

# Krankheiten durch den Gebrauch von Opioiden

Für die deutsche Ausgabe Martin Schäfer

## EINLEITUNG



Opiate werden seit mindestens 300 v. Chr. missbräuchlich eingenommen. Nopenthe (griechisch „sorgenfrei“) half dem Helden der Odyssee, aber das in China und dem Nahen Osten weit verbreitete Opiumrauchen hat seit Jahrhunderten Schaden angerichtet. Seit der ersten chemischen Isolierung von Opium und Codein vor 200 Jahren wurden zahlreiche synthetische Opiode entwickelt. Die Opioidrezeptoren wurden in den 1990er-Jahren geklont. Zwei der wichtigsten unerwünschten Wirkungen aller dieser Substanzen sind die Abhängigkeit und die Überdosierung. Die jährliche Prävalenz der Heroinabhängigkeit beträgt in den USA etwa 0,1 % und damit nur ein Drittel des Missbrauchs verschreibungspflichtiger Opiate und liegt deutlich unter der Rate der Morphinabhängigkeit in Südost- und Südwestasien von 2 %. Opiate werden überwiegend zur Schmerztherapie verordnet, werden aber aufgrund ihrer leichten Verfügbarkeit von vielen Jugendlichen beschafft und konsumiert – mit verheerenden Konsequenzen. So nahmen im Jahr 2011 in den USA 11 Millionen Menschen nicht ärztlicherseits verordnete Schmerzmittel ein, wodurch es zu mehr als 420.000 Vorstellungen in Notaufnahmen und fast 17.000 Todesfällen durch Überdosierung kam. Obwohl diese Raten im Vergleich zu anderen missbräuchlich angewandten Substanzen niedrig sind, ist ihre Krankheitslast durch die hohe Morbidität und Mortalität, Krankheitsübertragung, häufige medizinische Behandlungen, Kriminalität und Kosten des Rechtssystems sowie die weniger gut messbaren Kosten durch die familiäre Zerrüttung und die verlorene Produktivität erheblich.

Die Begriffe Abhängigkeit und Sucht sind zur Beschreibung von Substanz-Gebrauchsstörungen nicht mehr gebräuchlich. Zu den Krankheiten durch Opiode gehören die Opioid-Gebrauchsstörung, die Opiatintoxikation und der Opiatentzug. Die Diagnose der Opiat-Gebrauchsstörung in der 5. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) setzt die wiederholte Verwendung der Substanz voraus, wobei Probleme in mindestens zwei Bereichen innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten bestehen müssen. Dazu gehören Toleranz, Entzugserscheinungen, stärkere als beabsichtigte Dosissteigerung, Verlangen nach der Droge und die weitere Einnahme trotz negativer Folgen. Diese neue Definition reduziert die für die Diagnose erforderlichen Kriterien von drei auf zwei Problembereiche. Es wird aber nicht erwartet, dass die Diagnose nun häufiger gestellt werden wird, weil die meisten Betroffenen, die diese Substanzen einnehmen, mehr als drei Kriterien erfüllen. „In der in Deutschland noch gültigen ICD-10 gelten folgende diagnostische Unterteilungen der psychischen und Verhaltensstörungen durch Opiode: akute Intoxikation [akuter Rausch], schädlicher Gebrauch, Abhängigkeitssyndrom, Entzugssyndrom, Entzugssyndrom mit Delir, psychotische Störung, amnestisches Syndrom, Restzustand und verzögert auftretende psychotische Störung, sonstige psychische und Verhaltensstörungen und nicht näher bezeichnete psychische und Verhaltensstörung. Parallel zur Weiterentwicklung der ICD-10 der WHO wird aktuell an einer grundlegenden 11. Revision gearbeitet.“

Ein bemerkenswerter Aspekt des Opiatmissbrauchs in den USA ist seine deutliche Zunahme als Einstieg in den Konsum illegaler Drogen. Seit 2007 haben verschreibungspflichtige Opiate Marihuana als die häufigste eingenommene illegale Droge bei jugendlichen Neueinsteigern abgelöst, wobei die Opiatabhängigkeit weitaus seltener ist als die Abhängigkeit von Marihuana. Die in den USA am häufigsten missbräuchlich eingenommenen Opiate sind Oxycodon und Hydrocodon, gefolgt von Heroin und Morphin sowie bei Angestellten im Gesundheitswesen Meperidin und Fentanyl. Heroin ist ein Abkömmling von Morphin und wirkt als „Prodrug“, die rasch in das Gehirn eindringt und im Körper schnell in Morphin umgewandelt wird. Weitaus seltener werden auch zwei der Opiatersatzmittel missbräuchlich eingenommen: Methadon und Buprenorphin. Die partiellen Opiatagonisten, wie Butorphanol, Tramadol und Pentazocin, werden nur selten

missbräuchlich eingenommen. Chemie und allgemein Pharmakologie dieser Substanzen werden in pharmakologischen Lehrbüchern besprochen. An dieser Stelle soll nur auf die Neurobiologie und auf die missbrauchs- und abhängigkeitsrelevante Pharmakologie und die Behandlung eingegangen werden. Obwohl die Neurobiologie der Abhängigkeit alle vier bekannten Opiatrezeptoren ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  und Nozizeptin/Orphanin) betrifft, konzentriert sich die Besprechung in diesem Kapitel auf den  $\mu$ -Rezeptor, auf den die meisten klinisch eingesetzten Opiate wirken.

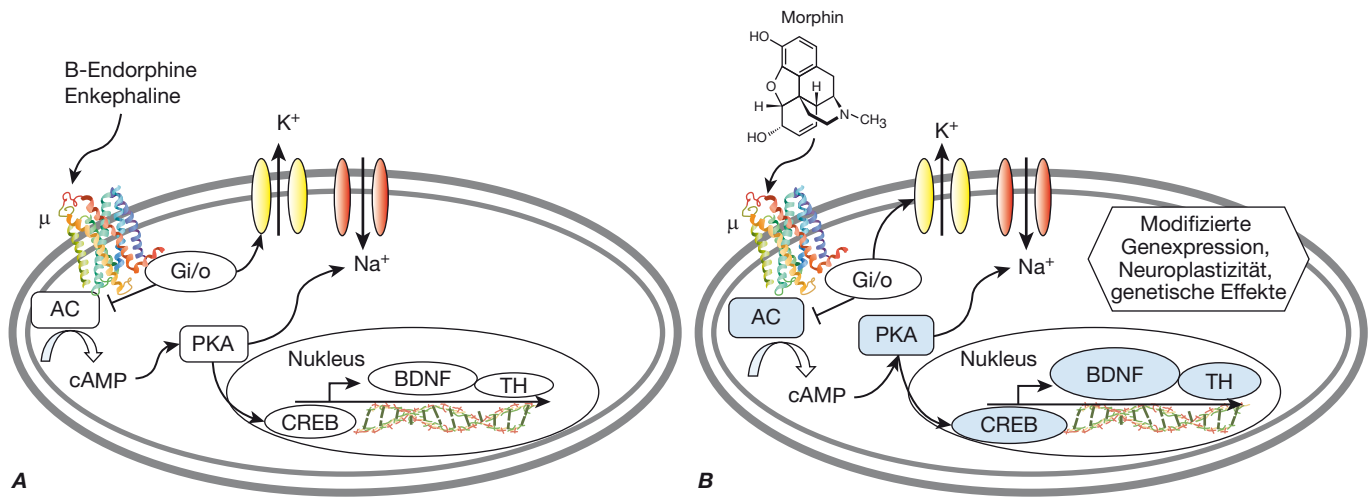
## NEUROBIOLOGIE

Die Neurobiologie der Opiode und ihrer Wirkung beruht nicht nur auf der Bindung an Opiodrezeptoren, sondern auch auf der Kaskade der intrazellulären Messengersysteme und Ionenkanäle, welche die Rezeptoren steuern. Die unterschiedlichen funktionellen Aktivitäten der Opiodrezeptoren sind in **Tabelle 468e-1** zusammengefasst. Das Missbrauchspotenzial hängt überwiegend mit dem  $\mu$ -Rezeptor zusammen. Alle Opiodrezeptoren sind mit dem G-Protein, dem Second-Messenger-System von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und nach innen gerichteten, G-Protein-gekoppelten Kaliumkanälen (GIRKs) gekoppelt. Opiate aktivieren die GIRKs und erzeugen durch den vermehrten Einstrom von Kaliumionen eine Hyperpolarisierung, die wiederum die Erzeugung von Aktionspotenzialen hemmt. Somit inhibieren Opiate die Aktivität verschiedener und weit verteilt liegender Neuronentypen. Die wichtigsten Wirkungen der Opiate, wie Analgesie, Sedierung und Dosissteigerung, entstehen durch die inhibitorische Wirkung auf die Neurone bestimmter zerebraler Signalwege.

Viele Wirkungen der Opiode hängen mit der speziellen neuroanatomischen Lage der  $\mu$ -Rezeptoren zusammen. Die belebende und euphorisierende Wirkung der Opiode wird vom mesolimbischen Signalweg der Area tegmentalis ventralis zum Nucleus accumbens vermittelt, wo Opiode den synaptischen Dopaminspiegel erhöhen. Diese Erhöhung beruht auf der Inaktivierung GABAerger Neurone, welche die Area tegmentalis ventralis und den Nucleus accumbens hemmen. Die positiven subjektiven Effekte der Opiate entstehen durch eine Desensibilisierung und Internalisierung des  $\mu$ -Rezeptors, die vermutlich mit der Stimulation von Beta-Arrestin-Signalwegen zusammenhängen. Diese Euphorie tritt jedoch nur auf, wenn sich der Dopaminspiegel rasch verändert. Die schnelle Gabe hoher Opioidmengen blockiert die GABA-Inhibition und führt zu einem Aktivitätsausbruch dopaminerger Neurone der Area tegmentalis ventralis, die bei allen missbräuchlich eingenommenen Substanzen eine Euphorie herbeiführt. Daher sind Applikationsformen, die zu langsam ansteigenden Opioidspiegeln im Blut und Gehirn führen, wie die orale und die transdermale Route, gut zur Analgesie und Sedierung geeignet, erzeugen aber keine Euphorie, wie sie nach dem Rauchen und

**TABELLE 468e-1** Aktionen der Opiodrezeptoren

Rezeptortyp	Aktion
Mu ( $\mu$ ) (z. B. Morphin)	Analgesie, stärkende Euphorie, Husten und Appetitunterdrückung, Atemdepression, reduzierte GI-Motilität, Sedierung, Hormonveränderungen, Dopamin- und Acetylcholinfreisetzung
Kappa ( $\kappa$ ) (z. B. Butorphanol)	Dysphorie, reduzierte GI-Motilität, reduzierter Appetit, reduzierte Atmung, psychotische Symptome, Sedierung, Diurese, Analgesie
Delta ( $\Delta$ ) (z. B. Etorphin)	Analgesie, Euphorie, körperliche Abhängigkeit, Hormonveränderungen, Appetitunterdrückung, Dopaminfreisetzung
Nociceptin/Orphanin (z. B. Buprenorphin)	Analgesie, Appetit, Angst, Opiattoleranz, Hypotonie, reduzierte gastrointestinale Motilität, Freisetzung von Serotonin und Noradrenalin



**Abbildung 468e-1** Die normale Aktivierung des mu-Rezeptors durch endogene Opiode hemmt die Kaskade des zyklischen Adenosinmonophosphat(cAMP)-Proteinkinase-A(PKA)-cAMP-Response-element-Binding-Proteins (CREB) im Locus coeruleus (**A**) durch den inhibitorischen Einfluss von Gi/o-Protein auf die Adenylzyklase (AC). Auch die akute Opiatexposition (z. B. mit Morphin) hemmt dieses System, während die chronische Exposition (**B**) eine Heraufregulation des cAMP-Signalwegs bewirkt, um die opiatbedingte Inhibition aufzuheben. Durch diese Heraufregulation kommt es zur Opiattoleranz sowie beim Absetzen des Opiats zu der ungebremsten noradrenergen Neurotransmission des Entzugsyndroms. Die heraufregulierte PKA phosphoryliert CREB und löst dadurch die Expression zahlreicher Gene aus, darunter Tyrosinhydroxylase (TH) und Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF). BDNF soll für die neuroplastischen Langzeitveränderungen bei chronischem Opiatgebrauch verantwortlich sein.

der intravenösen Gabe auftritt. Weitere akute Effekte, wie Analgesie und Atemdepression, werden durch eine Stimulation von Opioidrezeptoren in anderen Gebieten wie dem Locus coeruleus verursacht.

Opiattoleranz und -entzug sind chronische Effekte, die mit der intrazellulären Kaskade des cAMP-Proteinkinase A (PKA)-cAMP Response-element Binding Protein (CREB) zusammenhängen (**Abb. 468e-1**). Diese Effekte spiegeln auch genetische Risikofaktoren für Drogenabhängigkeit wider, wobei bis zu 50 % des Risikos für eine Opiatgebrauchsstörung auf einem polygenen Erbgang beruhen. Spezifische funktionelle Polymorphismen des mu-Opiatrezeptorgens sind mit dem Risiko für einen Opiatabusus assoziiert, einschließlich einem, der die Rezeptoraffinität für Opiode und den endogenen Liganden Beta-Endorphin verdreifacht. Veränderungen der epigenetischen Methylierung treten auch in der DNS des mu-Rezeptorgens von Opiatabhängigen auf. Die DNS-Methylierung hemmt die Gentranskription. Diese molekulare Kaskade verbindet innerhalb der spezifischen neuroanatomischen Struktur des Locus coeruleus die akute Intoxikation und Sedierung mit chronischer Opiatabhängigkeit und -entzug. Die noradrenergen Neuronen im Locus coeruleus aktivieren die Hemisphären. Wenn hohe Opiatdosen alle seine mu-Rezeptoren sättigen und aktivieren, lässt seine konstante Rate an Aktionspotenzialen nach. Sobald dieser direkte inhibitorische Effekt durch Opiatzufuhr über Wochen oder Monate anhält, finden mehrere sekundäre regulatorische Effekte im zyklischen AMP-System statt, welche zu Toleranz und Entzugssymptomen führen (**Abb. 468e-1**). Die Opiatentzugssymptome spiegeln teilweise eine Überaktivität der adrenergen Neurone des Locus coeruleus wider. Dieses molekulare Modell der adrenergen neuronalen Aktivierung im Entzug wirkt sich erheblich auf die Behandlung aus, wie z. B. die Gabe des  $\alpha 2$ -Agonisten Clonidin im Opiatentzug. Einen weiteren Beitrag zum Entzug leisten Defekte des Dopamin-Belohnungssystems.

**PHARMAKOLOGIE**

Toleranz und Entzug treten bei chronischer täglicher Zufuhr in Abhängigkeit von der Höhe und Häufigkeit der Dosis bereits nach 6–8 Wochen auf. Toleranz scheint primär ein pharmakodynamischer und kein pharmakokinetischer Effekt zu sein, mit relativ begrenzter Induktion von Cytochrom P450 oder anderen Leberenzymen. Der Metabolismus der Opiate in der Leber erfolgt überwiegend über das Cytochrom-P450-System von 2D6 und 3A4. Danach werden sie zu Glukuronsäure konjugiert und in kleinen Mengen in den Stuhl abgegeben. Die Plasmahalbwertszeit liegt im Allgemeinen für Morphin bei 2,5–3 Stunden und für Methadon bei mehr als 22 Stunden. Die kürzesten Halbwertszeiten von mehreren Minuten haben Fentanyl-artige Opiate und die längsten haben Buprenorphin und seine aktiven Metaboliten, die den Opiatentzug nach einmaliger Gabe für bis zu 3 Tage blockieren können. Die Toleranz gegenüber Opioiden führt zu einem immer höheren Substanzbedarf, um die gewünschte Euphorie zu erzeugen und unangenehme Entzugsserscheinungen zu verhindern. Wie

zu erwarten, führt diese Kombination rasch zu einer ausgeprägten Abhängigkeit. Chronisch in Erhaltungsdosis eingenommenes Methadon wird in der Leber gespeichert, was das Auftreten von Entzugssymptomen zwischen den täglichen Einnahmen vermindern kann. Die Bedeutung der endogenen Opioidpeptide bei Toleranz und Entzug ist unbekannt.

Die klinischen Aspekte des Missbrauchs hängen von der Applikationsroute und der Geschwindigkeit ab, mit der ein Opiatbolus das Gehirn erreicht. Die üblicherweise verwendete Zufuhr durch Rauchen oder der intravenöse Konsum erzeugt schnell einen Bolus mit hoher Substanzkonzentration im Gehirn. Dieser Bolus erzeugt einen „Rush“, gefolgt von einer Euphorie, einem Gefühl der Ruhe und Schläfrigkeit („The Nod“). Die Heroineffekte halten 3–5 Stunden an, sodass es täglich mehrmals gegeben werden muss, um bei chronischer Einnahme Entzugssymptome zu verhindern. Die Symptome des Opiatentzugs beginnen 8–10 Stunden nach der letzten Dosis. Erstsymptome sind Tränenfluss, Rhinorrhö, Gähnen und Schwitzen. In späteren Stadien des Entzuges treten Schlafstörungen mit nachfolgender Müdigkeit und Schwäche, Schüttelfrost, Gänsehaut („Cold Turkey“), Übelkeit und Erbrechen, Muskelschmerzen und unwillkürliche Bewegungen („Kicking the Habit“), Hyperpnoe, Hyperthermie und Hypertonie auf. Der akute Entzug kann 7–10 Tage dauern. Die sekundäre Phase der protrahierten Abstinenz dauert 26–30 Wochen und geht mit Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Mydriasis und reduziertem Ansprechen des Atemzentrums auf Kohlendioxid einher.

Neben den zentralnervösen Effekten der Opiode mit Sedierung und Euphorie und den kombinierten analgetischen Effekten auf das Gehirn und das periphere Nervensystem sind noch zahlreiche andere Organe betroffen. Der Hustenreflex wird zentral unterdrückt, weswegen manche Opiode als Antitussiva eingesetzt werden. Übelkeit und Erbrechen treten durch die Hirnstammwirkung an der Medulla auf. Die Freisetzung mehrerer Hypophysenhormone wird gehemmt, darunter der Corticotropin-releasing Factor (CRF) und das luteinisierende Hormon, wodurch die Serumspiegel von Cortisol bzw. Geschlechtshormonen sinken. Dadurch werden Stressreaktionen beeinträchtigt und die Libido reduziert. Weitere hormonelle Veränderungen sind eine Reduktion von TSH und ein Anstieg von Wachstumshormonen. Die Atemdepression ist Folge der opiatinduzierten Unempfindlichkeit der Hirnstammneurone gegenüber einem Anstieg des Kohlendioxids. Die Atemdepression gehört zur Symptomatik der Überdosierung, wobei bei Patienten mit Lungenerkrankungen selbst niedrige Dosierungen klinisch signifikante Komplikationen verursachen können. Bei Überdosierung ist die Aspirationspneumonie durch den Verlust des Hustenreflexes eine häufige Komplikation. Opiate reduzieren die Darmmotilität, was bei Diarrhö hilfreich ist, aber auch zu Übelkeit, Obstipation und Anorexie mit Gewichtsverlust führen kann. Zu Beginn des Methadonprogramms traten Todesfälle durch eine schwere Obstipation und ein toxisches Megacolon auf.

Opioide wie Methadon können die QT-Zeit verlängern und bei manchen Patienten zum plötzlichen Herztod führen. Durch die Histaminfreisetzung und Dilatation der peripheren Blutgefäße ist eine Hypotonie möglich, ein Opiateffekt, den man sich bei der Behandlung des akuten Myokardinfarkts zunutze macht. Bei der Opiat-Erhaltungstherapie müssen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden. Dazu gehören Induktoren des Cytochrom-P450-Systems (meist CYP3A4) wie Rifampin und Carbamazepin.

Vor allem Patienten mit Heroinmissbrauch konsumieren Opioide bevorzugt intravenös und sind oft mehrfachabhängig, nehmen also zusätzlich Alkohol, Sedativa, Cannabinoide und Stimulanzien zu sich. Keine der anderen Substanzen dient als Ersatzstoff für Heroin, dafür haben sie aber erwünschte Zusatzeffekte. Man muss immer sicherstellen, dass es sich bei einem Heroinentzug nicht auch um einen begleitenden Entzug von Alkohol oder Sedativa handelt, was gefährlicher und schwerer zu behandeln ist.

Ein intravenöser Gebrauch von Opiaten beinhaltet das Risiko schwerwiegender Komplikationen. Hepatitis-B- und -C-Infektionen sowie HIV/AIDS gehören zu den möglichen Komplikationen bei der gemeinsamen Benutzung kontaminierter Spritzen. Bakterielle Infektionen können zu septischen Komplikationen wie Meningitis, Osteomyelitis und Abszessen in verschiedenen Organen führen. „Off-target“-Effekte von Opiaten, die in illegalen Labors hergestellt wurden, können schwere toxische Auswirkungen haben. So führten Versuche zur illegalen Herstellung von Meperidin in den 1980er-Jahren zur Produktion eines hochspezifischen Neurotoxins, MPTP, das zum Parkinsonismus führt (Kap. 449).

Eine tödliche Überdosis als relativ häufige Komplikation der Opiatabhängigkeit muss rasch erkannt und behandelt werden. Naloxon hebt die Symptome hochspezifisch auf und ist weitgehend frei von Komplikationen. Die Diagnose stützt sich auf klinische Befunde und Symptome. Symptome sind eine flache, langsame Atmung, eine Miose (eine Mydriase tritt erst auf, wenn eine signifikante Gehirnanoxie überwiegt), eine Bradykardie, eine Hypothermie sowie Stupor oder Koma. Toxikologische Untersuchungen von Blut und Urin bestätigen die Verdachtsdiagnose, wobei sich initiale Maßnahmen auf klinische Kriterien stützen müssen. Ohne die Gabe von Naloxon kommt es zur respiratorischen Insuffizienz und einem kardiovaskulären Schock mit Todesfolge. Bei der Autopsie finden sich im Allgemeinen ein Hirn-ödem sowie gelegentlich ein schäumendes Lungenödem. Opioide führen normalerweise nicht zu Krampfanfällen. Ausnahmen sind seltene Fälle eines kombinierten Missbrauchs mit dem Opioid Meperidin bzw. mit hohen Dosen Tramadol oder bei Neugeborenen.

## BEHANDLUNG: OPIATÜBERDOSIERUNG

Neben der Akutbehandlung der Opiatüberdosierung mit Naloxon gibt es zwei generelle Behandlungsoptionen: eine Opiatersatztherapie oder eine Entgiftung bzw. Entzugsbehandlung. Agonisten und partielle Agonisten werden sowohl für die Ersatztherapie als auch zur Entzugsbehandlung verwendet. Alpha-2-Adrenergika werden primär beim Entzug eingesetzt. Antagonisten werden zur Beschleunigung der Entgiftung gegeben und anschließend zur Rezidivprophylaxe weiter verabreicht. Nur die stationären medikationsfreien Programme zeigten ähnliche Erfolgsraten wie die medikamentenbasierten Programme. Der Erfolg der verschiedenen Behandlungsansätze wird anhand von Haltequoten, des reduzierten Konsums von Opioiden und anderen Drogen sowie anhand sekundärer Ergebnisparameter wie Risikoverhalten (HIV, HCV), Kriminalität, psychiatrische Symptome oder medizinische Begleiterkrankungen ermittelt.

Das Absetzen der Opiate ist weitaus einfacher als das Vermeiden von Rezidiven. Die Langzeitprävention von Rezidiven erfordert bei Opiatabhängigkeit eine Kombination aus medikamentösen und psychosozialen Maßnahmen. Chronische Anwender ziehen meistens medikamentöse Ansätze vor; jene mit kürzerer Anamnese des Drogenmissbrauchs sprechen oft besser auf eine Entgiftung und psychosoziale Interventionen an.

**Opiatüberdosierung** Das Management der Überdosierung erfolgt durch Gabe von Naloxon und Unterstützung der Vitalfunktionen sowie eine Intubation, falls notwendig (Tab. 468e-2). Bei Überdosierung von Buprenorphin kann eine Naloxondosis von 10 mg oder mehr notwendig werden, wobei eine primäre Buprenorphin-

## TABELLE 468e-2 Management der Opiatüberdosierung

Sicherung der Atemwege. Evtl. Intubation und maschinelle Beatmung
Naloxon 0,4–2,0 mg (i.v., i.m. oder endotracheal durch den Tubus). Der Wirkungsbeginn nach i.v. Gabe erfolgt nach 1–2 min
Erneute Gabe oder Dauerinfusion von Naloxon, falls zur Wiederherstellung der Atemfunktion erforderlich
Stündliche Gabe von der Hälfte bis zwei Drittel der initialen Naloxondosis, welche die Atemdepression umgekehrt hat (Achtung: nicht beim intubierten Patienten)

überdosierung nahezu unmöglich ist, da die Substanz ein partieller Opiatagonist ist. Partialagonismus bedeutet, dass bei steigender Dosierung von Buprenorphin die opiatantagonistische Wirkung stärker ist als die agonistische. Daher führt eine Dosis von 0,2 mg Buprenorphin zu Analgesie und Sedierung, während die 100-mal höhere Dosis von 20 mg einen ausgeprägten Opiatantagonismus hervorruft und dadurch bei Abhängigkeit von Morphin oder Methadon einen Entzug herbeiführt. Bei der gewählten Naloxondosis sollte bedacht werden, dass das Ziel in der Umkehr der Atemdepression besteht und nicht in der Gabe so großer Naloxonmengen, dass ein Entzug herbeigeführt wird. Da Naloxon nur wenige Stunden wirkt, die meisten Opiate hingegen erheblich länger, ist eine engmaschige Überwachung und oft eine Dauerinfusion von Naloxon erforderlich, um abhängig von dem überdosierten Opioid (z. B. Morphin oder Methadon) für 24–72 Stunden einen ausreichenden Antagonismus zu gewährleisten. Bei begrenzter Wirkung von Naloxon muss an andere Sedativa gedacht werden, die bei Überdosierung ähnliche Symptome erzeugen. Am häufigsten finden sich Benzodiazepine, die in Kombination mit Buprenorphin überdosiert wurden und zum Tod geführt haben. Ein spezifischer Antagonist der Benzodiazepine ist Flumazenil. Er wird in einer Dosis von 0,2 mg/min bis zu einer Höchstdosis von 3 g/h gegeben, kann aber Krampfanfälle herbeiführen und den intrakraniellen Druck erhöhen. Ebenso wie Naloxon sollte die Gabe in der Regel für einen längeren Zeitraum erfolgen, da die meisten Benzodiazepine erheblich länger aktiv bleiben als Flumazenil. Die Unterstützung der Vitalfunktionen erfolgt im Allgemeinen durch Gabe von Sauerstoff, künstliche Beatmung, intravenösen Volumenersatz, Medikamente gegen Hypotonie und kardiales Monitoring, um eine behandlungsbedürftige QT-Verlängerung zu erkennen. Aktivkohle und Magenspülung sind bei oraler Aufnahme sinnvoll, erfordern jedoch bei bewusstlosen Patienten eine Intubation.

**Opiatentzug** Das Prinzip der opioidgestützten Entzugsbehandlung ist bei allen Opiaten gleich: die Substitution der missbräuchlich eingenommenen Substanz durch eine länger wirkende, oral aktive, pharmakologisch äquivalente Substanz, die Stabilisierung des Patienten unter dieser Ersatzsubstanz und dann deren allmähliches Ausschleichen. Dies erfolgt bei Opiatabhängigkeit durch Methadon oder durch den partiellen mu-Agonisten Buprenorphin. Clonidin, ein zentral wirksames Sympatholytikum, wird zur symptomatischen Behandlung von Entzugssymptomen im Rahmen einer Entgiftung eingesetzt. Durch Reduktion des zentralen Sympathikotonus schwächt Clonidin viele Symptome einer sympathischen Überaktivität ab, muss aber meistens in Kombination mit einer anderen Substanz gegeben werden. Clonidin wirkt nicht narkotisch und besitzt kein Suchtpotenzial. Lofexidin, ein Clonidinanalogon mit geringerer hypotensiver Wirkung, ist in den USA noch nicht zugelassen.

**Methadon zur Entzugsbehandlung** Therapieregimes für die Entzugsbehandlung, die mit einem langsamem Ausschleichen von Methadon arbeiten, dauern zwischen 2–3 Wochen bis hin zu 180 Tagen. Allerdings wird dieser Ansatz wegen der relativ hohen Effektivität der Methadonersatztherapie und der dagegen geringen Erfolgsrate der Entgiftung kontrovers beurteilt. Leider werden die meisten Patienten während oder nach der Entzugsbehandlung rückfällig mit einem erneuten Konsum von Heroin oder anderen Opioiden, was verdeutlicht, dass die Opiatabhängigkeit chronisch und rezidivierend verläuft.



**Buprenorphin zur Entzugsbehandlung** Buprenorphin scheint nicht zu besseren Ergebnissen zu führen als Methadon. Es ist dem Alpha-2-Adrenergikum Clonidin aber hinsichtlich der Reduktion der Entzugssymptome, der Haltequote während der Entzugsbehandlung und der Rate an erfolgreichen Therapieabschlüssen überlegen.

**Alpha-2-Adrenergika zur Entzugsbehandlung** Mehrere Alpha-2-Adrenergika lindern den Opiatentzug durch Suppression der zentralen noradrenergen Hyperaktivität. Clonidin reduziert Entzugssymptome wie Tränenfluss, Rhinorrhö, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Unruhe und gastrointestinale Symptome. Alternativen sind Lofexidin, Guanfacin und Guanabenzacetat. Lofexidin kann in einer Dosis von bis zu 2 mg/d gegeben werden und scheint weniger unerwünschte Wirkungen zu haben. Clonidin und Lofexidin werden in der Regel oral in 3–4 Einzeldosen verabreicht. Wichtigste Nebenwirkungen sind Schwindel, Sedierung, Lethargie und Mundtrockenheit. Zur Rezidivprävention sind bei ambulantem Entzug engmaschige Kontrollen sowie häufig eine Dauertherapie mit Naltrexon erforderlich.

**Forcierter Opiatentzug („Rapid or Ultrarapid Opioid Detoxification“)** Die Gabe des Opiatantagonisten Naltrexon erfolgt in der Regel zusammen mit einem Alpha-2-Adrenergikum und soll zu einer Verkürzung des Entzugs führen, ohne dass dieser für den Patienten deutlich unangenehmer wird. Die Opiatentgiftung mit Naltrexon und Clonidin wird von 75–81 % der Patienten bis zum Ende durchgehalten, im Vergleich zu 40–65 % bei der Entgiftung mit Methadon oder Clonidin allein. Der forcierte Entzug mit Narkose („ultrarapide“ Opiatentgiftung, „Turboentzug“) ist eine Erweiterung der ROD, wird aber wegen der assoziierten Risiken und Mortalität kontrovers beurteilt. In Deutschland wird der forcierte Entzug wegen der möglichen Komplikationen und der langfristig geringen Erfolgsraten als Therapie nicht empfohlen.

### Agonisten bei Opioidabhängigkeit

Bei der Methadonersatztherapie wird statt 3- bis 4-mal täglich Heroin einmal täglich oral eine Opioiddosis eingenommen. Methadon sättigt die Opioidrezeptoren und blockiert durch die gleichzeitig erzeugte hohe Opioidtoleranz die erwünschte Euphorie bei Zufuhr eines weiteren Opioids. Auch Buprenorphin, ein partieller Opioidagonist, kann sublingual in einer Dosis von  $1 \times 4\text{--}32$  mg/d als Ersatztherapie gegeben werden. In Deutschland kann bei Schwerstabhängigen, bei denen eine methadongestützte Therapie allein nicht erfolgreich war, auch eine kontrollierte Diamorphin-gestützte Therapie durchgeführt werden. Internationale Studien konnten bei Schwerstabhängigen eine gebesserte Haltequote und einen reduzierten Beikonsum illegaler Drogen belegen. Zudem gab es Hinweise auf eine geringere Kriminalität, eine reduzierte Mortalität und ein besseres soziales Funktionsniveau. Allerdings zeigte sich auch ein erhöhtes Risiko für medikamentös bedingte Komplikationen.

**Methadonersatz** Aufgrund seines langsamen Wirkungsbeginns nach oraler Zufuhr, der langen Eliminationshalbwertszeit (24–36 h) und der Produktion einer Kreuztoleranz in einer Dosierung von 80–150 mg geht die Ersatztherapie mit Methadon mit einer hochgradigen Compliance und Reduktion des intravenösen Drogenkonsums, der kriminellen Aktivität, des HIV-Risikoverhaltens und der Mortalität einher. Unter Methadon treten Verlängerungen des QT-Intervalls um 16 % häufiger auf als bei nicht Methadon-substituierten intravenösen drogenabhängigen Patienten. Methadon wird jedoch seit 40 Jahren sicher zur Behandlung der Opiatabhängigkeit eingesetzt.

**Buprenorphinersatz** Während Frankreich und Australien seit 1996 eine sublinguale Buprenorphin-Ersatztherapie durchführen, wurde Buprenorphin von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) im Jahre 2002 als Substanz der 3. Wahl bei der Behandlung der Opiatabhängigkeit zugelassen. Im Gegensatz zum kompletten Agonisten Methadon ist Buprenorphin ein partieller Agonist am mu-Rezeptor mit langsamem Wirkungsbeginn und langer Wirkungsdauer. Der partielle Agonismus reduziert das Risiko einer versehentlichen Überdosierung, begrenzt aber auch die Wirksamkeit auf jene Patienten, denen eine Äquivalentsdosis von bis zu 60–70 mg Methadon reicht,

wobei viele Patienten eine höhere Methadonersatzdosis von bis zu 150 mg/d benötigen. Buprenorphin wird mit Naloxon im Verhältnis 4 : 1 kombiniert, um das Missbrauchspotenzial zu reduzieren. Auch ein subkutanes Buprenorphinimplantat wurde getestet, die Ergebnisse sind jedoch noch nicht verfügbar. Wegen der pädiatrischen Exposition und des zunehmenden illegalen Gebrauchs von Buprenorphin ist nun eine neue, über die Schleimhäute applizierte Formulierung erhältlich, weil sublinguale Tabletten oft zerstampft und geschneift wurden. Auch ein subkutanes Buprenorphinimplantat mit einer Wirkungsdauer von bis zu 6 Monaten wurde untersucht und wartet auf die FDA-Zulassung als eine Option zur Prävention der pädiatrischen Exposition und der illegalen Verbreitung sowie zur Verbesserung der Compliance.

Da die Ärzte der Primärversorgung in den USA Buprenorphin zur Behandlung der Opiatabhängigkeit verordnen können, besteht ein breites Behandlungsangebot, was die Behandlungsmöglichkeiten verbessert und den sozialen Schaden reduziert. In Europa, Asien und Australien sind seit der Verordnungsfähigkeit von Buprenorphin in der Primärversorgung die opioidbedingten Todesfälle und die mit intravenösem Drogenabusus assoziierte Morbidität zurückgegangen. Die Haltequote liegt bei ambulanter Buprenorphinbehandlung über 6 Monate bei > 70 %.

### Antagonisten bei Opioidabhängigkeit

Die Verwendung von Antagonisten beruht auf der Blockade der Wirkung von selbst verabreichten Opioiden mit dem Ziel, dass diese dann immer seltener verwendet werden. Dieser Ansatz wird jedoch von den Patienten nur sehr schlecht akzeptiert. Naltrexon, ein lang wirkender oral aktiver reiner Opioidantagonist, kann in einer Dosis von  $3 \times 100\text{--}150$  mg/Woche gegeben werden. Aufgrund des Antagonismus muss der Patient zunächst entgiftet werden. Die chronische Einnahme von Naltrexon über mehrere Jahre ist sicher und geht nur mit wenigen Nebenwirkungen einher (Kopfschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen). Da es nicht hepatotoxisch ist, kann es auch bei einer Infektion mit Hepatitis B oder C verabreicht werden. Meistens wird es jedoch nicht eingesetzt, wenn die Leberwerte um den Faktor 3 über den Normalwert erhöht sind. Die Naltrexondauertherapie reduziert gemeinsam mit einer psychosozialen Therapie zuverlässig den Heroinkonsum – allerdings ist die Medikamenten-Compliance gering. Depotpräparate mit einer Wirkungsdauer von bis zu 4 Wochen verbessern Compliance, Retention und Drogengebrauch erheblich. Durch die Verwendung subkutaner Naltrexonimplantate wurde die Haltequote in Russland, China und Australien verdoppelt und die Rezidivquote gegenüber einer oralen Naltrexongabe halbiert. In den USA gibt es ein Depotpräparat von Naltrexon zur monatlichen Anwendung, das Blutspiegel wie bei der täglichen oralen Einnahme von 25 mg Naltrexon erreicht.

### Nicht medikamentöse Therapie

Die meisten Opiatabhängigen nehmen zunächst nicht medikamentöse Therapieangebote im Rahmen einer stationären oder ambulanten Behandlung wahr, die aber zu weitaus schlechteren Ergebnissen nach 1–5 Jahren führen als die Pharmakotherapie, sofern sie nicht über 6–18 Monaten in betreuten Wohngruppen stattfinden. Diese therapeutischen Wohnprogramme setzen voraus, dass die Betroffenen sich auf die Situation einlassen, und erhöhen kontrolliert stufenweise die Unabhängigkeit und Verantwortlichkeit in einem geschützten Rahmen mit Leidensgenossen. Sowohl diese medikamentenfreien Programme als auch die arzneimittelgestützten Therapien werden mit psychosozialer Beratung und Verhaltenstherapie kombiniert, damit die Betroffenen interpersonelle und kognitive Fähigkeiten zur Stressverarbeitung und Vermeidung von Situationen entwickeln, in denen sie leichten Zugang zu Drogen haben oder Suchtdruck entwickeln. Rezidive werden verhindert, indem den Betroffenen ganz allmählich immer mehr Verantwortung übergeben wird und sie langsam in die Umgebung außerhalb der geschützten therapeutischen Gemeinschaft eingeführt werden.

### PRÄVENTION

Die Prävention des Opiatmissbrauchs ist eine wichtige und schwierige Aufgabe des Arztes. Jugendliche konsumieren als Einstiegsdrogen meistens verschreibungspflichtige Opioide. Die Hauptquelle dieser Drogen sind Familienmitglieder und kleine Drogendealer oder das

Internet. Schmerzmanagement bedeutet eine ausreichende, aber möglichst kurzzeitige Gabe von Opiaten, um den Schmerz je nach Intensität und Bedarf ausreichend zu lindern (**Kap. 18**). Anschließend muss der Patient die zu viel verordneten Opiate entsorgen und darf diese nicht im Arzneischrank aufbewahren, da dieses Verhalten die Jugendlichen verführt. Und niemals sollten Ärzte sich selbst Opiate verordnen.

#### WEITERFÜHRENDE LITERATUR

GREBELY J et al, ON BEHALF OF THE INTERNATIONAL NETWORK FOR HEPATITIS IN SUBSTANCE USERS INTERNATIONAL NETWORK ON HEPATITIS IN SUBSTANCE USERS: Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *International Journal of Drug Policy* 26(10):1028–38, 2015

KRUPITSKY E et al: Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet* 377(9776):1506–13, 2011

STRANG J et al: Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry* 207(1):5–14, 2015