

# Merkblatt für Substitutions- oder Opiatentzugsbehandlungen mit Buprenorphin (Subutex<sup>®</sup>, Temgesic<sup>®</sup>, Transtec<sup>®</sup>)

**1) Indikation von Buprenorphin:** Buprenorphin wird einerseits zur Opiatsubstitutionsbehandlung sowie andererseits i.R. eines Opiatentzuges verwendet. Im Übrigen wird Buprenorphin in Form von Temgesic<sup>®</sup>, Transtec<sup>®</sup>) als Analgetikum in der Behandlung von starken Schmerzen eingesetzt.

## **2) Wirkungen von Buprenorphin:**

**Rezeptorprofil:** Buprenorphin ist ein partieller Opioidagonist an den mü-Opioidrezeptoren sowie ein Antagonist an den Kappa-Opioidrezeptoren. Damit erzeugt Buprenorphin eine im Vergleich mit Morphin maximal 60%-ige Aktivität an den mü-Opioidrezeptoren. Der antagonistischen Wirkung am Kappa-Rezeptor wird eine positive Beeinflussung von dysphorischen Verstimmungszuständen zugeschrieben.

**Einnahmeart:** Aufgrund eines ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufes führt eine orale Einnahme von Buprenorphin zu einer nur unzureichenden Wirkungsstärke (ca. 16%-ige biologische Wirksamkeit). Subtextabletten müssen deshalb sublingual eingenommen werden (ca. 50%-ige biologische Wirkungsamkeit). Die Sublingualtabletten sollen ca. 3-5 Minuten unter der Zunge vergehen lassen werden.

**Intrinsische Sicherheit:** Aufgrund der nur maximal 60%-igen mü-Aktivität ist die Gefahr einer möglichen Intoxikation mit letalen Folgen unter Buprenorphin bei *Monokonsum* praktisch ausgeschlossen. Eine atemdepressive Wirkung fehlt weitgehend. Buprenorphin weist deshalb eine *hohe intrinsische Sicherheit und therapeutische Breite* auf (Auch bei Personen mit vollständig fehlender Opiattoleranz ist eine Intoxikation mit letalem Ausgang auch unter hohen Buprenorphindosen nicht möglich, Überdosierungen von 10-20-fach erhöhter Dosis wurden ohne ausgeprägte Nebenwirkungen überstanden (In Frankreich wurden allerdings vereinzelte Todesfälle

bei sehr hohen Buprenorphindosen und gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Benzodiazepinen festgestellt).

Bei einer Dosis von 32mg und mehr kommt es zu einem sogenannten „Ceiling Effect“, d.h. einem Wirkungsplateau bzw. einer maximalen Opioidwirkung.

Aufgrund einer nur *langsamen Resorption* fehlt eine entsprechende Rauschwirkung auch bei hohen Buprenorphindosen weitgehend.

Opioidrezeptoraffinität: Buprenorphin zeigt eine *sehr starke Opioidrezeptoraffinität*, die diejenige von Methadon, Heroin, Morphin, Codein, Dihydrocodein sowie Naltrexon und Naloxon (letztere beide reine Opioidantagonisten) klar übertrifft. Dies erklärt, weshalb unter vorgängiger Einnahme eines der oben genannten Opioiden und darauffolgender Einnahme von Buprenorphin ein *Opioidentzugssyndrom ausgelöst werden kann*. Gleichzeitig lässt sich die Opioidwirkung von Buprenorphin nur sehr schwer antagonisieren: Die dafür notwendige Dosis beträgt das 10-30-fache der sonst üblichen Morphindosis.

Rezeptordissoziationskinetik: Buprenorphin weist eine *sehr langsame Dissoziationskinetik* an den Opioidrezeptoren auf. Dies führt einerseits im Falle eines buprenorphingestützten Opiatentzuges zu *geringeren Entzugserscheinungen* als dies bei schrittweiser Dosisreduktion mit Methadon der Fall ist. Andererseits führt dies zu einer im Vergleich zu Methadon und Heroin verlängerten Halbwertszeit am Rezeptor. Dieser Effekt der verlängerten Wirkung wird durch die hohe Lipophilie mit Speicherung von Buprenorphin im Fettgewebe und nur langsamer Freisetzung noch verstärkt.

Wirkungszeit: Eine weitere Besonderheit von Buprenorphin ist seine *dosisabhängige Wirkungszeit*. Mit Zunahme der Dosis (von 16-32mg/die) kommt es weniger zu einer Zunahme der Wirkungsstärke als mehr zu einer *Verlängerung der Wirkungszeit* (Wirkungsdauer unter 2-4mg: bis zu 12 Stunden, unter 16-32mg bis zu 48-72 Stunden). Dies ermöglicht bei Erhöhung der Dosis eine Ausweitung des Dosisintervalles auf eine 2 bis sogar 3-tägliche Einnahme.

Metabolismus: Buprenorphin wird in der Leber von Mikrosomen N-Dealkyliert und später glukoronidiert. Im Vergleich zum Metabolismus des Methadons ist die Beteiligung des Zytochrom P450-Enzymsystemes beim Buprenorphin nur sehr gering. Es wird zu 80% über die Fäzes und 20% renal ausgeschieden.

Weitere Vorteile: Buprenorphin hat ein im Vergleich mit Methadon geringeres Abhängigkeitspotenzial. Buprenorphin wird eine *antidepressive Wirkung* zugeschrieben, was es bei gleichzeitigen depressiven Zuständen als sinnvoll erscheinen lässt.

Bei gleichzeitig vorhandener Kokainabhängigkeit konnte eine positive Wirkung in Bezug auf das Craving nach Kokain nachgewiesen werden, was im Vergleich mit Methadon zu einer *stärkeren Verminderung des Kokainkonsumes und erhöhter Kokainabstinenzrate* führte.

Unter Buprenorphin waren die im Vergleich zu unter Methadon gehäuft auftretenden Nebenwirkungen wie Schwitzen, Potenz- und Libidostörungen, Obstipation und Gefühl der Affektabflachung deutlich geringer.

Unter Buprenorphin fühlen sich die Patienten im Vergleich zu Methadon oft *wacher* und nehmen *intensivere Gefühle jeder Art* wahr. Letzteres kann für die Patienten sowohl ein Vor- wie auch ein Nachteil bedeuten: Bei Patienten mit gewissen komorbiden psychiatrischen Störungen (PTSD, Borderline Persönlichkeitsstörung etc.) kann der stimmungsausgleichende Effekt von Methadon („Gefühle wie in Watte verpackt“) gegenüber Buprenorphin ein *Schutz vor ausgeprägten Stimmungsschwankungen / negativen Gefühlszuständen* bedeuten und deshalb eine Umstellung von Methadon auf Buprenorphin kontraindiziert sein!

### **3. Umstellungen von Heroin / Methadon auf Buprenorphin:**

Heroin auf Buprenorphin: Für eine Umstellung von Heroin auf Buprenorphin wird eine Wartezeit von ca. 8 Stunden mit Auftreten von leicht bis mittelgradiger Opiatentzugssymptomatik gefordert, um so die Gefahr eines sogenannten „*forzierten Entzuges*“ zu vermeiden

(„forzierter Entzug“ : Unter der Wirkung von Heroin / Methadon und gleichzeitiger Einnahme von Buprenorphin kommt es zu einem Entzugssyndrom, da Buprenorphin das Heroin / Methadon aufgrund seiner stärkeren Rezeptoraffinität aus den  $\mu$ -Rezeptoren verdrängt und selbst eine im Vergleich zu Heroin und Methadon geringere Opioidaktivität aufweist. Eine Umstellung von Heroin auf Buprenorphin ist i.a. bei niedrig bis mittleren Heroindosen erfolgversprechend. Bei hohen Heroindosen ist die durch Buprenorphin ausgeübte Opiatwirkung teilweise zu gering.

Methadon auf Buprenorphin: Vor einer Umstellung wird i.a. eine vorgängige Reduktion der Methadondosis bis auf 30mg und weniger empfohlen. Sodann nach Wartezeit von 24-36 Stunden erfolgt die Umstellung nach Auftreten eines mittelgradigen Entzugssyndromes. Eine Umstellung von Methadon im Bereich zwischen 30-60mg/die ist ebenfalls möglich, dabei sollte jedoch ein ausgeprägtes Entzugssyndrom vorliegen, um die Gefahr eines forzierten Entzuges zu vermeiden. Bei Methadondosen höher als 60mg/die wird von einer Umstellung auf Buprenorphin abgeraten.

Einstellung der Buprenorphindosis: Es wird am 1.Tag mit einer Erstdosis zwischen 4-8mg Subutex begonnen. Dabei wird mit dem Patient nach 3 Stunden eine erneute Kurzkonsultation vereinbart. Im Falle von dann noch bestehenden Entzugerscheinungen erfolgt eine weitere Gabe von 2-8mg Subutex am gleichen Tag. Der Patient erscheint in der Folge am 2. und am 3.Tag zu einer Kurzkonsultation, in welcher pro Tag eine weitere Dosissteigerung von 2-8mg vorgenommen wird. Tagesdosen von mehr als 32mg erbringen i.d.R. keine zusätzliche Opiatwirkung.

Bezugsunterbrüche: Bei Bezugsunterbrüchen von 72 Stunden und mehr kann von einer fehlenden Buprenorphinwirkung ausgegangen werden. Um einen allfälligen forzierten Entzug bei vorgängigem Heroinkonsum und erneuter Buprenorphingabe zu vermeiden, ist deshalb durch den zuständigen Therapeuten eine individuelle Beurteilung der Drogenzwischenanamnese (letzter Heroinkonsum, allfälliger Mischkonsum von anderen sedierenden Substanzen) des Patienten und Planung einer Dosisneueinstellung vorzunehmen.

**4) Buprenorphingestützter Opiatentzug:** Ein Opiatentzug mit Buprenorphin kann im Vergleich zu einem methadongestützten Opiatentzug, welcher mindestens mehrere Wochen dauert, oft deutlich schneller durchgeführt werden: Grund für im Vergleich mit Methadon geringere Entzugssymptomatik ist die langsamere Rezeptordissoziationskinetik von Buprenorphin.

Ein Buprenorphingestützter Opiatentzug kann grundsätzlich in 5 Tagen gemäss folgendem Schema durchgeführt werden:

- 1.Tag 16mg Subutex
2. Tag 8mg Subutex
- 3.Tag 4mg Subutex
4. Tag 2mg Subutex
- 5.Tag 1mg Subutex
- 6.Tag Subutex stoppen

Alternativ kann der Patient jedoch auch individuell die Dauer seines Opiatentzuges und die damit verbundenen Dosisreduktionsintervalle festlegen.

#### **5) Interaktionen von Buprenorphin mit anderen Pharmaka:**

Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Verordnung von antiviralen Medikamenten bei HIV-positiven Patienten unter Therapie mit Buprenorphin geboten: Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Indinavir und Saquinavir blockieren *in vitro* Untersuchungen an 13 humanen Lebermikrosomen den Abbau von Buprenorphin. Da sich beide Substanzgruppen in ihrer Metabolisierung durch die Leberenzyme P450 3A4 behindern, steigt damit das Risiko einer Überdosierung.

Weitere Interaktionen von Buprenorphin sind mit folgenden Medikamenten möglich:

Analgetika: Oxycodon: verstärkender atemdepressiver Effekt  
Alfentanil: Wirkungsverstärkung

Anxiolytika: Alprazolam (Xanax®), **Diazepam (Valium®), Paceum®**), bzw. jegliche Arten von Benzodiazepinen: Buprenorphinmissbrauch in Kombination mit Benzodiazepinen führte zu Todesfällen in Frankreich!

Antipsychotika: Chlorprothixen (Truxal®), Triflupromazin (Psyquil®): Hypotension, verstärkter atemdepressiver Effekt; bzw. jegliche sedierende Neuroleptika

Anticholinergika: Biperiden (Akineton®): verstärkter atemdepressiver Effekt

Hypnotika: Flurazepam (Dalmadorm®), Flunitrazepam (Rohypnol®), Phenobarbital (Luminal®): verstärkter atemdepressiver Effekt

Bei nur geringer Metabolisierung durch das Zytochrom P450-System sind die potenziellen Medikamenteninteraktionen im Vergleich mit Methadon geringer. Trotzdem sind Pharmaka, welche nicht oder nur in geringem Ausmasse über das Zytochrom P450-Oxydase-System metabolisiert werden gegenüber Pharmaka mit ausgeprägter Beteiligung des Zytochrom P450-System vorzuziehen.