

*Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen*

Opioid-Abhängigkeit

Substitutionstherapie mit retardiertem Morphin

Methadon ist in Deutschland das am häufigste verwendete Ersatzpräparat bei Opioid-Abhängigkeit. Seit April steht mit retardiertem Morphin eine Alternative für die orale Substitutionstherapie zur Verfügung, die am 24. März im Rahmen einer Pressekonferenz von Mundipharma vorgestellt wurde. Die Wirksamkeit ist mit der von Methadon vergleichbar, Vorteile ergeben sich bei Verträglichkeit und verringertem Substanzverlangen. Vor allem die Haltequote scheint unter retardiertem Morphin länger als unter Methadon zu sein, sodass die Aussichten auf eine soziale und berufliche Eingliederung der Patienten weiter verbessert werden.

Opioid-Abhängigkeit wird heute als chronische Erkrankung eingestuft, die sich mit einer Substitutionstherapie gut behandeln lässt. Kontraindikationen gibt es praktisch keine. Dabei ist allerdings nicht mehr wie früher die lebenslange Abstinenz das primäre Therapieziel. Vielmehr soll zumindest in den ersten Behandlungsstadien durch die Substitution das Verlangen nach illegalen Drogen wie „Straßenheroin“ reduziert werden. Dadurch sollen die mit dem Drogenwerb und -konsum verbundenen Risiken, wie Arbeitslosigkeit, Beschaffungskriminalität und Prostitution, soziale Verwahrlosung sowie das Risiko für schwere Infektionskrankheiten (HIV, replikative Hepatitiden) und die Verstärkung psychischer Komorbiditäten wie Depressionen, Angst oder Schizophrenie minimiert werden.

Stabilisieren sich die Patienten im Laufe der Zeit unter der Substitutionsbehandlung, kann die soziale und berufliche Integration gelingen. Manche ehemals Abhängige schaffen langfristig tatsächlich ein Leben in dauerhafter Abstinenz ohne pharmakologische Hilfe. Letzteres Szenario ist umso wahrscheinlicher, je später mit dem Konsum der „harten“ Drogen im Laufe des Lebens begonnen wurde – es ist allerdings nicht die Regel. In Deutschland erhalten die meisten Substitutionspatienten orales Methadon,

das als Standard in der Heroin-Ersatztherapie gilt. Dieser vollsynthetisch hergestellte reine μ -Opioid-Rezeptoragonist wird seit den 60er-Jahren zur Substitutionstherapie eingesetzt – allerdings ohne jemals in einer kontrollierten Zulassungsstudie untersucht worden zu sein. Als Mittel der zweiten Wahl ist Buprenorphin gebräuchlich und als Reservemittel steht Diacetylmorphin i. v. zur Verfügung. Seit April dieses Jahres hat sich die Palette der Substitutionstherapeutika erweitert: Erstmals steht mit Substitol® retardiertes Morphin zur Verfügung, das für diese Indikation eine Zulassung hat. Das Präparat enthält pro Hartkapsel 100 oder 200 mg retardiertes Morphinsulfat mit einer Wirkdauer von 24 Stunden.

Anstoß für die Zulassung dieser Morphin-basierten Substitutionstherapie waren die guten Erfahrungen unter anderem in Österreich, wo retardiertes Morphin schon heute in der Ersatztherapie eine wichtige Rolle spielt. Dort wird das Morphin von der Mehrzahl der Ärzte und Patienten mittlerweile aufgrund des etwas anderen Wirkungsmechanismus gegenüber Methadon und Buprenorphin bevorzugt. Morphin greift zwar ebenfalls am μ -Opioidrezeptor an, wirkt aber primär analgesierend und angstlösend. Die Retardformulierung erlaubt eine ver-

zögerte und kontinuierliche Wirkstofffreisetzung im Magen-Darm-Trakt ohne den suchterzeugenden „Kick“ durch den maximalen Plasmaspiegelaufstieg kurz nach der i. v. Gabe. In fünf kleineren Pilotstudien mit mehr als 200 Patienten zeigte retardiertes Morphinsulfat eine gute Wirksamkeit und einen deutlichen Effekt auf die Lebensqualität und lieferte damit die Grundlage für die Zulassungsstudie in Deutschland.

Zulassungsstudie Substitol®

Einbezogen in die elfwöchige Studie waren erwachsene Opioid-abhängige Patienten, die seit mindestens einem halben Jahr an Methadon-Programmen teilnahmen und täglich eine Dosis von 50 mg oder mehr Methadon benötigten. In einem prospektiven, randomisierten und offenen Cross-over-Design sollte die Nichtunterlegenheit von retardiertem Morphin gegenüber Methadon anhand des primären Endpunkts Heroin-positive Urinproben nachgewiesen werden. Ergebnis: Die Heroin-Konzentrationen im Urin der insgesamt 157 einbezogenen Patienten unterschieden sich nicht signifikant in den Studienphasen unter Methadon oder Retard-Morphin. Auch die Sicherheitsoutcomes waren unter beiden Substitutionsregimes vergleichbar [1].

Für den langfristigen Therapieerfolg sind aber außer dem Zugebrauch von Heroin weitere Parameter wichtig, die in den Studien als sekundäre Endpunkte untersucht wurden [1, 2]: Das Suchtverlangen nach Heroin (Craving), der Beigebrauch von Cocain und Benzodiazepinen, fortbestehende psychische Beschwerden, kardiale Nebenwirkungen und die Haltequote, also die Zeit bis zum Abbruch der Substitutionsbehandlung. Beim Beigebrauch von Cocain und Benzodiazepinen bestanden zwischen Methadon und Retard-Morphin keine Unterschiede. Dagegen war das Heroin-Craving unter Morphin signifi-

kant verringert und die psychische Stabilität in der Gesamtbeurteilung besser. Auch erwies sich retardiertes Morphin als besser verträglich. Das betraf zum einen das starke Schwitzen, das viele Patienten unter Methadon gerade in Langzeitsubstitution als sehr störend erleben können. Zum anderen verlängert Morphin, anders als Methadon, nicht das QT-Intervall im EKG. Daher können Morphin-Präparate auch dann für die Substitution eingesetzt werden, wenn Komorbiditäten, beispielsweise psychische Erkrankungen, bereits mit QT-Zeit-verlängernden Arzneistoffen wie Citalopram oder Quetiapin behandelt werden. Zusätzlich berichteten viele Patienten, dass sie unter Morphin „schwingungsfähiger“ blieben als unter Methadon. Diese Vorteile haben Auswirkungen auf die Compliance und Haltequote der ehemals Abhängigen.

Eine Substitol®-Neueinstellung wird man am ehesten Patienten mit Unverträglichkeiten oder schlechter Compliance unter Methadon anbieten, versuchsweise auch den neu in die Substitutionsprogramme aufgenommenen Patienten.

Eine Umstellung von Methadon auf retardiertes Morphin verläuft – im Gegensatz zur Umstellung auf Buprenorphin – unproblematisch. Das Umstellungsverhältnis Methadon-Morphin liegt bei 1:(6–8). Bei Neueinstellung erhalten die Patienten 100 bis 200 mg. Treten Entzugssymptome auf, können nach sechs Stunden weitere 200 mg gegeben werden. Die typische Dosis einer Erhaltungstherapie liegt bei 500 bis 800 mg pro Tag, eine Toleranzentwicklung ist nicht zu erwarten [3].

Quelle

Dr. med. Dipl.-Chem. Konrad F. Cimander, Hannover, Prof. Dr. med. Christian Haasen, Hamburg; Launch-Presskonferenz „Substitol®: Ein neuer Weg in der Substitutionstherapie“, Hamburg, 24. März 2015, veranstaltet von Mundipharma GmbH.

Literatur

1. Beck T, et al. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction* 2014;109:617–26.
2. Hämming R, et al. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat* 2014;47:275–81.
3. Substitol® Fachinformation, Stand Januar 2015.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Akute Agitiertheit

Sublinguales Asenapin führt schnell zum Abklingen der Erregung

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie erhielten Patienten mit akuter Agitiertheit, die in einer psychiatrischen Notfallstation um Hilfe baten, eine Einzeldosis sublinguales Asenapin oder Placebo, um zu untersuchen, ob Asenapin die Agitiertheit verringert. Primärer Wirkungsparameter war die Änderung des Scores der Positive and Negative Syndrome Scale–Excited (PANSS-EC) vom Einschluss bis zwei Stunden nach Einnahme der Studienmedikation. Nach zwei Stunden war der PANSS-EC-Score unter Asenapin im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert ($p < 0,001$). Bereits nach 15 Minuten war die Differenz zwischen Asenapin und Placebo signifikant ($p < 0,002$). Während des Untersuchungszeitraums gab es keine spontanen Berichte unerwünschter Wirkungen.



Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach, Wolfratshausen

Agitiertheit tritt häufig bei psychotischen Erkrankungen auf, beispielsweise bei Schizophrenie, einer schizoaffektiven oder bipolaren Störung. Sie kann zu aggressivem Verhalten eskalieren und ist behandlungsbedürftig. Als medikamentöse Therapie empfiehlt die American Association for Emergency Psychiatry die Gabe von Antipsycho-

tika anstelle von Benzodiazepinen, da mit ihnen auch die Grunderkrankung behandelt wird. Wenn schnelle Besserung erreicht werden soll, besteht die aktuelle Behandlung in einer intramuskulären Injektion. Eine neue, nichtinvasive Alternative ist die sich im Mund auflösende 10-mg-Asenapin-Tablette. Asenapin ist ein atypisches Antipsy-

chotikum mit antagonistischer Aktivität an D₂- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren. In Europa ist Asenapin zur Behandlung manischer Episoden der Bipolar-I-Störung zugelassen [1], in den Vereinigten Staaten außerdem zur Behandlung der Schizophrenie. Sublinguales Asenapin wird über die orale Mukosa resorbiert und erreicht bereits nach 30 bis 90 Minuten maximale Blutspiegel. Ziel der vorliegenden Studie war, zu prüfen, ob sublinguales Asenapin die Agitiertheit innerhalb von zwei Stunden nach Einnahme reduzieren kann. Die Studie wurde von April bis Dezember 2012 im St. Josephs Hospital Health Care Center in Syracuse, New York, durchgeführt.

Methoden

Unabhängig von der Diagnose wurden agitierte Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen, die beim Comprehensive Psychiatric Emergency Program (CPEP), Syracuse, New York, USA, wegen der akuten psychiatrischen Krise um Hilfe baten. Die Schwere der Agitiertheit wurde mithilfe der PANSS-EC beurteilt, einer Subskala der PANSS mit den Items Erregung, innere Anspannung, Feindseligkeit, fehlende Koope-