

Toleranzentwicklung und ambulante Entgiftung nach Plan

eine Übersicht für die Mitglieder des DSÄ zusammengestellt von Dr.Ingo Rempel 2007, veröffentlicht 2009

Opioidrezeptoren sind überall im Organismus anzutreffen. Ihre größte Dichte findet sich im Hypothalamus und Hypophysenbereich, im limbischen System und im Rückenmark. Opioidrezeptoren finden sich jedoch nicht nur im Zentralnervensystem sondern auch in allen übrigen Organen, der Haut, den Hautanhangsgewebe, Darm, Lunge, Periost, Skelett- und Herzmuskelgewebe, Gefäßen, Urogenitalgewebe, etc.

Zu unterscheiden sind Opioidrezeptoren mit unterschiedlicher Antwort auf einen Reiz durch ein Opioid mit intrinsic activity. So vermitteln $\mu 1$ Rezeptoren (kommen präsynaptisch vor, vermitteln Analgesie, Euphorie, Bradycardie, Hypothermie, Myosis) u.A. Analgesie, $\mu 2$ Rezeptoren (kommen postsynaptisch vor, wirken hemmend über eine Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit für Kalium-Kanäle (Hyperpolarisation), $\mu 2$ -Agonismus vermindert Reaktion auf pCO_2 , bewirkt so Atemdepression, vermindert Propulsion im Magen Darm Trakt) bewirken u.A. Atemdepression, κ Rezeptoren Sedierung, Atemdepression und spinale Analgesie und ebenfalls Miosis, bei selektivem κ -Agonismus insbesondere Dysphorie; delta Rezeptoren (kommen präsynaptisch vor bewirken Atemdepression, Hypotonie, stressinduzierte Analgesie) u.A. Analgesie auf der Rückenmarksebene.

Zu unterscheiden sind Opioide mit unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften, die selektiv an einzelnen oder mehreren Rezeptorarten agonistische oder antagonistische Wirkung entfalten.

Die mit Opioidrezeptoren ausgestatteten Zellen beziehen die für ihre Leistung(z.B. der Reizerzeugung oder der Reizleitung) benötigte Energie aus cyclischem Adenosinmonophosphat, das aus intrazellulär vorhandenem Adenosintriphosphat mit Hilfe einer Adenylcyclase gewonnen wird. Die durch enzymatischen Abbau des cyclischen Adenosinmonophosphat freigesetzte Energie wird von den intrazellulären NMDA Rezeptoren zur Öffnung bzw. Veränderung von Ionenkanälen für den Kaliumstrom und damit für die Steuerung der Erregungsleitung benötigt. Opioide mit intrinsic activity hemmen indirekt über Stimulation von Opioidrezeptoren die Synthese von cyclischem Adenosinmonophosphat (c-Amp) und verringern so die Energiebereitstellung in der Zelle und damit die Zelleistung, da dem NMDA Rezeptor die für seine Funktion benötigte Energie fehlt.

merke: Opioide mit intrinsic activity können nur „hemmen“, je nachdem ob die Hemmung prä- oder postsynaptisch erfolgt, resultieren völlig unterschiedliche klinische Ergebnisse.

Opioide selbst können nicht in die Zelle eintreten sondern geben ihre Information an Opioidrezeptoren auf der Zellaußenwand den Transmembranrezeptoren ab, deren Eiweißstrukturen teils außerhalb teils innerhalb der Zellen ausgebildet sind. Die Information wird dann an ein auf der inneren Seite der Zellwand wartendes G-Protein übertragen. Das intrazelluläre G-Protein wird nach Reizübermittlung mittels einer Proteinkinase vielfach vermehrt und hemmt seinerseits die für den Zellstoffwechsel benötigte Adenylcyclase, so dass weniger oder kein cyclisches Adenosinmonophosphat produziert wird mit der Folge, dass die Zelleistung sinkt und damit z.B. die Reizweiterleitung eines Neurons verändert wird. Andere Enzyme beenden den Vorgang. Diese Reaktionskette läuft in wenigen Millisekunden ab. Anschließend ist das System wieder reaktionsbereit. Ein solches reaktionsbereites Opioidrezeptorsystem wird als „ruhender Opioidrezeptor“ bezeichnet. Werden die ruhenden

Opioidrezeptoren unphysiologisch durch exogen zugeführte Opioide wiederkehrend stimuliert, können sie ihren Funktionszustand im Rahmen von Adaptationsvorgängen ändern und wandeln sich zum Teil in aktivierte Opioidrezeptoren um, die nach Ende der Signaltransduktion nicht mehr in den ruhenden Zustand zurückkehren und ohne Opioidreiz spontan aktiv bleiben. Diese Spontanaktivität der aktivierten Opioidrezeptoren ohne fortbestehenden extrazellulären Opioidreiz imponiert in ihrer Gesamtheit als Entzugssyndrom.

Signaltransduktionen dieser Art nennt man G-Protein gekoppelte second messenger Systeme. Sie ermöglichen wenigen, außerhalb der Zelle andockenden Opioidmolekülen als first messenger infolge der Potenzierung des Signals durch das innerhalb der Zelle vorhandene G-Protein als second messenger eine enorme Wirkung bei geringster Substratmenge. Komplexe Systeme dieser Art verfügen über eine große individuelle Schwankungsbreite und über eine große Adaptationsbreite. Durch adaptative Vermehrung der Adenylcyclase kann z.B. ein Millionenfaches an c-Amp gebildet werden, sodaß die hemmenden Einflüsse der opioidstimulierten G-Proteine komplett aufgehoben werden.

Körpereigene Opioide werden nur in kleinsten Mengen produziert. Sie sind extrem kurzlebig, da sie einem raschen Metabolismus unterliegen. Dennoch können sie über den beschriebenen Mechanismus in geringsten Mengen systembestimmend wirken.

Wegen ihrer Instabilität sind keine toleranzbildenden Adaptationsvorgänge auf körpereigene Opioide erforderlich. Körpereigene Opioide stehen jedoch in kybernetischer Beziehung zum dopaminergen Belohnungssystem und verstärken die für das jeweilige Individuum positiven Lebensvorgänge. In der Erwartung eines Glücksgefühls konsumierte Opioide binden sich in diesen Regelkreis ein. Dadurch wird über das Belohnungssystem die Sehnsucht nach Wiederholung des Konsums induziert. Auch nach erfolgreicher Entgiftung von Opioiden mit vollständiger Rückbildung der Toleranz wird diese Sehnsucht intermittierend auftreten. Die Erinnerung des dopaminergen Belohnungssystems bleibt lebenslang erhalten.

Entsprechend der hohen Dichte der Opioidrezeptoren im Hypothalamus /Hypophysenbereich, wirken Opioide auf die zentrale Adrenalinsteuerung, die Generierung aller trophischen Hormone, im limbischen System auf die Affektverarbeitung und das Schmerzerleben, die Vigilanz, den Schlaf-Wach-Rhythmus, im Hypophysenvorderlappen beeinflussen sie die Produktion von Prolactin bzw. antidiuretischem Hormon, im Rückenmark und den afferenten Fasern der Nozizeption die Schmerz- und Reflexleitung etc.

Die Wirkung der körpereigenen Opioide ist ultrakurz.

Die vom Organismus angestrebte Homöostase, die Rückkehr in die ruhende, stimulationsbereite Ausgangslage der Systeme wird nach Einwirkung körpereigener Opioide jeweils rasch wiederhergestellt.

Werden ruhende Rezeptoren jedoch unregelmäßig wiederkehrend durch exogene Opioide mit intrinsic activity angeregt und infolgedessen die Zellleistung rezidivierend eingeschränkt, greift die Autoregulationsfähigkeit des Rezeptorsystems und die Zelle passt ihren Funktionszustand durch Aktivierung ihrer Systeme an, um eine erneute Homöostase unter den veränderten Bedingungen zu erreichen.

Das second messenger System ändert seinen Funktionszustand vom ruhenden in einen aktivierten Rezeptorzustand.

Für diesen Adaptationsvorgang stehen dem System mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Entweder verringert das System auf der Rezeptorebene 1) seine Ansprechbarkeit auf Opioide durch Herabsetzung der Sensibilität der Rezeptoren (Desensitivierung) oder 2) durch Reduktion der Zahl der Transmembranrezeptoren (down regulation) oder 3) durch reversible „Internalisierung“ eines Teils der Transmembranrezeptoren

ins Zellinnere, so dass die Transmembranschläuche nicht mehr von Opioiden erreicht werden können, da diese nicht ins Zellinnere gelangen oder 4) die bis dato verfügbare Adenylcyclase-menge wird vermehrt mit der Folge einer Produktionssteigerung des c-Amp mit Wiederherstellung der alten Leistungsfähigkeit der Zelle trotz fortbestehenden Opioid-einflusses oder einer Kombination aller Vorgänge.

Klinisch äußert sich dieser Anpassungsvorgang in einem scheinbaren Leistungsverlust des verabfolgten Opioids mit der Notwendigkeit der Erhöhung der Substratzufuhr, um das gewünschte Ergebnis zu erhalten (z.B. die angestrebte Analgesie oder Euphorie) einerseits und andererseits mit einer scheinbar „besseren“ Verträglichkeit des zugeführten Substrates, da unerwünschte Wirkungen wie Atemdepression oder Erbrechen nicht mehr auftreten.

Die Summe dieser klinisch sichtbaren Adaptationsvorgänge wird unter dem Begriff Toleranzentwicklung zusammengefasst. Diese Anpassungsvorgänge, diese Änderungen des Funktionszustandes vom ruhenden zum aktivierten Rezeptorsystem sind Wachstumsprozesse und benötigen Zeit. Das Ergebnis ist die Opioidtoleranz.

Diese Wachstumsprozesse lassen sich mathematisch als e-Funktion mit Einbeziehung von Variablen beschreiben und sind im Rahmen eines großen Zeitfensters reversibel. Es gibt Hinweise, dass nach entsprechender Dauer der Toleranz bei einigen Individuen keine restitutio ad integrum durch Entgiftung mehr erreicht werden kann. Auch ihre Rückbildung lässt sich als umgekehrte e-Funktion wiederum mit Berücksichtigung von Variablen, sozusagen als negativer Wachstumsprozess in einer Entgiftungsdosis-Zeit-Beziehung mathematisch darstellen. In einer Darstellung der Funktion des Entgiftungsverlaufs als Entgiftungsdosisangabe in mg des jeweils verwendeten Substitutionsmittels auf der Ordinate (y-Achse) und der Entgiftungszeitdauer dargestellt auf der Abszisse in Tagen (x-Achse: no substitut necessary-line) nähert sich die Dosis-Zeit-Kurve im Entgiftungsverlauf asymptotisch der Nulllinie der Abszisse (Null = kein Substitut mehr nötig, da die Physiologie des Körpers wiederhergestellt ist und kein Bedarf an Substitutionsmittel bzw. exogen zugeführten Opioiden mehr besteht), wenn die Toleranz reversibel ist. Gleichzeitig mit Erreichen der no substitut necessary line ist auch die Toleranz komplett zurückentwickelt. Somit ist die no substitut necessary line zugleich die no toleranz

available line. Zeigt die Entgiftungspraxis im Verlauf, dass eine solche asymptotische Annäherung an die no substitut necessary line der Abszisse vom Patienten nicht erreicht werden kann, sondern lediglich eine asymptotische Annäherung an eine um die Opioidmenge plus y zur Abszisse verlaufende Parallele möglich ist, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine irreparable Toleranz vor. Klinisch imponiert das Vollbild dieser Störung in heftigen, nicht therapierbaren Entzugsbeschwerden nach Unterschreiten der Null plus y Grenze. In abgeschwächter Form ist eine nachhaltige, SSRI resistente hedonistische Störung nach Unterschreiten der y plus Grenze festzustellen. In diesen Fällen kann ein Folgebehandlungsversuch über bis zu 2 Monate mit einer täglichen Mikrodosis eines Substitutionsmittels (z.B. 0,1 mg Buprenorphin/die) mit geringer intrinsic activity dem Körper helfen zu rekonvaleszieren. Derartige Entgiftungsverläufe kommen in unter 1% vor. Entsprechende Grafiken können als Grundlage für ambulante Entgiftungen nach Plan vorbereitet und als Arbeitsgrundlage für eine ambulante Entgiftung nach Plan verwendet werden.

Sobald sich Toleranz entwickelt hat ist der Patient ohne Opioidzufuhr klinisch auffällig und ausschließlich unter Opioidzufuhr klinisch unauffällig. Bei einem ausgewogenen Gleichgewicht zwischen „hemmenden“ Opioidgaben und Leistungssteigerung der aktivierten Opioidrezeptoren imponieren die Patienten klinisch unauffällig. Die Physiologie der Opioidnaiven ist jedoch nicht mehr gegeben.

Den körperlichen und psychischen Sensationen bei Opioidentzug nach Erreichen des Vollbildes dieser Änderung des Funktionszustandes aller Opioidrezeptoren kann sich der Patient nicht ohne profunde ärztliche Hilfe aus eigener Kraft entziehen. Die Sensationen eines kalten Entzuges sind objektiv nur in den seltensten Fällen vital gefährdend, werden aber als vom betroffenen als lebensbedrohlich und vernichtend erlebt.

Die Opioidtoleranz entwickelt sich in allen Zellen mit Opioidrezeptoren simultan aber in zunächst unterschiedlicher Ausprägung.

Die Toleranz prägt sich in folgender Reihenfolge aus:

Schmerzleitung > Atemzentrum > Vigilanz > zentrale Adrenalinsteuerung > Affektverarbeitung > weitere Systeme wie z.B. Haut, Schweißdrüsen, Periost >

Muskulatur. Eben in allen Regionen, in denen Opioidrezeptoren nachweisbar sind, sodaß letztendlich der gesamte Organismus von der Opioidtoleranz erfasst ist, da in allen Geweben, wenn auch in unterschiedlicher Dichte, Opioidrezeptoren nachzuweisen sind.

Entsprechend den erfassten Geweben bietet sich eine Gradeinteilung nach dem jeweils erreichten Toleranzniveau an.

niedriges Toleranzniveau

Schmerzempfindung, Atemzentrum und Vegetativum tolerant, geringer Opioidbedarf (bis 1 Gramm Heroin nasal/die), um Homöostase zu erhalten (entzugsbeschwerdefrei zu bleiben)

mittleres Toleranzniveau

Schmerzempfindung, Atemzentrum, Vegetativum und limbisches System tolerant, mittlerer Opioidbedarf (bis 3 Gramm Heroin nasal/die), um Homöostase zu erhalten

hohes Toleranzniveau

Schmerzempfindung, Atemzentrum, Vegetativum, Vigilanz, Schlafsteuerung, zentrale Adrenalinsteuerung, limbisches System, Periost, Muskulatur, Haut tolerant, hoher Opioidbedarf (mehr als 3 Gramm Heroin nasal, vom Blech geraucht oder iv./die), um Homöostase zu erhalten (Junkie-Jargon: etwa sechs Stunden nach der letzten Heroineinnahme kommt der „Affe“, gemeint ist das Vollbild des Opioidentzuges, der ganze rper wird erfasst)

Die anamnestischen Angaben der Patienten zur Frage nach ihren Entzugsbeschwerden nach Absetzen des Heroins reichen denn auch von: „am Anfang habe ich mich nur etwas gripig gefühlt, wenn ich am Wochenende Heroin genommen habe“ bis zu „ich fühle es ganz genau, wenn der Affe kommt“ und „ich habe im Opioidentzug Krampfanfälle gehabt“,

Prinzipiell ist eine einmal entwickelte Opioidtoleranz reversibel. Es gibt jedoch Hinweise auf irreversible Verläufe. (Ziliar- und Darmmuskulatur entwickeln keine Opioidtoleranz.)

(Hinweis: der hier verwendete Begriff Toleranz ist Folge der Pharmakodynamik der Opioide und nicht mit dem Begriff der metabolischen Toleranz zu verwechseln, die als Reaktion des Stoffwechsels mit Entwicklung pharmakokinetischer Leistungssteigerung auf eine regelmäßige Toxinzufuhr auftritt.)

Prinzipiell zu unterscheiden von der Toleranzentwicklung als physiologischer Antwort der Opioidrezeptoren und Schutzmechanismus auf eine wiederkehrende Reizung durch unphysiologische Opioidgaben sind die infolge Opioidlangzeitbehandlung (Substitutionsbehandlung ist auch eine Langzeitbehandlung mit Opioiden) festzustellenden Veränderungen opioid-gesteuerter neurophysiologischer Regelkreise. Zu den Folgen der Opioid-Langzeit-Behandlung zählen: sekundärer hypothalamischer Hypogonadismus mit sekundärer Amenorrhoe bzw. Testosteronmangelsyndrom, inadäquates Antidiuretisches Syndrom, hypophysäre Hyperprolactinämie, hypothalamisches dysthyreotes Syndrom, secundäre psychiatrische Comorbidität, opioidbedingte Hyperästhesie, Schmerztoleranzhöhung u.a. Siehe dazu auch Kapitel Opioid-Langzeit-Behandlung.

Sie sind gleichfalls in der Mehrzahl der Fälle reversibel. Die Beachtung ihrer Ausprägung ist hilfreich für prognostische Einordnung und die Zeitdauerermittlung für eine ambulante Entgiftung nach Plan.

Desweiteren ist zu beachten, dass die Dynamik der Toleranzentwicklung von Pharmakodynamik, Anwendungsdauer, Menge und Applikationsart des verwendeten Opioids abhängt.

Zwischen allen Opioiden besteht Kreuztoleranz untereinander. So induzieren alle Opioide grundsätzlich Opioidtoleranz und können grundsätzlich alle untereinander ausgetauscht werden, um z.B. Entzugssyndrome zu behandeln. Dennoch unterscheiden sie sich in ihrer Pharmakodynamik und in den Beschwerden, die bei dem Entzug der unterschiedlichen Opioide im Verlauf der Entgiftung beobachtet werden, erheblich.

Vollagonisten mit hoher Lipophilie und somit raschem Anfluten im ZNS sowie hoher analgetischer Potenz beeinflussen nach dem zuvor ausgeführten die ruhenden Rezeptoren besonders intensiv und provo-

zieren bei wechselnden Dosen demzufolge schnell einen Adaptationsvorgang mit Opioidtoleranz.

So ist zu beachten, dass bei einer infolge Toleranzentwicklung im Bereich der Schmerzleitung notwendigen Dosissteigerung des Opioids bei Beginn der Behandlung sich u.U. noch keine ausreichende Toleranz im Atemzentrum entwickelt haben könnte mit der Folge eines unerwünschten Atemstillstandes bei ggfls. zur Erreichung einer ausreichenden Analgesie notwendigen Dosissteigerung der Opioidzufuhr. Sieh auch Kapitel Opioidstoffwechsel, Glucuronidierung, Morphin.

Die zur Substitutionsbehandlung mit einem Vollagonisten erforderlichen Substratmengen übersteigen die in der konservativen Behandlung von Schmerzzuständen notwendigen Opioiddosen erheblich. Bis zu dem 1000 fachen der für eine suffiziente Schmerzunterdrückung erforderlichen Levomethadondosis können für das Unterdrücken von Entzugssyndromen bei Opiatabhängigen in Einzelfällen erforderlich sein.

Die Ermittlung des Opioidtoleranzniveaus eines manifest Opiatabhängigen vor Beginn der Substitution ist unverzichtbar.

Das „primum nil nocere“ Prinzip gilt auch für die Substitutionsbehandlung. Da es zur Zeit keine verlässliche Meßmethode für die Ermittlung des Toleranzniveaus gibt, kommt es in erster Linie auf die Erfahrung des Suchttherapeuten bei der Wahl des Substitutionsmittels und der Initialdosis an. Zu berücksichtigen ist in jedem Fall, daß bei der Mehrzahl der um Substitution nachfragenden Patienten ein polytoxischer Zustand angenommen werden muss.

Als Faustregel kann gelten: die atemdepressive Wirkung eines Opioids ist direkt proportional seiner analgetischen Potenz. Morphin als Referenzsubstanz hat vereinbarungsgemäß die analgetische Potenz 1 und somit per definitionem auch die atemdepressive Wirkung 1. Levomethadon hat eine analgetische Potenz bezogen auf Morphin von 28. Entsprechend ist Levomethadon 28 mal toxischer für das nicht opioidtolerante Atemzentrum als Morphin einzuschätzen.

Dieser Bezug gilt nur für Vollagonisten, nicht für Partialagonisten wie z. B. Buprenorphin, das im Vergleich zu Morphin die analgetische Potenz 40 hat, infolge seiner pharmakodynamischen Eigenschaften aber eine große therapeutische Breite aufweist und bei fehlender (!) Begleitmedikation eine geringe atemdepressive Wirkung aufweist. Eine eventuell bestehende Benzodiazepinabhängigkeit als Begleitabhängigkeit bei Opioidabhängigkeit muß bei der Eindosierung von Buprenorphin im Falle einer Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin als Substitutionsmittel wegen der erhöhten Gefahr einer Atemdepression besonders beachtet werden.

Hilfreich zur Abschätzung der individuellen Opioidtoleranz eines Patienten vor Beginn der Substitution ist die Erhebung und Dokumentation der genauen aktuellen Suchtanamnese mit Befragung über Art des verwendeten Opioids, Tagesbedarf, Applikationsart und täglicher Applikationsfrequenz sowie der Zeitdauer nach erfolgter Applikation bis zum Auftreten erster Entzugserscheinungen und eventueller Begleitmedikation und Begleitkonsum.

Schwerstabhängigkeit mit maximaler Toleranz wäre z.B. anzunehmen bei iv. Abhängigkeit von hochwertigem Heroin (mehr als 7% Heroingehalt, mehr als 3 Gramm/die) und mehrfachem täglichem iv. Gebrauch sowie Beginn von Entzüchtigkeit 3-4 Stunden post injectionem und letzter Opiateinnahme innerhalb der letzten 12 Stunden.

Geringe Toleranz z.B. hingegen bei Gebrauch eines schwachen Opioids mit geringer intrinsic activity wie z.B. Tramadol, auch wenn 100 ml/die oral gebraucht werden oder z.B. Heroingebrauch von täglich 0.5-1 Gramm nasal, verteilt über drei Dosen mit Beginn der Entzüchtigkeit nach 8-12 Stunden und letzter Einnahme vor Substitutionsbeginn länger zurückliegend als 24 Stunden.

Zwischen diesen beiden Extrembeispielen ist jede denkbare Art von Abstufung möglich.

Vor jeder Eindosierung mit einem Voll- oder Partialagonisten ist daher nach

Erstellung des Therapieplanes und Wahl des Substitutionsmittels die Abschätzung des Toleranzniveaus unverzichtbar:

Hilfreiche Fragen zur Abschätzung des Toleranzniveaus:

Was wird konsumiert, wie viele Jahre schon, wie wird es konsumiert (Applikationsart), wie oft am Tag (Tagesfrequenz), wie lange wirkt es (Wirkdauer), womit wird das konsumierte Opioid ggf. kombiniert (Begleitkonsum), wann wurde was *zuletzt* genommen, beginnt bereits Entzug, besteht eine regelmäßige Begleitmedikation, ist ein Anfallsleiden anamnestisch bekannt, besteht Suicidgefahr?

Cave:

für Vollagonisten wie Levomethadon gibt es *keine therapeutische Breite*, Vollagonisten müssen stets individuell dosiert werden. Der individuelle (Levo)methadonbedarf zur Herstellung einer Homöostase des opioidregulierten Systems kann bei den einzelnen Individuen zwischen 2 mg und 200 mg oder mehr schwanken. Diese Größenunterschiede des Opioidbedarfs sind nicht mit der therapeutischen Breite zu verwechseln.

Das ist nicht der Fall bei Partialagonisten. Diese können wegen ihrer pharmakologischen Eigenschaften stets nur 50% der erreichbaren Rezeptoren besetzen. Was zur Folge hat, daß high dose Abhängige bei Substitution mit Partialagonisten solange nicht befriedigend eingestellt werden können, wie noch nicht besetzte aktivierte Rezeptoren vorhanden sind. Wurde z.B. eine Substitutionsbehandlung bei einem Opioidabhängigen mit ausgeprägter Toleranz statt mit einem Vollagonisten mit einem Partialagonisten wie Buprenorphin begonnen, sind innerhalb der ersten zehn Tage unbefriedigende, den Patienten sehr quälende Entzugssyndrome möglich. Nach Rückbildung der zuvor entwickelten extremen Herointoleranz wird auch dieser Patient zufriedenstellend mit Buprenorphin substituiert werden können. Jedoch wird interim eventuell eine Behandlung mit Clonidin zur Kupierung seines Entzugssyndroms parallel zu Buprenorphingabe erforderlich sein. Derartige Komplikationen können durch Primäreinsatz eines Vollagonisten bei diesem Klientel vermieden werden. Wird später eine Substitution mit Buprenorphin bei entsprechender Indikation nötig, kann über eine Opioidrotation auf Buprenorphin umgestellt werden. Dazu bieten sich verschiedene Verfahren an z.B. die

Umstellung über einen Zwischenschritt unter Verwendung von DHC. Siehe Kapitel Opioidrotation.

Cave:

eine bestehende Toleranz (auch für Levomethadon) kann durch entsprechende Dosen Levomethadon oder anderer Vollagonisten durchbrochen werden.

(das ist nicht der Fall bei Verwendung von Partialagonisten/Antagonisten wie z.B. Buprenorphin. Da diese aus pharmakodynamischen Gründen maximal 50% der Rezeptoren erreichen können. Klinisch imponiert diese pharmakodynamische Eigenschaft als ceiling effekt. Wegen dieser Eigenschaft nur 50 % der Rezeptoren besetzen zu können, bleibt eine ausreichende Rezeptorreserve, die durch Vollagonisten stimuliert werden können, sodaß z.B. zur Schmerzbehandlung auch bei Substitution mit Buprenorphin, Morphin eingesetzt werden kann. Gleichfalls ist Heroinbeikonsum mit geringem „Effekt“ möglich)

Deswegen bei der Eindosierung von Vollagonisten:

go slow (nur alle drei Tage steigern) und
go low (beginne mit max. 2/3 der für die Behandlung nach der Toleranzniveauermittlung prospectiv nötigen Dosis) und
beobachte (Monitoring in der Praxis mindestens bis zur abgeschlossenen Resorption und Wirkungsbeginn 45 min)

Physiologischerweise wird sich die für eine gefahrlose Substitution benötigte Toleranz für z. B. Levomethadon innerhalb von einer Woche entwickeln.

Bei Eindosierung mit Buprenorphin hohe Initialdosen geben zur raschen Auffüllung der Speichergewebe. Z.B. initial bis 24 mg bereits am ersten Tag. Sistieren die Entzugsbeschwerden, kann die tägliche Buprenorphingabe auf im Mittel 8 mg Buprenorphin/die reduziert werden.

Cave:

Die Verabfolgung von Buprenorphin in der Eindosierungsphase ist ausschließlich bei nachgewiesener Entzückigkeit möglich, da

Buprenorphin infolge seiner hohen Affinität zum Opioidrezeptor, seiner geringen intrinsic activity und seines Partialantagonismus sofort zu schwersten Entzugsserscheinungen durch Verdrängung aller Vollagonisten von den durch diese Vollagonisten gezielten aktivierten Rezeptor führen würde. So ausgelöste Entzugssyndrome können auch nicht durch umgehende Gabe eines Vollagonisten behoben werden und erfordern u.U. intensivmedizinische Intervention.

Profunde Kenntnisse der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik aller verwendeten Medikamente, deren Wechselwirkungen und der Physiologie des Opioidrezeptorsystems sind für eine fachgerechte Substitutionsbehandlung unverzichtbar.

Steady state

Nach erfolgter Einstellung auf das Substitutionsmittel, Abschluß der Toleranzentwicklung, endgültiger Dosisfindung und Auffüllung der verfügbaren Fett- und Proteinspeicher kommt es zu einem Fließgleichgewicht zwischen Substitutionsmittelzufuhr, dessen Resorption, Metabolismus und Elimination, dem steady state, einer erneuten phänotypischen Homöostase in der der sichtbare klinische Aspekt des Patienten sich nicht von einer gesunden Normalperson unterscheidet.

Dennoch unterscheidet sich dieser nach klinischem Aspekt unauffällige Zustand gravierend von der Homöostase eines opioidnaiven Organismus: die regelmäßige Opioidzufuhr ist zwingend erforderlich, um der Summe der aktivierten Opioidrezeptoren als bremsendes Gegengewicht zu dienen und um eine Dysbalance dieses homöostatischen Gleichgewichts zu verhindern. Es ist nur ein funktionelles, kein physiologisches Gleichgewicht!

Der steady state in der Substitution ist ein nicht dauerhaft stabiles, sondern ein Fließgleichgewicht, um dessen Stabilität sich Arzt und Patient ständig bemühen müssen, da die autonome

Endorphinsteuering des opioidnaiven Organismus aufgehoben ist.

Die in der Substitution verabfolgten Substratmengen sind um ein Vielfaches größer als die in der kurativen Behandlung üblichen Dosen.

Daher ist dem Metabolismus der Substitutionsmittel große Aufmerksamkeit zu widmen, um einerseits unerwünschte Kumulation (genetisch veranlagte slow metabolizer, oder Kumulation durch Enzymhemmung als Wechselwirkung bei entsprechender Begleitmedikation), andererseits eine gleichfalls mögliche beschleunigte Verstoffwechslung mit vorzeitigem Wirkungsverlust (genetisch veranlagte fast und ultrafast metabolizer, oder beschleunigter Metabolismus als Interaktion bei entsprechender Begleitmedikation. Siehe dazu auch Kapitel Opioidmetabolismus, Pharmakogenetik Cyp 450 3A4 und Cyp 2D6) rechtzeitig zu erfassen.

Bleiben die in diesem artefiziellen Gleichgewicht hemmend wirkenden Opioidinflüsse aus, z.B. durch Sistieren der Opioidzufuhr oder beschleunigtem Metabolismus der durch Aktivierung angepassten Opioidrezeptorsysteme mit erhöhter Eliminationsfraktion oder gar durch Besetzung der Opioidrezeptoren mit einem Opioidantagonisten, kommt es zu ungezügelter Spontanaktivität der aktivierten Rezeptoren.

Die klinischen Folgen sind nicht zu vergleichen mit den Folgen der Gabe eines Antagonisten bei versehentlicher Überstimulation eines ruhenden Opioidrezeptors eines opioidnaiven Patienten mit Atemstillstand.

Wird eine Opioidüberdosierung mit Atemstillstand bei einem opioidnaiven Patient z.B. mit dem Opioidantagonisten Naloxon behandelt, so treten als Folge der Gabe eines Opioidantagonisten keine Entzugssyndrome auf.

Wird hingegen ein manifest opioidabhängiger Patient bei einem Atemstillstand infolge Opioidüberdosierung antagonisiert, so kann als Folge der Gabe des Opioid-

antagonisten ein fulminantes Entzugssyndrom auftreten. Aus diesem Grunde wird empfohlen, einen Opioidabhängigen mit Atemstillstand infolge Opioidüberdosierung unter ständigem Monitoring nur soweit zu antagonisieren, bis Spontanatmung eintritt. Von einer weitergehenden Antagonisierung wird abgeraten, um nicht unerwünschte Entzugssyndrome zu provozieren. Diese könnten dramatisch sein. Aus dem gleichen Grunde wird als Antidot der wegen seiner kurzen Halbwertszeit gut steuerbare Vollantagonist Naloxon verwendet und keineswegs der Vollantagonist Naltrexon mit einer Halbwertszeit von bis zu 72 Stunden.

Der Erhalt des steady state während der gesamten Substitutionsdauer, unter Umständen über Jahre, ist mit einer hochdosierten Opioid-Langzeitbehandlung gleichzusetzen und zeigt die bei einer Opioid-Langzeitbehandlung bekannten Folgen.

Klinisch relevant sind die Änderung der Schmerzempfindung, die Anhebung der Schmerzschwelle, die opioidbedingte Hyperästhesie, die Einschränkung von Frustrations- und Ambivalenztoleranz, die Störung des Schlaf-Wachrhythmus, die inadäquate Antidiurese, die Hyperhidrosis und die Hyperprolactinämie. Weniger relevant aber störend sind die Fehlsteuerungen der gonadotropen Hormone mit vereinzelt auftretender „Methadonakne“, sekundärer Amenorrhoe und Testosteronabfall. Als kaum beachtete aber u.U. dramatische Nebenwirkung, die besonders bei Begleitmedikation mit z.B. tricyclischen Antidepressiva auftreten kann, sind Herzrhythmusstörungen infolge QT Verlängerung (QT Syndrom, torsade des points) Substitutionspatienten müssen im Bewusstsein untersucht werden, dass Schmerzangaben von Seiten des Patienten nicht oder atypisch erfolgen. Die Untersuchungstechnik hat diese Umstände zu berücksichtigen, EKG Kontrollen sollten regelmäßig erfolgen. Siehe auch Kapitel Opioid-Langzeitbehandlung, cardiale Nebenwirkungen

Die im Rahmen der Toleranzentwicklung erfolgten Anpassungen des second messenger Systems benötigen für die Rückkehr in den physiologischen Ausgangszustand eine Rückbildungszeit. Diese beträgt ein Vielfaches der für eine vollständige pharmakokinetische Elimination des Opioids aus dem Organismus.

Deswegen wird jede Entgiftung, die lediglich das Ziel hat, die Substratzufuhr zu beenden und die Substratfreiheit des Organismus zu erreichen, vergeblich sein. Erst wenn sich die ursprüngliche Physiologie wieder eingestellt hat, kann von einer erfolgreichen Entgiftung gesprochen werden. Das Ziel jeder Entgiftung muß es daher sein, einen solchen therapeutischen Weg

einzuschlagen, der dem Organismus die Wiedererlangung der physiologischen Homöostase ermöglicht.

Desweiteren kommt es auf dem homöostatischen Niveau eines Opioidtoleranten zu einer nachhaltigen Veränderung opioidgesteuerter neurosekretorischer Regelkreise sowie einerseits einer opioidbedingten Hyperästhesie und andererseits einer Anhebung der Schwelle für chronische Schmerzen sowie zu einer tiefgreifenden Störung der Ambivalenz- und der Frustrationstoleranz.

(schwerste Schmerzen werden nicht geklagt, Patienten kommen mit z.B. frakturierten Sprunggelenken und knirschenden Bruchspalten oder schwersten Verbrennungen oder Pleuritiden „ohne Schmerzen“ in die Praxis, klagen aber bereits beim Aufpumpen der Blutdruckmanschette auf über 160 mm Hg über „unerträgliche“ Schmerzen.)

Auch auf dem infolge der Anpassung durch Toleranz erhöhtem homöostatischem Niveau sind dieselben Irritationen möglich, die auf physiologischem Level durch körpereigene Opioide bei opioidnaiven geregelt worden wären. Auf dem artefiziellen homöostatischem Niveau eines Opioidtoleranten sind körpereigene Opioide jedoch praktisch wirkungslos. Die beim Opioidnaiven funktionsfähige Autoregulation ist außer Kraft. Daher wird zur Behebung der Störungen der vorübergehende Einsatz zusätzlicher Vollagonisten therapeutisch erforderlich. Nicht immer nutzt der Patient dazu die Möglichkeit der vorübergehenden Anpassung der Substitutionsmitteldosis nach oben. Nicht immer erkennt der behandelnde Suchttherapeut die medizinische Notwendigkeit einer Dosisanpassung. Nicht immer ist die Pharmakodynamik des eingesetzten Substitutionsmittels zur Behebung der Beschwerden geeignet. So ist z.B. bei starken Schmerzen eine Opioidkombination mit Morphin bei gleichzeitiger Levomethadonsubstitution sinnvoll, da sowohl die Pharmakodynamik als auch die Pharmakokinetik des Morphins trotz der insgesamt geringeren analgetischen Potenz im Vergleich zu Levomethadon, schmerzstillend wirken. Dies liegt zum einen an der Tatsache, dass Morphin infolge der vergleichsweise höheren

Lipophilie rascher die Blut-Hirn-Schranke überwindet, zum anderen nicht wie Levomethadon über Cyp 3A4 metabolisiert sondern glucuronidiert wird und stets noch stimulierbare Reserven von ruhenden Opioidrezeptoren im Organismus anzutreffen sind.

Die Praxis zeigt auch, dass Patienten in Situationen mit ausgeprägter Belastung des limbischen Systems spontan im Sinne der Selbstmedikation Heroin gebrauchen, da es der Wirkung von Levomethadon bei Frustrationsstreß deutlich überlegen ist. Auch lassen sich therapieresistente Schlafstörungen bei hochtoleranten Patienten mit hohem Substitutionsmittelbedarf (> 70 mg Levomethadon/die), bei denen sich auf Befragen Patienten selbst mit einer „kleinen Nase Heroin“ nachts um 0.30 Uhr von der Qual der permanenten Schlaflosigkeit erlösen durch Gabe einer geringen Dosis DHC (wird bei entsprechender Genausstattung und Vorhandensein von CYP 450 2D6 zu ca. 15 % Dihydromorphin metabolisiert und nicht über CYP 450 3A4 abgebaut sondern glucuronidiert und steht wegen seiner hohen Lipophilie rasch dem ZNS zur Verfügung) erfolgreich therapieren.

ambulante Entgiftung nach Plan

Cave:
mit fortschreitender Opioidentgiftung geht der toleranzbedingte Schutz des Atemzentrums zurück. Patienten schriftlich aufklären!

Für die Opioidentgiftung sind verschiedene Verfahren gebräuchlich, die hier nicht im einzelnen beschrieben und erörtert werden.

Die BUB sehen als einen Teil der ambulanten Substitutionsbehandlung die ambulante Entgiftung nach Plan als eine Möglichkeit des Überganges zur vollständigen Abstinenz auch vom Substitutionsmittel vor.

Für die erfolgreiche Durchführung einer ambulanten Opioidentgiftung nach Plan ist nicht nur die sorgfältige Indikationsstellung, Abklärung der Motivation des Patienten, Ermittlung der psychosozialen Gesamtsituation, Einbeziehung des sozialen Umfeldes, Besprechung mit der psychosozialen Betreuung und mitbehandelnden Ärzten, kurz eine Helferkonferenz nötig, sondern absolute Compliance und Verlässlichkeit des Patienten. Diese Voraussetzungen sind in der Regel erst nach mehrjähriger ambulanter Substitutionsbehandlung mit katamnestisch nachgewiesener nachhaltiger Stabilisierung gegeben.

Dazu empfiehlt es sich mit einem standardisierten Erhebungsbogen der bereits bei Behandlungsbeginn die Ausgangsdaten mit einem Eingangsscore dokumentiert, den Verlauf in regelmäßigen Abständen katamnestisch zu dokumentieren und mit einem Score zu bewerten. Bei erkennbarer Stabilität ist die Beiziehung dieser Verlaufsdocumentation gemeinsam mit den übrigen Daten eine gute Grundlage für die Erstellung eines Entgiftungsplanes. Siehe auch Kapitel Qualität der Substitution.

Bei einem abrupten Absetzen der Opioidzufuhr (kalter Entzug) wird je nach Art des zuvor verabfolgten Opioids das Vollbild des Entzuges nach Abschluß der Rückverteilung des gespeicherten Opioids aus den Speichergeweben und dessen endgültige Elimination aus dem Organismus zu beobachten sein. Bei Verwendung von Levomethadon als Substitutionsmittel ist das Vollbild des kalten Entzuges nach ca 10 bis 14 Tagen zu erwarten. Die infolge Toleranzentwicklung adaptierten Rezeptorsysteme können sich nicht in dieser Zeit bis in den physiologischen Bereich zurückbilden. Daher wird das klinische Bild von den zunehmend entzügelten aktivierten Opioidrezeptoren bestimmt. Das Vollbild kann u.a. Hyperthermie, zentrale Anfälle, schwere Elektrolytverluste infolge extrem gesteigerter Darmmotilität, Magenkrämpfe bis zur Hämatemesis, tachycarde Herzrhythmusstörungen, schwere Depressionen oder völlige, aggressive Enthemmung mit Eigen- und Fremdgefährdung sowie zentrale Krampfanfälle

beinhalten. Hinzukommen Deregulations-syn-drome der deregulierten und nun entzögeln zentral-nervösen opioid-gesteuerten Regelkreise.

Insgesamt imponiert ein Mischbild verschiedenster Zell-, Organ- und Systemderegulationen.

Es ist unnötig auszuführen, dass abruptes vollständiges Absetzen jeglicher Opioidzufuhr als Methode der Opioidentgiftung für Langzeitabhängige mit maximaler Opioidtoleranz keine geeignete Entgiftungsbehandlung ist.

Vielmehr muß es das Ziel jeder Entgiftung sein, durch therapeutisch sinnvolle Dosisreduktion der Opioidzufuhr dem Organismus die Zeit zu geben, um die ursprüngliche Physiologie der Opioid-rezeptoren wieder- herzustellen. Im Anschluß an eine solche Entgiftung ist eine Reha-maßnahme als psychoedukative und oder tiefenpsychologisch fundierte Entwöhnungsbehandlung empfehlenswert.

Auch bei der ambulanten Opioidentgiftung nach Plan treten Entzugsbeschwerden auf. Diese können jedoch so gesteuert werden, dass sie tolerierbar sind. Tolerierbar heißt: Entgiftung ohne Suchtdruck, ohne schwere Schlafstörungen, ohne ausgeprägte Rückenschmerzen, ohne Depressionen oder Aggressionen.

Sind durch Parallelabhängigkeit, von Alkohol oder Benzodiazepinen, oder Begleitkrankheiten wie Hypertonie, Diabetes mellitus, schwerwiegende Leber- oder Nierenerkrankungen oder Schwangerschaft Komplikationen zu erwarten, ist eine ambulante Entgiftung kontraindiziert.

Vor jeder ambulanten Entgiftung sind eventuell bestehende Parallelabhängigkeiten auszuschließen oder gegebenenfalls vor der Opioidentgiftung vollständig zu entgiften. Eine gleichzeitige Entgiftung von mehreren Toxinarten ist nicht sinnvoll

und gefährdet den Erfolg der ambulanten Opioidentgiftung nach Plan. Bestehen Parallelabhängigkeiten ist stets in der Reihenfolge: erst vom Alkohol, dann von Benzodiazepinen und erst nach deren Entgiftungsabschluß von Opioiden zu entgiften.

Die Opioidentgiftung erfolgt nicht in linearen Schritten sondern exponentiell nach dem Prinzip einer negativen Wachstumsfunktion in definierten Entgiftungsintervallen. Die Wahl des Abstandes der einzelnen Entgiftungsschritte, dem Entgiftungsintervall, lehnt sich an die Zeit an, die bei einer Dosisänderung vergehen würde, bis sich ein neuer steady state eingestellt hätte. In der Regel sind das ca 20 Tage je nach Protein/Fettverteilung des Patienten, die wegen der Rückverteilung des Substitutionsmittels aus den Speicher-gewebe berücksichtigt werden müssen. Zur Ermittlung der prospektierten Ent-giftungsdauer und der Abdosierungs-intervalle werden folgende Parameter zusätzlich berücksichtigt:

- Dauer der Abhängigkeit in Jahren
- Zahl der bisherigen Entgiftungen
- Art des verwendeten Substitutionsmittels
- *anamnestisch bekannte zentrale Anfälle
- *bestehende Begleitkrankheiten
- *psychiatrische Comorbidität
- *Suicidgefährdung
- *Compliance des Patienten

Die mit* gekennzeichneten Punkte stellen relative Kontraindikationen dar.

Fachärztliche Mitbehandlung und intensivierte Zusammenarbeit mit der PSB während der gesamten Entgiftungsdauer sind obligat.

Praxis der ambulanten Opioidentgiftung nach Plan:

Ermittlung der Entgiftungsdauer

- Dauer der Abhängigkeit $\geq < 5$ Jahre

-Substitutionsmittel z.B. Levomethadon-
Entgiftungsmittel z.B. Levomethadon
-Menge Substitutionsmittel z.B.
Levomethadon > < 70 mg/die
Intervalldauer zwischen zwei
Entgiftungsschritten 14-20 Tage
-Zahl der Entgiftungsschritte (empfohlen)
bei mehr als 5 Jahren Opioidabhängigkeit
und/oder bekannter vorangegangener
Begleitabhängigkeit und/oder andere am
häufigsten im vorstehenden Katalog
genannten zusätzlichen Begleitumstände/
Begleiterkrankungen 20.

Aufklärung/Therapievereinbarung

-Gemeinsames Besprechen des Planes
-Aushändigen einer Kopie des Plans an
den Patienten
-Information mitbehandelnder Kollegen
und der PSB
-Verpflichtung zu Einhaltung des Plans
-Verpflichtung des Patienten, jede
Eigenmedikation zu unterlassen, jede
auswärtige ärztliche Medikation mit dem
Leiter der ambulanten Entgiftung nach
Plan vor Einnahme abzusprechen
-Wiedervorstellung nach Verabredung
-Regelmäßige Urinkontrollen
-Prompter Bericht des Patienten über
unerwünschten Verlauf

Verlaufsbeurteilung/Meißmethoden

Vor Beginn der Entgiftung

Ausgangstatus vor Beginn der Entgiftung:

Größe, Gewicht orientierende
internistische Untersuchung, RR, Puls,

technische Untersuchungen: EKG,
Urinstatus mit Drogenscreening, BSG, BB,
Leberstatus, Blutzucker, Kalium,
Kreatinin, TSH, ft3, Testosteron, Prolactin,
Cholesterin und je nach Anamnese EEG
und HBA1, Gravindex

Monitoring im Entgiftungsverlauf:

Wöchentlich

Urinkontrollen, Gewicht, Kurzbericht
mit Angaben über evtl. Entzugs-
beschwerden

Monatlich

Ausführliches Gespräch mit
Motivationsverstärkung

1x/Quartal und bei Abschluß der Entgiftung

Laborkontrolle wie beim Eingangslabor
EKG, RR, Puls, Gewicht

Zu erwartender Verlauf während der gesamten Entgiftung:

Bei adäquat erstelltem Entgiftungsplan kein Syndrom der entzügelten aktivierten Rezeptoren

Also kein Suchtmittelbedarf/gebrauch,
kein „Suchtmittlersatz“ wie z.B. Alkohol
(von früher gewohnten THC Konsum nicht verbieten)
kein Suchtdruck,
evtl leichte Rückenbeschwerden nach
längerer Arbeit
(nötigenfalls Ibuprofen 200 mg)
leichte Schlafstörungen (nötigenfalls
Zopiclon 3,5 mg), keine psychischen
Veränderungen, weder Aggression noch
Depression

Zu erwartender Verlauf: Regeneration der deregulierten opioidgesteuerten neurosekretorischen Regelkreise:

-Gewichtsreduktion von mehreren
Kilogramm innerhalb der ersten drei
Monate als messbarer Hinweis auf eine
Normalisierung der zuvor inadäquaten
Antidiuretischen Hormonregulation
-Normalisierung von Testosteronspiegel
und Rückkehr der Hyperprolactinämie in
den Normalbereich,
-Normalisierung erhöhter Cholesterinwerte
falls diese zuvor hyperprolactinämie-
bedingt erhöht waren,

-bei Frauen Cyclusnormalisierung,
-normales TSH und ft3

Hinweise/Modalitäten:

Definitionsgemäß ist Opioidabhängigkeit eine chronisch rezidivierende Erkrankung mit Rückfällen.

Diese können auch während einer ambulanten Entgiftung nach Plan auftreten.

Entgiftungsunterbrechung durch Rückfall:

Um die bis dato erzielten Erfolge nicht aufzugeben, wird nach erneuter Stabilisierung des Patienten von dem bereits erreichten Abdosierungsniveau ausgehend ein neuer Fortsetzungsentgiftungsplan nach der gleichen mathematischen Funktion erstellt und ein Interventionsprozedere vereinbart. Eventuell Vergrößerung der Intervalldauer zwischen zwei Entgiftungsschritten, um dem Organismus mehr Zeit für die Regeneration zugeben.

Complianceprobleme

Vielen Patienten „geht die Entgiftung nicht schnell genug“, viele Substitutionsärzte unterschätzen die notwendige Zeit für die Regeneration der unter jahrelanger Opioidwirkung veränderten Physiologie.

Die „eigentliche“ Regeneration mit Wiederkehr der normalen Physiologie beginnt ab einem Entgiftungsniveau von ca 4 mg Levomethadon oder 2 mg Buprenorphin abwärts! Alle Abdosierungsschritte zuvor waren nur Dosisanpassungen nach unten.

Unbedingt zu beachten:

Cave

1)Die Toleranz des Atemzentrums ist unter Umständen auf Null gesunken. Toxingebrauch, besonders in Kombinationen (z.B.10 mg Diazepam kombiniert mit nur einer Flasche Bier und 4 mg Levomethadon

können bereits intensivmedizinpflichtigen Atemstillstand auslösen)

2)Die Toleranz des second messenger Systems ist auf ein Minimum gesunken, ist aber noch in Resten vorhanden. Die zelluläre c-Amp Produktion ist noch gesteigert. Ein vorzeitiges Absetzen der exogenen Opioidzufuhr kann entweder zu einem Entzugssyndrom mit Suchtdruck und Opioidrückfall führen.

3)oder das jahrelang erschöpfte System spricht nicht ausreichend auf körpereigene Opiode an: es resultiert ein

4)Postentzugssyndrom mit nachhaltigen hedonistischen Störungen. (Anhedonie = Unfähigkeit Lust oder Unlust zu empfinden bei erhaltenem Antrieb im Gegensatz zur Depression. Diese Störung spricht nicht auf SSRI an, wird jedoch prompt durch Opioidgabe in kleinsten Mengen behoben)

Deswegen ist insbesondere nach Erreichen der kritischen Entgiftungsschwelle von ca 4 mg Levomethadon abwärts eine engmaschige Betreuung des Patienten mit regelmäßiger Motivationsverstärkung erforderlich.

Nach Entgiftungsabschluß

Jeder abgeschlossenen Entgiftung sollten Rehamaßnahmen folgen. Entwöhnung ambulant oder stationär ist unverzichtbar.

Bis zur Entwöhnung kann in wenigen Fällen ein Postentzugssyndrom auftreten. Im Gegensatz zu raschen Entgiftungsverfahren, die dem Organismus keine ausreichende Gelegenheit geben, seine Physiologie wiederzugewinnen, treten keine somatischen Beschwerden auf. Jedoch werden in Abständen Sehnsüchte nach dem Suchtstoff erlebt werden. Diese kommen aus dem Bereich des Belohnungssystems und können durch Verhaltenspsychotherapeutische oder cognitive Verfahren unterstützend behandelt werden.

Für Patienten mit Opioidabhängigkeit unter zwei Jahren Dauer kann die Entgiftungsdauer wesentlich verkürzt werden, da die Toleranzentwicklung bei diesen Patienten noch nicht chronifiziert ist. In der Regel sind solche Patienten

jedoch einer stationären Entgiftung zuzuführen, da bei einer qualifizierten stationären Entgiftung die größten Aussichten auf Erfolg gegeben sind.

Postentzugssyndrom

Schlafstörungen nach erfolgtem Entzug sind häufig anzutreffen. Da Schlafentzug depressive Erschöpfung induziert, ist zunächst die Schlafstörung zu behandeln. (versuchsweise z.B. mit Zopiclon)

Bleiben nach erfolgreicher Behandlung der Schlafstörung depressive Syndrome ist ein Behandlungsversuch mit SSRI angezeigt. Spricht der Patient darauf nicht positiv an, muß davon ausgegangen werden, dass die Physiologie des dopamin-endorphinergen Systems noch nicht wieder in Gang gekommen ist und ein passageres Endorphinmangelsyndrom vorliegt. Zur Behandlung ist ein Versuch der Gabe einer minimalen oralen Dosis von täglich 0,1 mg Levomethadon oder täglich 0,1 mg Buprenorphin sublingual als Testdosis möglich. Sistieren die hedonistischen Störungen unter dieser Testdosis, kann diese Dosis über einen Zeitraum von 2 Monaten verordnet werden und ohne erneute Entgiftung und ohne auszuschieben abgesetzt werden. In dieser Zeit sollte das endorphinerge System seine Autonomie wiedererlangt haben. Die Mitbehandlung eines in Suchtfragen erfahrenen Fachkollegen wird empfohlen.

(Neben)wirkungen der Opioidlangzeitbehandlung

Opioidwirkung auf die Neurotransmittersysteme

Neurotransmitter steuern die Erregungsübertragung, -leitung und regeln das kybernetische Gleichgewicht in allen zentralnervösen Systemen. Da die zellstoffwechsel gesteuerte Erregbarkeit der mit Opioidrezeptoren ausgestatteten Zellen bei chronischer Opioidzufuhr infolge Toleranzentwicklung verändert ist

wird die Homöostase aller ergen Systeme verändert (z.B. das dopaminerge, gabaerge, glutamaterge, serotoninerge, histaminerge, cholinerge und endorphinerge System) Dazu sind infolge gegenseitiger Opioidtoleranz alle Opioide in der Lage. Besonders praxisrelevant für die Langzeitbehandlung mit Opioiden in der Substitutionsbehandlung ist das histaminerge System. Histamin und Dopamin modulieren die afferente Aktivität im nucleus accumbens im Hippocampus. Das histaminerge System mit Sitz im tuberomammillären Kern des Hypothalamus ist zentrale Instanz für viele vegetative und endokrine Funktionen. Störungen des Histaminstoffwechsels und zwar sowohl eine Histapenie (Histaminmangel) als auch ein Histadelie (Histaminüberschuß) können schizoaffektive Psychosen auslösen. Eine Langzeitsubstitution mit Opioiden kann zu einer Histapenie führen. Da Alkoholkonsum den Histaminspiegel hebt, ist es verständlich, dass in Laufe einer DL-Methadon Langzeitsubstitutionsbehandlung bei vielen Patienten ein Alkoholproblem auftritt. Zur Erleichterung der Beschwerden, die durch die histaminspiegel-senkende Wirkung des DL-Methadon auftreten, wird morgens Alkohol nach der DL-Methadoneinnahme zur Beschleunigung der Resorption des Opioids konsumiert und abends wird bei Schlaflosigkeit zur Kupierung der Beschwerden bei Absinken des DL-Methadon Spiegels Alkohol in Kombination mit Barbiturat oder Benzodiazepinen eingenommen. Abhilfe könnte eine Spiegelangleichung durch fraktionierte Vergabe des DL-Methadons in 3 über den Tag verteilte Einzelgaben schaffen. Practicabler wäre die Opioidrotation zu Levomethadon, da Levomethadon mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 24 Stunden, im Gegensatz zu DL-Methadon mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 15 Stunden, gleichmäßigere Spiegel aufbaut. Zudem ist Levomethadon das einzige Opioid, das keine NMDA Rezeptor Überstimulation im Rahmen der Toleranzentwicklung

induziert. Infolgedessen kommt es nicht oder weniger bei Absinken des Levomethadonspiegels zur unerwünschter Überaktivität de NMDA Rezeptors mit den negativen Folgen der opioidbedingten Hyperästhesie und Depression.

Zur Diagnostik eines Histaminmangel-syndroms ist neben der Katamnese mit wiederholter Erhebung des psychiatrischen Status die Bestimmung des Serumhista-minspiegels sinnvoll. Da die Zahl der basophilen Granulozyten mit der Höhe des Histaminspiegels korreliert, kann zum Screening der Gehalt an basophilen Granulocyten im Differentialblutbild herangezogen werden. Werte zwischen 30 und 50 Granulocyten je ml zeigen einen normalen Histaminspiegel an, Werte unter 30 basophilen Granulocyten je ml bestäti-gen eine Histapenie.

Ist erst einmal das Nebenwirkungsstadium eines Histaminmangelsyndroms einge-treten, soll unbedingt durch eine orthomolekulare Begleitmedikation mit Vitamin B6, Folsäure, Mangan und Zink sowie Niacinamid die Anhebung des Histaminspiegels versucht werden.

Wird fortgesetzt.