

Differentielle Indikation der zugelassenen Substanzen in der Opioid-Agonisten-Therapie

Johannes Strasser¹, Maximilian Meyer¹, Robert Hämmig², Thilo Beck³, Marc Vogel¹

¹Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

²Dr. Robert GmbH

³ARUD Zürich

Korrespondenz an: hannes.strasser@upk.ch oder marc.vogel@upk.ch

Version 07.02.2024

Differentielle Indikation der zugelassenen Substanzen in der Opioid-Agonisten-Therapie

| | Methadon-Racemat | Levomethadon | Morphin 24h retar- diert | Buprenorphin, Buprenorphin-Na- loxon | Buprenorphin (Depot) | Diacetylmorphin |
|---|---|---|---|---|---|--|
| Wirkung | | | | | | |
| Wirkung auf Konsum von Strassenheroin | – Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹⁻³ | – Bei adäquater Dosierung ausreichend | – Bei adäquater Dosierung ausreichend ^{1,4} | – Bei adäquater Dosierung (≥ 16 mg) ausreichend ³ , evtl. etwas besser als Methadon ³ – falls volle agonistische μ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend ⁵ | – Bei adäquater Dosierung ausreichend ⁶ – falls volle agonistische μ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend ⁵ | – Bei adäquater Dosierung ausreichend ⁷ – möglicherweise den anderen Substanzen überlegen |
| Retention | – Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹⁻³ | – Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹ | – Bei adäquater Dosierung ausreichend ^{1,4} | – Bei adäquater Dosierung (≥ 16 mg) ausreichend ³ , aber geringer als unter Methadon ³ | – Bei adäquater Dosierung (>100mg monatlich) ausreichend ⁸ – Vergleichbar mit sublingualem Buprenorphin, möglicherweise sogar besser ⁹ | – Bei adäquater Dosierung ausreichend ⁷ – möglicherweise den anderen Substanzen überlegen |
| Therapieresistente Patienten | – Keine Vorteile beschrieben | – Keine Vorteile beschrieben | – Keine Vorteile beschrieben | – Keine Vorteile beschrieben | – Keine Vorteile beschrieben | – Effektiv bei Patienten mit anhaltendem Beikonsum unter Behandlung mit anderen Substanzen oder abgebrochenen Therapien ⁷ |
| Antidepressive / Anxiolytische Wirkung | – Möglicherweise Nachteile gegenüber Morphin, Diacetylmorphin und Buprenorphin – möglicherweise Vorteile gegen Levomethadon, Mechanismus unklar ¹⁰⁻¹³ | – Möglicherweise nachteilig, assoziiert mit geringeren BDNF-Spiegeln ^{10,14} | – evtl. Vorteile gegenüber Methadon, Mechanismus unklar ^{11,13,15} | – Vorteile gegenüber Methadon ¹² , Mechanismus unklar, Kappa-Rezeptor-Antagonismus diskutiert ¹⁶ | – evtl. Vorteile gegenüber Methadon ¹² , Mechanismus unklar, Kappa-Rezeptor-Antagonismus diskutiert ¹⁶ | – Vermutlich Vorteile gegenüber Methadon und Levomethadon ¹⁴ |
| Behandlung | | | | | | |
| Galenik | – p.o. (Trinklösung / Tabletten) ³ | – p.o. (in der CH nur Trinklösung) ^{3,d} | – Kapseln ^a oder Kapselinhalt (Pellets) ^e | – Sublingualtabletten ^b | – Depot-Injektionslösung ^h | – Ampullen (Injektionslösung), Tabletten IR/SR ^c |
| Einnahmefrequenz | – Mind. einmal täglich | – Mind. einmal täglich | – Mind. einmal täglich | – Einmal täglich bis alle drei Tage | – Einmal wöchentlich oder monatlich | – Bei Monotherapie i.d.R. zwei- bis dreimal täglich |
| Preis | – Sehr günstig (Tagestherapienkosten bei 100 mg/d Tbl. 6 CHF, bei flüssiger Form ca. 2 CHF) | – Sehr günstig (Tagestherapienkosten bei 50 mg/d ca. 2 CHF) | – Teuer (Tagestherapienkosten bei 800 mg/d ca. 11-16 CHF) | – Mittel (Tagestherapienkosten bei 16 mg/d ca. 7 CHF) | – Teuer (derzeit Import aus Deutschland notwendig, ca. 400€/30d) | – Teuer (Tagestherapienkosten bei IR Tbl. 800 mg/d ca. 12 CHF), insb. auch Setting |

 Günstig

 Neutral, ggf. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig

 CAVE: Nachteilig, ggf. könnte auch Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert sein

| | Methadon-Racemat | Levomethadon | Morphin 24h retar- diert | Buprenorphin, Buprenorphin-Na- loxon | Buprenorphin (Depot) | Diacetylmorphin |
|---|--|--|--|---|--|---|
| Eindosierung | <ul style="list-style-type: none"> – Problemlos: dauert ca. 1 Woche^{1,d} – CAVE: Kumulationsgefahr => "start low – go slow": interindividuelle Pharmakokinetik und –dynamik^{1,d} | <ul style="list-style-type: none"> – Problemlos: dauert ca. 1 Woche^{1,d} – CAVE: Kumulationsgefahr => "start low – go slow": interindividuelle Pharmakokinetik und –dynamik^{1,d} | <ul style="list-style-type: none"> – Problemlos: dauert ca. 1 Woche^{a,g} – Umstellung von Methadon in der Regel problemlos, CAVE aber bei Rapid metabolizern von Methadon | <ul style="list-style-type: none"> – Komplex; nach 3-4 Tagen abgeschlossen – Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung – Berner Methode evtl. mit Vorteilen^{17,18} | <ul style="list-style-type: none"> – Einfach bei bereits vorbestehender Buprenorphin-Behandlung; ansonsten komplex – Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung – Anekdotisch ist eine Schnell-Eindosierung möglich¹⁹ | <ul style="list-style-type: none"> – Komplex – spezialisierten Zentren vorbehalten^c |
| Medikamenten-Interaktionen | <ul style="list-style-type: none"> – Anfällig für CYP3A4- und CYP2B6- und CYP 2D6-Induktoren und -Inhibitoren und QTc-verlängernde Medikamente^{1,5,20,21} | <ul style="list-style-type: none"> – Geringer als Methadon-Racemat^{1,21,22,d} | <ul style="list-style-type: none"> – Gering (Glucuronidierung)^{1,a,g} | <ul style="list-style-type: none"> – Gering (Dealkylierung)^{1,b} | <ul style="list-style-type: none"> – Gering (Dealkylierung)^{1,h} | <ul style="list-style-type: none"> – Gering (Deacetylierung)^{1,c} |
| Interindividuelle Variabilität | <ul style="list-style-type: none"> – Hoch^{1,5,20,21,e} | <ul style="list-style-type: none"> – Weniger als Methadon^{23,d} | <ul style="list-style-type: none"> – Gering^{1,a,g} | <ul style="list-style-type: none"> – Gering^{1,b} | <ul style="list-style-type: none"> – Gering | <ul style="list-style-type: none"> – Gering^{1,c} |
| Niereninsuffizienz | <ul style="list-style-type: none"> – Wenig Kumulationsgefahr | <ul style="list-style-type: none"> – Wenig Kumulationsgefahr | <ul style="list-style-type: none"> – Ausscheidung vermindert, Kumulationsgefahr von Morphin-6-glucuronid^{a,g} | <ul style="list-style-type: none"> – Wenig Kumulationsgefahr – Cave bei Clearance < 30ml/min^f | <ul style="list-style-type: none"> – Wenig Kumulationsgefahr^h – Cave bei Clearance < 30ml/min^h | <ul style="list-style-type: none"> – Kumulationsgefahr |
| Leberzirrhose | <ul style="list-style-type: none"> – Vorsicht bei Dosisänderungen; – Da die Langzeitwirkung auch von der Proteinbindung abhängt, kann die Anflutung rascher sein und die Wirkung kürzer anhalten, so dass eine Aufteilung der Dosis auf 2 Gaben pro Tag sinnvoll sein kann | <ul style="list-style-type: none"> – Vorsicht bei Dosisänderungen; – Da die Langzeitwirkung auch von der Proteinbindung abhängt, kann die Anflutung rascher sein und die Wirkung kürzer anhalten, so dass eine Aufteilung der Dosis auf 2 Gaben pro Tag sinnvoll sein kann | <ul style="list-style-type: none"> – Möglicherweise vorteilhaft, trotzdem kann Dosisanpassung notwendig werden – Gefahr einer verminderten Glucuronidierung und Clearance, sowie verlängerter Plasma-Halbwertszeit von Morphin^{a,g} | <p>Buprenorphin:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich^b <p>Buprenorphin-Naloxon:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich^f – möglicherweise nachteilig, da auch höhere Plasmakonzentrationen v.a. von Naloxon erreicht werden – kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung^f | <ul style="list-style-type: none"> – Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich^h – kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung^h | <ul style="list-style-type: none"> – Evtl., trotzdem kann Dosisanpassung notwendig werden – Gefahr einer verminderten Glucuronidierung und Clearance, sowie verlängerter Plasma-Halbwertszeit des Metaboliten Morphin^{a,c,g} |
| Wiedereindosierung nach verpassten Bezügen | <ul style="list-style-type: none"> – Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden | <ul style="list-style-type: none"> – Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden | <ul style="list-style-type: none"> – Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden | <ul style="list-style-type: none"> – Weniger problematisch bei geringerer Überdosierungsgefahr aufgrund des partiellen Agonismus | <ul style="list-style-type: none"> – Weniger problematisch bei geringerer Überdosierungsgefahr aufgrund des partiellen Agonismus – Verpasste Bezüge können bei wöchentlichen Depots innerhalb von 2 Tagen und bei monatlichen Depots innerhalb von 7 Tagen nachgeholt werden⁸ | <ul style="list-style-type: none"> – Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden |

 Günstig

 Neutral, ggf. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig

 CAVE: Nachteilig, ggf. könnte auch Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert sein

| | Methadon-Racemat | Levomethadon | Morphin 24h retardiert | Buprenorphin, Buprenorphin-Naloxon | Buprenorphin (Depot) | Diacetylmorphin |
|---|--|--|---|---|--|---|
| Dosisreduktionen/Opioidentzug | – Effektiv ²⁴ , vergleichbar mit Buprenorphin ²⁵ | – Effektiv, vergleichbar mit Buprenorphin | – Keine Daten vorliegend, klinische Erfahrung zeigt, dass SROM ähnlich effektiv wie Methadon oder Buprenorphin – kleinere Dosisreduktionen als 30mg zum Ende der Behandlung aufgrund Kapselkonzentration nur möglich, wenn diese geöffnet werden oder auf nicht zugelassene SROM-Präparate umgestellt wird | – Effektiv, vergleichbar mit Methadon ²⁵ – evtl. mit weniger Entzugssymptomen verbunden – Ausschleichen innerhalb weniger Tage durchführbar, daher kürzere Entzugsdauer möglich – falls zuvor Umstellung von anderem Opioid zu Buprenorphin(-Naloxon) notwendig, sind die Schwierigkeiten in der Umstellungsphase zu beachten | – Keine Daten vorliegend – evtl. mit weniger Entzugssymptomen verbunden – Ausschleichen über Reduktion der Depotdosis möglich (minimal 8mg/7d oder 64mg/30d) | – Keine Daten vorliegend, klinische Erfahrung zeigt, dass es möglich ist, sofern Dosis ausreichend langsam reduziert wird |
| Selbstbestimmungsmöglichkeiten / Autonomie | – Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich | – Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich | – Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich | – Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich | – Vor allem bei Monatsdepot gegeben, allerdings muss die Anwendung durch medizinisches Fachpersonal erfolgen | – Eingeschränkt, bei IV in der Regel Bezug unter Sicht mehrmals täglich, Mitgabe für maximal sieben Tage |
| Mitgabe für Reisen / Weiterbehandlung im Ausland | – Häufig möglich | – Da in vielen Ländern für die OGB nicht zugelassen möglicherweise problematisch | – Da in vielen Ländern für die OGB nicht zugelassen möglicherweise problematisch | – Häufig möglich | – Notwendigkeit entfällt bei kürzeren Auslandsaufenthalten – Bei längeren Reisen kann eine Umstellung auf sublinguales Buprenorphin erwogen werden | – Nicht möglich |
| Nebenwirkungen | | | | | | |
| Gefahr der Überdosierung (therapeutische Breite) | – Vorhanden, insb. zu Beginn der Behandlung (aber bei erreichter Toleranz eher gering) ^{5,26} | – Vorhanden, insb. zu Beginn der Behandlung (aber bei erreichter Toleranz eher gering) ^{5,27} | – Vorhanden (aber bei erreichter Toleranz eher gering) ^{5, a, g} | – Auch bei fehlender Toleranz nahezu ausgeschlossen (Ceiling-Effekt) ^{1,26,28, b} – CAVE: Kombination mit anderen atemdepressiven Substanzen | – Wenig Evidenz verfügbar, in bisherigen Studien jedoch nicht aufgetreten und unwahrscheinlich (Ceiling-Effekt) ^{6,8} – CAVE: Kombination mit anderen atemdepressiven Substanzen | – Vorhanden, insbesondere bei i.v.-Applikation ^{29, c} – spezialisierten Zentren vorbehalten |
| QTc-Zeit Verlängerung | – Möglich, EKG-Kontrollen vor und während der Behandlung notwendig ^{1,20,30,31} | – Geringer als Methadon-Racemat ^{1,20,31,32, d} | – Keine ^{33,34} | – In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant ^{1,30,35} | – In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant ^{1,30,35} | – Keine ³³ |
| Schwitzen* | – Mässig bis ausgeprägt ^{1,34,36,37, e} | – Mässig bis ausgeprägt ^{37, d} | – Mässig ^{34, a} | – Mässig ³⁶ | – Mässig ^h | – Mässig bis häufig ^{38, c} |

 Günstig

 Neutral, ggf. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig

 CAVE: Nachteilig, ggf. könnte auch Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert sein

| | Methadon-Racemat | Levomethadon | Morphin 24h retardiert | Buprenorphin, Buprenorphin-Naloxon | Buprenorphin (Depot) | Diacetylmorphin |
|--|---|--|--|--|--|---|
| Sedation* | – Vorhanden | – Vorhanden | – Vorhanden, möglicherweise höher als bei Methadon ³⁹ | – Wenig, Vorteile gegenüber Methadon ³⁹ | – Wenig, Vorteile gegenüber Methadon | – Nach IV-Applikation ausgeprägt möglich, zwischen den Applikationen wenig |
| Übelkeit / Erbrechen* | – Bei flüssiger Form häufig, sonst möglich ^{34,36} | – Bei flüssiger Form häufig, sonst möglich ³⁷ | – Möglich ³⁴ | – Vorteile gegenüber Methadon ³⁶ | – Vorhanden ⁸ | – Möglich ³⁸ |
| Obstipation* | – Vorhanden ^{36,37} | – Vorhanden ³⁷ | – Vorhanden ³⁴ | – Vorhanden ³⁶ | – Vorhanden ⁸ | – Vorhanden ³⁸ |
| Schlafstörungen* | – Möglich ^{1,40} | – Möglich ¹ | – Möglich ¹ – Vorteile gegenüber Methadon beschrieben ^{13,41} | – Möglich, evtl. weniger ausgeprägt als bei Methadon ¹ | – Möglich ^h , evtl. weniger ausgeprägt als bei Methadon ¹ | – Möglich ¹ |
| Libido / Sexualfunktion* | – Einschränkung häufig ⁴² | – Einschränkung möglich; Vorteile gegenüber Methadon ⁴³ | – Einschränkung möglich ^{1,34} | – Vorteile gegenüber Methadon ⁴² | – Evtl. Vorteile gegenüber Methadon ⁴² | – Einschränkung häufig ³⁸ |
| Gewichtszunahme* | – Eher nachteilig ^{36,37} | – Eher nachteilig ³⁷ | – Unklar | – Vorteile gegenüber Methadon ³⁶ | – Evtl. Vorteile gegenüber Methadon ³⁶ | – Unklar |
| Gangunsicherheit bei Vorschädigung* | – Vermutlich erhöht | – Vermutlich erhöht | – Vermutlich erhöht | – Möglicherweise neutral | – Möglicherweise neutral | – Mindestens in der Phase nach Bezug erhöht |
| Neurokognition | – Vorteile gegenüber Nichtbehandlung ⁴⁴ | – Vorteile gegenüber Nichtbehandlung ⁴⁴ | – Keine Daten vorhanden; Vorteile gegenüber Nichtbehandlung sind anzunehmen | – Vorteile gegenüber Nichtbehandlung und Methadon, möglicherweise Nachteile gegenüber Gesunden ⁴⁴ | – Vorteile gegenüber Nichtbehandlung und evtl. Methadon, möglicherweise Nachteile gegenüber Gesunden ⁴⁴ | – Keine Daten vorhanden; Vorteile gegenüber Nichtbehandlung sind anzunehmen |

*für diese Punkte gibt es nur wenig qualitativ hochwertige Evidenz. Es handelt sich daher um Empfehlungen aufgrund der klinischen Erfahrung und Einschätzung der Autoren.

^xkeine Daten aus der Opioid-Agonisten-Therapie

 Günstig

 Neutral, ggf. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig

 CAVE: Nachteilig, ggf. könnte auch Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert sein

Referenzen

- 1 Swiss Society of Addiction Medicine (SSAM). Clinical Recommendations for Substitution-assisted Treatment in Opioid Dependence 2012. 2013.
- 2 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; **3**: CD002209.
- 3 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; **2**: CD002207.
- 4 Beck T, Haasen C, Verthein U, *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.
- 5 Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opioide: Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Verlag Hans Huber, 1998.
- 6 Haight BR, Learned SM, Laffont CM, *et al.* Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; **393**: 778–90.
- 7 Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, *et al.* Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *The British Journal of Psychiatry* 2015; **207**: 5–14.
- 8 Lofwall MR, Walsh SL, Nunes E V., *et al.* Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018; **178**: 764.
- 9 Degenhardt L, Clark B, Macpherson G, *et al.* Buprenorphine versus methadone for the treatment of opioid dependence: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *Lancet Psychiatry* 2023; **10**: 386–402.
- 10 Casati A, Piontek D, Pfeiffer-Gerschel T. Patterns of non-compliant buprenorphine, levomethadone, and methadone use among opioid dependent persons in treatment. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2014; **9**: 19.
- 11 Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental symptoms and drug use in maintenance treatment with slow-release oral morphine compared to methadone: results of a randomized crossover study. *Eur Addict Res* 2015; **21**: 97–104.
- 12 Kosten TR, Morgan C, Kosten T a. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat* 1990; **7**: 51–4.
- 13 Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction (Abingdon, England)* 2005; **100**: 1101–9.

- 14 Schuster R, Kleimann A, Rehme M-K, *et al.* Elevated methylation and decreased serum concentrations of BDNF in patients in levomethadone compared to diamorphine maintenance treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017; **267**: 33–40.
- 15 Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- 16 Falcon E, Browne CA, Leon RM, *et al.* Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacology* 2016; **41**: 2344–51.
- 17 Hämmig R. Einleitung einer Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin unter vorübergehender Überlappung mit Heroinkonsum: ein neuer Ansatz („Bernser Methode“). *Suchttherapie* 2010; **11**: 129–32.
- 18 Hämmig R, Kemter A, Strasser J, *et al.* Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. *Subst Abuse Rehabil* 2016; **7**: 99–105.
- 19 Azar P, Wong JSH, Jassemi S, *et al.* A Case Report: Rapid Micro-Induction of Buprenorphine/Naloxone to Administer Buprenorphine Extended-Release in an Adolescent With Severe Opioid Use Disorder. *Am J Addict* 2020; **29**: 531–5.
- 20 Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller H-J, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2011; **12**: 160–87.
- 21 Crettol S, Déglon J-J, Besson J, *et al.* ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; **80**: 668–81.
- 22 Wang J-S, DeVane CL. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metab Dispos* 2003; **31**: 742–7.
- 23 Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N, Powell K, Baumann P. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; **50**: 385–9.
- 24 Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; : CD003409.
- 25 Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **2**: CD002025.
- 26 Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, *et al.* Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017; **357**: j1550.
- 27 Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry* 2009; **10**: 217–24.
- 28 Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, *et al.* Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010; **10**: 428–50.

- 29 Stohler R, Dürsteler KM, Störmer R, *et al.* Rapid cortical hemoglobin deoxygenation after heroin and methadone injection in humans: a preliminary report. *Drug Alcohol Depend* 1999; **57**: 23–8.
- 30 Kao DP, Haigney MCP, Mehler PS, Krantz MJ. Arrhythmia associated with buprenorphine and methadone reported to the food and drug administration. *Addiction* 2015; **110**: 1468–75.
- 31 Eap CB, Crettol S, Rougier J-S, *et al.* Stereoselective Block of hERG Channel by (S)-Methadone and QT Interval Prolongation in CYP2B6 Slow Metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; **81**: 719–28.
- 32 Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, *et al.* Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 529–36.
- 33 Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, *et al.* Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; **303**: 688–94.
- 34 Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, *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.
- 35 Fareed A, Patil D, Scheinberg K, *et al.* Comparison of QTc Interval Prolongation for Patients in Methadone Versus Buprenorphine Maintenance Treatment: A 5-Year Follow-Up. *J Addict Dis* 2013; **32**: 244–51.
- 36 Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2017; **181**: 132–9.
- 37 Schoofs N, Riemer T, Bald LK, *et al.* Methadon und Levomethadon - Dosierung und Nebenwirkungen. *Psychiatr Prax* 2014; **41**: 82–7.
- 38 Dürsteler-MacFarland KM, Stohler R, Moldovanyi A, *et al.* Complaints of heroin-maintained patients: A survey of symptoms ascribed to diacetylmorphine. *Drug Alcohol Depend* 2006; **81**: 231–9.
- 39 Meyer M, Strazdins E, Guessoum A, *et al.* Adverse effects of medication used in opioid agonist treatment – a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. (*in preparation*).
- 40 Dunn KE, Finan PH, Andrew Tompkins D, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addictive behaviors* 2018; **76**: 8–14.
- 41 Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction (Abingdon, England)* 2004; **99**: 940–5.
- 42 Yee A, Loh HS, Hisham Hashim HM bt, Ng CG. The Prevalence of Sexual Dysfunction among Male Patients on Methadone and Buprenorphine Treatments: A Meta-Analysis Study. *J Sex Med* 2014; **11**: 22–32.
- 43 Gutwinski S, Häbel TH, Bermphohl F, Riemer TG, Schoofs N. Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitution mit Methadon und Levomethadon. *Sucht* 2016; **62**: 295–303.

44 Pujol CN, Paasche C, Laprevote V, *et al.* Cognitive effects of labeled addictolytic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; **81**: 306–32.

- a) Fachinformation SEVRE-LONG® Kapseln Retard (www.swissmedicinfo.ch).
- b) Fachinformation SUBUTEX® (www.swissmedicinfo.ch).
- c) Fachinformation DIAPHIN® (www.swissmedicinfo.ch).
- d) Fachinformation L-POLAMIDON® Lösung zum Einnehmen (www.swissmedicinfo.ch).
- e) Fachinformation KETALGIN® (www.swissmedicinfo.ch).
- f) Fachinformation SUBOXONE® (www.swissmedicinfo.ch).
- g) Fachinformation KAPANOL® Retardkapseln (www.swissmedicinfo.ch).
- h) Fachinformation BUVIDAL® (<https://www.fachinfo.de/suche/fi/022310/Buvidal%208%20mg,%2016%20mg,%2024%20mg%20und%2032%20mg%20Depot-Injektionsl%C3%B6sung>), Fachinformation Subutex® Depot (<https://www.fachinfo.de/suche/fi/023932/Subutex%20Depot-Injektionsl%C3%B6sung%20in%20einer%20Fertigspritze>).