

STABIL-Studie: Umstellung von Methadon-Razemat auf Levomethadon bei klinisch unzureichender Wirksamkeit

Konrad F. Cimander¹ und Thomas Poehlke²

¹Praxis für Drogenkranke, Deisterstraße 19, 30449 Hannover; E-Mail: konrad.f.cimander@arcor.de

²Bohlweg 66, 48147 Münster; E-Mail: poehlke@osnanet.de

Korrespondenzautor: Konrad F. Cimander

Zusammenfassung

Die Opiat-Substitution gilt als Standardtherapie bei Opiatabhängigkeit. Neben Methadon, einem Razemat aus den beiden Enantiomeren Levomethadon und Dextromethadon, kommt dabei in Deutschland seit 20 Jahren auch das Enantiomer Levomethadon zum Einsatz, das in verschiedenen Studien eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt hat.

Im Rahmen der nicht-interventionellen STABIL-Studie (= Studie zur Therapie Opiat-/Opioid-Abhängiger nach Behandlungsumstellung instabiler Methadon-Patienten auf Levomethadon-Lösung zur Substitution) wurden opioidabhängige Patienten mit instabilem Behandlungsverlauf unter dem Methadon-Razemat auf Levomethadon umgestellt. Die Auswertungen hinsichtlich Verträglichkeit, Suchtdruck und Beikonsum zeigen, dass sich durch die Umstellung der Substitutionsbehandlung auf Levomethadon bei Patienten mit einem unbefriedigenden Behandlungsverlauf unter Methadon-Razemat eine signifikante Verbesserung der Therapie bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie eine signifikante Verringerung des Suchtdrucks (craving) und des Beigebrauchs erreichen lässt. Diese Ergebnisse sind vor allem auch deshalb positiv zu bewerten, weil die meisten Patienten in dieser Studie einen langen polytoxikomanen Drogenkonsum (im Median 13 Jahre), eine hohe Komorbiditätsrate und hohen Beikonsum von Drogen, Medikamenten und Alkohol aufwiesen.

Schlagwörter: Substitution, Drogenabhängigkeit, Levomethadon, Methadon, Opiatabhängigkeit

1 EINLEITUNG

Die Opiat-Substitution hat sich, in Deutschland wie auch weltweit, zur Standardtherapie der Opiatabhängigkeit entwickelt (Gerlach 2002). Der überwiegende Teil der in Deutschland gemeldeten Substitutionspatienten wird mit Methadon behandelt. Aus stereochemischer Sicht handelt es sich dabei um ein Gemisch (Razemat), das zu gleichen Teilen aus den beiden Enantiomeren Levomethadon und Dextromethadon besteht. Die beiden Enantiomere unterscheiden sich in Bezug auf ihre physikalischen Eigenschaften nur hinsichtlich der optischen Aktivität (Drehung des

Abstract

Replacement of racemic methadone by levomethadone in patients with inadequate substitution efficiency

Opiate substitution is considered to be the Gold Standard for opioid addiction therapy. While Methadone, a racemic mixture of Levomethadone and Dextromethadone, is the drug of choice in most parts of the world, Germany has more than 20 years of proven success with Levomethadone. This pharmacological active component has been proven to be safer and more efficient than the racemic mixture in some studies. In the non-interventional STABIL study, we examined the effects of replacing Methadone with Levomethadone in opioid-addicted patients with unstable or unsatisfactory therapy outcome in the areas of safety, craving, and parallel consumption of other drugs. In our study, a significant decrease in craving and parallel consumption is seen in the Levomethadone group. Considering the drug history of the typical patient – polytoxic drug consumption for 13 years with a high rate of co-morbidities – the results give reason to discuss the advantages of using the pure enantiomer as a therapeutic agent.

Keywords: Substitution, Drug addiction, Levomethadone, Methadone, Opioid dependence

polarisierten Lichts), jedoch sind die pharmakologischen Unterschiede beträchtlich (Judson et al. 1976). Diese Tatsache ist bereits seit langem bekannt und wurde früh in die klinisch-experimentelle Beobachtung einbezogen (Kleibel 1963, Ther et al. 1963, Scherbaum et al. 1998).

Das Enantiomer Levomethadon ist die wirksame Substanz, die mit wesentlich höherer Affinität an den μ -Opiatrezeptoren bindet und die gewünschte "Substitutionswirkung" vermittelt. Das Enantiomer Dextromethadon ist zwar auch pharmakologisch wirksam, wird aber vor allem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen mitverantwortlich gemacht. Dazu gehören z.B. starkes Schwitzen, gastrointestinale Störungen, Gewichtszunahme, aber auch lebensbedrohliche Kammertachykardien und QT_c-Verlängerungen.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der beiden Enantiomere unterscheiden sich ebenfalls, etwa bei der Plasma-Halbwertszeit und der Verstoffwechslung über verschiedene P-450-Enzymsysteme (Ferrari et al. 2004, Eap et al. 2002). Methadon-Razemat ist ausschließlich am Opiat-Rezeptor schwächer wirksam; im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen und pharmakologische Wechselwirkungen aber von großer Wichtigkeit (Soyka 2008b).

In Deutschland werden laut Substitutionsregister aktuell etwa 72.000 Substitutionspatienten behandelt (Bundesministerium für Gesundheit 2009); die geschätzte Gesamtzahl aller Opiatabhängigen in Deutschland liegt bei 200.000 bis 250.000. Für die Verwendung der unterschiedlichen Substanzen zur Substitution gibt es derzeit keine einheitlichen Richtlinien. Unter Kostenaspekten entwickelte sich vor Jahren eine starke Ausrichtung auf die Verordnung von Methadon-Razemat und so ist erklärbar, dass derzeit noch fast 60% der gemeldeten Patienten mit Methadon-Razemat behandelt werden (Michels et al. 2009) und nur etwas mehr als 20% mit Levomethadon (Bundesministerium für Gesundheit, 2009). Levomethadon wird seit über 20 Jahren für die Substitutionstherapie verwendet und ist seit 2001 als Fertigarzneimittel in Deutschland verfügbar. Verschiedene Studien und zahlreiche klinische Befunde aus der sucht- als auch aus der opioidpflichtigen Schmerztherapie bescheinigen dem Präparat dabei eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zum Razemat (Kleibel 1963, Cernaj 2006, Soyka und Zingg 2009, Ulmer 1995).

Für den Einsatz von Levomethadon sprechen auch die Ergebnisse einer Studie unter dem Gesichtspunkt von Kamertachykardien (Eap et al. 2007). Die Daten dieser Untersuchung zeigen, dass Dextromethadon den kardialen Kaliumkanal um 350% stärker blockiert als Levomethadon und so das Risiko von QT_c-Intervall-Verlängerungen durch Methadon drastisch erhöht. Dieses Risiko könnte nach Ansicht der Autoren durch die Verwendung von Levomethadon vermindert werden. Insbesondere hat auch die Kombination von Methadon mit Psychopharmaka einen QT_c-verlängernden Effekt, sodass unter dieser Medikation eine erhöhte Arrhythmiegefahr besteht (Maremmani et al. 2005, Elsner 2005).

Für eine praxisrelevante Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substitutionsbehandlung, besonders von multimorbiden Opiatabhängigen, sind nicht nur die Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien wichtig, sondern vor allem auch die Beobachtungen aus niedergelassenen Praxen, da sie die realen Alltagsbedingungen abbilden (Wittchen et al. 2008). So konnte anhand von Daten einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie auf der Basis von 1.552 Patienten gezeigt werden, dass während der Substitution mit Levomethadon signifikant weniger

Beigebrauch, Suchtdruck und Entzugssymptome auftreten als während der Vorbehandlung mit Methadon-Razemat (Cernaj 2006).

Im Rahmen der vorliegenden Follow up-Beobachtungsstudie wird diese Erhebung von Praxisdaten zur Substitutionsbehandlung mit Levomethadon fortgeführt. Dabei stehen insbesondere Patienten im Vordergrund, die unter der Vorbehandlung mit Methadon-Razemat einen instabilen, unbefriedigenden Behandlungsverlauf aufwiesen, z.B. solche Patienten mit frühzeitig auftretenden Entzugssymptomen, hohem Suchtdruck und Beigebrauch sowie verschiedenen nicht beherrschbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Studie wurde mit Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH durchgeführt.

2 MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Untersuchung ist eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie bei niedergelassenen Ärzten. Einschlusskriterien waren

- Mindestalter 18 Jahre,
- Opiatabhängigkeit,
- Substitutionstherapie mit Methadon-Razemat bis unmittelbar vor Studienbeginn,
- unbefriedigender Verlauf der Substitutionstherapie.

Zu den Kriterien für eine unbefriedigende Vorbehandlung gehörten nicht beherrschbare Nebenwirkungen wie übermäßiges Schwitzen und Magen-Darm-Beschwerden, aber auch nicht tolerabler Beikonsum und psychische Symptome wie Depressionen, Psychosen oder anhaltender Suchtdruck. Bei diesen Patienten wurde nach einer Eingangsuntersuchung der Verlauf der Substitutionsbehandlung mit Levomethadon über einen Zeitraum von vier Wochen dokumentiert.

Die Dokumentationsbögen umfassten im Rahmen der Eingangsuntersuchung neben Patientendaten Angaben zur Dauer der Opiatabhängigkeit und Informationen zur Substitutionsbehandlung mit Methadon-Razemat:

- Beginn,
- Auftreten von Entzugssymptomen,
- Suchtdruck und Beigebrauch,
- Verträglichkeit,
- Globalbeurteilung.

Begleiterkrankungen und Begleitmedikation wurden dokumentiert und die Gründe für die Umstellung der Substitutionsbehandlung auf Levomethadon erfragt.

Nach zwei und vier Wochen wurde neben der Levomethadon-Dosierung dokumentiert:

- Auftreten von Entzugssymptomen,
- Suchtdruck und Beigebrauch,
- unerwünschte Ereignisse,
- Beurteilung der Verträglichkeit der Levomethadon-Substitution.

Beim Beobachtungsende wurden darüber hinaus die Fortsetzung der Levomethadon-Behandlung sowie die Begleittherapie beschrieben und eine Globalbeurteilung zur bisherigen Substitution mit Levomethadon abgegeben.

Bei der Eingangsuntersuchung und am Beobachtungsende wurde ein Drogenscreening durchgeführt. Dazu wurden Urinproben auf die folgenden Substanzen untersucht: Amphetamin/Metamphetamin, Barbiturate, Benzodiazepine, Cannabinoide (THC), Kokain, Opiate (Morphin), LSD und Alkohol.

Die Daten der Dokumentationsbögen wurden nach Abschluss der Datenerfassung mit Hilfe des Datenmanagement-Systems DMSys Version 5.1 erfasst. Dabei wurden simultane und sequenzielle Plausibilitätskontrollen durchgeführt. Bei der Kodierung der Klartextangaben kamen das WHO Drug Dictionary Enhanced 2006 für Begleitmedikationen und die MedDRA Version 10.0 für Begleiterkrankungen zum Einsatz.

Alle Daten wurden deskriptiv ausgewertet. Die Beurteilungen zum Auftreten von Entzugssymptomen, zum Suchtdruck, zum Beigebrauch und zur Verträglichkeit wurden in numerische Werte transformiert: nein = 1, wenig = 2, mäßig = 3, stark = 4, sehr stark = 5. Für diese Daten wurden mit Hilfe von Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtests deskriptive p-Werte (zweiseitig) berechnet. Die Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS for Windows (Release 15.0.0) durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 PATIENTEN

Die vorliegende statistische Auswertung basiert auf den Daten von 862 Patienten, die in 87 Zentren von März 2007 bis April 2008 dokumentiert wurden. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte ausschließlich durch niedergelassene Ärzte. 66,1% (N = 570/862) der Patienten wurden von Allgemeinmedizinern bzw. praktischen Ärzten, 19,3% (N = 166/862) von Internisten und 8,8% (N = 76/862) von Ärzten der Fachrichtungen Psychiatrie und Psychotherapie behandelt. Bei 50 Patienten war die Fachrichtung des Arztes eine andere oder nicht angegeben.

66,5% (N = 573/862) der Patienten waren Männer. Das Alter betrug bei den Männern im Median 37,0 Jahre, bei den Frauen 33,0 Jahre. 39,2% (N = 338/862) der Patienten

waren verheiratet oder lebten in einer eheähnlichen Beziehung. 31,8% (N = 274/862) der Patienten hatten Kinder und 27,0% (N = 233/862) waren berufstätig. Die Patienten waren im Median seit 13 Jahren opiatabhängig. Bei 56,3% (N = 485/862) der Patienten bestand die Opiatabhängigkeit seit 5-20 Jahren (► **Abb. 1**).

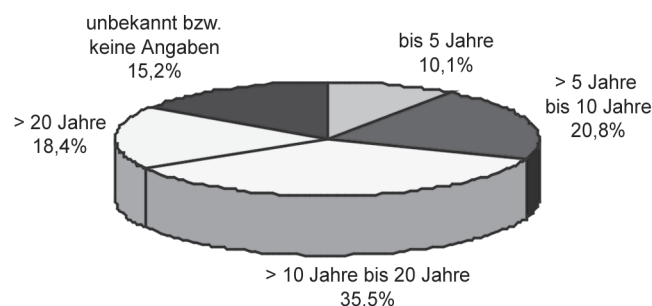


Abb. 1: Bisherige Dauer der Opiatabhängigkeit (kategorial)

3.1.1 BEGLEITERKRANKUNGEN UND BEGLEITMEDIKATION

Insgesamt wurden bei 78,1% (N = 673/862) der Patienten Begleiterkrankungen dokumentiert, am häufigsten Hepatitis C-Infektionen (55,9%; N = 482/862). Unter psychischen Erkrankungen litten 41,5% (N = 358/862) der Patienten, darunter 26,6% (N = 229/862) aller Patienten an Depressionen, 14,3% (N = 123/862) an Angstzuständen und 11,0% (N = 95/862) an Persönlichkeitsstörungen. 11,4% (N = 98/862) der Patienten hatten eine Hepatitis B-Infektion und 4,4% (N = 38/862) eine HIV-Infektion (► **Tab. 1**).

Tabelle 1: Begleiterkrankungen (Mehrfachnennungen möglich)

	N	%
HIV-Infektion	38	4,41 %
Hepatitis B	98	11,37 %
Hepatitis C	482	55,92 %
Atemwegs- oder sonstige Infektion	62	7,19 %
Magen-Darm-Erkrankung	54	6,26 %
Herz-Kreislauf-Erkrankung	31	3,60 %
Leberinsuffizienz	36	4,18 %
Niereninsuffizienz	5	0,58 %
Psychische Erkrankung	358	41,53 %
Depression	229	26,57 %
Angstzustände	123	14,27 %
Psychose	30	3,48 %
Persönlichkeitsstörung	95	11,02 %
nicht näher spezifiziert	6	0,70 %
Sonstige	84	9,74 %
Gesamt	862	100,00 %

Trotz des hohen Anteils an Begleiterkrankungen erhielten nur 40,3% (N = 347/862) der Patienten eine Begleitmedikation. Dabei wurden Psychopharmaka mit Abstand am häufigsten gegeben (27,3% der Patienten; N = 235/862).

3.2 BEHANDLUNG

3.2.1 VORTHERAPIE MIT METHADON-RAZEMAT

Die Dauer der Substitutionstherapie mit Methadon-Razemat vor Umstellung auf Levomethadon betrug im Median 13,0 Monate. Bei 13,6% (N = 117/862) der Patienten erfolgte die Umstellung innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Substitution mit Methadon-Razemat, bei 33,4% (N = 288/862) nach mehr als einem Monat bis einem Jahr und bei 49,8% (N = 429/862) nach mehr als einem Jahr. Bei 3,2% (N = 28/862) der Patienten fehlte hierzu die Angabe.

Die zuletzt gegebene Tagesdosis des Methadon-Razemats lag im Mittel bei $82,3 \pm 41,4$ mg (Mittelwert \pm Standardabweichung). 26,5% (N = 228/862) der Patienten erhielten eine Dosierung bis 50 mg, 47,9% (N = 413/862) eine Dosierung zwischen 50 und 100 mg und 23,8% (N = 205/862) erhielten mehr als 100 mg Methadon. Bei 1,9% (N = 16/862) der Patienten fehlte hierzu die Angabe.

Die häufigsten Argumente für eine Umstellung der Substitutionstherapie von Methadon-Razemat auf Levomethadon waren eine erwartete bessere Verträglichkeit bei 81,9% (N = 706/862) der Patienten und eine erwartete bessere bzw. längere Wirkdauer über 24 Stunden bei 74,2% (N = 640/862) der Patienten.

3.2.2 LEVOMETHADON

Bei Behandlungsbeginn betrug die mittlere Tagesdosis von Levomethadon Lösung zur Substitution $51,6 \pm 47,2$ mg

(Mittelwert \pm Standardabweichung). 66,6% (N = 574/862) der Patienten erhielten eine Dosierung bis 50 mg. 29,2% (N = 252/862) eine Dosierung über 50-100 mg und 3,5% (N = 30/862) der Patienten erhielten mehr als 100 mg Levomethadon (bei 0,7% fehlten die Angaben hierzu). Im Beobachtungsverlauf kam es nur zu geringfügigen Veränderungen der Levomethadon-Tagesdosis. Der Median der Tagesdosis lag bei allen drei Untersuchungszeitpunkten bei 45,0 mg.

Die dokumentierte Behandlungsdauer mit Levomethadon lag im Median bei 31,0 Tagen. Bei 94,4% (N = 814/862) der Patienten wurde die Substitution mit Levomethadon über das Beobachtungsende hinaus fortgesetzt. Bei 4,6% (N = 40/862) erfolgte ein Abbruch der Behandlung und für 0,9% (N = 8/862) lagen keine Angaben zur Weiterbehandlung vor. Bei den 40 Patienten mit einem vorzeitigen Ende der Behandlung waren die am häufigsten genannten Gründe dafür "Patient nicht mehr erschienen" (1,6% der Patienten; N = 14/862), "ungenügende Wirksamkeit" (1,3%; N = 11/862) und "Patientenwunsch" (0,8%; N = 7/862).

3.3 WIRKSAMKEIT

3.3.1 DROGENSCREENING UND BEIGEBRAUCH

Sowohl bei der Eingangsuntersuchung als auch am Beobachtungsende wurde ein Drogenscreening für alle wichtigen psychotropen Substanzen (Amphetamin/Metamphetamin, Barbiturate, Benzodiazepine, Cannabinoide (THC), Kokain, Opiate (Morphin), LSD und Alkohol) durchgeführt.

Das Drogenscreening bei der Eingangsuntersuchung spiegelt aufgrund der Substitution mit Methadon-Razemat bis zu diesem Zeitpunkt den Beigebrauch unter Methadon-Razemat wieder: Bei 73,5% (N = 634/862) der Patienten fand sich mindestens ein positiver Drogennachweis, bei 22,4% (N = 193/862) der Patienten wurden keine der unter-

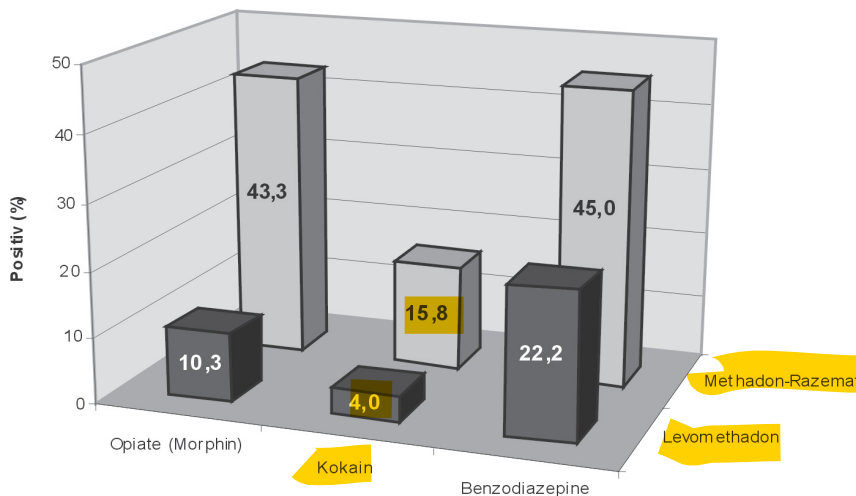


Abb. 2: Anteil positiver Drogenscreening-Befunde bei der Eingangsuntersuchung (Methadon-Razemat) und am Beobachtungsende (Levomethadon)

suchten Drogen nachgewiesen. Bei 4,1% (N = 35/862) der Patienten war kein Drogenscreening angegeben.

Das Drogenscreening am Beobachtungsende spiegelt den Beigebrauch unter der Therapie mit Levomethadon wider: Bei 44,1% (N = 380/862) der Patienten fand sich mindestens ein positiver Drogennachweis, bei 49,1% (N = 423/862) der Patienten wurden keine der untersuchten Drogen nachgewiesen und bei 6,8% (N = 59/862) der Patienten war kein Drogenscreening angegeben.

Die Untersuchungshäufigkeit der einzelnen Drogenarten war sehr unterschiedlich. Es wurde am häufigsten versucht, den Beigebrauch von Opiaten, Benzodiazepinen und Kokain nachzuweisen bzw. auszuschließen (► **Abb. 2**):

Opiate wurden unter Methadon-Razemat bei 95,1% (N = 820/862) und unter Levomethadon bei 92,1% (N = 794/862) der Patienten untersucht. Ein positiver Nachweis fand sich bei 43,3% (N = 355/820) der untersuchten Patienten unter Methadon-Razemat, unter Levomethadon dagegen nur noch bei 10,3% (N = 82/794) der Patienten.

Benzodiazepine wurden unter Methadon-Razemat bei 94,9% (N = 818/862) und unter Levomethadon bei 92,7% (N = 799/862) der Patienten untersucht. Ein positiver Nachweis fand sich bei 45,0% (N = 368/818) der untersuchten Patienten unter Methadon-Razemat, unter Levomethadon dagegen nur noch bei 22,2% (N = 177/799) der Patienten.

Kokain wurde unter Methadon-Razemat bei 93,4% (N = 805/862) und unter Levomethadon bei 90,5% (N = 780/862) der Patienten untersucht. Ein positiver Nachweis fand sich bei 15,8% (N = 127/805) der untersuchten Patienten unter Methadon-Razemat, unter Levomethadon dagegen nur noch bei 4,0% (N = 31/780) der Patienten.

Zusätzlich zum erhobenen Drogenscreening wurden die beteiligten Ärzte auch direkt nach dem Beikonsum ihrer Patienten gefragt. Der Anteil an Patienten ohne Beikonsum war unter der Substitutionstherapie mit Levomethadon deutlich höher (57,0%; N = 491/862) als unter der Therapie mit Methadon-Razemat (17,4%; N = 150/862).

3.3.2 AUFTRETEN VON ENTZUGSSYMPTOMEN

Das Auftreten von Entzugssymptomen wurde von den behandelnden Ärzten im Rahmen der Eingangsuntersuchung sowie am Beobachtungsende beurteilt. Bei der Eingangsuntersuchung wurden dabei die Entzugssymptome unter dem Einfluss der Vortherapie mit Methadon-Razemat beurteilt. Am Beobachtungsende sollte das Auftreten der Entzugssymptome unmittelbar vor der nächsten Gabe von Levomethadon eingeschätzt werden.

Das frühzeitige Auftreten von Entzugssymptomen innerhalb der letzten 24 Stunden vor der nächsten Substitution wurde mithilfe der Kategorien "nein", "wenig", "mäßig", "stark" und "sehr stark" beurteilt. Der Anteil der Patienten *ohne* ein frühzeitiges Auftreten von Entzugssymptomen erhöhte sich deutlich im Beobachtungsverlauf: Während vor der Umstellung der Substitutionstherapie auf Levomethadon 14,4% (N = 124/862) der Patienten frei von Entzugssymptomen waren, betrug der Anteil bei Beobachtungsende 58,6% (N = 505/862). Bezogen auf die Patienten mit validen Angaben zur Eingangsuntersuchung und bei Beobachtungsende (N = 751) betrug die Verbesserung im Mittel 1,45 Kategorienstufen ($p \leq ,001$).

Das Auftreten sowie die Ausprägung der Entzugssymptome Schwitzen, innere Unruhe, Tachykardie, Unkonzentriertheit und Angstzustände wurde ebenfalls mit Hilfe der Kategorien "nein", "wenig", "mäßig", "stark" und "sehr stark" beurteilt. Die folgende **Tabelle 2** stellt den Anteil der Patienten ohne diese Entzugssymptome bei der Eingangsuntersuchung sowie am Beobachtungsende dar (► **Tab. 2**).

Die Daten zeigen bei allen beurteilten Symptomen einen höheren Anteil an Patienten, die unter dem Einfluss von Levomethadon am Beobachtungsende frei von Entzugssymptomen waren gegenüber der Eingangsuntersuchung. Die Veränderungen der Beurteilungen sind für alle erfragten Entzugssymptome statistisch signifikant ($p < ,001$).

Tabelle 2: Anteil der Patienten *ohne* Entzugssymptome (N = 862)

	Eingangsuntersuchung (Methadon-Razemat)	Beobachtungsende (Levomethadon)	Signifikanz* (Wilcoxon Rang-Test, zweiseitig)
Schwitzen	9,4 % (N = 81)	40,8 % (N = 352)	$p < ,001$
Innere Unruhe	12,6 % (N = 109)	47,2 % (N = 407)	$p < ,001$
Tachykardie	38,9 % (N = 335)	72,3 % (N = 623)	$p < ,001$
Unkonzentriertheit	17,4 % (N = 150)	49,8 % (N = 429)	$p < ,001$
Angstzustände	31,9 % (N = 275)	60,4 % (N = 521)	$p < ,001$

* Bezogen auf die Veränderung der kategorialen Einschätzung

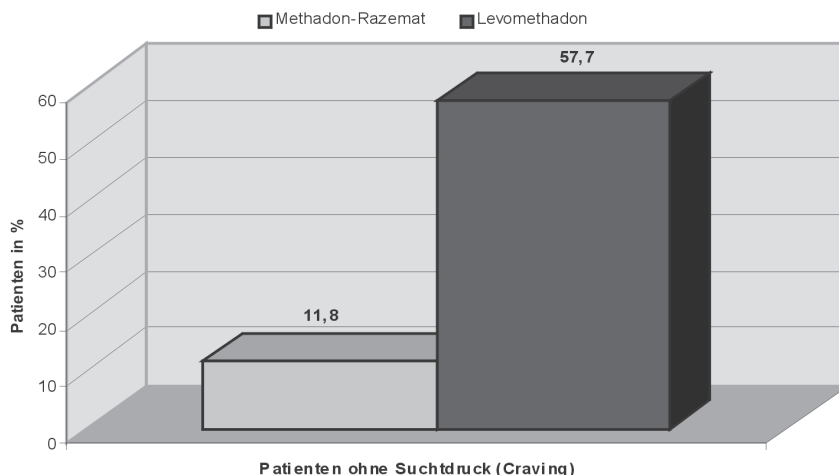


Abb. 3: Patienten ohne Suchtdruck (p < ,001; zweiseitiger Wilcoxon Rang-Test)

3.3.3 SUCHTDRUCK

Der Anteil der Patienten ohne Suchtdruck (Craving) erhöhte sich deutlich im Beobachtungsverlauf. Während vor einer Umstellung der Substitutionstherapie auf Levomethadon 11,8% (N = 102/862) der Patienten frei von diesem Symptom waren, betrug der Anteil bei Beobachtungsende 57,7% (N = 497) (► **Abb. 3**). Bezogen auf die Patienten mit validen Angaben zur Eingangsuntersuchung und bei Beobachtungsende (N = 829) betrug die Verbesserung im Mittel 1,4 Kategorienstufen (p < ,001) (► **Abb. 3**).

3.4 VERTRÄGLICHKEIT

Sowohl im Rahmen der Eingangsuntersuchung als auch am Beobachtungsende wurden von den behandelnden Ärzten die folgenden Unverträglichkeitsreaktionen beurteilt: Schwitzen, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Probleme, **Schlafstörungen**, Müdigkeit/Sedierung, Stimmungsstörungen/

psychische Probleme, **Libidostörungen**, Antriebslosigkeit und Schmerzen. Das Auftreten sowie die Ausprägung der Reaktionen wurde mit Hilfe der Kategorien "nein", "wenig", "mäßig", "stark" und "sehr stark" beurteilt.

Die Daten zeigen bei allen beurteilten Unverträglichkeitsreaktionen einen höheren Anteil an Patienten ohne diese Reaktionen am Beobachtungsende (d.h. unter dem Einfluss von Levomethadon) gegenüber der Eingangsuntersuchung (d.h. unter dem Einfluss von Methadon-Razemat). Die Veränderungen der Beurteilungen sind für alle erfragten Reaktionen statistisch signifikant (p < ,001).

► **Tabelle 3** stellt den Anteil der Patienten ohne diese Unverträglichkeitsreaktionen (Einschätzung "nein") bei der Eingangsuntersuchung sowie am Beobachtungsende dar.

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Bei sieben der 862 Patienten (0,81%) traten insgesamt 13 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf. Sie be-

Tabelle 3: Anteil der Patienten ohne Unverträglichkeitsreaktionen

	Eingangsuntersuchung (Methadon-Razemat)	Beobachtungsende (Levomethadon)	Signifikanz* (Wilcoxon Rang-Test, zweiseitig)
Schwitzen	8,1 % (N = 70)	40,0 % (N = 345)	p < ,001
Kopfschmerzen	46,9 % (N = 404)	80,5 % (N = 694)	p < ,001
Magen-Darm-Probleme	29,6 % (N = 255)	66,0 % (N = 569)	p < ,001
Schlafstörungen	13,5 % (N = 116)	43,0 % (N = 371)	p < ,001
Müdigkeit / Sedierung	22,5 % (N = 194)	57,8 % (N = 498)	p < ,001
Stimmungsstörungen / psychische Probleme	17,2 % (N = 148)	48,5 % (N = 418)	p < ,001
Libidostörungen	36,4 % (N = 314)	59,4 % (N = 512)	p < ,001
Antriebslosigkeit	20,3 % (N = 175)	55,0 % (N = 474)	p < ,001
Schmerzen	59,9 % (N = 516)	83,1 % (N = 716)	p < ,001

* Bezogen auf die Veränderung der kategorialen Einschätzung

trafen am häufigsten die MedDRA Primary System Organ Class "Gastrointestinal disorders" (0,46% der Patienten). Die häufigsten Einzelnennungen gemäß MedDRA Preferred Term waren Verstopfung (N = 2; 0,23%) sowie Ekzeme, allergische Hautreaktionen, Schwindel, Gastritis, gastro-intestinale Blutungen, Kopfschmerzen, Schwitzen, Unwohlsein, Übelkeit, Ödeme und Erbrechen (jeweils N = 1; 0,12%). Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten nicht auf. Ein Patient verstarb aufgrund eines Leberversagens im Verlauf der Studie (0,12% aller Patienten). Ein Kausalzusammenhang mit Levomethadon konnte ausgeschlossen werden.

3.5 GLOBALBEURTEILUNG DER SUBSTITUTIONSTHERAPIE

Die nachfolgenden Abbildungen/Tabellen enthalten die Beurteilung der Substitutionstherapie mit Levomethadon nach ca. vier Wochen bzw. bei Beobachtungsende sowie – zum Vergleich – die Beurteilung der Therapie mit einem Methadon-Razemat bei der Eingangsuntersuchung.

3.5.1 WIRKSAMKEIT

Die Wirksamkeit der Substitutionstherapie mit Levomethadon wurde bei 91,9% (N = 792/862) der Patienten mit "sehr gut" bis "gut" und bei 5,1% (N = 44/862) mit "mäßig" bis "unbefriedigend" angegeben (fehlende Angaben: 3,0%) (► **Abb. 4**). Die Wirksamkeit der Behandlung mit einem Methadon-Razemat vor Therapieumstellung auf Levomethadon wurde bei 28,0% (N = 241/862) der Patienten mit "sehr gut" bis "gut" und bei 71,3% (N = 615/862) mit "mäßig" bis "unbefriedigend" angegeben (fehlende Angaben: 0,7%). Bezogen auf die Patienten mit validen Angaben zur Eingangsuntersuchung und bei Beobachtungsende (N = 830) betrug der Unterschied im Mittel 1,2 Kategorienstufen zu Gunsten von Levomethadon und war statistisch signifikant ($p < ,001$).

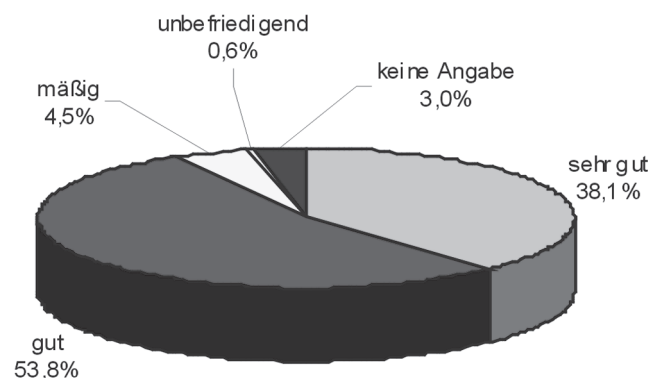


Abb. 4: Globalbeurteilung der Wirksamkeit der Substitutionstherapie mit Levomethadon

3.5.2 VERTRÄGLICHKEIT

Die Verträglichkeit der Substitutionstherapie mit Levomethadon wurde bei 93,4% (N = 805/862) der Patienten mit "sehr gut" bis "gut" und bei 3,5% (N = 30/862) mit "mäßig" bis "unbefriedigend" angegeben (fehlende Angaben: 3,1%). Die Verträglichkeit der Behandlung mit einem Methadon-Razemat vor Therapieumstellung wurde bei 23,0% (N = 198/862) der Patienten mit "sehr gut" bis "gut" und bei 76,2% (N = 657/862) mit "mäßig" bis "unbefriedigend" angegeben (fehlende Angaben: 0,8%). Der Unterschied betrug im Mittel 1,4 Kategorienstufen zu Gunsten von Levomethadon und war statistisch signifikant ($p < ,001$; N = 828).

3.5.3 COMPLIANCE

Die Patienten-Compliance unter der Substitutionstherapie mit Levomethadon wurde bei 87,2% (N = 752/862) der Patienten mit "sehr gut" bis "gut" und bei 9,6% (N = 83/862) mit "mäßig" bis "unbefriedigend" angegeben (fehlende Angaben: 3,1%). Die Patienten-Compliance unter der Behandlung mit einem Methadon-Razemat vor Therapieumstellung wurde bei 49,9% (N = 430/862) der Patienten mit "sehr gut" bis "gut" und bei 49,0% (N = 422/862) mit "mäßig" bis "unbefriedigend" angegeben (fehlende Angaben: 1,2%). Der Unterschied betrug dabei im Mittel 0,80 Kategorienstufen zugunsten von Levomethadon und war statistisch signifikant ($p < ,001$; N = 825) (► **Tab. 4**).

Tabelle 4: Globalbeurteilung zur Compliance der Patienten

	Eingangsuntersuchung (Methadon-Razemat)		Beobachtungsende (Levomethadon)	
	N	%	N	%
sehr gut	76	8,8%	331	38,4%
gut	354	41,1%	421	48,8%
mäßig	323	37,5%	74	8,6%
unbefriedigend	99	11,5%	9	1,0%
keine Angabe	10	1,2%	27	3,1%
Total	862	100%	862	100%

3.5.4 BEFINDLICHKEIT

Die Befindlichkeit des Patienten wurde unter der Substitutionstherapie mit Levomethadon bei 88,4% (N = 762/862) der Patienten mit "sehr gut" bis "gut" und bei 8,5% (N = 73/862) mit "mäßig" bis "unbefriedigend" angegeben (feh-

lende Angaben: 3,1%). Die Befindlichkeit des Patienten unter der Behandlung mit einem Methadon-Razemat vor Therapieumstellung wurde bei 18,2% (N = 157/862) der Patienten mit "sehr gut" bis "gut" und bei 80,9% (N = 697/862) mit "mäßig" bis "unbefriedigend" angegeben (fehlende Angaben: 0,9%). Der Unterschied betrug dabei im Mittel 1,25 Kategorienstufen zu Gunsten von Levomethadon und war statistisch signifikant ($p < ,001$; N = 827) (► Tab. 5).

Tabelle 5: Globalbeurteilung zur Befindlichkeit der Patienten

	Eingangsuntersuchung (Methadon-Razemat)		Beobachtungsende (Levomethadon)	
	N	%	N	%
sehr gut	10	1,2 %	238	27,6 %
gut	147	17,1 %	524	60,8 %
mäßig	480	55,7 %	66	7,7 %
unbefriedigend	217	25,2 %	7	0,8 %
keine Angabe	8	0,9 %	27	3,1 %
Total	862	100 %	862	100 %

3.5.5 VERGLEICH ZUR VORTHERAPIE

Die Wirksamkeit der Substitutionstherapie mit Levomethadon wurde im Vergleich zur Vortherapie mit einem Methadon-Razemat bei 82,3% (N = 709/862) der Patienten mit "viel besser" bzw. "besser", bei 13,9% (N = 120/862) der Patienten als "gleich" und bei 0,9% (N = 8/862) der Patienten als "schlechter" bewertet (bei 2,9% fehlte diese Angabe) (► Abb. 5).

Die Verträglichkeit der Substitutionstherapie mit Levomethadon wurde im Vergleich zur Vortherapie mit einem Methadon-Razemat bei 85,7% (N = 739/862) der Patienten mit "viel besser" bzw. "besser", bei 10,4% (N = 90/

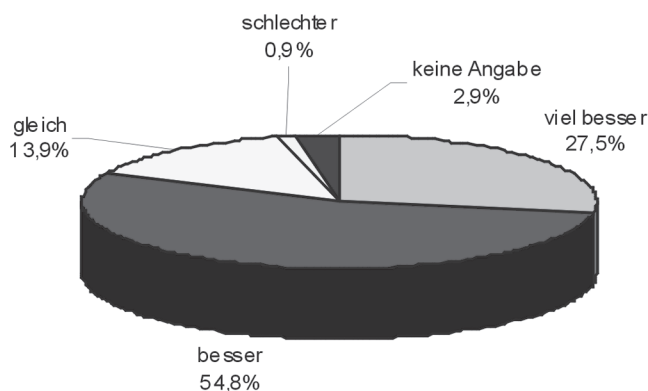


Abb. 5: Beurteilung der Wirksamkeit der Substitutionstherapie mit Levomethadon im Vergleich zur Vortherapie mit Methadon-Razemat

862) der Patienten als "gleich" und bei 0,9% (N = 8/862) der Patienten als "schlechter" bzw. "viel schlechter" bewertet (bei 2,9% fehlte diese Angabe) (► Abb. 6).

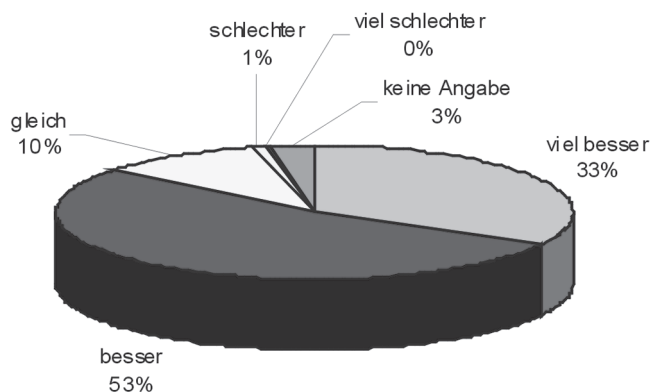


Abb. 6: Beurteilung der Verträglichkeit der Substitutionstherapie mit Levomethadon im Vergleich zur Vortherapie mit Methadon-Razemat

4 DISKUSSION

Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer verläuft die Behandlung von opiatabhängigen Patienten – im Rahmen eines umfassenden Therapiekonzeptes – in verschiedenen Stufen und hängt stark von der individuellen Disposition des Opiatabhängigen ab (Richtlinien der Bundesärztekammer 2002). Die zur Verfügung stehenden Substitutionsmittel können dabei je nach Situation des Patienten zum Einsatz kommen (Michels et al. 2009).

Pharmakologische Daten aus in vitro- und in vivo-Untersuchungen zur stereoselektiven Verstoffwechslung lieferten in der Vergangenheit bereits wichtige Hinweise zum differenzierten Einsatz von Levomethadon und Methadon-Razemat. Spätestens seit den Untersuchungen von Eap et al. 2007 sind die pharmakologischen Zusammenhänge zwischen dem Enantiomer Dextromethadon, der genetisch festgelegten Fähigkeit zur Methadon-Metabolisierung durch das Cytochrom P450-Enzymsystem CPY2B6 und der Erhöhung des Risikos für schwere kardiale Arrhythmien und den plötzlichen Herztod deutlich. Das im Methadon-Razemat enthaltene Enantiomer Dextromethadon wird stereoselektiv über CYP2B6 metabolisiert und besitzt durch Blockade der sog. kardialen hERG-Kanäle ein 350% höheres Kardiotoxizitäts-Potenzial als Levomethadon. Da mindestens 6% aller opiatabhängigen Patienten einen CPY2B6-Defekt aufweisen, ist dieser Genotyp für die Praxis von hoher Relevanz. Durch weitere Risikofaktoren wie Hypokaliämie, Hypocalciämie, hohe Arzneimittelkonzentrationen und pharmakokinetische Wechselwirkungen kann die Dextromethadon-Konzentration im Blut deutlich ansteigen, so dass das Auftreten von Torsade de pointes signifikant erhöht wird (Elsner 2005, Soyka 2008a und b).

Da die therapeutische Aktivität allein von Levomethadon vermittelt wird, führt die Umstellung der Patienten von Methadon auf Levomethadon zu einer Halbierung der Substanzmenge und zu einer daraus resultierenden Senkung der Plasmakonzentrationen, wodurch die opioidbedingte Toxizität und Nebenwirkungsrate deutlich gesenkt werden kann (Soyka 2008a und b). Da es aber auch hier noch keine evidenzbasierten Richtlinien gibt, sind empirische Anhaltspunkte für die Praxis von übergeordneter Bedeutung.

Vor diesem Hintergrund kommt den Ein- und Ausschlusskriterien bei Studien zur Substitutionstherapie eine besonders wichtige Rolle zu und sie werden kontrovers diskutiert (u.a. bei Wittchen et al. 2009). Zum einen ist es durch die hohe Komorbiditätsrate oft schwierig zu entscheiden, welche Einflüsse die einzelnen Faktoren auf den Allgemeinzustand haben. Viele klinische Studien schließen daher multimorbide Patienten aus, nur stabile und unauffällige Patienten dürfen rekrutiert werden. Dadurch wird die resultierende Stichprobe aber oft stark reduziert, was die Relevanz der Studienergebnisse erheblich beeinträchtigt. Zudem muss ein hoher Prozentsatz der opiatabhängigen Patienten tatsächlich als multimorbid eingestuft werden. Dadurch sind Studien, die sich an den Praxisgegebenheiten orientieren und die auch diese Klientel repräsentieren, für den behandelnden Arzt von höherer Relevanz. Das ist bei den vorliegenden Daten der Fall, die ausnahmslos in niedergelassenen Praxen erhoben wurden. Sie können dadurch die Behandlungsverläufe in der ärztlichen Alltagsroutine weitgehend abbilden.

Die vorliegende Untersuchung beleuchtet die Umstellung der Substitutionsbehandlung von Methadon-Razemat auf Levomethadon. Das Kollektiv umfasst 862 opiatabhängige Patienten, die aufgrund einer unbefriedigenden Substitution mit Methadon-Razemat auf Levomethadon umgestellt wurden. Gründe für die Umstellung auf Levomethadon konnten u.a. erhöhter Suchtdruck, nicht tolerabler Beikonsum oder nicht beherrschbare Nebenwirkungen der Vortherapie sein. Bemerkenswert ist dabei, dass das Patientenkollektiv mehrheitlich bereits lange drogenabhängig war (im Median 13 Jahre) und eine hohe Multimorbiditätsrate aufwies. So litten 78,1% aller Patienten an mindestens einer Begleiterkrankung, wobei der größte Anteil auf eine Hepatitis C-Infektion entfiel (55,9%).

Die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie zeigen nach der Umstellung der Substitutionsbehandlung von Methadon-Razemat auf Levomethadon eine deutliche Verbesserung der Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie eine signifikante Verringerung des Suchtdrucks und des Beigebruchs. Im Vergleich zur Vortherapie wurden unter der Behandlung mit Levomethadon bei deutlich weniger Patienten Entzugssymptome dokumentiert. Durch die Substitutionsbehandlung bedingte Unverträglichkeiten wie Schwitzen, Kopf-

schmerzen, Magen-Darm-Probleme, Schlafstörungen, Müdigkeit/Sedierung, Stimmungsstörungen/psychische Probleme, Libidostörungen, Antriebslosigkeit und Schmerzen wurden im Vergleich zur Vortherapie unter der Behandlung mit Levomethadon ebenfalls signifikant seltener dokumentiert.

Die Daten bestätigen die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie mit 1.552 Patienten (Cernaj 2006), bei denen ebenfalls die Umstellung von Methadon-Razemat auf Levomethadon dokumentiert wurde. Im Gegensatz zu dieser Untersuchung wurde bei der vorliegenden Studie vorausgesetzt, dass die Vorbehandlung mit Methadon-Razemat nach Einschätzung des Arztes unbefriedigend verlief. Vor diesem Hintergrund waren auch die aktuellen Ergebnisse z.B. in Bezug auf Beigebrauch, Entzugssymptomatik und Suchtdruck im Vergleich der Studien für die Methadon-Vorbehandlung noch ungünstiger. Die Ausgangsbedingungen für einen positiven Therapieverlauf nach Umstellung auf Levomethadon waren somit deutlich schlechter.

Zum Beispiel war der Anteil von Patienten mit einem nachgewiesenen Beigebrauch in den aktuellen Daten mit 73,5% höher als der in der Literatur berichtete Anteil von 61,2% (Cernaj 2006). Nach der Umstellung auf Levomethadon war der Unterschied jedoch geringer: Während von einem positiven Drogennachweis in der vorhergehenden Studie bei 39,8% der Patienten berichtet wurde, beträgt der Anteil in den vorliegenden Daten 44,1%. Die Ergebnisse zeigen damit, dass auch Patienten mit unbefriedigendem Therapieverlauf unter Methadon durchaus von einer Substitution profitieren können, wenn sie entsprechend umgestellt werden.

Diese Ergebnisse stehen in einem gewissen Widerspruch zu denen von Verthein et al. (2007), die in einer doppelblinden Studie bei stabil auf ein Substitutionsmittel eingestellten Patienten keine Effekte bei der Umstellung beobachten konnten. Untersuchte Merkmale waren in diesem Fall psychische Befindlichkeit, depressive Verstimmungen, Ängstlichkeit, Suchtdruck und Beigebrauch. Obwohl die kleine Zahl von Patienten (n = 68) die Aussagekraft der Studie ohnehin relativiert, dürfte der Unterschied zu weiten Teilen eher auf die stark differierenden Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen sein.

Das Patientenkollektiv von Wittchen et al. (2009) ist durch hohe Belastung mit somatischen und mentalen Krankheiten als multimorbid charakterisiert. Die Autoren konnten den hohen Nutzen der Substitutionstherapie für diese Gruppe klar belegen und betonen mehrfach die hohe Praxisrelevanz, da die in ihrer Studie gewählten Bedingungen im niedergelassenen Bereich regelmäßig anzutreffen sind.

Die vorliegende STABIL-Studie wurde mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv durchgeführt, was die durchschnittliche Dauer der Krankheit und des körperlichen und men-

talen Gesamtstatus betrifft. Die Ergebnisse untermauern die bereits in verschiedenen pharmakokinetischen Untersuchungen erhobenen Hinweise, dass die opioidbedingte Toxizität und die Nebenwirkungsrate durch Umstellung der Patienten von Methadon auf Levomethadon deutlich gesenkt werden können. Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie werden signifikant verbessert, so dass Patienten, die zuvor mit Methadon-Razemat nur unbefriedigend behandelt werden konnten, deutlich von einer Umstellung profitieren.

5 LITERATUR

- Bundesministerium für Gesundheit (2009): Drogen- und Suchtbericht 2008, Referat für Öffentlichkeitsarbeit des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung. Eigenverlag, Berlin
- Cernaj J (2006): Levomethadon signifikant besser als Methadon. *Praxis-Depesche* 23, 1-4
- Eap CB, Buclin T, Baumann P (2002): Interindividual Variability of the Clinical Pharmacokinetics of Methadone. *Clin Pharmacokinet* 41 (14), 1153-1193
- Eap CB et al. (2007): Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 81 (5), 719-728
- Elsner H (2005): Kammertachykardien ("Torsade de Pointes") und weitere Herzrhythmusstörungen unter Methadonsubstitution: Risikominderung durch Medikamentenumstellung. *Suchtmed* 7 (4), 257-263
- Ferrari A, Coccia CPR, Bertolini A, Sternieri E (2004): Methadone – metabolism, pharmacokinetics and interactions; *Pharmacol Res* 50, 551-559
- Gerlach R (2002): Drug-substitution treatment in Germany: a critical overview of its history, legislation, and current practice. *J Drug Issues* 32 (2), 503-521
- Judson BA, Horns WH, Goldstein A (1976): Side effects of levomethadone and racemic methadone in a maintenance program. *Clin Pharmacol Ther* 20 (4), 445-449
- Kleibel F (1963): Klinisch-experimentelle Untersuchungen eines neuen linksdrehenden Polamidonpräparates (Levomethadon). *Med Welt* 31, 1573-1575
- Maremmani I et al. (2005): QTc interval prolongation in patients on long term methadone maintenance therapy. *Eur Addict Res* 11, 44-49
- Michels I, Sander G, Stöver H (2009): Praxis, Probleme und Perspektiven der Substitutionsbehandlung Opioidabhängiger in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 52, 111-121
- Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substituions-gestützten Behandlung Opiatabhängiger. *Dtsch Ärzteblatt* (2002) 99 (21) A 1458-A 1461
- Scherbaum N, Finkbeiner T, Leifert K, Gastpar M (1998): The efficacy of l-methadone and racemic methadone in substitution treatment for opiate addicts – a double blind comparison; *Pharmacopsychiat* 29, 212-215
- Shrinivas G et al. (1992): Bioequivalence of Racemic Drugs. *J Clin Pharmacol* 32, 935-943
- Soyka M (2008a): Sicherheitsaspekte in der Methadonsubstitution – Teil 2: Klinisch-pharmakologische Aspekte. *Suchtmed* 10 (2), 119-144
- Soyka M (2008b): Sicherheitsaspekte in der Methadonsubstitution – Teil 1: Rechtliche Rahmenbedingungen, Mortalität, aktuelle Ergebnisse der Therapieforschung. *Suchtmed* 10 (1), 7 - 27
- Soyka M, Zingg C (2009): Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: Clinical results from a open study. *World J Biol Psych* 10 (3), 217-224
- Ther L, Lindner E, Vogel C (1963): Zur pharmakologischen Wirkung der optischen Isomeren des Methadons; *Dtsch Apothekerzeitung* 17, 514-520
- Ulmer A (1995): Klinische Auffälligkeiten bei der Umstellung von Levomethadon auf Methadon-Razemat. *Der Kassenarzt* 12, 49-50
- Verthein U, Reimer J, Ullmann R und Haasen C (2007): Psychische Befindlichkeit in der Substitutionsbehandlung mit Levomethadon und d-l-Methadon – eine doppelt randomisierte cross-over-Studie. *Sucht* 53 (1), 32-41
- Wittchen HU et al. (2008): Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: A naturalistic study in 2694 patients. *Drug and Alcohol Depend* 95(3), 245-257