

Suchtmedizin

Nasale Applikation von Opioiden in der Substitution

Pharmazeutisches Heroin (Diacetylmorphin) ist in der Schweiz für die intravenöse und perorale Anwendung zugelassen. Seit der Einführung der heroingestützten Behandlung (HeGeBe) hat sich die opioidabhängige Population hinsichtlich medizinischer, psychiatrischer und demografischer Merkmale stark verändert. Insbesondere verschlechterte Venenverhältnisse und die gehäuft auftretenden chronischen Erkrankungen in der alternden Population stellen für intravenöse Injektionen ein zunehmendes Risiko dar oder verunmöglichen diese gänzlich. Damit wurde eine Adaptierung des «rauschazeptierenden» Therapieangebots erforderlich, das dem Wunsch nach einem euphorisch erlebbaren Substanzeffekt eine zentrale Rolle zukommen lässt. Besonders relevant ist das für jene Patienten, für die eine Behandlung mit injizierbarem Diacetylmorphin ein nicht vertretbares Risiko bedeuten würde, die zugleich aber in einer Behandlung mit Diacetylmorphin-Tabletten nicht zufriedenstellend erreicht werden können. Ebenso wünschen sich einige Patienten aus verschiedenen Überlegungen die Umstellung auf eine risikoärmere, komplikationsarme Behandlungsalternative. Derzeit wird in mehreren Behandlungszentren der Schweiz die nasale Applikation von Diacetylmorphin in einer mehrjährigen Beobachtungsstudie untersucht. Im Rahmen dieser Studie haben Patienten die Möglichkeit, Diacetylmorphin mit einem Zerstäuber in die Nase zu vernebeln, wo eine trans mukosale Aufnahme der Substanz erfolgt. Die ersten Ergebnisse der Studie sind ermutigend und zeigen das Potenzial einer weiteren Diversifizierung in der HeGeBe klar auf.

von Hannes Strasser¹ und Maximilian Meyer¹

Die heroingestützte Behandlung (HeGeBe) wurde 1994 in der Schweiz im Rahmen einer nationalen Kohortenstudie eingeführt und wird seither in spezialisierten Zentren angeboten (1). Für die Behandlung kommen Patienten infrage, die trotz adäquat dosierter, traditioneller Opioid-Agonisten-Therapie (OAT; z. B. mit Methadon) weiterhin illegal erworbenes Heroin konsumieren und sich damit schwerwiegenden gesundheitlichen Risiken aussetzen. Die Betroffenen berichten, die euphorisierende Wirkung von Heroin (das «High») in der traditionellen OAT zu vermissen. Entsprechend ist die HeGeBe explizit und ergänzend zur traditionellen OAT auf die Möglichkeit einer subjektiv erlebbaren Euphorie fokussiert. HeGeBe-Patienten in HeGeBe erhalten pharmazeutisches Heroin (Diacetylmorphin, [Diaphin®]) unter hygienischen Bedingungen und medizinischer Aufsicht. Die Behandlungsergebnisse zeigen gegenüber der traditionellen OAT eine geringere Therapieabbruchrate und damit einhergehend eine verbesserte psychische und körperliche Gesundheit (2). Zudem verbessert die HeGeBe die Arbeitsmarktintegration und senkt die Kriminalitätsrate in der opioidabhängigen Population (3). Allerdings bestehen für die HeGeBe in der Schweiz einige gesetzliche Limitationen.

Eine Aufnahme in die Behandlung wird unter anderem nur bewilligt, wenn die Heroinabhängigkeit bei den Betroffenen seit mindestens 2 Jahren besteht und bereits 2 erfolglose traditionelle Behandlungsversuche stattgefunden haben (4). Auch wenn in begründeten Einzelfällen Ausnahmen möglich sind, steht diese Behandlung somit nicht als First-Line-Therapie zur Verfügung. Zudem ist Diacetylmorphin in der Schweiz nur für die intravenöse und die perorale Anwendung, also als Injektionslösung und in Tablettenform, zugelassen. Rechtlich bestehen somit Einschränkungen in der Behandlungsaufnahme wie auch in den Behandlungsmodalitäten.

Wechsel der Applikationswege

Die Einschränkungen, die in der HeGeBe bezüglich der verfügbaren Applikationswege bestehen, decken sich nicht mit den klinischen Bedürfnissen der Patienten. Strassenheroin wird, abgesehen von der intravenösen und peroralen Anwendung, ebenso geschnupft und geraucht. EU-weit zeigte sich in den letzten Jahren, dass der relative Anteil des nasalen Konsums stark zunahm, während der injizierende Konsum einen deutlichen Rückgang verzeichnete (5, 6). Diese Veränderungen sind in *Abbildung 1* dargestellt und werden in dieser Form auch in der Schweiz beobachtet (7). Ebenso wird die Transition von Applikationswegen klinisch im Rahmen der OAT häufig beobachtet. Etwa ein Fünftel der Patienten, die sich aufgrund einer Heroinabhängigkeit in Be-

Foto: zVg



Hannes Strasser

Foto: zVg



Maximilian Meyer

¹ Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

handlung befanden, wechselten in einer britischen Studie innerhalb eines Jahres ihren Applikationsmodus (8). Einerseits scheinen die Formen des Heroinkonsums somit bis zu einem gewissen Grad allgemeinen Trends zu unterliegen, andererseits verändern sich intraindividuell die Konsummuster.

Zielgruppe

Um Patienten in der HeGeBe weiterhin erfolgreich behandeln zu können, ist seitens der Suchtmedizin eine adäquate Anpassung des Therapieangebots an die veränderten Bedürfnisse erforderlich. Die nasale Applikation von Diacetylmorphin bietet sich hierzu aufgrund der beobachteten Transitionen der letzten Jahre besonders an. Im Folgenden wird die Zielgruppe für die nasale Applikation von Opioidagonisten beschrieben.

Primär sniffende Patienten

Opioidabhängige, die vor Behandlungsbeginn vorzugsweise Heroin gesniff haben, erhalten im Rahmen einer HeGeBe das Diacetylmorphin in Tablettenform. In Verbindung mit der gesetzlich vorgeschriebenen Sichteinnahme, die ein tägliches Erscheinen in der Behandlungsinstitution bedingt, beenden in der Folge einige Patienten ihre Teilnahme an der HeGeBe. Das kann daran liegen, dass die Geschwindigkeit zur Anflutung der eingenommenen Substanz und somit der erlebte Effekt der gewünschten psychoaktiven Wirkung bei peroraler Applikation deutlich unter derjenigen von der nasalen Applikation liegen (9, 10). Eine weitaus schnellere Anflutung wäre in diesen Fällen mit der Verordnung einer Diacetylmorphin-Injektionslösung zu erreichen, stellt jedoch ein relevantes ethisches Problem dar, da diese Anwendungsform im Vergleich zur nasalen Applikation mit ausgeprägteren Risiken verbunden ist. Ebenso ist das Konsumverhalten opioidabhängiger Menschen häufig ritualisiert (11), sodass, unabhängig von der subjektiven Wirkung, die Umstellung des Applikationsmodus (z. B. von nasal auf peroral) häufig mit einer grossen Herausforderung für die Patienten verbunden ist.

Patienten mit schlechtem Venenstatus

Die nasale Anwendung eignet sich auch für Patienten, die aufgrund jahrelanger regelmässiger Injektionen keine geeigneten peripheren Venen mehr auffinden. Die Betroffenen zeichnen sich dadurch aus, dass sie für die Injektion mehrere Versuche benötigen, was ihren Venenstatus weiter verschlechtert. Da eine Umstellung auf Diacetylmorphin-Tabletten in der Regel aufgrund der deutlich langsameren Anflutung und des subjektiv schwächer erlebten Effekts abgelehnt wird, greifen diese Patienten oft auf die intramuskuläre (off label) Anwendung der Injektionslösung zurück (12). Damit ist jedoch das häufige Auftreten von injektionsbedingten Schädigungen (Hämatomen, Muskelverhärtungen, Schmerzen und selten Infektionen) verbunden. Die nasale Anwendung von Diacetylmorphin gleicht in ihrer Pharmakokinetik der intramuskulären Anwendung (13) und ist somit eine geeignete, nicht invasive und deshalb komplikationsärmere Alternative.

Patienten mit COPD

Aufgrund des guten Versorgungsangebots in der Schweiz altert die opioidabhängige Patientenpopula-

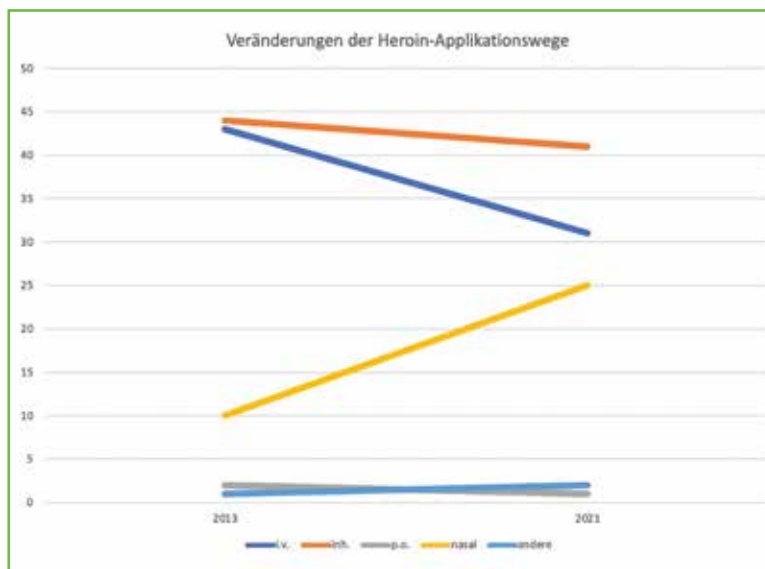


Abbildung 1: Veränderungen bei den Arten der Applikation von Heroin zwischen 2013 (6) und 2021 (5). Grafik: ©H. Strasser/M. Meyer

tion zunehmend (14, 15). Damit verbunden steigt auch die Prävalenz von somatischen Komorbiditäten wie beispielsweise der COPD. Für diese Patienten stellt die intravenöse Applikation aufgrund ihrer ungünstigen Beeinflussung der Oxygenierung ein erhöhtes Risiko dar. Ebenso treten Überdosierungen bei älteren Personen häufiger auf. Bei der nasalen Applikation dauert es im Vergleich zur intravenösen Anwendung länger bis zur Spitzenplasmakonzentration (T_{max}), und sie hat weniger drastische Auswirkungen auf die Oxygenierung. Wohl vor allem deshalb treten Überdosierungen im Vergleich zur intravenösen Anwendung weniger häufig auf (16), sodass die Umstellung auf die nasale Applikation für diese Patienten mit einem deutlich geringeren Risiko verbunden ist.

Intravenös injizierende Patienten mit Wunsch nach risikoärmerer Anwendung

Der intravenöse Gebrauch von Substanzen ist gesellschaftlich stark stigmatisiert und besonders in den wärmeren Jahreszeiten in der Öffentlichkeit schwerer zu verbergen. Häufig sind es die jüngeren Patienten, die in der HeGeBe unter den kosmetischen Auswirkungen der Injektionen (Vernarbungen und frische Injektionswunden) leiden, sich jedoch aufgrund des Mangels schnell anflutender Alternativen nicht von der intravenösen Anwendung lösen können oder wollen. Die nasale Anwendung birgt keine kosmetischen Nachteile und ist für diese Patienten daher besonders geeignet. Ebenso gibt es einige wenige Patienten, die aufgrund ihres schlechten Venenstatus Diacetylmorphin in die Leistenvene injizieren, was mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen kann. Auch hier stellt die nasale Applikation eine sichere und schadensmindernde Alternative dar.

Tablettenschmuggelnde Patienten

Gelegentlich wird in der HeGeBe beobachtet, dass Patienten unerlaubt Tabletten aus dem Zentrum schmuggeln wollen, da die gesetzlichen Vorgaben eine regulär verordnete Mitgabe nicht erlauben. Die Gründe dafür



Abbildung 2: Zerstäuber für die nasale Applikation von Diacetylmorphin (17). Im Rahmen der Studie (zu Studienbeginn, nach 1 Monat und danach jährlich) wird über 3 Jahre erhoben, wie viele Patienten diese Behandlung beibehalten, wie sie die subjektive Wirkung der nasalen Verordnung bewerten, wie sich die körperliche und psychische Gesundheit der Teilnehmenden entwickelt und ob sich Änderungen im möglicherweise bestehenden Risikokonsumverhalten (Beikonsum von illegal erworbenen Substanzen) ergeben. (Foto: ©H. Strasser/M. Meyer)

sind vielfältig und schlecht untersucht. Bis heute existiert zu diesem Phänomen keine wissenschaftliche Literatur. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass der Grund häufig im Wunsch der (unbeaufsichtigten) parenteralen Einnahme der Tabletten liegt. Besonders bei Patienten, die berichten, die Tablette zu Hause zu mörsern, um diese sniffen zu können, stellt sich die Frage, weshalb dieser Applikationsmodus nicht auch im regulären Behandlungssetting ermöglicht werden sollte.

Patienten, die mit der Wirkung von Tabletten unzufrieden sind

Über ein Drittel der Patienten, die sich in Basel in der HeGeBe befinden, erhalten ausschliesslich Diacetylmorphin-Tabletten, ohne dass parallel eine Verordnung der Injektionslösung vorliegt. Allerdings sind nicht alle mit der subjektiven Wirkung der peroralen Einnahme zufrieden. Bei einigen ist die Umstellung auf die intravenöse Applikation aus verschiedensten Gründen nicht möglich, während sich andere diese Umstellung auch gar nicht wünschen. Aufgrund des pharmakokinetischen Profils (und damit verbunden der stärkeren Wirkung) eignet sich die nasale Anwendung theoretisch also auch für diese Patienten.

Merkmale:

- In der HeGeBe ist in der Schweiz die perorale und die intravenöse Verordnung von Diacetylmorphin möglich. Trotz des erweiterten Behandlungsangebots zusätzlich zur traditionellen OAT werden heute auch in der HeGeBe nicht alle Patienten erreicht.
- Die nasale Applikation von Diacetylmorphin ist eine sichere und einfach durchführbare Behandlungsalternative, die derzeit in einer Beobachtungsstudie schweizweit evaluiert wird.
- Zielgruppe für die nasale Applikation sind Patienten, die das illegal erworbene Heroin bisher primär gesniffen haben, aber auch jene, die mit der Geschwindigkeit der Anflutung von Tabletten nicht zufrieden sind, einen schlechten Venenstatus aufweisen oder einen risikoärmeren Applikationsmodus anstreben.

Aktuelle Beobachtungsstudie

Nasales Diacetylmorphin ist im niedrigen Dosisbereich in England für die Anwendung in der pädiatrischen Notfallmedizin zugelassen. Bis heute wurde jedoch keine Studie zur nasalen Applikation in der HeGeBe veröffentlicht. Trotz der vielen, in diesem Artikel bereits aufgeführten Anwendungsgebiete existieren also noch keine systematisch erhobenen Daten, mit denen die Durchführbarkeit und die Akzeptanz dieses Applikationsmodus geprüft werden können. Deshalb wurde im Jahr 2020 eine schweizweite behandlungszentrenübergreifende Beobachtungsstudie begonnen, in deren Rahmen Patienten in der HeGeBe die nasale Diacetylmorphin-Verordnung ermöglicht werden kann. Die Injektionslösung wird dabei über einen auf der Spritze aufgesetzten Zerstäuber (Abbildung 2) in die Nasenhöhle vernebelt.

Erste Erfahrungen aus dem Studiensetting

Bis heute wurden 49 Patienten aus 9 Zentren in die Studie eingeschlossen. Die ersten Erfahrungen zeigen, dass der Applikationsmodus von den Teilnehmenden gut angenommen wird (18, 19). Die Injektionslösung wird bei der nasalen Applikation gut toleriert und führte bisher zu keinen nennenswerten Nebenwirkungen. Es wurde jedoch deutlich, dass die Anwendung insbesondere bei höheren Dosierungen mit der zusätzlichen Verordnung von oraler Medikation ergänzt werden muss. Das ist der eingeschränkten Aufnahmekapazität der Nasenschleimhäute geschuldet. Die Patienten berichteten, dass ab einer bestimmten Flüssigkeitsmenge keine transmurale Aufnahme mehr erfolge und die Lösung folglich in den Rachen abflüsse und geschluckt werde.

Ausblick

Auch wenn die ersten klinischen Erfahrungen mit der nasalen Diacetylmorphin-Anwendung durchaus positiv sind, muss beachtet werden, dass die derzeitige Beobachtungsstudie keine Zulassungsstudie ist. Es ist aber wahrscheinlich, dass die endgültigen Ergebnisse einen allfälligen Zulassungsprozess in der Zukunft unterstützen können. Für den Fall, dass die Patientenakzeptanz dieser neuen Applikationsform unverändert anhält und die Anwendung klinisch komplikationsfrei bleibt, ist der Schweiz als erstes Land weltweit ein grosser Schritt in der Diversifizierung der OAT gelungen, was die Versorgungsqualität und die Therapieadhärenz weiter verbessert. Wird das Diversifizierungsangebot weitergedacht, steht für Patienten mit primär inhalativem Konsum (chasing the dragon) heute aber immer noch keine Behandlung zur Verfügung, die ihrem bevorzugten Applikationsmodus entspricht. Innovative Entwicklungen und Neuerungen in der HeGeBe sind also in vollem Gange. ●

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Maximilian Meyer
Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel
Wilhelm Klein-Strasse 27
4002 Basel
E-Mail: maximilian.meyer@upk.ch*

Referenzen:

1. Rehm J et al.: Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet*. 2001;358(9291):1417-1420.
2. 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*. 2015;207(1):5-14.
3. Löbmann R et al.: Explaining the effectiveness of heroin-assisted treatment on crime reductions. *Law Hum Behav*. 2009 Feb;33(1):83-95.
4. Schweizerischer Bundesrat: SR 812.121.6 Verordnung vom 25. Mai 2011 über Betäubungsmittelsucht und andere suchtbedingte Störungen (Betäubungsmittelsuchtverordnung, BetmSV). <https://fedlex.data.admin.ch/filestore/fedlex.data.admin.ch/eli/cc/2011/364/20200928/de/pdf-a/fedlex-data-admin-ch-eli-cc-2011-364-20200928-de-pdf-a.pdf>. Letzter Abruf: 27.6.22.
5. EMCDDA. European Drug Report 2021: Trends and Developments. https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en. Letzter Abruf: 27.6.22.
6. EMCDDA. European Drug Report 2013: Trends and Developments. 2013. https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2013_en. Letzter Abruf: 27.6.22.
7. Gesundheitsdepartement des Kantons Basel-Stadt. Jahresbericht 2021: Suchtpolitik und Monitoring des Suchtbereichs Basel-Stadt. <https://www.sucht.bs.ch/ueber-uns/publikationen.html>. Letzter Abruf: 27.6.22.
8. Gossop M et al.: Changes in route of drug administration among continuing heroin users: Outcomes 1 year after intake to treatment. *Addict Behav*. 2004 Aug;29(6):1085-1094.
9. Comer SD et al.: Comparison of intravenous and intranasal heroin self-administration by morphine-maintained humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;143(4):327-338.
10. Perger L et al.: Oral heroin in opioid-dependent patients: Pharmacokinetic comparison of immediate and extended release tablets. *Eur J Pharm Sci*. 2009 Mar 2;36(4-5):421-432.
11. Takahashi TT et al.: Medication overuse and drug addiction: a narrative review from addiction perspective. *J Headache and Pain*. 2021;22(1):32.
12. Meyer M et al.: «One prick and then it's done»: a mixed-methods exploratory study on intramuscular injection in heroin-assisted treatment. *Harm Reduct J*. 2021;1;18(1):1-10.
13. Girardin F et al.: Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(4):341-352.
14. Dürsteler-MacFarland KM et al.: There is no age limit for methadone: a retrospective cohort study. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2011;6(1):1-8.
15. Nordt C et al.: Incidence of heroin use in Zurich, Switzerland: a treatment case register analysis. *Lancet*. 2006;367(9525):1830-1834.
16. Darke S et al.: Fatal heroin overdoses resulting from non-injecting routes of administration, NSW, Australia, 1992–1996. *Addiction*. 2000;95(4):569-573.
17. Meyer M et al.: Nasale Applikationsform in der opioidgestützten Behandlung. *Suchtmedizin*. 2021;23(4):219-224.
18. Meyer M et al.: Nasal administration of diacetylmorphine improved the adherence in a patient receiving heroin-assisted treatment. *Harm Reduct J*. 2022;(19):63.
19. Vogel M et al.: Nasal opioid agonist treatment in patients with severe opioid dependence: a case series. *Eur Addict Res*. 2022;28(1):80-86.