

## **Umstellung von DL-Methadon auf Buprenorphin Zweischrittverfahren unter Verwendung von DHC (Tandemsubstitution).**

In der täglichen Substitutionspraxis können sich Indikationen ergeben, die es erfordern, von der zu Beginn der Substitutionsbehandlung getroffenen Wahl des Substitutionsmittels abzuweichen und das Substitutionsmittel zu wechseln.

Die Umstellung von DL-Methadon auf Levomethadon oder umgekehrt gestaltet sich bei Beachtung der Äquivalenzdosen problemlos, da beide Substanzen reine Opiatagonisten mit hoher intrinsic activity sind.

Desgleichen ist die Umstellung von DHC auf DL-Methadon bzw. Levomethadon und umgekehrt möglich und unter Beachtung der Äquivalenzdosen gleichfalls problemlos, da auch diese Substitutionsmittel reine Opiatagonisten mit hoher intrinsic activity sind.

Das Substitutionsmittel Buprenorphin nimmt eine Sonderstellung unter den zugelassenen Substitutionsmitteln ein. Äquivalenzdosen für den Wechsel von Methadon zu Buprenorphin können nicht angegeben werden.

Buprenorphin ist im Gegensatz zu DHC, DL-Methadon oder Levomethadon ein gemischter Opioidagonist/antagonist mit geringer intrinsic activity. Zudem hat Buprenorphin eine um ein Vielfaches höhere Affinität zum Opiatrezeptor, als die vorgenannten Substitutionsmittel und auch Heroin haben. Buprenorphin würde für den Fall der Rezeptorbesetzung mit Heroin, DHC oder Methadon, diese Opiate/Opioiden umgehend von den Rezeptoren verdrängen. Die akute Folge wäre das klinische Vollbild eines

Opiatentzuges, das sich auch durch sofortige Gabe von Opiatagonisten mit hoher intrinsic activity bis zur abgeschlossenen Elimination von Buprenorphin nicht umkehren ließe.

Für den Fall, dass eine mit DL-Methadon oder Levomethadon begonnene Substitutionsbehandlung mit dem Substitutionsmittel Buprenorphin fortgesetzt werden soll, sind für die problemlose Umstellung von Methadon auf Buprenorphin folgende Punkte zu beachten:

- a) die Affinität des Substitutionsmittels zum Rezeptor (hohe/niedrige Affinität)
- b) die Wirkung am Rezeptor ( Agonist/Antagonist)
- c) die intrinsic activity
- d) die Halbwertszeit und die Diffusionsgeschwindigkeit bei der Ablösung vom Rezeptor
- e) die Rezeptordynamik
- f) die Rezeptorkinetik
- g) die Pharmakogenetik
- h) Wechselwirkungen von Begleitmedikation bzw. von Beikonsum
- i) Rückverteilungspotential aus dem Gewebe

Methadon (gleich ob DL-Methadon oder Levomethadon) hat:

- a) eine hohe Affinität zum Rezeptor
- b) ist ein reiner Agonist
- c) hat eine sehr hohe intrinsic activity
- d) hat eine große Halbwertszeit, die zwischen 12 und 36 Stunden je nach individueller Verstoffwechslungsgeschwindigkeit, dissoziiert langsam vom Rezeptor.
- e) ist bereits bei Besetzung weniger Opioidrezeptoren voll wirksam, es verbleibt eine große  $\mu_1$ -Rezeptorreserve, an die andere Vollagonisten andocken können. (Heroinbeikonsum) Mit Dosissteigerung lässt sich die bestehende Toleranz durchbrechen. (Cave Atemstillstand)

- f) wird über CYP3A4, CYP2B6 und weitere CYP450 Enzyme metabolisiert. Plasmakonzentrationen können durch Enzyminduktion bzw. Enzymhemmung bis zum 100fachen schwanken. (Kumulationsgefahr)
- g) steht in vielen Wechselwirkungen zu anderen Medikamenten und suchttypischem Beikonsum
- h) hat keine interindividuelle therapeutische Breite, muß individuell dosiert werden, wird oftmals nicht vertragen (Magen, Cor: QT Syndrom-torsade des points) , kann Störungen des Wasserhaushaltes und des Neuroendokrins, löst bei einigen Patienten Akne aus (Methadonakne), in sehr seltenen Fällen tritt eine primäre Methadonunverträglichkeit in Form einer Allergie auf

Buprenorphin hat

- a) eine sehr hohe Affinität zum Rezeptor
- b) ist ein gemischter Opiatagonist/antagonist
- c) hat eine geringe intrinsic activity
- d) hat eine hohe Halbwertszeit, die bis zu 36 Stunden betragen kann und dissoziiert sehr langsam vom Rezeptor
- e) besetzt als gemischter Agonist/Antagonist max. 50% der Opioidrezeptoren. Es verbleibt eine große  $\mu_1$  - Rezeptorreserve , an die Vollagonisten andocken können. Bei Dosissteigerung tritt keine Atemdepression auf (ceiling effect)
- f) hat eine große interindividuelle therapeutische Breite, wird über CYP3A4 metabolisiert, eine Kumulation infolge Enzymhemmung ist möglich, wegen des ceiling effectes ist jedoch keine Atemdepression zu erwarten. Bei Benzodiazepin Beikonsum ist jedoch Vorsicht geboten.

- g) steht in Wechselwirkungen zu anderen Medikamenten und suchttypischem Beikonsum
- h) Unverträglichkeiten sind nicht bekannt

Im Vergleich unterscheiden sich beide Substitutionsmittel im Folgenden:

- a) Buprenorphin: extrem höhere Affinität zum Rezeptor als Methadon
- b) Buprenorphin: gemischter Agonist/Antagonist – Methadon reiner Agonist
- c) Buprenorphin: sehr geringe intrinsic activity – Methadon sehr hohe intrinsic activity
- d) Buprenorphin: Halbwertszeit bis 72 Stunden – Methadon Halbwertszeit bis 36 Stunden – in beiden Fällen langsame Dissoziation vom Rezeptor
- e) Bei Dosissteigerung der Methadondosis kann eine bestehende Toleranz durchbrochen werden, bei Buprenorphin kann eine bestehende Toleranz infolge des ceiling effectes bei Dosissteigerung nicht durchbrochen werden.
- f) Buprenorphin: wegen großer „Passgenauigkeit“ der Substanz zum Opiatrezeptor steht im übrigen Organismus wenig „vagabundierende“ Substanz zur Verfügung, entsprechend gering sind die Wechselwirkungen im Sinne von Wirkungsverstärkung von Alkohol, Benzodiazepinen oder anderen sedierenden Substanzen sowie die Veränderung der Hormonachsen (Hypophyse/Hypothalamus/Gonaden) Methadon hingegen hat ausgeprägte Wechselwirkungen im Sinne von Wirkungsverstärkung von Alkohol, Benzodiazepinen und allen sedierenden Substanzen sowie eine erhebliche Potenz, neuroendokrine Achsen zu stören. Zu weiteren Wechselwirkungen: Wirkungsabschwächung –

Wirkungsverstärkung wird auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen. Dort insbesondere auf den Metabolismus des CYP 450.

- g) Buprenorphin: keine Unverträglichkeit bekannt – Methadon :Unverträglichkeiten vorhanden. QT Syndrom kann von beiden Substanzen induziert werden.

Beiden Substitutionsmitteln gemeinsam ist die hohe Halbwertszeit.

Im Falle einer Buprenorphingabe bei laufender Methadonsubstitution würden die mit Methadon besetzten Opiatrezeptoren wegen der höheren Affinität des Buprenorphins zum Rezeptor sofort durch Buprenorphin besetzt und das Methadon vom Rezeptor verdrängt werden mit der Folge eines akuten Opioidentzugssyndroms. Da jedoch Buprenorphin im Gegensatz zum Methadon nur über eine um den Faktor 1000 geringere intrinsic activity verfügt, würden sofort schwerste Entzugsbeschwerden einsetzen. Da uns keine Opioide mit agonistischer Wirkung und höherer Affinität zum Rezeptor als es das Buprenorphin hat zur Verfügung stehen, ist eine kausale Umkehr des Vorganges nicht möglich. Bis zum Abklingen einer so initiierten Entzugssymptomatik können bis zu 36 Stunden vergehen, in denen möglicherweise intensiv-medizinisches Monitoring erforderlich sein kann.

Aus diesem Grunde ist es unbedingt erforderlich bei einem notwendigen Wechsel vom Substitutionsmittel Methadon zu Buprenorphin, das vollständige Abklingen der intrinsic activity des Methadons vor Substitutionsbeginn mit Buprenorphin abzuwarten. Dazu wird vom Hersteller des Buprenorphins empfohlen, bei einer

erforderlichen Umstellung von DL-Methadon auf Buprenorphin eine mindestens 24 stündige Methadonpause einzulegen und sich zu vergewissern, dass als Hinweis auf ein vollständiges Abklingen der intrinsic activity des Methadons, der Patient deutliche Entzugsbeschwerden aufweist. Aus verständlichem Grund wird vom Hersteller empfohlen, nur Patienten mit einer Maximaldosis von 30 mg DL-Methadon bzw. 15 mg Levomethadon (=low dose Substitution) auf Buprenorphin umzustellen. Von der Umstellung höher dosierter Patienten oberhalb von 30 mg DL-Methadon bzw. 15 mg Levomethadon wird abgeraten (high dose Substitution). Damit wäre bei allen höher dosierten Methadonpatienten ein Wechsel zum Buprenorphin ausgeschlossen. Denn kein Patient mit Methadonsubstitution von z.B. 60, 80, oder gar 180 mg DL-Methadon/die oder höher, hält eine ausreichend lange Methadonpause durch, wie sie erforderlich wäre, um ohne Provokation von schweren Entzugsbeschwerden auf Buprenorphin umgestellt werden zu können.

Oftmals sind es aber gerade Patienten mit erheblich höherem Methadonbedarf, z.B. fast metabolizer mit ausgeprägten Nebenwirkungen des Methadons, bei denen eine Indikation zum Wechsel des Methadons hin zum Buprenorphin im Verlauf der Substitution erforderlich wird. Sei es, dass Patienten ambulant oder stationär entgiften wollen und von der Möglichkeit Gebrauch machen wollen, mit Buprenorphin in relativ kürzerer Zeit und mit weniger dramatischen Entzugsbeschwerden entgiften zu wollen, sei es, dass wegen einer Schwangerschaft während laufender Substitution ein

Wechsel zum Buprenorphin indiziert oder, dass wegen einer Aufnahme einer Arbeit an gefährlichen Arbeitsplätzen oder anderen Gründen die sedierende Wirkung des Methadons kontraindiziert ist.

Die Gefahr der Auslösung eines iatrogenen Opiatentzuges ist sowohl bei low dose Substitutionen mit bis zu 30 mg DL-Methadon als auch bei high dose Substitution von Methadontagesdosen über 60 mg/die gegeben.

Die Ersteinstellung eines manifest opiatabhängigen Patienten auf Buprenorphin, der Heroin konsumiert ist bekannt und nach Abwarten der einsetzenden Heroin-Entzugserscheinungen in bekannter Weise problemlos. Dabei spielt es praktisch keine Rolle, wie hoch der Tageskonsum des Heroins ist oder in welcher Weise das Heroin gebraucht wurde, da Heroin eine kurze Halbwertszeit mit rascher Dissoziation vom Rezeptor und schnellem Metabolismus hat und die Entzugsbeschwerden entsprechend rasch einsetzen.

Es würde sich demnach anbieten, einem Patienten zu raten, sozusagen als Zwischenschritt auf dem Weg zur Umstellung auf Buprenorphin statt Methadon zunächst Heroin als „Substitutionsmittel“ zu nehmen, damit nach abgeschlossener Elimination des Methadons aus seinem Gewebe eine Neueinstellung vom Heroin auf Buprenorphin erfolgen kann.

Für die Praxis ist dieser Weg nicht gangbar, denn Heroin ist nicht zur Substitution zugelassen.

Mit Dihydrocodein als zur Substitution in Ausnahmefällen nach BtmVV und BUB zugelassenem Substitutionsmittel steht uns jedoch ein für die Umstellung von Methadon auf Buprenorphin über einen Zwischenschritt sehr geeignetes Medikament zur

Verfügung. Denn DHC wird in der Leber mittels CYP2D6 zu Dihydromorphin verstoffwechselt, dem eigentlichen am Rezeptor wirkenden Opiat. DHC wirkt demnach nicht direkt, sondern sein Metabolit. Der Metabolit wird nur bei genetischer Ausstattung des Individuums mit CYP2D6 gebildet. CYP2D6 unterliegt einem pharmakogenetischen Polymorphismus. Individuen mit einfacher Enzymausstattung werden daher DHC langsamer metabolisieren, als Individuen mit mehrfacher CYP2D6 Ausstattung, Individuen ohne CYP2D6 gar nicht. Der Enzym polymorphismus von CYP2D6 ist ethnogenetisch verschieden ausgeprägt: Europäer haben zu ca. 93-97% eine entsprechende Enzymausstattung, iberische oder asiatische Individuen nur zu 85-90%. DHC bzw. der Metabolit Dihydromorphin wird nicht über CYP3A4 sondern über Glucuronidierung zu 3M und 6M glucuronidiert. Die vom DHC bekannte analgetische Wirkung wird durch die Metaboliten, insbesondere das Dihydromorphin und da 3M-Glucuronid vermittelt. Da innerhalb der Opioide am Atemzentrum Kreuztoleranz für Opioide besteht, kann DHC bei im steady state mit DL- oder Levomethadon substituierten keine Atemdepression bei Gabe äquivalenter Mengen DHC auslösen. Um eine Enzymausstattung mit CYP2D6 zu belegen, ist es in der Praxis es am einfachsten, den Patienten zu fragen, ob er in seiner Suchtanamnese jemals DHC mit „Erfolg“ konsumiert hat. Ist dies der Fall, kann von einer entsprechenden Ausstattung des Patienten mit CYP2D6 ausgegangen werden. DHC wird enteral fast vollständig resorbiert und rasch eliminiert. Das gebildete Dihydromorphin hat eine hohe intrinsic activity und eine

ähnlich dem Heroin kurze Halbwertszeit. Die Umstellung von Methadon auf DHC ist völlig problemlos, werden die entsprechenden Äquivalenzmengen beachtet. Die Wirkung am Rezeptor von 1 mg Dihydromorphin und 1 mg Levomethadon sind in etwa gleich. Da von der peroral gegebenen Menge DHC nur ca. 15 % zu Dihydromorphin verstoffwechselt werden, ist in etwa die siebenfache Menge DHC in mg wirkungsgleich der einfachen Menge Levomethadon.

Um Missverständnissen vorzubeugen: DHC soll nicht statt Methadon zur Substitution eingesetzt werden, sondern soll nur als risikomindernde Zwischenmedikation bei der Umstellung von Methadon auf Buprenorphin eingesetzt werden.

Die Umstellung von Methadon auf DHC kann ohne Wartezeit erfolgen: die errechnete DHC Menge (auf Levomethadon bezogen!!) wird peroral gegeben, die Methadongabe gleichzeitig beendet. Entzugsbeschwerden sind nicht zu erwarten An den folgenden Tagen wird die DHC Zufuhr beibehalten bzw. entsprechend dem Befund des Patienten erhöht. Dies wird innerhalb von ca 5 Tagen erforderliche sein, da während dieser Zeit die Rückverteilung des Methadons aus dem Gewebsspeicher des Patienten eine Dosisanpassung des DHC erforderlich macht. Nach längstens 10 Tagen kann die Umstellung auf Buprenorphin nach vorheriger DHC Karenz von 12 Stunden erfolgen. Messungen der Methadonmetaboliten im Urin bei fortgesetzter DHC Gabe haben gezeigt, dass je nach Fettverteilung des Methadons im Gewebe bis zu 8 Wochen EDDP im Urin nachzuweisen ist. Bei Risikopatienten ist es empfehlenswert, die DHC Gabe bis zur endgültigen Methadonelimination (kein EDDP mehr in der

Urinanalyse) fortzusetzen, ehe die Umstellung erfolgt.. Jetzt erfolgt die Umstellung von DHC auf Buprenorphin nach DHC Pause von ca. 12 Stunden bei deutlicher Entzückigkeit des Patienten. Nach Befragung des Patienten, ob außer DHC andere Opiate insbesondere Methadon zusätzlich eingenommen wurden und schriftlicher Verneinung und negativer UK auf Methadon, kann mit der Umstellung auf Buprenorphin begonnen werden. In jedem Fall ist das entscheidende Kriterium der negative Nachweis von Methadon in der UK und die klinische Entzugssymptomatik Grad I. (weite Pupillen/ Frösteln). Jedoch empfiehlt es sich anders als bei der Ersteinstellung von Heroin auf Buprenorphin zunächst eine Testdosis von 2 mg Buprenorphin sublingual zu geben und den Patienten nach 15 Minuten zu befragen, ob seine Entzugsbeschwerden eher zugenommen haben, gleich geblieben sind oder abgenommen haben, denn die Praxis hat gezeigt, dass die Angaben der Patienten oftmals nicht zutreffen und daher stets objektiviert werden müssen. Nehmen die Entzugsbeschwerden nicht zu, kann davon ausgegangen werden, dass keine Aktivität anderer Opiate an den Rezeptoren vorliegt und als nächste Gabe eine Dosis von mindestens 6 mg Buprenorphin, bei vorangegangener high dose Methadonsubstitution auch 8 mg Buprenorphin erfolgen. Die endgültige Einstellung auf Buprenorphin kann im Folgenden wie bei einer Ersteinstellung von Heroin auf Buprenorphin in den nächsten Tagen erfolgen.

Nach dieser Tandemmethode wurden in meiner Praxis bereits über 80 DL-Methadon und Levomethadon substituierte Patienten auf

Buprenorphin umgestellt. Darunter auch 2 Patientinnen, die während der Methadonsubstitution schwanger wurden und bei denen die Indikation zur Umstellung auf Buprenorphin gegeben war. Jede der Umstellung verlief ohne unerwünschte Entzugsbeschwerden.

Zusammenfassung:

Für die direkte Umstellung von (DL)-Methadon auf Buprenorphin in der ambulanten Substitutionspraxis ist kein risikoloses Verfahren bekannt. Hingegen ist Umstellung von (DL)-Methadon auf DHC problemlos möglich, da Äquivalenz in wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften beider Opioide besteht. Die Umstellung von DHC auf Buprenorphin gelingt gleichfalls komplikationslos bei Beachtung der Halbwertszeit des DHC. Diese beiden Tatsachen berücksichtigt und kombiniert in einem Zweischrittverfahren ermöglichen die risikolose ambulante Umstellung auch von Langzeit high dose substituierten Methadonpatienten und Schwangeren auf Buprenorphin.

Copyright  
Dr.med.Ingo Rempel FA für  
Allgemeinmedizin – Psychotherapie  
suchtmedizinische Grundversorgung  
Suchtschwerpunktpraxis -  
akademische Lehrpraxis  
der Christina Albertina Universität  
Kiel