch eine Entzugssymptomatik ausgelöst wird (Gross und Soyka 1999). Andererseits scheint es auch möglich zu sein, dass zusätzlich eingenommene Opiate bei einer geringeren Buprenorphindosis noch die Rezeptorblockade überwinden können und dann eine Erhöhung der Buprenorphindosis zu ausgeprägten Entzugssymptomen führt (Jakobs 1999).

Schließlich ist im Hinblick auf die Erfahrungen aus der täglichen Praxis besonders hervorzuheben, dass die biologische Wirksamkeit von Buprenorphin nur bei der sublingualen Gabe etwa 50% erreicht, hingegen bei oraler Verabreichung aufgrund des first-pass-Effektes mit starker Metabolisierung nur etwa 16% (Ling und Rawson 1994). Wenn mit der Substanz nicht vertraute Patienten auf diesen Umstand nicht ausdrücklich hingewiesen werden, kommt es immer wieder zu Klagen über Unterdosierungen, die einfach durch die falsche Applikation zu erklären sind.

Wir haben in unserer Abteilung retrospektiv die Entgiftungsverläufe mit Buprenorphin versus Methadon strukturiert verglichen. In der vorliegenden Arbeit sollen die Wirkungen, die sich aus der speziellen Pharmakologie von Buprenorphin ergeben, beim Einsatz als Entzugsmedikament in dem speziellen Setting von Drogenentzugsstationen aufgezeigt werden. Hinweise auf eine möglicherweise differenzielle Indikationsstellung für die Medikation sollen diskutiert werden.

3 Methode

Die Abteilung für Abhängigkeitserkrankungen des Klinikum Nord Hamburg verfügt über 60 stationäre Behandlungsplätze für drogenabhängige Patienten und 55 Behandlungsplätze für Alkohol- bzw. Medikamentenabhängige. Diese stationären Behandlungsplätze sind aufgegliedert in drei Drogenentzugsstationen à 15 Plätze, eine Station für qualifizierten Alkoholentzug mit 25 Behandlungsplätzen sowie eine Suchtaufnahmestation mit 20 Behandlungsplätzen und eine im Aufbau befindliche Station mit 25 Behandlungsplätzen, die jeweils die Behandlung von Abhängigen von legalen und illegalen Drogen integrieren. Ergänzt wird das Angebot der Abteilung durch eine Tagesklinik für Alkohol- und Medikamentenabhängige mit 24 Behandlungsplätzen und zwei Ambulanzen, jeweils für Abhängige von legalen und für Abhängige von illegalen Drogen.

Die Drogenentzugsstationen, auf denen die hier vorgelegten Erfahrungen im Wesentlichen gesammelt wurden, sind nach den Schwerpunkten schwere somatische bzw. schwere psychiatrische Komorbidität und Vorbereitung auf Langzeitthe-

rapie differenziert, sodass die Behandlungsteams in diesen Schwerpunkten jeweils eine spezielle Kompetenz entwickeln konnten.

Alle Stationen arbeiten mit interdisziplinären Teams, die die Patienten jeweils in einem Gruppensetting behandeln. Daraus ergeben sich auch spezielle Bedingungen für die in den Teams arbeitenden Ärztinnen und Ärzte, die insbesondere bei ihrem Einsatz von Medikamenten die Abstimmung mit dem Behandlungsteam und die Auswirkungen der medikamentösen Behandlung einzelner auf die gesamte Patientengruppe und mögliche Rückwirkungen der Gruppe mit beachten müssen.

Die pharmakologische Behandlung folgt dem Postulat, die Grundlage zu bieten für die Teilnahme am Stationsleben und an den nichtmedikamentösen Behandlungsangeboten (Höhn und Trüg 1995). Neben den Zielen der Verhinderung lebensbedrohlicher Zustände und der Vermeidung von Komplikationen im Entzug sowie der Abmilderung des Entzuges und der Entängstigung hat die Behandlung auch das Ziel, die Abwehr des Patienten gegenüber anderen Behandlungsmaßnahmen positiv zu beeinflussen, ihn gruppenfähig zu machen und die konsequente Mitbehandlung von somatischer und psychiatrischer Komorbidität zu ermöglichen. Grundsätzlich ist bei der Auswahl der Entzugsmedikation zu beachten, dass die Aufenthaltsdauer im Entzug so kurz wie möglich gehalten wird bzw. nicht unnötig verlängert wird.

Die Abteilung behandelt im stationären Bereich etwa 1100 bis 1200 Drogenabhängige jährlich, die mit unterschiedlichen Behandlungswünschen in die Entzugsbehandlung eintreten:

- Entzug von einer oder mehreren Substanzen zur Vorbereitung auf eine ambulante oder stationäre Entwöhnungstherapie;
- Entzug als biopsychosoziales Moratorium mit psychosozialer Situationsanalyse und Motivationsarbeit;
- Klinische Behandlung (mit Ganz- oder Teilentzug bzw. Substitution) zur Vorbereitung einer anderen Behandlung (z.B. operativer Eingriff; spezielle psychiatrische Behandlung);
- Teilentzug und Einstellung einer Substitutionsbehandlung;
- Entzug vom Beikonsum bei bestehender Substitutionsbehandlung.

In unserer Untersuchung wurden zwei Gruppen gebildet:

- Monoabhängige Heroinkonsumenten, bei denen von keiner weiteren Substanz entzogen werden musste.
- Langjährig Methadonsubstituierte ohne Beikonsum, die komplett entgiftet wollten.

In beiden Gruppen wurde jeweils die Hälfte der Patienten mit Methadon entzogen, die andere Hälfte mit Buprenorphin. Die Entzugsbehandlungen wurden schematisch durchgeführt, in der Form, dass jeweils bei den reinen Heroinkonsumenten innerhalb von zehn Tagen Methadon bzw. Buprenorphin in absteigender Dosierung gegeben wurde. Bei den vorher langjährig substituierten Patienten wurde die Methadonsubstitution zunächst in täglichen Schritten von 10 bzw. 5 mg auf 40 mg Methadon bzw. 20 mg Levomethadon abgesenkt und dann eine Umstellung auf 16 mg Buprenorphin durchgeführt,

die in der Folge dann weiter standardisiert ausgeschlichen wurde (zur Darstellung im Einzelnen vergleiche Brack 2002).

4 Ergebnisse

Die Ausdifferenzierung des Angebotes und die Einbindung der Abteilung in eine der größten Kliniken Hamburgs bringt es mit sich, dass im Vergleich zu anderen Drogenentzugseinrichtungen in der Umgebung von Hamburg bei uns deutlich mehr körperlich oder psychisch schwer kranke Patienten behandelt werden. Typische Merkmale unserer Patienten zeigen sich in der Jahresstatistik des Jahres 2002 (Tabelle 1).

Tabelle 1: Merkmale der Patienten im Drogenentzug des Klinikum Nord/Ochsenzoll in Hamburg im Jahr 2002; N = 739.

Geschlecht	71,4% männlich; 28,6% weiblich
Durchschnittsalter	32,4 Jahre (13 – 55)
Reguläre Entlassungen	72,8%
Diszipl. Entlassungen/Behandlungsabbruch	27,2%
Sozialhilfebezug	59,8%
Hafterfahrung	48,4%
Eigene Kinder	36,3%
Ohne feste Wohnmöglichkeit	22,9%
Ohne Schulabschluss	19,5%
Ohne Berufsausbildung	59,5%
F1-Diagnosen	
Alkoholabhängigkeit	24,2%
Kokainabhängigkeit	56,7%
Benzodiazepinabhängigkeit	33,7%
Opiatabhängigkeit	95%
Weitere psychiatrische Diagnosen	
F2-Psychosen	7%
F4-Anpassungsstörungen	9,6%
F3-Depressive Störungen	20%
Anti-HCV positiv	66%
Bei Aufnahme substituiert	47,9%

In den Jahren 2000 bis 2004 haben wir 800 Entzüge, d.h. 31% aller Entzüge bei Opiatabhängigen in unserer Klinik, mit Buprenorphin durchgeführt (Abb. 1).

4.1 Vergleich zwischen Buprenorphin und Methadon

Kurz nach seiner Zulassung als Substitutionsmedikament wurde in unserer Abteilung damit begonnen, Buprenorphin auch im Entzug einzusetzen. Die gewonnenen Erfahrungen waren nicht zu verallgemeinern, da sie nicht mit einer systematischen Datenerfassung verknüpft und auch wegen verschiedener individueller Störfaktoren nicht generell zu interpretieren waren. Vergleichsuntersuchungen, die sich auf den Einsatz von Buprenorphin im Entzug bezogen, waren entweder wenig aussagekräftig oder bezogen sich auf Vergleichssubstanzen wie Clonidin, Oxazepam und Carbamazepin; Substanzen, die in unserer klinischen Praxis allenfalls adjuvant eingesetzt werden.

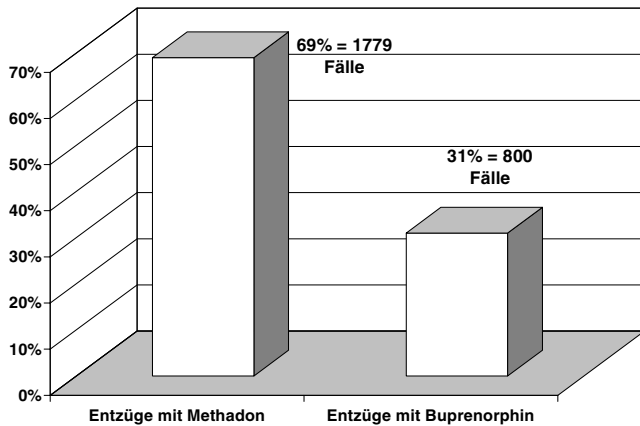


Abb. 1: Entzüge von Heroinabhängigen im Klinikum Nord Hamburg in den Jahren 2000 bis 2004 (Bezugsgröße 2579 Fälle).

Um unsere Herangehensweise auf eine sicherere Grundlage zu stellen, verglichen wir auf der Drogenstation mit dem Schwerpunkt Therapievorbereitung die Entzugsbehandlungen mit Methadon und Entzugsbehandlungen mit Buprenorphin. Insgesamt wurden 60 Patienten einbezogen. Alle Patienten wurden bezüglich der Ausprägung des Entzugssyndroms täglich morgens mit einem standardisierten Fragebogen befragt. Zwischen den in die Untersuchung einbezogenen Patientinnen und Patienten ergaben sich im Hinblick auf ihre demographischen Daten keine relevanten Unterschiede.

Bei Bildung der Gesamtsumme aller Entzugssymptome pro Tag wurde deutlich, dass Methadon die Entzugssymptome bei einem reinen Heroinentzug besser kupieren konnte. Das Entzugssyndrom war in den ersten fünf Tagen des Entzuges geringer ausgeprägt als bei Buprenorphin, stieg dann am 6. und 7. Tag etwas an, um dann am 8. Tag wieder unter das Niveau der mit Buprenorphin entgifteten Patienten zu fallen (Abb. 2).

Ein anderes Bild ergab sich bei den Patienten, die vor der Entgiftung mit Methadon substituiert waren und davon komplett entziehen wollten. Hier erwies sich Buprenorphin gegenüber dem homologen Entzug mit Methadon deutlich

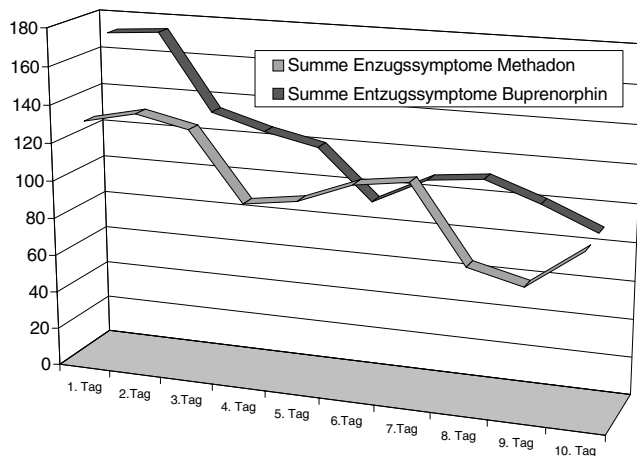


Abb. 2: Vergleich der Entzugssymptome beim Heroinentzug mit Buprenorphin versus Methadon

überlegen, da die Summe der Entzugssymptome bei homologem Methadonentzug gegenüber dem Entzug mit Buprenorphin an acht von zehn Entzugstagen höher bzw. deutlich höher ausgeprägt war (Abb. 3).

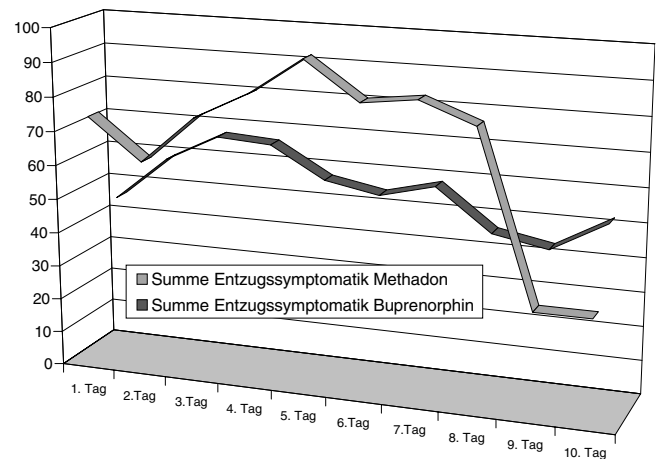


Abb. 3: Vergleich der Entzugssymptome beim Methadonentzug mit Buprenorphin versus Methadon

Generell wurde von allen Buprenorphinpatienten ihr psychischer Zustand als deutlich realitätsbezogener geschildert, als im Rahmen von methadongestützten Entzugsbehandlungen, mit denen sie jeweils vorher auch schon Erfahrungen gesammelt hatten. Dieses Gefühl von mehr Klarheit bzw. Wachheit wurde überwiegend als angenehm erlebt, von einigen Patienten aber auch als schwer erträglich beschrieben.

4.2 Entzug nach längerer Methadonsubstitution

Das Ergebnis unserer oben beschriebenen Vergleichsuntersuchung an 60 Behandlungsfällen, dass langjährig methadonsubstituierte Patienten von Buprenorphin als Entzugsmedikament profitieren können, wurde in der Folgezeit bestätigt. Ein Vergleich des Anteils regulärer Entlassungen zwischen vorher nicht substituierten Patienten, die entweder mit Methadon oder mit Buprenorphin entzogen worden waren, zeigt keine wesentlichen Unterschiede. Von beiden Patientengruppen wurde fast genau die Hälfte regulär entlassen (Abb. 4).

Deutlich anders stellt sich dieser Vergleich dar bei Patienten, die vorher längere Zeit mit Methadon substituiert worden waren. Bei diesen Patienten liegt die Haltequote in der Buprenorphingruppe um 7% höher, als in der Methadongruppe (Abb. 5). Auch die subjektiven Angaben der Patienten und unser klinischer Eindruck im Verlauf der Entzugsbehandlung bestätigen die Erfahrungen (weniger Entzugssymptome und weniger protrahiert unter Buprenorphin als unter Methadon), die wir im Rahmen der Vergleichsuntersuchung gemacht haben (Backmund et al. 2003, Brack 2002, Janiri et al. 1994).

5 Diskussion

Seit der Zulassung wurde bei 800 Entzugsbehandlungen (31% aller Entzugsbehandlungen) Buprenorphin eingesetzt. Damit wurde in unserer Abteilung im Verhältnis etwa zu München (Backmund et al. 2003) Buprenorphin deutlich häufi-

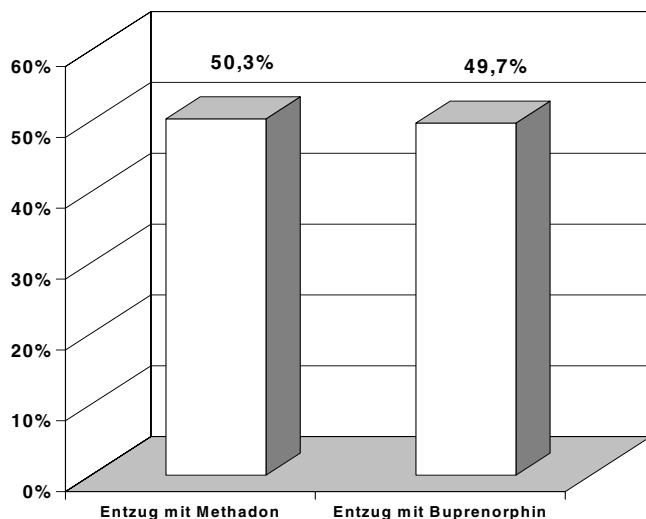


Abb. 4: Reguläre Entlassungen (Haltequote) im Klinikum Nord Hamburg in den Jahren 2000 bis 2004 nach Entzug bei Heroinabhängigen, die nicht substituiert waren.

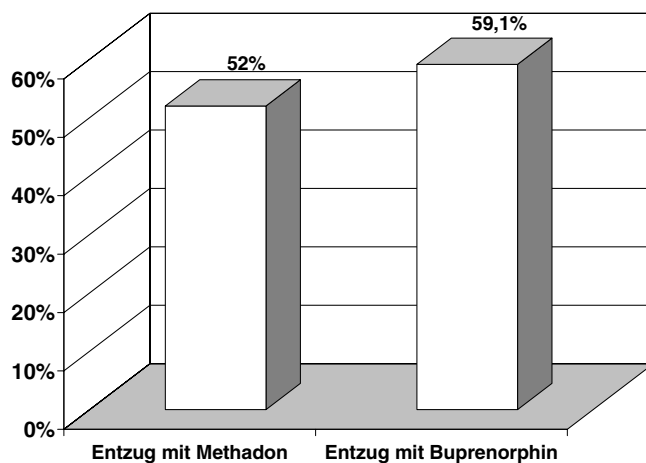


Abb. 5: Reguläre Entlassungen (Haltequote) im Klinikum Nord Hamburg in den Jahren 2000 bis 2004 nach Entzug bei Heroinabhängigen, die vorher mit Methadon substituiert waren.

ger eingesetzt. Die dabei gesammelten Erfahrungen zeigen deutlich, dass Buprenorphin ein sehr gut wirksames Medikament für den homologen Opiatentzug ist und sein Einsatz bei der Planung von medikamentösen Entzugsbehandlungen jeweils mit abgewogen werden sollte.

Viele unserer Patienten akzeptieren nicht nur Buprenorphin als Entzugsmedikament, sondern fordern es zum Teil auch bei Eintritt in die Behandlung ein, weil sie bei früheren Entgiftungen mit Buprenorphin positive Erfahrungen gemacht haben. Diese subjektiven Erfahrungen, die sich mit unseren Beobachtungen weitgehend decken und den Einsatz des im Vergleich zu Methadon deutlich teureren Buprenorphins als Entzugsmedikation im Einzelfall sehr häufig rechtfertigen können, sollen im Folgenden dargestellt werden:

5.1 Klarheit/Wachheit

Mit Buprenorphin entzogene Patienten sind von Beginn der Behandlung an deutlich klarer und wacher und können sich

mit sich und ihrer Umwelt besser auseinandersetzen als bei Entzügen mit Methadon. Dieser Zustand wird insbesondere von Patienten, die nach dem Entzug eine stationäre Langzeittherapie anstreben, als sehr positiv erlebt, weil sie sich besser mit der anstehenden Therapie auseinandersetzen können und den der Therapievorbereitung dienenden therapeutischen Gruppensitzungen besser folgen können. Diese Beobachtung wird durch Untersuchungen über die positive Wirkung von Buprenorphin auf die psychophysische Leistungsfähigkeit im Vergleich mit Methadon (Kagerer et al. 2002) und durch Vergleichsuntersuchung der beiden Substanzen im Rahmen einer Erhaltungstherapie Opiatabhängiger (Heel et al. 1979) sowie durch die Erfahrungen von Backmund et al. (2003) in der stationären Entzugsbehandlung bestätigt.

Das Gefühl von Klarheit und Wachheit können aber einige unserer Patienten nur sehr schlecht ertragen, sodass sie sogar die Umstellung der Medikation von Buprenorphin auf Methadon einfordern. Offenbar ist damit vor allem bei Patienten mit einer emotional instabilen Persönlichkeit zu rechnen, die einen abrupten Verlust der pharmakologischen Abschirmung von ihren Affekten bzw. äußeren Reizen nicht tolerieren können.

5.2 Antidepressive, anxiolytische und affektiv entspannende Wirkung

Grundsätzlich werden diese Effekte (Emrich et al. 1992, Paetzold et al. 2000), die sich aus der speziellen Wirkungsweise des Buprenorphins am Rezeptor ergeben, durch unsere Wahrnehmungen und die Erfahrungen unserer Patienten bestätigt. Der antidepressive Effekt wird insbesondere dann sichtbar, wenn Patienten auf Buprenorphin umgestellt werden, bei denen sich unter der Substitutionsbehandlung mit Methadon eine Depression entwickelt hat. Eine Vergleichbarkeit des Buprenorphins mit der Wirkung von Antidepressiva oder die Auffassung, dass es sich bei Buprenorphin um ein schnell wirkendes Antidepressivum handele, lässt sich so nach unseren Erfahrungen allerdings bisher nicht bestätigen (Bickel et al. 1988, Kosten et al. 1990). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass häufiger bei unseren Patienten zu Beginn der Entzugsbehandlung mit Buprenorphin dysphorische Zustände aufgetreten sind, begleitet von dem Gefühl der Unterdosierung, die bei einer entsprechenden Erhöhung der Dosierung rasch zum Verschwinden gebracht werden konnten.

5.3 Buprenorphin in der Schwangerschaft

Schwangere drogenabhängige Frauen werden bei uns nicht selten schon in der 28. bis 30. SSW aufgenommen und in Zusammenarbeit zunächst mit dem Kreißsaal und später mit der Neonatologie bis einige Wochen nach der Entbindung behandelt. Dabei hat sich Buprenorphin als ausgesprochen wirksam erwiesen und führt dazu, dass ein neonatales Entzugssyndrom bei den Neugeborenen zum Teil überhaupt nicht, ansonsten aber deutlich weniger ausgeprägt auftritt, sodass diese Neugeborenen nach der Geburt schneller zu ihren Müttern auf die darauf eingestellte Drogenentzugsstation gegeben werden können. Die Entzugssyndrome von Kindern methadonsubstituierter Mütter sind hingegen – relativ

unabhängig von der Methadondosis der Mutter – häufiger problematisch bis hin zu schweren generalisierten Krampfanfällen und deutlich protrahiert (Eder et al. 2001).

Die in Tierversuchen beschriebene teratogene und entwicklungsverzögernde Wirkung des Buprenorphins lässt sich auf den Menschen nicht übertragen. Die Geburtsgewichte neugeborener Kinder von buprenorphinsubstituierten Müttern liegen im normalen Rahmen. Dies bestätigen insbesondere Fischer et al. (2000) und Bitschnau et al. (2002). Die aus diesen Gründen eigentlich sinnvolle Einstellung schwangerer Drogenabhängiger auf Buprenorphin lässt sich aber nicht in jedem Falle durchführen. Zum einen ist im Einzelfall eine für die Umstellung erforderliche Reduzierung der Methadondosis für die Betroffenen nicht erträglich oder nicht zu verantworten, zum anderen ertragen auch viele schwangere Patientinnen das Gefühl der Klarheit und Wachheit nicht und lassen sich deswegen lieber weiter mit Methadon substituieren. Deshalb ist es unerlässlich, über diese Wirkung des Buprenorphins mit den Patientinnen vor einer Entscheidung ausführlich zu sprechen.

An dieser Stelle soll noch einmal die Bedeutung des subjektiven Faktors bei der Behandlung mit Buprenorphin hervorgehoben werden. Viele Patienten haben sich nach der Einführung des Buprenorphins von diesem neuen Medikament sehr viel versprochen und es unbedingt für sich eingefordert, oft auch mit dem Verweis darauf, dass andere Patienten auf der Station ja auch mit diesem Medikament behandelt würden. Die Einwirkungen des Gruppensettings spielten und spielen dann immer insofern eine große Rolle, als einzelne positive, aber auch negative Erfahrungen von Patienten über deren Austausch untereinander die Einstellung anderer Patienten über längere Zeit dominieren können und die Behandlungsentscheidung so von kaum beeinflussbaren irrationalen Vorstellungen beeinträchtigt wird.

Das auch nach unseren klinischen Erfahrungen zweifellos vorhandene eigenständige Suchtpotenzial von Buprenorphin ist aber offensichtlich deutlich weniger ausgeprägt als das von Methadon. Zumindest sind Berichte von Patienten, die Buprenorphin wegen seiner euphorisierenden Wirkung nasal konsumiert haben eher selten und betreffen in der Regel Patienten, die vorher in Haft waren. Dort haben sie Buprenorphin und nicht Heroin konsumiert, weil es in Routineurinkontrollen noch nicht nachweisbar ist. Die Erklärung für diesen, nach unserem Eindruck eher seltenen Einsatz als Suchtmittel könnte in den speziellen Wirkungen von Buprenorphin am Rezeptor liegen, der dazu führt, dass Buprenorphin bei zeitnahe oder gleichzeitigem Konsum von Heroin oder Methadon erhebliche Entzugssymptome auslösen kann.

5.4 Vorgehensweise

Bei Heroinkonsumenten, die vorher nicht substituiert waren, ist zunächst eine rasche Aufdosierung des Buprenorphins

zu empfehlen, um Entzugssymptome anfangs weitgehend zu verhindern. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Patienten ihre erste Buprenorphindosis erst bei beginnendem Entzug, also frühestens nach 4 bis 6 Stunden erhalten sollten, um zu verhindern, dass noch am Rezeptor wirksames Heroin aus der Rezeptorbindung verdrängt wird und dann schwer beeinflussbare Entzugssymptome auftreten.

Berücksichtigt werden muss ebenfalls, dass Buprenorphin nur bei sublingualer Gabe seine volle Wirkung entfalten kann. Die Patienten müssen deutlich darauf hingewiesen werden, das Medikament nicht zu schlucken, sondern unter der Zunge zergehen zu lassen.

Im Behandlungsverlauf (Tabelle 2) hat es sich als hilfreich erwiesen, die letzte 0,4 mg-Buprenorphindosis über 2 oder 3 Tage bis zum endgültigen Absetzen stehen zu lassen. Hervorzuheben ist insbesondere, dass nach unseren Erfahrungen zu Beginn der Entzugsbehandlung deutlich höher dosiert werden muss, als häufig in der Literatur beschrieben.

Methadonsubstituierte weisen bei Eintritt in die Behandlung in der Regel eine Dosierung von 100 mg Methadon oder mehr pro Tag auf. Die Umstellung auf Buprenorphin nehmen wir in der Regel entsprechend den Literaturempfehlungen (Lintzeris et al. 2001) erst nach einer Abdosierung des Methadons auf 30-40 mg pro Tag vor, die vorher in 10 mg-Schritten pro Tag durchgeführt wurde. In Einzelfällen ist auch nach unseren Erfahrungen eine Umstellung von hochdosierten (z.B. 90 mg pro Tag) Methadonpatienten auf Buprenorphin möglich (Giaccomuzzi und Riemer 2002).

Wie oben beschrieben, sollte auch bei der Umstellung von Methadon auf Buprenorphin zur Entzugsbehandlung ausreichend hoch dosiert werden. Wir geben in der Regel anfangs bis zu 16 mg Buprenorphin pro Tag, steigern diese Dosis aber nach klinischem Eindruck nicht selten auf 20 mg oder mehr (vgl. Tabelle 3). Dies entspricht auch den Erfahrungen aus anderen Drogenentzugseinrichtungen (Türbsch 2000).

Bei dieser Vorgehensweise haben sich in unserer Praxis nie irgendwelche Überdosierungsgefahren dargestellt, insbesondere ist auch bei Dosierungen von 32 mg pro Tag nie eine Atemdepression aufgetreten. Noch mehr als bei den Heroinpatienten ist bei den Methadonpatienten auf einen ausreichenden Abstand zwischen letzter Methadongabe und der ersten Buprenorphingabe zu achten, der 24 Stunden auf keinen Fall unterschreiten sollte. Auch hier sollte möglichst das Auftreten erster Entzugssymptome abgewartet werden.

Eher selten bis vereinzelt tolerieren Patienten die Entzugsbehandlung mit Buprenorphin nicht und wünschen eine erneute Umstellung auf Methadon. Diese Patienten beenden, wie auch Backmund et al. (2003) beschrieben haben, die Behandlung dann häufig auf eigenen Wunsch. Im Nachhinein muss

Tabelle 2: Entzugsschema bei Heroinkonsumenten

1. Tag	2 x 4 mg Buprenorphin fest angesetzt, bei Bedarf bis zu 3 x 2 mg zusätzlich
2. Tag	wie Tag 1
3. Tag bis Behandlungsende	alternierend in Schritten à 2 mg abdosieren bis zu einer Gesamtdosis von 4 mg Buprenorphin weiter in Schritten von 0,8 mg abdosieren bis zu einer Gesamtdosis von 1,2 mg, dann ausschleichen in 0,4 mg-Schritten.

Tabelle 3: Entzugsschema bei Methadonkonsumenten

1. Tag	2 x 8 mg Buprenorphin, bei Bedarf zusätzlich bis zu 4 x 2 mg Buprenorphin
2. Tag	2 x 8 mg, bei Beibehaltung der Bedarfsmedikation
3. Tag	möglicherweise Beibehaltung der Dosierung
ab dem 4. Tag	Herunterdosierung des Buprenorphins um 2 mg auf: 5 mg – 0 – 6 mg und Absetzen der Bedarfsmedikation
5. Tag	6 mg – 0 – 6 mg
6. Tag	2 x 4 mg
7. Tag	4 mg – 0 – 2 mg
8. Tag	2 x 2 mg
9. Tag	2 mg – 0 – 1,2 mg
10. Tag	weiter wie Schema bei Heroinkonsumenten, sodass frühestens am 14. Tag abgesetzt werden kann.

man hier wohl vermuten, dass die Motivation zum Entzug unabhängig von dem Entzugsmedikament noch nicht ausreichend gefestigt war. Die Rückumstellung von Buprenorphin auf Methadon ist dabei wesentlich unproblematischer, als der umgekehrte Weg. Die erste Methadondosis sollte frühestens 24 Stunden nach der letzten Buprenorphingabe gegeben werden, also auch eine *Wash-out*-Phase des Buprenorphins eingehalten werden. Die erste Methadondosis sollte im Bereich von 20 mg liegen, da aufgrund des beschriebenen Rezeptorbindungsprofils von Buprenorphin ansonsten die Gefahr einer Atemdepression gegeben ist. Die maximale Dosis sollte deshalb 40 mg Methadon nicht überschreiten (Lintzeris et al. 2001).

6 Schlussfolgerung

Buprenorphin ist ein sehr wirksames und gut handhabbares Medikament für die Entzugsbehandlung Opiatabhängiger, das sich durch höhere Sicherheit bezüglich lebensbedrohlicher Nebenwirkungen vom Methadon unterscheidet. Voraussetzung für einen erfolgreichen Einsatz von Buprenorphin ist die Kenntnis und Beachtung seiner speziellen Wirkungsweise an den Opiatrezeptoren und die Unterrichtung der Patienten über die sublinguale Applikationsform. In unserer klinischen Entzugspraxis hat sich für den Einsatz von Buprenorphin generell die gleiche Haltequote ergeben wie bei Methadon, bei langjährig Methadonsubstituierten wird die Haltequote in der Entzugsbehandlung sogar erkennbar verbessert, weil die Entzugssymptome unter Buprenorphin in den letzten Tagen der medikamentösen Behandlung geringer ausgeprägt sind.

Daraus ergibt sich eine spezielle Indikation für den Einsatz von Buprenorphin beim Entzug langjährig methadonsubstituierter Patienten. Eine weitere spezielle Indikation ergibt sich für drogenabhängige Patientinnen in der Schwangerschaft, da das neonatale Entzugssyndrom nach Substitution der Schwangeren mit Buprenorphin bei den Kindern deutlich weniger ausgeprägt ist oder gar nicht mehr auftritt.

Der Einsatz von Buprenorphin sollte allerdings in jedem Einzelfall genau abgewogen und mit den Patientinnen und Patienten besprochen werden, da der damit einhergehende Verlust des Reizschutzes insbesondere bei Vorliegen weiterer psychiatrischer Störungen die Compliance negativ beeinflussen kann.

7 Literatur

- ASCPT, American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (1992): Clinical Pharmacology and Therapeutics. Vol. 51, No. 2 P II-84. Orlando, Florida, March 18-20, 1992
- Backmund M, Bernhard W, Meyer K (2003): Buprenorphin – Erste Erfahrungen in der qualifizierten Entzugsbehandlung. Suchttherapie 4, 98-101
- Behrendt K, Brack J, Tretter F (2003): Opiatentzugsbehandlung. In Krausz M, Haasen C, Naber D (Hrsg.): Pharmakotherapie der Sucht. Karger, Basel
- Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE et al. (1988): Buprenorphine: dose-related blockade of opioid challenge effects in opioid dependent humans. J. Pharmacol Exp Ther 247, 47-53
- Bigelow GE (1991): Human drug abuse liability assessment: Opioid and analgetics. Br J addiction 86, 1615-1628
- Bitschnau M, Peternell A, Fischer G (2002): Buprenorphin: Eine Alternative zum Methadon in der Behandlung substanzabhängiger, schwangerer Frauen. Gyn – Praktische Gynäkologie (2), 131-136
- Bodgin JA, Zornberg GL, Lukas SE et al. (1994): Buprenorphine treatment of refractory Depression. Journal of Clinical Psychopharmacology 15, 49-57
- Boyd J, Randell T, Luurila H, Kuisma M (2003): Serious overdoses involving buprenorphine in Helsinki. Acta Anaesthesiol Scand 47(8), 1031-1033
- Brack J (2002): Der Einsatz von Buprenorphin in der Entzugsbehandlung. Suchttherapie 3, 205-210
- Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED (2002): Nasal administration of opioids for pain management in adults. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 46(7), 759-760
- Eder H, Rupp I, Peternell A, Fischer G (2001): Buprenorphin in der Schwangerschaft. Psychiatrische Praxis 28, 267-269
- Emrich HM, Vogt P, Herz A (1992): Possible antidepressive effects of opioids: action of Buprenorphine. Annals New York Academy of Sciences 398, 108-112
- Fischer G, Gombas W, Eder H et al. (1999): Vergleichsuntersuchung von Buprenorphin und Methadon im Rahmen der Erhaltungstherapie Opiatkranker. Nervenarzt 70, 795-802
- Fischer G, Johnson RE, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Weninger M, et al. (2000): Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. Addiction 95(2), 239-244
- Giacomuzzi S, Riemer Y (2002): Umstellung von hochdosiertem Methadon (Methadon Racemat®) auf Buprenorphin (Subutex®) im Rahmen ambulanter Opiatsubstitution. Suchttherapie 3, 223-225
- Gölz J (1998): Moderne Suchtmedizin. Thieme Verlag, Stuttgart
- Gross A, Soyka M (1999): Buprenorphin – ein neuer Ansatz in der Pharmakotherapie opiatabhängiger Patienten. Suchtmedizin 1(1), 5-14
- Heel RC, Brodgen RN, Speight TM et al. (1979): Buprenorphine:

- a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 17, 81-110
- Höhn M, Trüg E (1995): Die Bedeutung spezieller psychosomatischer Behandlungselemente. In: Behrendt K, Degkwitz P, Trüg E (Hrsg.): *Schnittstelle Drogenentzug*. Lambertus Verlag, Freiburg
- Jacobs EA (1999): Precipitated withdrawal in an opioid dependent out-patient receiving alternate day Buprenorphine dosing. *Letters for the editors. Addiction* 94(1), 140-141
- Janiri L, Manelli P, Persico AM et al. (1994): Opiate detoxification of Methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug and Alcohol Depend* 36(2), 139-145
- Johnson RE, Risher-Flowers DL, Alim TN et al. (1993): Blockade of intravenous hydromorphone (H) by methadone ((M) and buprenorphine (B). *Clin Pharmacol Ther* 53, 157
- Johnson RE, Strain EC, Amass L (2003): Buprenorphine: how to use it right. *Drug Alcohol Depend* May 21 Suppl 2, 59-77
- Kagerer S, Backmund M, Walcher S, Soyka M (2002): Substitution mit Buprenorphin und Fahrtauglichkeit - Ergebnisse einer experimentellen Untersuchung. *Suchtmedizin* 4(1), 17-24
- Kishioka S, Paronis CAI, Lewis JW et al. (2000): Buprenorphine and methocloxiannomox, agonist and antagonist effects on respiratory function in rhesus monkeys. *European Journal of Pharmacology* 391, 289-299.
- Kosten TR, Morgan C, Kosten TA (1990): Depressive Symptoms during Buprenorphin Treatment of Opioid Abusers. *Journal of Substance Abuse Treatment* 7, 51-54
- Ling W, Rawson RA (1994): Substitution pharmacotherapies for opioid addiction: From Methadon to LAAM and Buprenorphine. *J Psychoactive Drugs* 26(2), 119-128
- Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A et al. (2001): National Clinical Guidelines and Procedures for the use of Buprenorphine in the Treatment of Heroin Dependence. Commonwealth of Australia, Canberra
- Negus SS, Mello NK, Lukas SE, Mendelson JH (1995): Diurnal patterns of cocaine and heroin self-administration in rhesus monkeys responding under a schedule of multiple daily sessions. *Behav Pharmacol* 6(8), 763-775
- Paetzold W, Eronat V, Seifert J, Holze I, Emrich HM, Schneider U (2000): Detoxifikation polytoxikomaner Patienten mit Buprenorphin. *Nervenarzt* 71, 722-729
- Pallenbach E (2000): Buprenorphin in der Substitutionstherapie. *Deutsche Apotheker Zeitung* 140(42), 56-68
- Richert S, Strauss A, Arnim V, Vogel P, Zech A (1983): Medikamentenabhängigkeit von Buprenorphin. *Medizinische Wochenschrift* 125, 1195-1198
- Strain EC, Stoller K, Walsh SL, Bigelow GE (2000): Effects of buprenorphine versus buprenorphine/naloxone tablets in non-dependent opioid abusers. *Psychopharmacology* 148(4), 374-383
- Tracqui A, Kintz P, Ludes B (1998): Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on 20 fatalities. *J Anal Toxicol* 22(6), 430-434
- Türbsch L (2000): Stationärer Entzug von und mit Buprenorphin. Abstractband zum Symposium: Buprenorphin – die neue Alternative zur Methadonsubstitution. Potsdam
- Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML et al. (1994): Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 55, 569-580
- Walsh SL, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML (1995): Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J Pharmacol Exp Ther* 274(1), 361-372

Nachrichten

Lehrstuhl zur Erforschung von Alkoholfolgekrankheiten in Mannheim eingerichtet

Am Mannheimer Universitätsklinikum ist eine Stiftungsprofessur eingerichtet worden, die sich – als erste bundesweit – gezielt mit Alkohol-Folgekrankheiten befasst. Zusammen mit dem Lehrstuhl für Suchtforschung am Mannheimer Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) ergibt sich eine weithin einzigartige Konstellation auf diesem noch wenig erforschten Gebiet.

Durch die Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin am Mannheimer ZI verbindet die Stiftungsprofessur des Mannheimer Klinikums Grundlagenforschung mit Klinischer Forschung zum Alkoholkonsum und seinen Folgen. Gemeinsam möchte man in Mannheim die Erforschung molekularer Ursachen von alkoholbedingten Erkrankungen – etwa die von Leber oder Bauchspeicheldrüse – vorantreiben.

Die Professur ist bundesweit als Erste speziell auf Alkoholfolgekrankheiten ausgerichtet. Eingerichtet wurde sie für zehn Jahre von der Dietmar-Hopp-Stiftung, Walldorf; be-

rufen wurde Professor Steven Dooley. Er studierte Biologie an der Universität Kaiserslautern, promovierte mit Auszeichnung und beschäftigte sich von 1990 bis 1997 mit molekularer Krebsforschung. Im Jahr 1998 habilitierte er sich für die Fächer Molekularbiologie und Humangenetik. Danach widmete er sich der Erforschung molekularer Grundlagen pathobiochemischer Prozesse von Lebererkrankungen. Weiterhin interessieren den Wissenschaftler die Auswirkungen auf die Erbinformation und die daraus resultierenden Schädigungen von Körperorganen.

Unabhängig davon hat Professor Manfred Singer, Direktor der II. Medizinischen Klinik, wo auch die Stiftungsprofessur angesiedelt ist, eine weitere "Stiftung Biomedizinische Alkoholforschung" ins Leben gerufen. Sie fördert die Forschung auf dem Gebiet der Vorbeugung und Behandlung alkoholbedingter Erkrankungen (www.stiftung-alkoholforschung.de).

[Quelle: www.mannheim.de]