

Morphin in der Substitutionstherapie

Status der Erfahrungen in
Deutschland

Conflict of interest

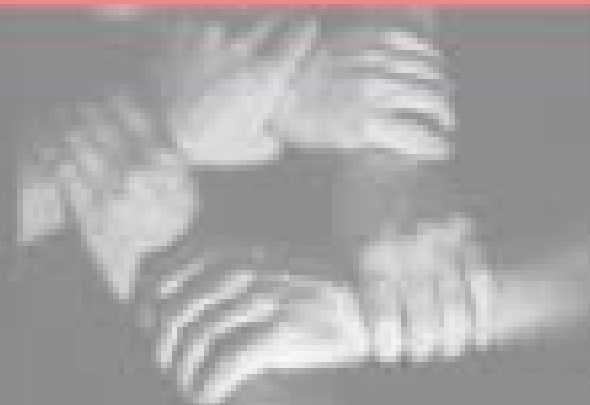
- **Adboardtätigkeit:**
 - -Indivior
 - -Mundipharma
- **Vortragstätigkeit:**
 - -Hexal
 - -Gilead
 - -Mundipharma

Disclaimer

- Dieser Vortrag wurde vom präsentierenden Redner angefertigt und spiegelt dessen Meinung wider.
- Diese muss nicht mit der Meinung von Mundipharma übereinstimmen.

Dr. Heinemann

Praxis für Innere Medizin
Sachtleben
Körner Hellweg 142
44143 Dortmund



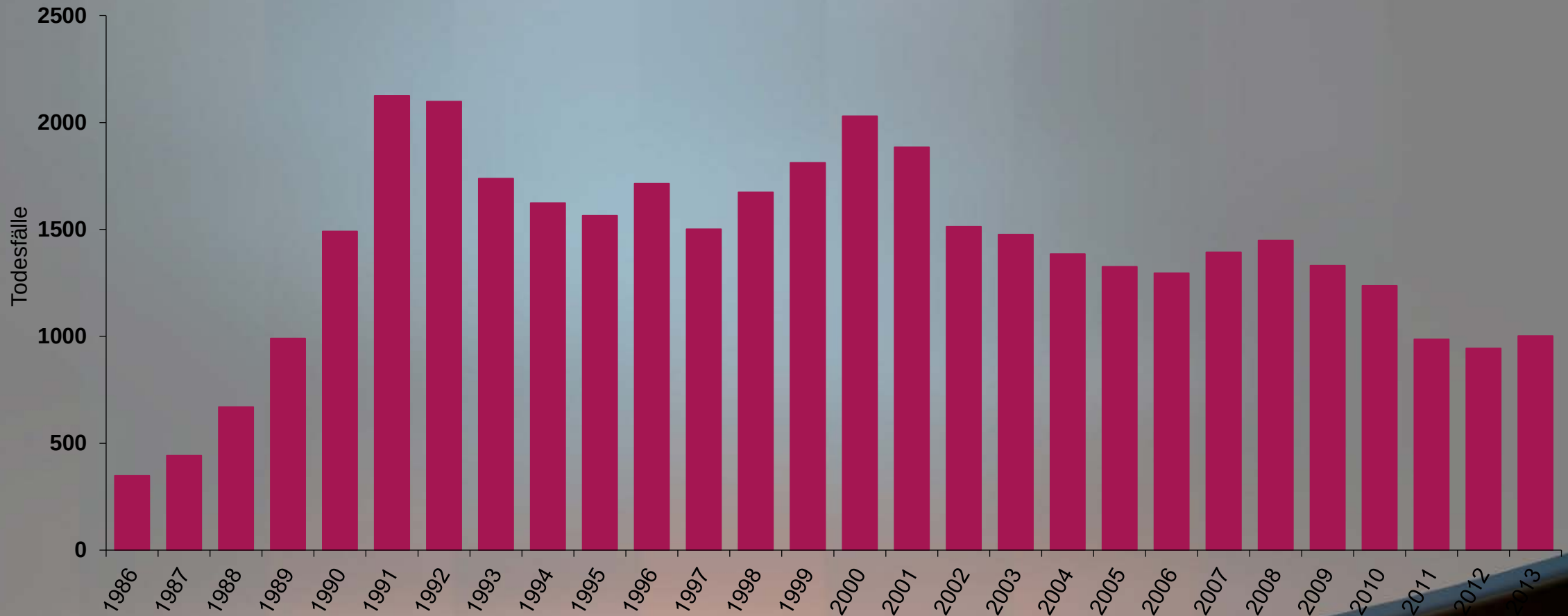
Aspekt der Medizinethik

- **Salus aegroti suprema lex!**

(Das Wohl des Patienten ist höchstes Gesetz)

3.2 Epidemiologie & Patientenidentifikation

Drogenbedingte Todesfälle in Deutschland – Verlauf¹



Erfolgskriterien für die Substitutionsbehandlung

- Eine größtmögliche Reichweite der Behandlung
- Eine möglichst lange Haltedauer der PatientInnen in Substitutionsbehandlung
- Eine größtmögliche Reduktion des nicht-medizinischen Begleitgebrauchs psychotroper Substanzen/Medikamente
- Eine größtmöglich individuelle Verbesserung der psychischen, somatischen und sozialen Situation der chronisch Erkrankten
- (Abstinenz?)

Wertigkeit des Einsatzes von unterschiedlichen Arzneimitteln in der Substitutionsbehandlung

- Je mehr wirksame Substitutionsmedikamente zur Verfügung stehen, umso besser können suchtkranke und oftmals erfolglos vorbehandelte Personen in das Behandlungssystem eingebunden werden.
- Je größer die Gruppe der unbehandelten Personen ist, desto schwerwiegender sind die unterschiedlichen Problemfelder (Schwarzmarkt, Beschaffungskriminalität, negative gesundheitliche und soziale Folgen)

Wahl des Arzneimittels in der Substitutionstherapie

- Gute Verträglichkeit
- Gute Wirksamkeit
- Hohe Akzeptanz seitens der PatientInnen
- Hohe Haltequote
- Berücksichtigung psychiatrischer und somatischer Komorbiditäten
- Berücksichtigung der Co-Medikation
- Berücksichtigung etwaiger pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen
- Berücksichtigung pharmakodynamischer Wirkverstärkungen
(z.B. Benzodiazepine=Gefahr der Atemdepression und Sedierung)

Informed Consent

- Der umfassend informierte, über Wirkung, Nebenwirkungen und Risiken aufgeklärte Patient muss der Wahl des Substitutionsmittels zustimmen.

Retardiertes Morphin in Europa-Zulassungen

- Österreich (1998)
- Slowenien (2005)
- Slowakei (2005)
- Bulgarien (2006)
- Luxemburg (2006)
- Schweiz (2013)
- Deutschland (2015)
- (Frankreich, Großbritannien)

Mental Symptoms and Drug Use in Maintenance Treatment with Slow-Release Oral Morphine Compared to Methadone: Results of a Randomized Crossover Study

Uwe Verthein^a Thilo Beck^b Christian Haasen^a Jens Reimer^a

^aCentre for Interdisciplinary Addiction Research of Hamburg University, Hamburg, Germany; ^bArud Zurich, Zurich, Switzerland

Key Words

Opioid maintenance treatment · Slow-release oral morphine · Methadone · Mental symptoms · Concomitant drug use · Treatment satisfaction

Abstract

Background: Opioid maintenance treatment is the option of choice to stabilize opioid-dependent patients. Whilst effec-

tically significant differences with regard to drug or alcohol use between groups. **Conclusions:** This study supports positive effects of slow-release oral morphine compared to methadone on patient-reported outcomes such as mental symptoms and treatment satisfaction with comparable effects on concomitant drug use. Slow-release oral morphine represents a meaningful alternative to methadone for treatment of opioid dependence.

SROM und Heroin Assisted Treatment I

- Post Trial Investigation
- 12 Teilnehmer der RIOTT Studie mit 2x tgl. DAM iv + Methadon oral
- Stabil mit DAM aber unzufrieden mit Methadon
- Partieller Agonist kommt nicht in Frage
- Umstellung auf DAM iv + SROM und Interview nach 10 Wochen

A.Bond, K.Reed, P.Beavan, J.Strang. Drug and Alcohol Review 2012, 31, 492-498

SROM und Heroin Assisted Treatment II

- Ergebnisse nach 10 Wochen:
- Ø DAM-Dosis reduzierte sich von 382,08 mg auf 314,75 mg 50% hatten eine 20%-ige DAM-Reduktion
- 1/3 wechselte direkt zu alleiniger oraler SROM-Substitution
- 2 Pat. wählten einen „iv-applikationsfreien“ Tag pro Woche

SROM und Heroin Assisted Treatment III

- **Well-being (8):** The majority reported that MXL (SROM) induced a pleasant feeling.
- *„It's very pleasant. It gives you a constant feeling of well-being.“*
- *„I'm quite pleased with it. I feel more content. I've never felt as good.“*
- *„The feeling it gives you is similar to heroin.“*

Real-Life-Daten (Österreich) I

- „Post Hoc“-Kohortenanalyse:
- -Haltequote als wichtigstes Erfolgskriterium der Behandlung
- -Untersuchungszeitraum: 01.01.2011-31.12.2012
- -Anwendung des Verfahrens „Überlebensanalyse“ nach Kaplan-Meier
- -Höchste Haltequote für Morphin in Retardform , gefolgt von Buprenorphin,
- Methadon und Buprenorphin/Naloxon
 - Haltequote nach 1 Jahr: Morphin in Retardform 79% vs Methadon 59%
 - Haltequote nach 800 Tagen: Morphin in Retardform 71% vs. Methadon 53%

-

•

Real-Life-Daten (Österreich) II

- Fazit:
- Hohe Deckungsraten und Haltequoten stellen international wesentliche Erfolgsparameter in der Substitutionsbehandlung dar.
- (Haltmayer Suchtmedizin 2009, 281 ff., Fischer/Kayer: Psychiatrie+Psychotherapie 2006, 39ff.)

SUB9001

Zusammenfassung der Ergebnisse – Wirksamkeit^{1,2,3}

Wirksamkeit

- Stabil kontrolliertes Craving
- Niedriger Beikonsum
- Stabile somatische und psychische Befindlichkeit
- Kein Hinweis auf Toleranzentwicklung
= konstante Tagesdosis über 25 Wochen
- Hohe Zufriedenheit mit Morphin retard, besonders nach der Umstellung von einer Methadon-Vorbehandlung
- Hohe Präferenz von Morphin retard
 - Alle Patienten (ITT Population): 66 %
 - Extensionsphase: 83 %

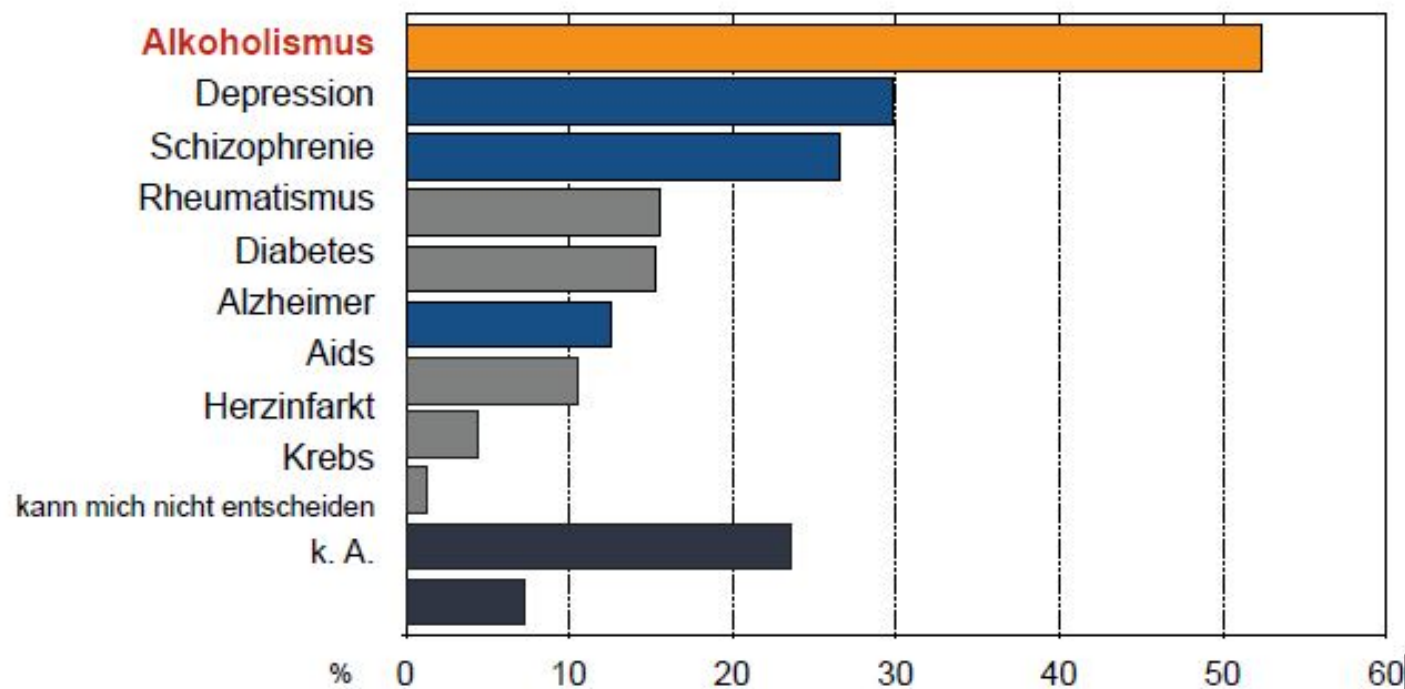
Kosten?!



Einschätzung des Einsparungspotenzials bei der Krankenversorgung

Frage: „Angenommen, es müsste bei der Versorgung von Patienten mit bestimmten Krankheiten gespart werden. Nennen Sie bitte die drei Krankheiten, bei denen man Ihrer Meinung nach am ehesten Geld einsparen könnte.“

Bevölkerungserhebung in Deutschland 2004 (n=1012) Rechteckiges Ausschneiden



**Arbeitsgemeinschaft
der Verbände
der Krankenkassen
in Westfalen-Lippe**

Arbeitsgemeinschaft der Verbände - 44114 Dortmund

Geschäftsstelle
Kopenhagener Straße 1
44269 Dortmund

Gesprächspartnerin
Ute Kirchhof

Telefon
0231 4193-10414

Telefax
0231 4194-8845

E-Mail
Ute.Kirchhof@nw.aok.de

Unser Zeichen
PH01.10.0.10/W

Datum
15.07.2016

Informationsschreiben gemäß § 73 Abs. 8 SGB V über die Verordnung von Substitol®

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Verordnung von Substitol® ist zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich.

Diese Voraussetzungen sind in der Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger in Verbindung mit der Richtlinie der Bundesärztekammer und des Wirtschaftlichkeitsgebots § 12 SGB V beschrieben.

Substitol® erfüllt i.d.R. diese Voraussetzung u. a. in Bezug auf die notwendigen Therapiekontrollen nicht. Eine Verordnung von Substitol® kann daher als unwirtschaftlich und un zweckmäßig gelten. Einzelheiten entnehmen Sie bitte dem beigefügten Informationsblatt.

Mit freundlichen Grüßen
für die Verbände der Krankenkassen

A. Heeke

Andreas Heeke

Anlage

Mitglieder:
AOK NordWest, Dortmund
BKK-Landesverband NORDWEST, Essen
IKK classic, Dresden

Knappschaft, Bochum
SVLFG als landwirtschaftliche Krankenkasse, Münster
Verband der Ersatzkassen e. V. (vdek), Dortmund



**Gemeinsame Information der gesetzlichen Krankenkassen und deren
Verbände zur Verordnung von Substitol® (Stand Juli 2016)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Substitol® ist ein in Deutschland zugelassenes Arzneimittel zur oralen Substitutionsbehandlung (Erhaltungstherapie) von Erwachsenen mit Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer und umfassender psychosozialer Maßnahmen. Der arzneilich wirksame Bestandteil des Fertigarzneimittels ist Morphinsulfat in retardierter Darreichungsform.

Die Erstattungsfähigkeit eines zugelassenen Arzneimittels im Rahmen der Substitutionsbehandlung, setzt die Einhaltung der „Richtlinie substituionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger“ des Gemeinsamen Bundesausschusses, die unter anderem regelmäßige Therapie- und Beigebrauchskontrollen vorschreibt, voraus.

Eine aktuelle Recherche zur Evidenz der Substitution mit Morphinsulfat in retardierter Darreichungsform kommt zum Ergebnis, dass eine Überlegenheit bzw. ein Zusatznutzen gegenüber anderen Substitutionsmitteln nicht belegt ist. Daten zur Langzeitwirkung liegen nicht vor. Im Hinblick auf die Substitutionsrichtlinie ist festzustellen, dass ein Beigebrauch mit Heroin unter „slow release oral morphin“ nur mit erheblicher Unsicherheit zu bestimmen ist. Der Beigebrauch stellt aber eine lebensgefährliche Bedrohung unter Substitution dar. Aus Sicht der Krankenkassen und deren Verbände ist eine Verordnung von Substitol® wegen erschwelter Therapiekontrolle und gleichzeitig hohem Missbrauchs- und Gefährdungspotentials im Regelfall nicht angezeigt. Im Vergleich zu einer Substitutionsbehandlung mit Methadon erhöhen sich zudem die Therapiekosten durch eine Behandlung mit Substitol® um das 3,5 bis 5,5-fache.

Vor diesem Hintergrund ist eine Verordnung von Substitol® i.d.R. unzweckmäßig, zumindest jedoch unwirtschaftlich. In diesem Informationsschreiben gemäß § 73 Abs. 8 SGB V finden Sie ausführliche Hinweise zur Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit, insbesondere

- zur Evidenzlage,
- zur Therapiekontrolle (Einnahme Substitut; Kontrolle Beigebrauch),
- zur sicheren Verordnung und Einnahme sowie
- zur wirtschaftlichen Verordnung

Hinweise zur Evidenzlage

Die Evidenzlage zur Wirksamkeit von Substital® in der Substitutionsbehandlung ist dürrtig. Zu dieser Aussage kommt eine Stellungnahme des Kompetenz-Centrum Psychiatrie und Psychotherapie der MDK-Gemeinschaft und des GKV-Spitzenverbandes vom März 2016. Im Rahmen einer Literatursuche ab dem Jahr 2000 wurden zwei systematische Reviews gefunden, welche die Wirksamkeit von Substital® und Methadon miteinander verglichen (Ferri et al., 2013, Jegu et al., 2011). Beide Reviews kamen zu dem Ergebnis, dass aufgrund der vorgefundenen Studienlage und mangelnden Studienqualität keine Bewertung des Stellenwertes von Substital® als alternative Substitutionsbehandlung für Opiatabhängigkeit möglich sei.

Bei der weiteren Suche nach randomisierten kontrollierten Studien ab dem Jahre 2013 konnte nur die open-label-Zulassungsstudie von Beck et al., (2014) gefunden werden, deren Datensatz in drei weiteren Veröffentlichungen verwendet wurde (Falcato et al., 2015; Haemmig et al., 2014; Verthein et al., 2014).

Ein wesentliches Ergebnis der Zulassungsstudie war, dass die Substitutionsbehandlung mit Substital® der Substitution mit Methadon hinsichtlich des outcome-Parameters „Anteil positiver Drogentests für Heroin“ nicht unterlegen war. In anderen Parametern, z.B. Haltequote, selbstberichteter Beikonsum, nachteilige Effekte, ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Substituten. Vergleichende Untersuchungen zu den anderen für die Substitutionsbehandlung zugelassenen Arzneimitteln liegen nicht vor.

Hinweise zur Therapiekontrolle

Gemäß den „Richtlinien zur substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger „ des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie der Bundesärztekammer sind Therapiekontrollen zur Kontrolle des Beigebrauchs und zur Einnahme des Substituts im Sinne der Patientensicherheit notwendig. Das Untersuchungsergebnis ist Grundlage wichtiger therapeutischer Entscheidungen, wie eine Take-Home-Verordnung oder Dosisanpassungen.

Kontrolle des Beigebrauchs

Trotz hoher Empfindlichkeit des speziellen Tests auf 6-MAM (6-Mono-Acetyl-Morphin) ist der Beigebrauch von Heroin nur mit erheblicher Unsicherheit zu erfassen. Während die Morphin-Stoffwechselprodukte M-6-G und M-3-G zwei bis drei Tage im Urin nachgewiesen werden können, ist 6-MAM nur wenige Stunden nachweisbar. Ein positiver Drogenschnelltest auf 6-MAM kann daher nur auf einen wenige Stunden zurückliegenden (akuten) Konsum von Heroin hinweisen. Gleiches gilt auch für die Bestimmung in Form massenspektrometrischer Verfahren. Die alternative Prüfung auf 6-Acetyl-Codein liefert allenfalls Hinweise auf Heroin, stellt jedoch keine verlässliche Methode dar, da es sich hierbei nicht um einen Metaboliten, sondern um eine Verunreinigung handelt, zudem ist auch hier das Nachweisfenster sehr kurz.

Der Drogenschnelltest auf Morphin/Opiate ist bei Patienten die Substital® erhalten, ebenfalls nicht aussagekräftig. Er zeigt ein positives Ergebnis durch die Einnahme des Substitutionsmittels.

Kontrolle der Einnahme des Substituts

Die Überprüfung der Einnahme des Substitutionsmittels ist mittels des Drogenschnelltest nicht mit der hierfür erforderlichen Sicherheit möglich, weil ein positives Testergebnis durch die Aufnahme anderer Arzneimittel oder mohnhaltiger Nahrungsmittel erzeugt werden kann.

Hinweise zur sicheren Verordnung und Einnahme von Substital®

Die gesamte Tagesdosis soll einmal täglich mit ausreichend Flüssigkeit möglichst zur gleichen Tageszeit im Ganzen unzerkaut eingenommen werden. Ein Zerkauen oder Zerkleinern muss zwingend unterbleiben, da diese missbräuchliche Anwendung zu einer sofortigen Freisetzung der gesamten Menge von Morphin führt und eine letale

Überdosierung zur Folge haben kann. Aus der Fachinformation ist ersichtlich, welche Gefahren bei missbräuchlicher Anwendung bestehen.

Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung

In der „Richtlinie zur substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger“ des Gemeinsamen Bundesausschusses ist geregelt, dass der Arzt **grundsätzlich das kostengünstigste Substitutionsmittel in der preisgünstigsten Darreichungsform** zu verwenden hat. Im Vergleich zu anderen Substitutionsmitteln ist Substital® deutlich teurer. Der nachfolgenden Preisübersicht können Sie die Therapiekosten für häufig eingesetzte Substitutionsmittel (Take Home-Vergabe) entnehmen:

Beispielhafte Preise verschiedener Substitutionsmittel; dosisäquivalent (Preise: Stand 05/2016):

Mittlere Dosis				
Substitut	DL-Methadon Lösungen*	Levomethadon Lösungen/Tabletten*	Buprenorphin generisch Tabletten*	Substital® Retard-Kapseln** Morphinsulfat 600mg***
	90mg = 9ml Methadon 1%	45mg = 9ml L-Polamidon 0,5%	12mg	
Kosten/Tag	2,74€	4,70€	7,08€	9,59€
Kosten/Quartal	246,60€	423,00€	637,20€	862,97€
Hohe Dosis				
Substitut	DL-Methadon Lösungen*	Levomethadon Lösungen/Tabletten*	Buprenorphin generisch Tabletten*	Substital® Retard-Kapseln** Morphinsulfat 1200mg***
	180mg = 18ml Methadon 1%	90mg = 18ml L-Polamidon 0,5%	24mg	
Kosten/Tag	3,46€	6,59€	13,96€	19,18€
Kosten/Quartal	311,40€	593,10€	1.256,40€	1.725,95€

Erklärungen:

*gem. Anlage 4-7 Hilfstaxe für Apotheken inkl. MWSt

** anteilige Berechnung aus dem Verkaufspreis der größten Packung (200mg) inkl. MWSt

*** =Äquivalenzdosis, Dosisverhältnis beträgt laut Fachinformation üblicherweise 1 : 6 bis 1 : 8 (Methadonhydrochlorid: Morphinsulfat). Dosisverhältnis von 1 : 8 sollte wegen möglicher Nebenwirkungen nicht überschritten werden. Anfangsdosis liegt bei ca. 200 mg, Erhaltungsdosis meist zwischen 500 – 800 mg Substital, wobei erhebliche Abweichungen nach oben oder unten möglich sind.

Quellen:

www.fachinfo.de/pdf/020580?view=FiH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0 (Substital®)

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24304412,

Beck, T., Haasen, C., Verthein, U., Walcher, S., Schuler, C., Backmund, M., & Reimer, J. (2014). Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction*, 109(4), 617-626.

Falcato, L., Beck, T., Reimer, J., & Verthein, U. (2015). Self-reported cravings for heroin and co-caine during maintenance treatment with slow-release oral morphine compared with methadone: a randomized, crossover clinical trial. *Journal of clinical psychopharmacology*, 35(2), 150-157.

Ferri, M., Minozzi, S., Bo, A., & Amato, L. (2013). Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 6.

Hämmig, R., Köhler, W., Bonorden-Kleij, K., Weber, B., Lebentrau, K., Berthel, T., & Verthein, U. (2014). Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *Journal of substance abuse treatment*, 47(4), 275-281.

Jegu, J., Gallini, A., Soler, P., Montastruc, J. L., & Lapeyre-Mestre, M. (2011). Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, 71(6), 832-843.

Verthein, U., Beck, T., Haasen, C., & Reimer, J. (2014). Mental Symptoms and Drug Use in Maintenance Treatment with Slow-Release Oral Morphine Compared to Methadone: Results of a Randomized Crossover Study. *European addiction research*, 21(2), 97-104.

Wertigkeit von Urinkontrollen (Drogenscreenings)

- Bedingung und Voraussetzung vor Beginn der Behandlung zum Nachweis einer Opioidabhängigkeit (Diagnostisches und forensisches Faktum)
- Regelmäßige Urinkontrollen (Drogenscreenings) von geringerer Wertigkeit als offene Thematisierung von Rückfällen und Begleitkonsum mit den PatientInnen
- Offenes Gesprächsklima versus Sanktionen
- „Harnuntersuchungen sind daher gut zu überlegen und auf den Einzelfall abgestimmt einzusetzen“.
- (ÖGABS: Konsensus-Statement „Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger“. Suchtmedizin 11(6) 281-297 (2009)

Missbrauch I

- Definition: Regelverletzung und deren Missbilligung
- Keine Unterscheidung zwischen Verletzung einer rechtlichen oder gesellschaftlichen Verhaltensnorm
- Suchtmedizinische „Eskalationsszenarien“:
- -Genuss-Missbrauch-Gewöhnung-Abhängigkeit
- ICD-10 Klassifikation der WHO: Begriff „Missbrauch“ durch Begriff „Schädlicher Gebrauch“ ersetzt
- Statistical Manual of Mental Disorders DSM 5:
- -“Substance use disorder“=Substanzgebrauchsstörungen

Missbrauch II

- Gegensatzpaar „Substance Use“ („Gebrauch“) und
- „Substance Abuse“ („Missbrauch“) weiterentwickelt zu
- „Substance Use“ („Substanzgebrauch“) und
- „Substance Abuse“ („Substanzgebrauchsstörung“)
- -3 Schweregrade (leicht-mittel-schwer)
- Differenzierte Begrifflichkeit

Missbrauch III

- „So kann die intravenöse Applikation eines Substitutionsmittels als Ausdruck eines selbstverletzenden Verhaltens im Rahmen einer Persönlichkeitsstörung verstanden werden und ist damit grundsätzlich anders zu betrachten als die Weitergabe eines Substitutionsmedikamentes mit der Absicht , einen finanziellen Vorteil zu lukrieren. Dennoch wird beides unter dem Begriff „Missbrauch“ subsummiert.
- Statt dem nebulösen, stigmatisierenden und wertenden Begriff „Missbrauch“ sollten besser die Begriffe
- „Gesetzlich verbotener Gebrauch“ und
- „Verschreibungswidriger Gebrauch“ bzw. „Nicht verschreibungskonformer Gebrauch“ Verwendung finden.
- (Haltmayer , Fachtagung Dortmund, 22.06.2016)

Problematik „Schwarzmarkt“ I

- Ziel kann es immer nur sein, die Diffusion der Arzneimittel in den Schwarzmarkt so gut als möglich zu verhindern, ohne gleichzeitig das Risiko einzugehen, Patienten aus der Behandlung zu verlieren.
- •Gesundheitspolitisch geht es darum zwei Ziele unter einen Hut zu bringen. Die Diffusion in den illegalen Markt so weit als möglich einzuschränken. Gleichzeitig darf aber durch die Reglementierungen nicht die Behandlung für die PatientInnen unattraktiv werden, sodass sie die Illegalität vorziehen.

Problematik „Schwarzmarkt“ II

2009	2010	2011	2012	2013	2014
0,10%	0,15%	0,14%	0,16%	0,09%	0,06%

Der Anteil an sichergestellten Substitutionsmedikamenten in Relation zur abgegebenen Menge im Rahmen der OST liegt im Promillebereich!!

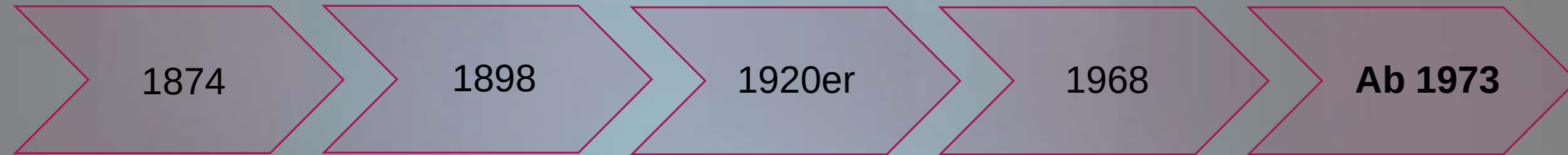
Wiener Zahlen aus der Substitutionsbehandlung

Eigene Berechnung aus BK-Statistik; 2014

... der med. Arbeit des Konzerns, Zusammenarbeit mit Ärzteschaften erfolgt in Einklang mit den internen und branchenspezifischen Kodizes."

1.2 Heroin

Historie



- Diacetylmorphin erstmals in England aus Morphin hergestellt¹
- Hustensaft von Bayer²
- Abhängigkeitspotenzial zugegeben¹
→ strikte Regulierung von Produktion und Vertrieb
- Bundesweit **1 Gramm** Heroin von der Polizei sichergestellt²
- Dramatische Entwicklung der Drogenszene in Deutschland
→ professionelle Dealer

Hustensaft von Bayer³

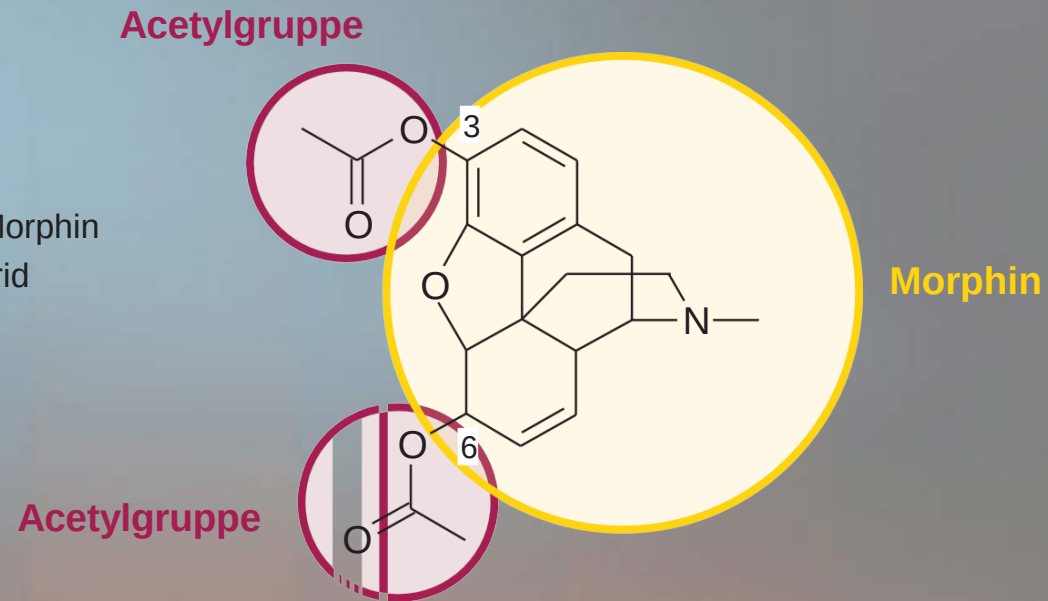


1. Krausz M. et al. 2003: Pharmakotherapie der Sucht. Basel: S. Karger AG; 2. Freye E. 2010: Der opiatabhängige Patient. In: Opioide in der Medizin. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 8. Auflage, 363-96; 3. Wikipedia: Pre-war Bayer heroin bottle, originally containing 5 grams of Heroin substance. (Aufgerufen am 08.08.2014, http://en.wikipedia.org/wiki/File:Bayer_Heroin_bottle.jpg)

Heroin – Pharmakologie

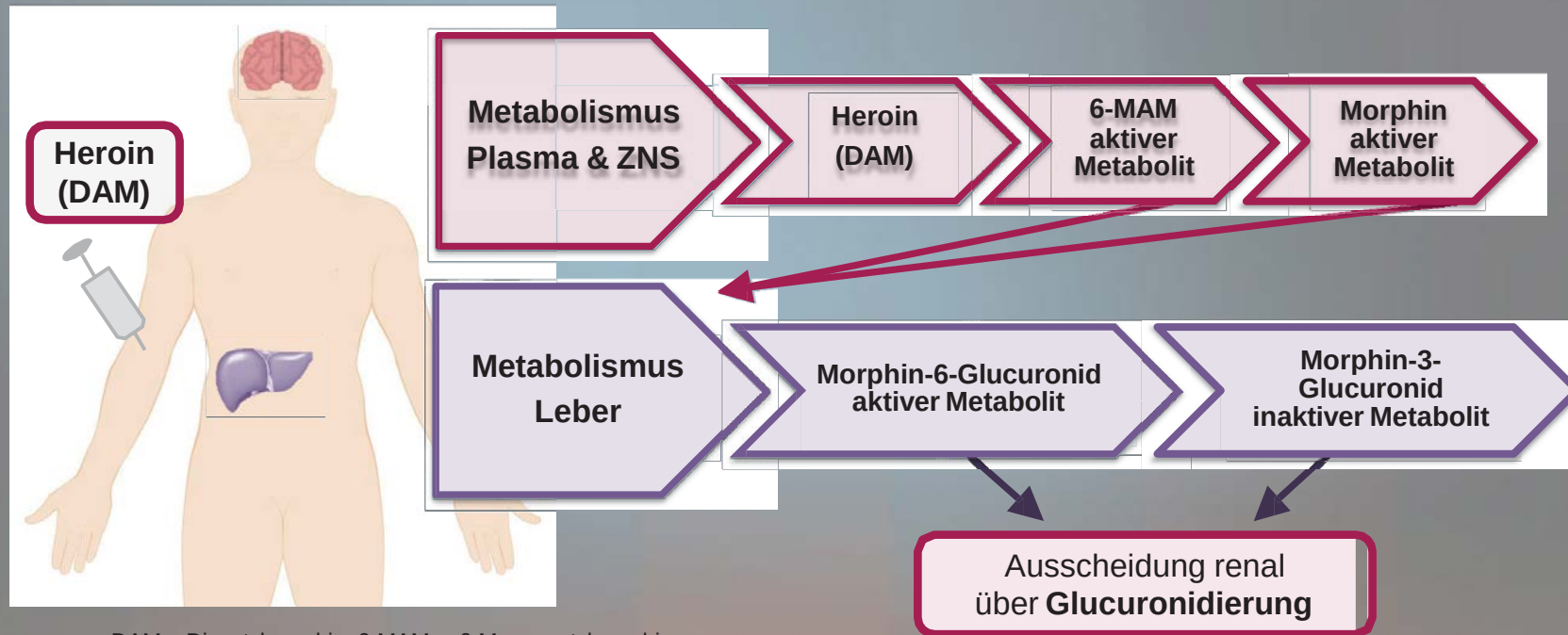
Struktur von Heroin¹

- Heroin
= 3,6-Diacetylmorphin
= Diamorphin
= DAM
- Synthetische Herstellung aus Morphin
- Diacetyliert mit Essigsäurechlorid



Heroin – Pharmakologie

Hauptmetabolisierungswege von Heroin^{1,2}

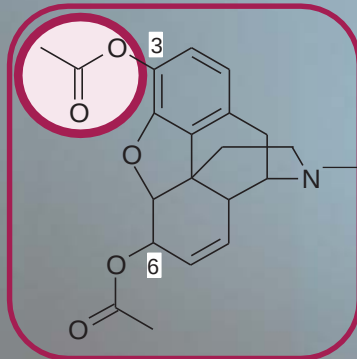


DAM = Diacetylmorphin; 6-MAM = 6-Monoacetylmorphin

Heroin – Pharmakologie

Hauptmetabolisierungsweg von Heroin, alle drei Substanzen gelangen ins ZNS^{1,2}

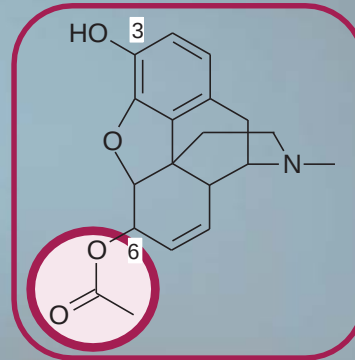
DAM (Heroin)
Pro-Drug, sehr lipophil, ZNS



HWZ ca. 3 min



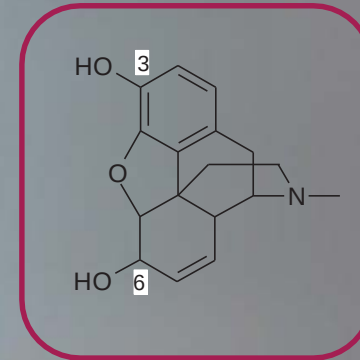
6-MAM
aktiver Metabolit, ZNS



HWZ ca. 20 min



Morphin
aktiver Metabolit, ZNS



HWZ ca. 3 - 5 h

Je lipophiler die Substanz, desto einfacher die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke

= Enzyme (Esterasen) in Blut und Leber spalten markierte Gruppen ab
HWZ = Halbwertszeit; DAM = Diacetylmorphin; 6-MAM = 6-Monoacetylmorphin

Substitutionstherapie mit retardiertem Morphin-Erfolgreiche Validierung des 6-AM Schnelltests zur Bestimmung von Heroinmissbrauch I

- 6-Acetylmorphin (6-AM) entsteht ausschließlich bei der Metabolisierung von Heroin (Diacetylmorphin), bevor es durch Abspaltung der zweiten Acetylgruppe weiter zu Morphin abgebaut wird. Der sichere Nachweis des Heroinmetaboliten 6-Acetylmorphin (6-AM) in Urinproben von Patienten in Substitutionstherapie gilt aus toxikologischer Sicht als Beleg für einen kürzlichen Heroinmissbrauch.
- 6-AM ist einerseits im Labor mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC/MS) oder Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) seit Jahren zuverlässig nachweisbar.

Substitutionstherapie mit retardiertem Morphin- Erfolgreiche Validierung des 6-AM Schnelltests zur Bestimmung von Heroinbeigebruch II

- Problematik des bisherigen Schnelltestverfahrens:
- Positiver Schnelltest auf Morphin als Abbauprodukt von Heroin galt als Beleg für einen Heroinbeigebruch.
- Folge: „Falsch-positive Ergebnisse“, da Morphin im Urin auch aus der Verstoffwechselung von Codein und Spuren in Speisemohn sowie bei der Substitutionstherapie mit retardiertem Morphin stammen kann.
- Konsequenz: Ein möglicher Heroinbeigebruch muss in diesen Situationen über den Nachweis des Heroinmetaboliten 6-AM überprüft werden können.

Substitutionstherapie mit retardiertem Morphin-Erfolgreiche Validierung des 6-AM Schnelltests zur Bestimmung von Heroinbeigebrauch III

- Der Urinschnelltest für 6-AM (Fa. LFM-Diagnostika oHG, Würzburg) erfüllt grundsätzlich die von AGSA und SAMSHA geforderten Nachweisgrenzen:
- -in allen Proben erkannte der Schnelltest analog zur Laboranalyse das korrekte Ergebnis. Auch in Gegenwart hoher Morphinkonzentrationen traten im Rahmen der Validierung keine falsch positiven Ergebnisse auf.
- -Die Sensitivität dieses Urinschnelltests für 6-AM übertrifft mit einer Nachweisgrenze von ca. 2 ng/ml die vom Hersteller angegebenen 10 ng/ml.
- Er liegt somit im Bereich der Bestimmungsgrenze moderner chromatographischer Verfahren.
- (LFM Diagnostika, 2016: Neuer Schnelltest zum Nachweis von 6-Monoacetylmorphin im Urin)

Urintauchtest

- **Methode** : immunochemischer Schnelltest
- **Ergebnis**: weist 6-MAM im Urin schnell, quantitativ und sensitiv mit einer Nachweisgrenze von 10 ng/ml nach
- **GOP: 32146**
- **Vergütung nach EBM: 3,05 Euro**

Der „Kleine Labortest“:

- **Methode:** in instrumentenbasierter Enzym-Immunoassay
- **Ergebnis:** weist 6-MAM qualitativ und sensitiv aus dem Urin nach.
- Untersuchung erfolgt auf Überweisung an das Labor.
- Vergütung für das Labor nach EBM: 9,50 Euro.

Die „große Laboranalytik“:

Methode: Flüssigkeitschromatographie mit Tandemmassenspektrometrie (LC-MS) oder Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS)

Ergebnis: weist 6-MAM hochsensitiv, qualitativ und quantitativ aus einer Urin-, Kapillarblut-, Speichel- oder Haarprobe nach.
Einziges forensisch verwertbares Verfahren.

Untersuchung erfolgt auf Überweisung an das Labor.

Vergütung für das Labor nach EBM: 51,90 Euro.

Ausschlussziffer GOP 32014=Budgetentlastend

SUB9001

Zusammenfassung der Ergebnisse – Wirksamkeit^{1,2,3}

Wirksamkeit

- Stabil kontrolliertes Craving
- Niedriger Beikonsum
- Stabile somatische und psychische Befindlichkeit
- Kein Hinweis auf Toleranzentwicklung
= konstante Tagesdosis über 25 Wochen
- Hohe Zufriedenheit mit Morphin retard, besonders nach der Umstellung von einer Methadon-Vorbehandlung
- Hohe Präferenz von Morphin retard
 - Alle Patienten (ITT Population): 66 %
 - Extensionsphase: 83 %

Craving I

- Teil eines Cluster von kognitiven, physiologischen Phänomenen und Verhaltensphänomenen, die sich als Folge von Substanzmissbrauch entwickeln können
- Aspekte des Cravings:
 - -emotionaler Drang
 - -Verlangen
 - -Zwanghaftigkeit
 - -Kontrollverlust
 - -antizepierte Linderung
 - -Zweifel über die Fähigkeit zu widerstehen

Craving II

- Dreiteiliger Suchtzirkel:
- -Exzess-Intoxikation
- -Entzug-negativer Affekt
- -beherrschende Gedanken-Vorwegnahmen

Substanzübersicht

Einstellung und Dosisfindung¹⁻⁸

	Morphin retard	Methadon	Levomethadon	Buprenorphin	Buprenorphin/ Naloxon
Initialdosis	Patient ohne Vortherapie: 1x 100-200 mg; ggf. 1x 200 mg als Zweitdosis nach ≥ 6 h. Bei Umstellung von Methadon Faktor 1 : (6-8) verwenden.	Patient ohne Vortherapie: 1x 20 mg; Bekannte Dosis: bis 40 mg morgens, ggf. Zweitdosis abends	Patient ohne Vortherapie: 1x 15 mg; Bekannte Dosis: 15-20 mg morgens, ggf. Zweitdosis abends	1x 0,8-4 mg	1-2 Tabletten 2/0,5 mg, ggf. Zweitdosis am ersten Tag
Auftitrierung	Nach Symptomatik	10-20 mg pro Tag, nach Symptomatik	5-10 mg pro Tag, nach Symptomatik	2-8 mg, nach Symptomatik	2-8 mg, nach Symptomatik
Erhaltungsdosis erreicht nach	Etwa 1 Woche	Ausbleiben der Entzugssymptomati k (individuell)	1-6 Tagen, Zusammenführung von Abend- zu Morgendosis		
Typische Tagesdosis (Erhaltungs- - therapie)*	500-800 mg	90-120 mg	50-60 mg	max. 24 mg	max. 24 mg

*mit erheblichen Abweichungen nach oben oder unten

Substanzübersicht

Umstellung auf Morphin retard nach Fachinformation^{1,2}

Von Methadon

- Klinisch erprobtes Umstellungsverhältnis (SUB9001) 1 : (6-8)
- Umstellung von einem Tag auf den anderen möglich
- Während der Umstellung ist ggf. eine schrittweise Dosisanpassung notwendig

Von Buprenorphin

- Keine Studiendaten zur Umstellung von Buprenorphin-haltigen Präparaten auf Substitol®
- Geeignete Dosis muss unter engmaschiger Kontrolle durch den behandelnden Arzt klinisch ermittelt werden

Substanzübersicht

Umstellung auf Morphin nach OGÄBS*-Konsensus

	Dosis	Methadon-Äquivalent	Umrechnungsfaktor
Straßenheroin¹	(1 g)	(40-80 mg)	-
Aufgrund der stark schwankenden Diacetylmorphin-Konzentration gibt es keine allgemeingültige Umstellungsdosis: Obige Angaben beruhen auf einer Schätzung.			
Morphin²	40-80 mg	10 mg	(6-8) : 1
Richtungsabhängigkeit: Umstellung von Morphin auf Methadon: etwas niedrigere Dosierungen möglich. Umstellung von Methadon auf Morphin: etwas höhere Dosierungen können erforderlich sein			
Buprenorphin¹	2 mg	10 mg	1 : (5-6)
Angaben für den Niedrigdosisbereich (60-80 mg Methadon); darüber ist oft keine befriedigende Umstellung möglich oder eine sehr hohe Dosis erforderlich, insbesondere bei Patienten mit langjährigem Opioidkonsum im Hochdosisbereich (Ceiling-Effekt).			

*Österreichische Gesellschaft für arzneimittelgestützte Behandlung von Suchtkranken

Substanzübersicht

Spezifische Nebenwirkungen der Substanzen¹⁻⁷

	Morphin retard	Methadon	Buprenorphin
Libido- und/oder Potenzverlust	Selten	Sehr häufig/häufig	Nein
(Starkes) Schwitzen	Deutlich reduziert	Ja (stark)	Ja
QT-Intervall ↑	Nein	Ja	Ja
Gewichtszunahme	Nein	Ja	-
Obstipation	Ja	Ja	Ja
Stimmungsschwankungen	Reduziert	Ja	-
Antriebslosigkeit, Müdigkeit, Schwächegefühl, Schwindel	Ja	Ja	Ja
Depressionen	Reduziert	Ja	-

Zusammenfassender Vergleich- Schlüsseleigenschaften von Substitol

- CYP-450-neutral. Geringeres Interaktionspotenzial mit anderen Arzneimitteln
- Stabile Dosis auch bei längerer Anwendung
- Einfache Umstellung von Methadon auf retardiertes Morphin: Verhältnis 1: (6-8)
- Deutlich reduziertes Schwitzen, weniger Depressionen und Stimmungsschwankungen als unter Methadon

Therapiekosten

Dr. C. Weigel

AOK-BERATUNGSAPOTHEKER


AOK-Beratungsapotheker Service Fachlinks wirtschaftlich? Rechtsquellen Aktuelles Kontakt

■ Entsprechend der **Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV)** sind zur Substitutionsbehandlung **u.a. Methadon, Levomethadon und Buprenorphin** zugelassen.

In den Richtlinien zur substitions-gestützten Behandlung Opiatabhängiger wird darauf hingewiesen, dass der Arzt zur Wahrung des Wirtschaftlichkeitsgebotes grundsätzlich das kostengünstigste Substitutionsmittel in der preisgünstigsten Darreichungsform zu verwenden hat. Nur in den von der BtMVV vorgesehenen anders nicht behandelbaren Ausnahmefällen kann von diesem Grundsatz abgewichen werden.

Zur Orientierung haben wir beispielhaft die Preise (incl. MwSt) der verschiedenen Substitutionsmittel dosisäquivalent gegenübergestellt.

hohe Dosis					
Substitut	DL-Methadon Lösungen *	L-Methadon L-Polamidon® *	Buprenorphin generisch take home*	Subutex®/ (Ausschluss aut idem) Suboxone® take home *	Substitol ® ** (Morphinsulat)
	180mg = 18ml Methadon 1%	90mg = 18ml L-Polamidon 0,5%	24mg	24mg	1200 mg (Äquivalenzdosis)
Kosten/Tag	3,46 €	6,59 €	13,96 €	16,81 €	19,74 €

- * gem. Anlage 4-7 der Hilfstaxe für Apotheken
 ** anteilige Berechnung aus dem Verkaufspreis der 20er bzw. 50er Packung.
 Da die Berechnung nicht eindeutig geregelt ist, können die Preise, insbesondere bei der take-home-Verordnung, noch höher liegen.

Preise: Stand April 2015

niedrige Dosis					
Substitut	DL-Methadon Lösungen *	L-Methadon L-Polamidon® *	Buprenorphin generisch take home*	Subutex®/ (Ausschluss aut idem) Suboxone® take home *	Substitol ® ** (Morphinsulat)
	30mg = 3ml Methadon 1%	15mg = 3ml L-Polamidon 0,5%	4mg	4mg	200 mg (Äquivalenzdosis)
Kosten/Tag	2,55 €	3,45 €	2,48 €	2,99 €	3,60 €
mittlere Dosis					
Substitut	DL-Methadon Lösungen *	L-Methadon L-Polamidon® *	Buprenorphin generisch take home*	Subutex®/ (Ausschluss aut idem) Suboxone® take home *	Substitol ® ** (Morphinsulat)
	90mg = 9ml Methadon 1%	45mg = 9ml L-Polamidon 0,5%	12mg	12mg	600 mg (Äquivalenzdosis)
Kosten/Tag	2,74 €	4,70 €	7,08 €	8,53 €	10,79 €

Therapiekosten

Festbetrag

Dr. C. Weigel

- „Nach § 35 Abs. 5 Satz 1 SGB V sind „Festbeträge [...] so festzusetzen, dass sie im allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten“. Da Substitol® zum Festbetrag verfügbar ist, kann das Produkt als wirtschaftliches Arzneimittel eingestuft werden.“

aus Mundipharma-Informationssfolder

Fallbeispiel



Patient Jürgen N.

- Biographische Daten:
- -59-jähriger Patient
- -Berufsmusiker (Rockgitarist)
- -seit 5 Jahren im Ambulant Betreuten Wohnen
- (BeWo)

Patient Jürgen N.

- **Suchtanamnese:**
- -Cannabis ab dem 12.Lebensjahr
- -Benzodiazepine und Alkohol
- ab dem 14. Lebensjahr
- -Heroin ab dem 15.Lebensjahr
- -Konsum weiterer Drogen wie LSD
- -seit 1991 in Substitution
- -Beikonsumproblematik incl.Alkohol
- -zahlreiche Entgiftungen und Langzeittherapien

Patient Jürgen N.

- Begleiterkrankungen:
- -Gemischte Angststörung
- -Benzodiazepinabhängigkeit
- -Lebercirrhose bei chronischer Hepatitis C und Alkoholabusus
- -Chronisches Schmerzsyndrom bei Wirbelkörperfrakturen und Osteoporose
- -Lungenemphysem
- Fazit: „Polytrauma“

Patient Jürgen N.

- **Behandlungsverlauf:**
 - -Reaktion auf nicht-riskanten, aber ständigen Beikonsum und psychische Instabilität unter
 - L-Polamidon
- **Umstellung auf Substitol:**
 - -sukzessive Aufsättigung auf 1500 mg Substitol täglich
- **Fazit des Patienten:**
 - -besser als Heroin
- **Verlauf:**
 - -kaum Beikonsum (Alkohol)
 - -Psychische Stabilisierung

Patient Michael P.

- **Biographische Daten:**
- -62-jähriger Patient
- -Heroinabhängigkeit seit 1975
- Clean-Phase 1980-1989
- -Codeinsubstitution 1995
- -Substitution mit Methadon/L-Polamidon seit 1999
- -Substitution in meiner Praxis seit 2001

Patient Michael P.

- Begleiterkrankungen:
- -Chronische Virushepatitis C Genotyp 3 a (Viruslast 4,8 Millionen IU/ml)
- -COPD Gold II
- -Postthrombotisches Syndrom
- -Ulcer cruris

Patient Michael P.

- **Behandlungsverlauf seit 2001:**
- -Substitution mit L-Polamidon (Dosis: 50-100 mg L-Polamidon täglich)
- -Heron-Craving und Heroin-Beigebrauch
- -Kein weiterer Beigebrauch psychotroper Substanzen
- -selten Alkohol

Patient Michael P.

- **Umstellung auf Substitol (04/2016):**
 - -aktuelle Dosis: 100 mg L-Polamidon täglich
 - -sukzessive Aufsättigung von Substitol auf 1200 mg täglich
 - -aktuelle Dosis: 800 mg Substitol täglich
- **Behandlungsverlauf:**
 - -kaum Beikonsum (2 positive UK's (Heroin) in 18 Monaten)
 - -hohe Zufriedenheit des Patienten
 - -Verbesserung der physischen Belastbarkeit und der Lebensqualität

Zusammenfassung I

- Morphin Retard ist sehr gut wirksam, nebenwirkungsarm und gut verträglich und weist eine hervorragende Haltequote auf.
- Es ist gelungen, die in-treatment-Rate in Österreich im Laufe der Jahre sukzessive auszubauen. Mittlerweile werden in Österreich etwa 60% der Opiatabhängigen mit der Substitutionstherapie erreicht.
- Dazu hat nicht zuletzt die Diversifizierung der einsetzbaren Arzneimittel in Österreich beigetragen, einschließlich des Morphins in Retardform.
- Der Wahl des passenden Arzneimittels obliegt in der Medizin immer dem/der Arzt/der Ärztin, nur er/sie kann beurteilen, mit welchem Arzneimittel beim individuellen Patienten das optimale Ergebnis erzielt werden kann.

Zusammenfassung II

- Es ist gelungen, mehr PatientInnen in die Behandlung und damit weg von der Kriminalität zu bringen, und das Ausmaß des illegalen Drogenmarktes und die damit verbundene Kriminalität erheblich zu senken.
- Davon profitieren die Suchtkranken und die Gesellschaft.
- Die überwiegende Teil der PatientInnen in Behandlung mit Morphin retard ist stabil, nur ein kleiner Teil tätigt damit einen nicht-bestimmungsgemäßen/potentiell fremdgefährdenden Umgang.

Fazit

- TEAM:
- Toll
- Ein
- Anderer
- Machts

-
-
-

(Prof. Dr.Hartmann,
Psychologe der Fußballnationalmannschaft)

