

Therapie der Opioidabhängigkeit – ein Update

Marc Vogel^a, Sylvie Petitjean^a, Stefan Borgwardt^b, Gerhard A. Wiesbeck^a, Marc Walter^a

^a Universitäre Psychiatrische Kliniken, Bereich Abhängigkeitserkrankungen, Schweiz

^b Psychiatrische Poliklinik, Universitätsspital Basel, Schweiz

Interessenskonflikt und finanzielle Unterstützung: keine

Summary

After the heroin-wave in Switzerland in the 1980s and 1990s and the establishment of successful maintenance therapies for harm reduction in many western countries, the first evidence-based guidelines for the treatment of opioid dependence appeared. Prevalence of heroin use in Switzerland has decreased subsequently in recent years with a large proportion of patients enrolled in maintenance therapies. In this review, pharmacological and psychosocial treatment strategies for opioid dependence are described and discussed with particular regard to current guidelines from European and American medical societies.

Opioid dependence is a chronic brain disease associated with neuroadaptive processes and structural changes that lead to substance craving and relapses despite of negative consequences. Like all substance use disorders, opioid-related disorders comprise acute intoxication, harmful use, dependency and withdrawal states. These diagnoses are discussed in short. Comorbid psychiatric disorders as well as multiple substance use are frequent among opioid-dependent subjects and may complicate an effective treatment. Diagnosis and treatment of comorbidity are therefore crucial and necessary to fundamentally improve the prognosis of opioid dependence. Standardised questionnaires and interviews can be used for this purpose.

Treatment in acute phases usually begins with the assessment of physical complications and detailed drug anamnesis. It is followed by the withdrawal of additionally consumed substances like cocaine, benzodiazepines and alcohol. Opioid withdrawal can be treated with agonists as well as other medication directed at specific symptoms. Already at this stage, patients should be motivated to begin maintenance treatment, although abstinence can be a reasonable goal for patients with a short history of opioid abuse as well as in subsequent stable phases of the disorder. Agonist maintenance treatment with methadone or buprenorphine constitutes the first-line therapy at this time. Maintenance treatment with slow-release morphine is currently still carried out as “off-label use”. Maintenance with diacetylmorphine (Heroin) is regarded as an important treatment alternative after aborted or failed maintenance therapy and has been established in diverse European countries.

Motivational interviewing and contingency management are well-examined psychotherapeutic interventions effective in the treatment of substance-related disorders. Furthermore, disorder-specific psychotherapies enable the integrated treatment of comorbid personality disorders or depressive disorders in parallel to substance use and show positive effects on the course of opioid dependence. Further research is needed to improve our understanding of the neurobiological mechanisms underlying this disorder. Moreover it should aim to advance the efficacy of medical and psychotherapeutic treatments and identify subgroups of patients that can be targeted by specific interventions. Innovative techniques like neuroimaging will provide new options and insights.

Key-words: Opioid dependence; heroin; methadone; buprenorphine; opioid maintenance treatment; psychosocial treatment

Einleitung

Der Entwicklung einer substanzbedingten Störung liegen multifaktorielle Ursachen zugrunde. Neben der genetischen Disposition spielen Umwelteinflüsse und die spezifischen Eigenschaften der konsumierten Substanz eine Rolle. Es handelt sich um einen vielschichtigen Krankheitsprozess mit Wechselwirkungen zwischen biologischen, psychischen und sozialen Bedingungen [1]. In Abbildung 1 ist dieses Bedingungsgefüge schematisch dargestellt (modifiziert nach [2]).

Die Opioidabhängigkeit selbst ist eine chronische, von Rückfällen begleitete Störung des Gehirns [3] mit dem Zwang, trotz vielfältiger negativer somatischer und psychosozialer Konsequenzen Heroin oder andere Opioide zu konsumieren. In den letzten Jahren haben sich die Therapiemöglichkeiten durch Akzeptanz und flächendeckende Einführung der Substitutionsbehandlung als Therapie der ersten Wahl deutlich verbessert. Daneben konnten auch Fortschritte in anderen Bereichen der pharmakologischen und psychosozialen Behandlung erzielt werden.

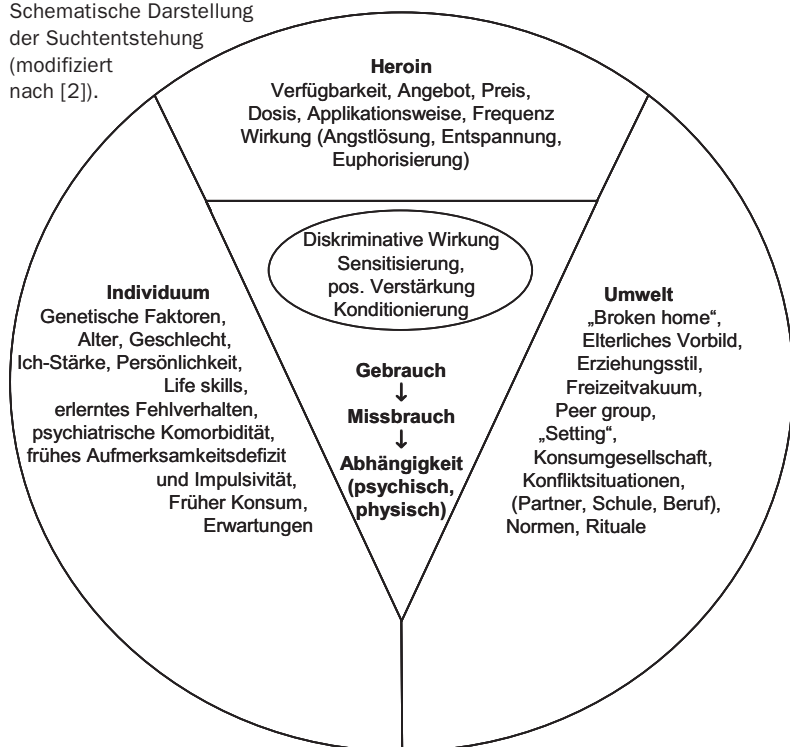
Im Folgenden soll ein zusammenfassender Überblick über die aktuellen Therapiemöglichkeiten gegeben werden. Er orientiert sich vorwiegend an den medizinischen Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin [4] und den klinischen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [5], der American Psychiatric Association [6], des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [7–9] und des britischen Department of Health [10].

Korrespondenz:

Dr. med. Marc Vogel
Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel
Wilhelm Klein-Strasse 27
4025 Basel
Schweiz
Marc.Vogel@upkbs.ch

Abbildung 1

Schematische Darstellung der Suchtentstehung (modifiziert nach [2]).



Epidemiologie und Begriffe

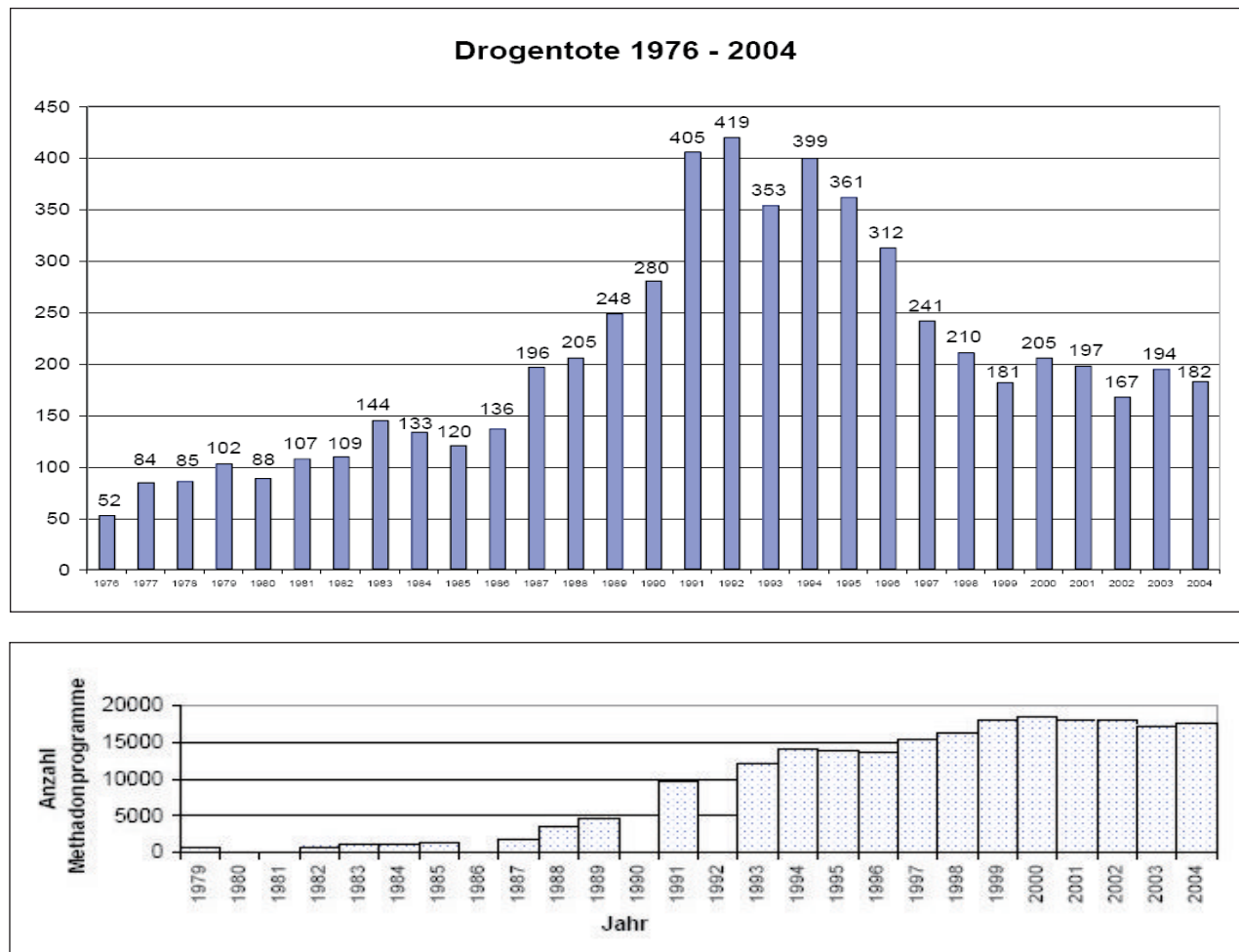
In den westlichen Ländern beträgt die Lebenszeitprävalenz für Drogenabhängigkeit allgemein 3% [11]. Die Opioidabhängigkeit wird mit einer 12-Monats-Prävalenzrate zwischen 0,3% und 0,5% angegeben [12].

Nach Angaben des Bundesamts für Gesundheit [13] liegt die Prävalenz für den Gebrauch «harter Drogen» in der Schweiz in der Gruppe der 15- bis 49-Jährigen bei rund 0,6%. Es gibt geschätzte 22 000 Opioidabhängige, von denen sich im Jahr 2007 etwa 17 500 in Substitutionsprogrammen mit Methadon befanden und etwa 1300 in der heroingestützten Behandlung [13]. Wie Abbildung 2 zeigt, ist mit der Einführung von Methadonprogrammen zu Beginn der 90er Jahre auch ein Rückgang der Drogentoten verbunden [14, 15]. Die Zahl der neuen Opioidabhängigen ging in der Schweiz ebenfalls deutlich zurück [16]. Es ist allerdings unklar, ob dieser Trend in Zukunft auch anhalten wird.

In der Praxis werden die Begriffe Opioidabhängigkeit, Opiatabhängigkeit und Heroinabhängigkeit oft synonym verwendet. Dabei ist der Gebrauch von Heroin auch in der Mehrzahl der Fälle vorherrschend, die Abhängigkeit erstreckt sich aber auch auf andere, an Opioidrezeptoren wirkenden Substanzen. Der Begriff *Opiate* im engeren Sinne

Abbildung 2

Zahl der Drogentoten und Methadonprogramme in der Schweiz im Vergleich [14, 15].



umfasst Stoffe, die natürlicherweise in Schlafmohn (*Papaver somniferum*) vorkommen und nicht notwendigerweise auch an Opioidrezeptoren binden. *Opioide* hingegen ist ein Sammelbegriff für eine uneinheitliche Gruppe natürlicher, halbsynthetischer oder synthetischer Substanzen, die zum Teil auch endogen produziert werden, morphinartige Eigenschaften besitzen und an Opioidrezeptoren binden [17]. Der Begriff *Opioidabhängigkeit* ist daher die korrekte Bezeichnung und soll in der Folge verwendet werden.

Durch Opioide bedingte Störungsbilder lassen sich anhand der ICD-10 bzw. der DSM-IV Kriterien prinzipiell in vier diagnostische Kategorien einordnen: akute Intoxikation, schädlicher Gebrauch, Abhängigkeit und Entzugssyndrom [18, 19].

Der Begriff «akute Intoxikation» bezeichnet ein vorübergehendes Zustandsbild mit Beeinträchtigung von unter anderem Bewusstsein, Denken, Wahrnehmung, Affekt und Verhalten. Die Ausprägung ist abhängig von Art und Dosis der konsumierten Substanz. Diese Diagnose soll nur gestellt werden, wenn keine länger dauernden Probleme mit der konsumierten Substanz bestehen.

Unter schädlichem Gebrauch wird ein Konsummuster verstanden, das zu körperlichen oder psychischen Schäden geführt hat, ohne dass bereits eine Abhängigkeit besteht. Typische schädliche Folgen des intravenösen Heroinkonsums umfassen Infektionen mit HIV und Hepatitis C, aber auch affektive Störungen wie eine depressive Episode [20].

Der Begriff Abhängigkeit wird charakterisiert durch den Vorrang des Substanzkonsums gegenüber anderen Verhaltensweisen. Um die Diagnose stellen zu können, müssen nach den ICD-10-Kriterien mindestens drei der folgenden Kriterien vorliegen: ein übermächtiger Wunsch, die Substanz zu konsumieren; verminderte Kontrollfähigkeit der Substanzeinnahme; ein körperliches Entzugssyndrom; Toleranzentwicklung (die Einnahme höherer Dosen, um den gleichen Effekt zu erzielen); Vernachlässigung anderer Interessen; anhaltender Konsum trotz Nachweises eindeutig schädlicher Folgen [19].

Die Störung wird oft von *Cravinggefühlen* begleitet, die durch konditionierte drogenbezogene Reize oder Stress ausgelöst werden und eine bedeutende Rolle in der Rückfallgenese spielen [21–23]. Wiederholter Heroinkonsum führt zu neuroadaptiven Vorgängen in Transmittersystemen, aber auch zu strukturellen Veränderungen des Gehirns. Diese Veränderungen wirken sich auf die Informationsverarbeitung und auf die Regulation von Emotionen aus, sind unter anderem aber auch für die aversiven Effekte des Opioidentzugssyndroms verantwortlich. Für seine Auslösung scheint eine erhöhte Rezeptorverfügbarkeit eine Rolle zu spielen [24], aber auch Veränderungen im noradrenergen [9] und GABAergen System [25].

Das Entzugssyndrom stellt einen Symptomkomplex aus körperlichen und psychischen Störungen dar, der in wechselnder Ausprägung bei völligem oder teilweisem Entzug der konsumierten Substanz auftritt. Von einem Opioidentzugssyndrom wird gesprochen, wenn mindestens drei der in Tabelle 1 aufgeführten, möglichst objektiven, Symptome vorliegen, die nicht durch eine andere Störung erklärbar sind [5]:

Tabelle 1

Das Opioidentzugssyndrom (modifiziert nach [10]).

Objektive Symptome	Subjektive Symptome
Nasenlaufen oder Niesen	Reizbarkeit
Tränenfluss	Nervosität, Antriebssteigerung
Gähnen	Schlafstörungen
Piloerektion, kalte Haut oder wiederholte Schauer	Verlangen nach einem Opioid
Diarrhoe	Muskelschmerzen oder -krämpfe
Übelkeit oder Erbrechen	Magenkrämpfe
Husten	Depressive Verstimmung
Tachykardie oder Hypertonie	
Pupillenerweiterung	
Leichter Tremor	

Komorbidität

Komorbide psychische Störungen kommen häufig vor, dabei können diese sowohl Ursache, Folge oder unabhängig von der Opioidabhängigkeit sein. Sie werden als Dual- oder Doppeldiagnosen bezeichnet [26]. Hier sind insbesondere affektive Störungen und Persönlichkeitsstörungen zu nennen. So erfüllen etwa 50% der Patienten im Laufe ihres Lebens die Kriterien für die Major Depression nach DSM-IV, Persönlichkeitsstörungen vom dissozialen oder Borderline-Typ liegen bei bis zu 40% der Patienten vor [27–31]. Auch Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis treten überdurchschnittlich häufig auf [32]. Komorbiditäten sind zum Teil mit einer schlechteren Prognose verbunden und sollten bei der Therapie berücksichtigt werden [33, 34]. Insbesondere sollte die Frage nach einer primären oder sekundären Abhängigkeit gestellt werden. Eine adäquate medikamentöse und psychotherapeutische Behandlung der zusätzlich bestehenden psychischen Störungen ist dabei meist Voraussetzung für eine erfolgreiche Suchttherapie.

Häufig bestehen bei heroinabhängigen Patienten auch neuropsychologische Auffälligkeiten. So konnten eine erhöhte Impulsivität und verminderte Impulskontrolle nachgewiesen werden [35–37]. Mit wenigen Ausnahmen konsumieren Opioidabhängige auch andere Suchtmittel, bei 70% bis 80% besteht eine Abhängigkeit von mindestens einer weiteren Substanz [31, 38]. Multiple Substanzabhängigkeiten sind ebenfalls zu berücksichtigen, da sie die Behandlung komplizieren. In diesem Zusammenhang sei insbesondere auf die Atemdepression bei gleichzeitiger Einnahme von sedierenden Substanzen wie Alkohol oder Benzodiazepinen hingewiesen. Etwa 20% der Opioidabhängigen sind auch von Kokain abhängig [31], beide Substanzen werden häufig zusammen (als «Cocktail») gespritzt. Nicht selten treten kokaininduzierte Psychosen in unterschiedlicher Ausprägung auf, die unter anderem den Beziehungsaufbau deutlich erschweren können. Prinzipiell sollte der Patient motiviert werden, die zusätzlich konsumierten Substanzen abzubauen. Nach den Empfehlungen der SSAM [4] kann zur Schadensminderung im Einzelfall auch eine Substitution einer Benzodiazepinabhängigkeit mit einem langwirkenden Benzodiazepin erfolgen. Weiterhin sei auf die somatischen Folgeerkrankungen, wie HIV, Hepatitis C usw. hingewiesen.

Diagnostik

Zu Beginn einer Behandlung sollte eine genaue Diagnostik erfolgen, um etwaige körperliche und psychische Begleiterkrankungen bzw. -probleme zu erfassen und adäquat behandeln zu können. Hierbei ist insbesondere eine detaillierte Anamnese mit Fragen nach konsumbezogenen Komplikationen wie Abszessen, Thrombosen, Herzmuskelentzündungen, unbeabsichtigten und gewollten Überdosierungen, Infektionsstatus in Bezug auf HIV und Hepatitis C, Risikoverhalten wie Utensilientausch oder ungeschützter Geschlechtsverkehr zu erheben [10]. Auch genaue Angaben über Dauer, Art und Ausmass der konsumierten Substanzen sollten erfragt werden. Dies kann auch mit standardisierten Instrumenten, wie z.B. dem EuropASI [39], erfolgen. Einer genauen körperlichen Untersuchung, psychiatrischen Exploration und Urintest sollten je nach Bedarf weitere Untersuchungen folgen, um den aktuellen Gesundheitsstatus weiter abzuklären.

Psychische Störungsbilder werden in klinischen Interviews oder besser standardisiert mittels Strukturiertem Klinischen Interview für DSM-IV (SKID I und II) [40] erhoben. Sowohl hinsichtlich psychotherapeutischen Zugangs als auch hinsichtlich längerer Behandlungsperspektiven ist eine genaue Erfassung der psychischen Komorbidität entscheidend.

Pharmakologische Therapie

Pharmakologische Therapie der akuten Intoxikation

Eine geringe oder mässige Opioidintoxikation muss in der Regel nicht gesondert behandelt werden. Bei potentiell lebensbedrohlichen, schweren akuten Überdosierungen mit der Gefahr der Atemdepression wird eine stationäre Behandlung mit möglicher Überwachung des Patienten empfohlen [5]. Die Behandlung umfasst typischerweise eine Antagonisierung mit Naloxon, wobei einerseits auf das Risiko einer Überdosierung mit anschliessender Entzugssymptomatik, andererseits auf eine anhaltende Überwachung des Patienten aufgrund der kurzen Wirkdauer des Antidots (HWZ rund eine Stunde) mit der Notwendigkeit der wiederholten Gabe zu achten ist.

Pharmakologische Therapie des Opioidentzugssyndroms

Ziele der Behandlung sind die sichere und effektive Beendigung des Opioidkonsums sowie die Milderung der Entzugssymptome. Therapeutika der ersten Wahl sind generell μ -Opioidrezeptoragonisten wie Methadon oder Buprenorphin. Daneben können einzelne Entzugssymptome gezielt behandelt werden [41, 42].

Methadon: Die tägliche orale Gabe von Methadon mit schrittweiser Dosisreduktion stellt eine kostengünstige Standardmedikation dar. Methadon ist üblicherweise in Razematform ([R,S]-Methadon) in Gebrauch, wobei die R-Fraktion für die Behandlung von grösserer Bedeutung ist. Es wird diskutiert, dass das nur in Deutschland zugelassene reine R-Methadon (Levomethadon, L-Polamidon) Vorteile in Bezug auf Neben- und Wechselwirkungen aufweist

und damit die Arzneimittelsicherheit verbessert [4]. Diese Befunde sind jedoch noch nicht gesichert, so dass die Behandlung mit Levomethadon, die mit deutlich höheren Kosten verbunden ist, nur bei Unverträglichkeit des Razemats empfohlen wird [5]. Methadon wird grösstenteils in der Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden. Wesentliche Enzyme des Abbaus sind CYP450 3A4, 2B6 und 2D6 [43]. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei wiederholter Gabe bei $35 \pm$ zwölf Stunden. Aufgrund der Kumulation kann eine zu hohe Methadondosis erst mit einer Verzögerung von zwei bis drei Tagen evident werden. Rund 3% der Bevölkerung in der Schweiz weisen eine langsame Verstoffwechslung auf, etwa 10% eine sehr schnelle [4]. Bei letzteren kann der Plasmaspiegel innerhalb weniger Stunden unter die notwendige Höhe absinken. Die meisten klinisch relevanten Medikamenteninteraktionen ergeben sich aus der Beeinflussung der CYP450-Gruppe. Induktion führt zum Absinken des Methadonspiegels.

Die Nebenwirkungen sind die der typischen Opiode, vor allem Atemdepression, Obstipation, Schweissausbrüche, sexuelle Dysfunktion und Sedierung [5]. Daneben besteht ein dosisabhängiges Risiko einer QTc-Verlängerung und konsekutiver Torsade-de-Pointes-Tachykardien. Bei chronischer Einnahme können auch endokrine Störungen wie Gynäkomastie, Amenorrhoe, Impotenz usw. auftreten. Eine Hyperalgesie ist bei Langzeitbehandlung relativ häufig. Kognitive Defizite wurden besonders in jüngeren Studien beschrieben [44–46], es gibt aber auch Untersuchungen, welche Verbesserungen unter Methadontherapie fanden [47].

Empfohlen wird am ersten Tag eine Methadongabe von 10–20 mg, die bei Fortbestehen oder Zunahme der Entzugssymptome alle zwei bis vier Stunden wiederholt werden kann. Eine Gesamtdosis von 40 mg wird in den ersten 24 Stunden selten überschritten [4]. Bei Patienten mit Methadonsubstitution richtet sich die Anfangsdosis nach der täglich eingenommen Opioiddosis. Nach Stabilisierung kann das Methadon schrittweise ganz abgebaut werden, z.B. in Schritten von 5 mg pro Tag oder degressiv. In der Regel kann Methadon innerhalb von zehn Tagen ausgeschlichen werden, allerdings ist bei einer Verlegung oder Entlassung zu berücksichtigen, dass die Entzugssymptomatik erst nach Absetzen ihr Maximum erreicht. Bei Behandlung mit reinem R-Methadon ist die Dosis zu halbieren [4].

Buprenorphin: Buprenorphin (Subutex®) ist ebenfalls zur Behandlung des Opioidentzugssyndroms geeignet [48–50]. Wegen des Partialagonismus am μ -Opioidrezeptor sind die hierüber vermittelten Effekte (z.B. Euphorie) weniger ausgeprägt als bei Vollagonisten. Die Gefahr einer Überdosierung ist geringer, aufgrund des «ceiling-effect» kommt es auch bei höheren Dosen nicht zu einer Atemdepression [4, 8, 51]. Da Buprenorphin andere Opiode vom Rezeptor verdrängt, kann es jedoch selbst Entzugssymptome auslösen und sollte daher erst bei objektivierbaren Entzugssymptomen und mit zeitlichem Abstand zur letzten Opioidaufnahme verabreicht werden [10]. Buprenorphin und Metabolit werden glucuronidiert und hauptsächlich über die Faeces, weniger über den Urin, ausgeschieden. Die Substanz hat zwar eine kurze Plasmahalbwertszeit, aber eine lange Halbwertszeit der Bindung an den Rezeptor, so dass eine Applikation von täglich bis zu jeden dritten Tag erfolgen kann [6, 8].

Tabelle 2

Entzugssymptome und ihre symptomatische Behandlung.

Symptomatik	Behandlung
Diarrhoe	Loperamid
Übelkeit, Erbrechen	Metoclopramid
Magenkrämpfe	Mebeverin, Ipratropiumbromid
Unruhe, Angst, Schlafstörungen	(Diazepam → NICE), Amitriptylin, Doxepin
Muskelschmerzen, Kopfschmerzen	Paracetamol, Nichtsteroidale Antirheumatika
Prophylaxe von Krampfanfällen bei gefährdeten Patienten	Carbamazepin

Die Nebenwirkungen gleichen denen der Morphinderivate, sind aber schwächer ausgeprägt. In Kombination mit Alkohol oder Benzodiazepinen kann es allerdings ebenfalls zu einer relevanten Atemdepression kommen [8]. Im Vergleich zu Methadon zeigt Buprenorphin neben einem günstigeren Interaktionspotential Vorteile bei komorbider Depression sowie Schwangerschaft und scheint weniger Störungen des Schlafes und der Kognition auszulösen [5]. Bei therapeutischen Dosierungen führt Buprenorphin zu keiner relevanten Verlängerung der QTc-Zeit [4]. Mit der Gabe der ersten Dosis sollte bis zum Auftreten eines Entzugssyndroms gewartet werden. Initiale Dosis ist 2–4 mg, anschliessend Aufdosierung in Schritten bis zu 8 mg bis zu einer maximalen Tagesdosis von 24–32 mg [4]. Aufgrund eines hohen First-pass-Metabolismus in der Leber ist geschlucktes Buprenorphin (Subutex®) wirkungslos und sollte daher sublingual verabreicht werden.

Clonidin: In den USA wird der α_2 -Agonist Clonidin (Catapresan®) generell für den Entzug von Opioiden eingesetzt, in Deutschland nur im stationären Bereich, während in Grossbritannien vom Einsatz im Opioidentzug generell abgeraten wird [5, 6, 9]. Clonidin (Catapresan®) hemmt insbesondere die Symptome der noradrenergen Hyperaktivität wie Tachykardie, Hypertonie, Rhinorrhö, Niesen, Pupillenerweiterung und innere Unruhe [6]. Craving, Muskelschmerzen und psychomotorische Unruhe werden vermutlich weniger günstig beeinflusst als durch Opiode [52, 53]. Ausserdem kommt es wahrscheinlich zu mehr Behandlungsabbrüchen als unter Opioiden, so dass die Clonidinbehandlung die Ausnahme bleiben sollte [53–55].

Auch eine fixe Kombination von Clonidin mit Methadon während des fraktionierten Opioidentzuges scheint keine Vorteile gegenüber Methadon alleine zu bringen [56]. Clonidin wird nach Abklingen der Opioidwirkung in einer initialen Dosierung von 0,15 mg oral gegeben. Abhängig von der Entzugssymptomatik erfolgen die weiteren Gaben im Abstand von zwei bis vier Stunden. Die typischen Nebenwirkungen umfassen Hypotonie, Bradykardie, Sedierung und Schwindel, weswegen regelmässige Kontrollen des Blutdrucks erfolgen müssen [5].

Lofexidin: Das α_2 -Sympathomimetikum Lofexidin ist in Grossbritannien sowohl im stationären als auch ambulanten Setting zum Entzug von Opioiden zugelassen. Verglichen mit Clonidin scheint es weniger häufig Hypotonien auszulösen [9]. Die übrigen Nebenwirkungen sind vergleichbar.

Die Behandlungsdauer umfasst üblicherweise sieben bis zehn Tage mit einer Anfangsdosis von 800 μ g täglich bis zu einer Maximaldosis von 2,4 mg in verteilten Gaben [10]. Empfohlen wird Lofexidin für Patienten mit unklarer Ausprägung der Abhängigkeit, für junge Patienten mit kurzer Drogen- und Behandlungsgeschichte und für den Fall, dass ein schneller Entzug durchgeführt werden soll [9].

Doxepin: Der Wirkmechanismus von Doxepin ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Im Vergleich zu Clonidin wirkt es etwas weniger gegen die vegetative Entzugssymptomatik, etwas stärker gegen Craving, Depression und Schlafstörungen. Die Verträglichkeit ist aufgrund von orthostatischer Dysregulation, Krampfanfällen und Kollapsneigung jedoch vergleichsweise schlechter. Doxepin kann eingesetzt werden, wenn kein Opioid verordnet werden soll. Eine gleichzeitige Behandlung mit Clonidin wird nicht empfohlen [5].

Pharmakologische Behandlung der Opioidabhängigkeit

Deutsche Leitlinien formulieren die dauerhafte Abstinenz von illegalen Opioiden als primäres Therapieziel. Zur medikamentösen Unterstützung dieses Ziels kann Naltrexon gegeben werden. Dennoch sind viele Patienten besonders zu Beginn der Behandlung nicht in der Lage, eine dauerhafte Totalabstinenz zu erreichen [5]. In den Empfehlungen der schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin [4] wird die Substitutionsbehandlung mit Methadon und Buprenorphin (Subutex®) als Therapieform der ersten Wahl bei der Opioidabhängigkeit formuliert. Als Substitution gilt allgemein der ärztlich verordnete Ersatz eines illegal eingenommenen Betäubungsmittels durch ein legales Medikament. Die Kombination der Substitution als Basisbehandlung mit einem zusätzlich notwendigen psychosozialen Behandlungsangebot wird als Substitutionsgestützte Behandlung (SGB) bezeichnet.

Die Einleitung einer Substitutionsgestützten Behandlung steht dem Ziel einer späteren Abstinenz nicht entgegen [57]. Die Indikation für eine Substitutionsbehandlung ist insbesondere dann gegeben, wenn verschiedene frühere Abstinenzversuche gescheitert oder aufgrund der aktuellen Lebenssituation wenig Erfolg versprechend sind (Beikonsum psychotroper Substanzen, keine Arbeit, keine Partnerschaft, keine Wohnung), sowie im Falle einer seit mehreren Jahren bestehenden Opioidabhängigkeit [4, 5].

Methadon: Induktion und Dosisfindung sind mittlerweile gut untersucht. Unter Methadonsubstitution wird neben hohen Retentionsraten auch eine Reduktion des Beikonsums von Opioiden und anderen psychotropen Substanzen erzielt. Die Substitution sollte mit einer Dosis von 30 mg Methadonracemat (Empfehlungen der verschiedenen Leitlinien schwanken zwischen 10 und 40 mg) eingeleitet werden, die als sicher gelten kann [4]. Bei eindeutigen Entzugssymptomen können vier Stunden später zusätzlich bis zu 20 mg verabreicht werden. Die tägliche Dosissteigerung sollte 5–10 mg nicht überschreiten [4, 10]. Todesfälle infolge einer zu schnellen Methadoninduktion treten aufgrund der Kumulation typischerweise am zweiten oder dritten Tag auf. Die Erhaltungsdosis ist individuell zu finden, liegt jedoch in der Regel zwischen 60 und 120 mg. Dosen unter 60 mg zeigten signifikant schlechtere Ergebnisse [58].

Buprenorphin: Eine «Aufladedosis» von Buprenorphin (Subutex®) am ersten Tag (erste Dosis 2–4 mg, dann bis zu drei bis vier mal 8 mg, entsprechend bis 32 mg am ersten Tag) mit Reduktion auf die Steady-State-Dosierung am zweiten Tag gilt in den meisten Zentren als möglich und sicher. In den britischen Leitlinien wird ein Beginn mit 8 mg mit Steigerung auf 16 mg am zweiten Tag und weiterer langsamer Erhöhung in den Folgetagen empfohlen. Die maximal empfohlene tägliche Dosis beträgt je nach Leitlinie zwischen 24 mg [5] und 32–34 mg [4, 10]. Eine Dosierung zwischen 16 und 32 mg/Tag scheint in der Erhaltung meist ausreichend zu sein [4, 10]. Bei der Umstellung von Methadon auf Buprenorphin (Subutex®) sollte Methadon zunächst auf 20–30 mg reduziert werden, und der Abstand zwischen der ersten Gabe Buprenorphin (Subutex®) und der letzten Dosis Methadon sollte mindestens 24 Stunden betragen. Des Weiteren sollten objektive Opioidentzugssymptome beobachtbar sein [4, 5]. Gemäss Metaanalysen zu Vergleichen von Buprenorphin (Subutex®) und Methadonsubstitution gibt es nur geringe Unterschiede hinsichtlich Effektivität und Erfolgsraten, aber in mittleren bis hohen Dosen scheint Methadon leicht überlegen zu sein, was die Reduktion des Heroinbeikonsums betrifft [59, 60].

Dihydrocodein (DHC): DHC ist in Deutschland nur für Ausnahmefälle in der Substitutionsbehandlung zugelassen, da es aufgrund der kurzen Halbwertszeit von wenigen Stunden, der grossen Gefahr von Überdosierungen [61] sowie der eingeschränkten Möglichkeiten zur Überwachung der Einnahme keine gut geeignete Substanz darstellt [5]. In der Schweiz ist das Präparat nicht für die Substitution registriert. Eine Applikation muss alle sechs bis acht Stunden erfolgen.

Levacylmethadolhydrochlorid (LAAM): LAAM ist Methadon strukturell ähnlich, besitzt jedoch eine deutlich verlängerte Halbwertszeit von 72 Stunden. Aufgrund von kardialen Arrhythmien ist das Präparat in Deutschland nicht mehr zugelassen, in den USA wurde es vom Hersteller vom Markt genommen [5].

Slow-release-Morphin: Slow-release-Morphin (Sevrelong®) ist in der Schweiz derzeit noch nicht als Substitutionsmedikament zugelassen. Es kann aufgrund der verzögerten Kinetik einmal täglich eingenommen werden, maximale Plasmaspiegel werden nach zwei bis sechs Stunden erreicht. Vergleichsstudien mit Methadon zeigen eine vergleichbare Sicherheit und Verträglichkeit. Es gibt aber Hinweise auf eine höhere Patientenzufriedenheit für das Slow-release-Morphinpräparat [4, 62]. In Einzelfällen, z.B. bei ausgeprägter chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) oder Unverträglichkeit von Methadon, kann ein «off-label-use» gerechtfertigt sein.

Diacylmorphin (DAM, Heroin): Die Verschreibung von Heroin selbst als Substitut ist in Grossbritannien, der Schweiz und den Niederlanden zugelassen. Sie bleibt Patienten vorbehalten, welche mehrere gescheiterte abstinenzorientierte oder substitutionsgestützte Behandlungsversuche hinter sich haben [4, 8]. DAM wird in aktive Metaboliten umgewandelt und muss aufgrund der Wirkdauer von rund fünf Stunden zwei bis drei Mal täglich appliziert werden. Die Substitution mit DAM bringt gute Ergebnisse in Bezug auf physische und mentale Gesundheit [63] und scheint der Substitution mit Methadon zumindest in Einzelfällen überlegen zu sein.

DAM wird zumeist intravenös appliziert, grundsätzlich besteht aber auch die Möglichkeit der oralen, subkutanen oder inhalativen Einnahme.

Naltrexon: Naltrexon (Naltrexin®) ist ein kompetitiver, spezifischer μ -Opioid-Rezeptorantagonist ohne intrinsische Aktivität. Nach oraler Gabe wird es innerhalb einer Stunde vollständig absorbiert, aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effektes besteht jedoch nur eine geringe Bioverfügbarkeit. Daher kann der Blutspiegel bei Lebererkrankungen erhöht sein. Unerwünschte Wirkungen umfassen Übelkeit, Angst, verzögerte Erektionen; eine Erhöhung der hepatischen Enzyme insbesondere in Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika wird diskutiert [5, 7]. Das Medikament ist für die «Unterstützung der Entwöhnung Opioidabhängiger nach Entgiftung» indiziert. Die Behandlung sollte frühestens sieben Tage nach der letzten Methadon- oder Buprenorphingabe und fünf Tage nach dem Konsum von Opioiden mit kürzerer Halbwertszeit beginnen, um ein Entzugssyndrom zu vermeiden [6]. Sie kann ambulant durchgeführt werden. Die Studienlage zur Wirksamkeit ist dabei nicht eindeutig, diese scheint aber bei stationären Patienten besser als im ambulanten Rahmen [6]. Nachgewiesenermassen erhöht sie bei besonders motivierten Patientengruppen nicht nur die Chancen der Abstinenz, sondern auch die Haltequote, d.h. den Verbleib des Patienten im Therapieprogramm. Eine Behandlung wird daher oft für medizinisches Personal oder Straftäter in der Rehabilitationsphase gesehen [5, 6]. Es besteht allerdings die Gefahr von Opioidüberdosierungen aufgrund einer unter Naltrexon verminderten Toleranz, wahrscheinlich aufgrund einer Hochregulation der Opioidrezeptoren [64]. Die tägliche Dosis beträgt üblicherweise 50 mg, aufgrund der langen Wirkdauer ist auch eine Gabe von 100 mg jeden zweiten Tag möglich [6]. Noch kann keine Therapieempfehlung zu neueren Depotapplikationen ausgesprochen werden [5, 65].

Suboxone: Hierbei handelt es sich um ein Kombinationspräparat (Verhältnis Buprenorphin: Naloxon 4:1), welches das Risiko des intravenösen Missbrauchs von Buprenorphin deutlich reduziert [66]. Sollte die Tablette vermörsert und injiziert werden, kommt der antagonistische Effekt des Naloxon zum Tragen und Entzugssymptome können ausgelöst werden. Wird die Tablette hingegen sublingual eingenommen, hat Naloxon nur eine geringe Bioverfügbarkeit. Bei nasaler Einnahme scheint die Wirkung von Naloxon variabel zu sein [10]. Die Anwendung von Naloxon während der Schwangerschaft ist kontraindiziert, so dass sich Suboxone nicht zur Behandlung potentiell schwangerer Frauen eignet. Das Präparat ist in der Europäischen Union zugelassen, für eine endgültige Einschätzung der zukünftigen Bedeutung ist es aber noch zu früh.

Psychosoziale Therapie

Als psychosoziale Interventionen werden in der Regel psychologische oder soziale Massnahmen mit einem klar definierten therapeutischen Ziel bezeichnet [67]. Diese reichen von weitgehend unstrukturierten Behandlungen – wie z.B. Drogen- oder Sozialberatung – bis hin zu hoch formalisierten, teils auch manualbasierten Therapieformen. Der Aufbau

einer positiven therapeutischen Beziehung steht unabhängig von einer bereits bestehenden Entzugssymptomatik oder einer Intoxikation an erster Stelle.

Psychotherapeutische Interventionen können bereits Bestandteil der Akuttherapie, aber auch der langfristigen Behandlung sein [5] und sowohl begleitend mit einer Substitutionsbehandlung oder im Anschluss an eine solche bei Abstinenzwunsch des Patienten durchgeführt werden. Während die Evidenz für die Wirksamkeit in der entzugsbegleitenden Anwendung verschiedener Therapieformen positiv ist [68], ist sie für andere Behandlungsphasen keineswegs eindeutig. So wurden in einer Cochrane-Übersicht für die Kombination aus psychosozialer Therapie und Substitution lediglich Hinweise auf eine leichte Erhöhung der Abstinenzrate zum Zeitpunkt der Katamnese gefunden. Alle übrigen Parameter wie Therapietreue oder psychische Symptomatik unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollbedingung der alleinigen Substitution [69]. Allerdings waren die eingeschlossenen psychosozialen Therapien sehr unterschiedlich, so dass es methodisch problematisch ist, die verschiedenen therapeutischen Ansätze hinsichtlich Effektivität miteinander zu vergleichen.

Für die Wirksamkeit psychosozialer Therapien ohne begleitende Substitutionsbehandlung gibt es bisher keine ausreichende Evidenz, aber auch hier ist die Studienlage nicht ausreichend [67]. Insgesamt besteht derzeit ein Mangel an qualitativ hochwertigen evidenzbasierten Studien, welche die Wirksamkeit von psychosozialen Therapien untersuchen, so dass Empfehlungen in diesem Bereich nur vorsichtig ausgesprochen werden können.

Die beste Evidenz besteht derzeit für Kontingenzmanagement, motivationale Gesprächsführung und kognitive Verhaltenstherapie. Des Weiteren werden auch psychodynamische und systemische Ansätze in der Therapie Opioidabhängiger angewandt [68, 70, 71], treten aber in der Bedeutung gegenüber den oben erwähnten Therapieformen zurück, insbesondere deshalb, weil sie bislang noch sehr wenig evidenzbasiert untersucht worden sind. Gruppentherapeutische Angebote, sowohl psychodynamischer als auch kognitiv-behavioraler Natur, können die Aufrechterhaltung der (Beikonsum-)Abstinenz ebenfalls fördern [72].

Soziotherapie ermöglicht mitunter erst die Kontaktaufnahme zu einer suchtttherapeutischen Institution und ist unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung [5]. Ziel ist die Unterstützung bei juristischen, finanziellen oder beruflichen Komplikationen und die Verbesserung der gesamten psychosozialen Lebenssituation. Generell kann die soziale Umgebung in die Therapie einbezogen werden.

Die Leitlinien der DGSS [5] empfehlen neben einer standardmässigen psychosozialen Behandlung die Durchführung einer Intensivbehandlung mit zwei Terminen pro Woche für Patienten mit komorbiden Störungen. Eine Ausnahme hierbei bilden sozial ängstliche und antisoziale Persönlichkeiten, die eher von einer weniger intensiven Therapie profitieren. Neuere Studien zeigen, wie wichtig die psychotherapeutische Bearbeitung begleitender Störungsbilder ist. Insbesondere Patienten mit affektiven Störungen und mit Persönlichkeitsstörungen profitieren von integrierten Behandlungsansätzen [73–75]. Die Auswahl der entsprechenden soziotherapeutischen Intervention sollte sich

in jedem Fall am individuellen Störungsbild orientieren. Noch nicht ausreichend erforscht ist die Frage, ob sich bestimmte Subgruppen – z.B. aufgrund des Konsummusters oder der Komorbidität – identifizieren lassen, die von ausgewählten Therapien besonders profitieren.

Motivierende Gesprächsführung: Besonders zu Beginn und bei vorhandener Ambivalenz hat sich die Technik der Motivierenden Gesprächsführung bewährt («Motivational Interviewing») [76], die sich für alle in der Suchtbehandlung involvierten Berufsgruppen eignet und auch als Kurzintervention ihre Anwendung findet. Dieser Ansatz basiert auf Erkenntnissen der Motivationspsychologie und der klientenzentrierten Beratung nach Carl Rogers [77]. Ziel der Behandlung ist die Klärung von Ambivalenzen bezüglich des Problemverhaltens und die Schaffung von Bedingungen, die die Eigenmotivation und den Willen zur Veränderung fördern. Dabei werden konfrontative Interventionen vermieden, da sie den Patienten dazu bewegen, eine defensive und der Veränderung entgegenstehende Haltung einzunehmen. In den letzten Jahren erfreut sich die Motivierende Gesprächsführung zunehmender Beliebtheit unter Suchttherapeuten, und die Evidenz konnte für verschiedene Substanzabhängigkeiten demonstriert werden [78]. So zeigten sich bei Opioidabhängigen in mehreren Untersuchungen unter anderem eine geringere Rückfallrate und eine höhere Therapieretention im Vergleich zu einfacher Beratung [79–81].

Kontingenzmanagement: Diese verhaltenstherapeutische Intervention beruht im Wesentlichen auf dem Prinzip des operanten Konditionierens. Erwünschtes Verhalten wird verstärkt und tritt dadurch häufiger auf. Es werden z.B. Gutscheine (Voucher) für negative Urinproben, regelmässige Teilnahme oder das Erreichen von Therapiezielen in einem klar definierten zeitlichen Rahmen abgegeben. Prinzipiell kann jedes erwünschte Verhalten verstärkt werden, so auch Bemühungen um Arbeit oder eine regelmässige Medikamentencompliance z.B. bei Behandlung mit Naltrexon [82]. Kontingenzmanagement wurde vor allem bei Kokainabhängigen untersucht und zeigt hier auch die stärksten Effekte. Die Wirksamkeit in Bezug auf Behandlungsretention und Beikonsumreduktion wurde aber auch bei Opioidabhängigen nachgewiesen [83]. Dabei ist generell umstritten, ob die positiven Effekte auch dauerhaft anhalten. Einen effektiven Verstärker kann bei substituierten Patienten die Möglichkeit der Methadonmitnahme nach Hause darstellen [6, 84]. Eine breitere klinische Anwendung wird durch hohe Kosten bislang verhindert. Erste Ergebnisse zu Behandlungsprogrammen mit niedrigeren Kosten, z.B. mit Abgabe von Losen und der Aussicht auf einzelne wertvolle Gewinne, sind aber viel versprechend [85]. Kontingenzmanagement ist die psychosoziale Intervention, für die die deutlichste positive Evidenz auch in der entzugsbegleitenden Anwendung besteht [9]. Ein verwandter Ansatz ist das sogenannte «Community Reinforcement», in welchem neben verhaltenstherapeutischen Interventionen zu Opioidgebrauch, Beziehungen oder Arbeit die Mobilisierung wichtiger Drittpersonen aus dem sozialen Netz des Patienten als Verstärker nicht-substanzgebundenen Verhaltens eine Rolle spielt. Ziel ist das Erlernen einer alternativen Lebensweise, welche mehr positive Verstärker beinhaltet als die Fortsetzung des Konsums [86].

Kognitive Verhaltenstherapie (KVT): Die KVT besteht aus verhaltenstheoretischen Elementen wie klassischem und operantem Konditionieren, sozialem Lernen oder aus einem Ansatz, der auf einem kognitiven Krankheitsmodell basiert. Neben einer detaillierten Verhaltensanalyse eignet sich der Patient auch verschiedene Fähigkeiten («Skills») zur Rückfallprophylaxe an, wie Kenntnis der Hochrisikosituationen, Einüben von Bewältigungsstrategien, sowie die Planung für Not- und Rückfälle [79, 87]. Ziel ist die Veränderung des bisherigen abhängigen Verhaltens. Vor allem für Patienten mit einem hohen Mass an psychischen Begleitsymptomen wie Depression brachte die KVT gute Ergebnisse [88]. Möglicherweise zeigt sich auch eine Verminderung von drogenassoziiertem Risikoverhalten, z.B. bezüglich HIV [89].

Ausblick

Mit der Substitutionstherapie steht seit einigen Jahren eine evidenzbasiert gut untersuchte und bezüglich Behandlungsretention und Beikonsumreduktion effektive Therapie im Sinne der Schadensminderung zu Verfügung. Um neue Therapiemöglichkeiten zu eröffnen, bedarf es nun einer verstärkten Bemühung um die neurobiologischen Grundlagen der Entwicklung und Rückfälligkeit bei der Opioidabhängigkeit. Wie schon bei anderen psychischen Störungen und Abhängigkeitserkrankungen [90, 91] werden in Zukunft auch bei der Opioidabhängigkeit genetische [92], neurophysiologische [93], und bildgebende [94] Untersuchungsverfahren verstärkt zur Anwendung kommen.

Weiterhin sollten Evaluation und Verbesserung der bestehenden psychosozialen Therapien noch mehr im Fokus stehen. Hierbei wäre insbesondere die Effektivität der angebotenen Therapien bei spezifischen Patientengruppen – etwa bei bestehender komorbider Persönlichkeitsstörung und affektiver Störung – mit kontrollierten Studien zu untersuchen. Ein Ziel ist die Identifikation von Patienten, die von bestimmten Interventionen besonders profitieren und damit die Möglichkeit einer individuell angepassten integrierten Behandlung der Opioidabhängigkeit.

Literatur

- 1 Ladewig D. Sucht und Suchtkrankheiten Ursachen, Symptome, Therapien. 3. Aufl. ed. München: Verlag C. H. Beck; 2002.
- 2 Möller H-J, Laux G, Deister A, Braun-Scharm H. Psychiatrie und Psychotherapie. 3. überarb. Aufl. ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2005.
- 3 Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*. 1997; 278(5335):45–7.
- 4 Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM). Medizinische Empfehlungen für substitions-gestützte Behandlungen (SGB) bei Opioidabhängigkeit. 2006.
- 5 Schmidt LG, Gastpar M, Falkai P, Gaebel W. Evidenzbasierte Suchtmedizin Behandlungsleitlinie substanzbezogene Störungen. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2006.
- 6 American Psychiatric Association (APA). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. Second Edition. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2006.
- 7 NICE. Naltrexone for the management of opioid dependence. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2007.
- 8 NICE. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2007.
- 9 NICE. Drug Misuse: Opiate Detoxification. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2007.
- 10 Department of Health (England), and the devolved administrations. Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management. London:

Department of Health (England), the Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive; 2007.

- 11 Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593–602.
- 12 McBride O, Teesson M, Slade T, Hasin D, Degenhardt L, Baillie A. Further evidence of differences in substance use and dependence between Australia and the United States. *Drug Alcohol Depend*. 2009;100(3): 258–64.
- 13 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Die Heroingestützte Behandlung mit Diacetylmorphin (HeGeBe) im Jahre 2007. Bern; 2009.
- 14 Schweiz Bundesanwaltschaft Zentralpolizeibüro, Schweiz Bundesamt für Polizeiwesen Zentralstelle Rauschgift. Schweizerische Betäubungsmittelstatistik. Bern: Schweizerische Bundesanwaltschaft Zentralpolizeibüro; 2005.
- 15 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Nationale Methadonstatistik 2004. Bern; 2005.
- 16 Nordt C, Stohler R. Incidence of heroin use in Zurich, Switzerland: a treatment case register analysis. *Lancet*. 2006;367(9525):1830–4.
- 17 Seidenberg A, Honegger U, Methadon, Heroin und andere Opiode medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Verlag Hans Huber; 1998.
- 18 Sass H, American Psychiatric Association. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen Textrevision – DSM-IV-TR, übersetzt nach der Textrevision der 4. Auflage des “Diagnostic and statistical manual of mental disorders” der American Psychiatric Association. Göttingen: Hogrefe; 2003.
- 19 Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, World Health Organization. Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern <etc.>: Huber; 1991.
- 20 Uchtenhagen A, Ziegglängsberger W. Suchtmedizin Konzepte, Strategien und therapeutisches Management. München: Urban & Fischer; 2000.
- 21 McKay JR, Alterman AI, Mulvaney FD, Koppenhaver JM. Predicting proximal factors in cocaine relapse and near miss episodes: clinical and theoretical implications. *Drug Alcohol Depend*. 1999;56(1):67–78.
- 22 Le Moal M, Koob GF. Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007; 17(6–7):377–93.
- 23 Walter M, Wiesbeck GA, Bloch N, Aeschbach S, Olbrich HM, Seifritz E, et al. Psychobiological responses to drug cues before and after methadone intake in heroin-dependent patients: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(5):390–3.
- 24 Williams TM, Daglish MR, Lingford-Hughes A, Taylor LG, Hammers A, Brooks DJ, et al. Brain opioid receptor binding in early abstinence from opioid dependence: positron emission tomography study. *Br J Psychiatry*. 2007;191:63–9.
- 25 Rocha L, Tatsukawa K, Chugani HT, Engel J, Jr. Benzodiazepine receptor binding following chronic treatment with naloxone, morphine and met-enkephalin in normal rats. *Brain Res*. 1993;612(1–2):247–52.
- 26 Moggli F, Donati R. Psychische Störungen und Sucht: Doppeldiagnosen. Göttingen: Hogrefe Verl. für Psychologie; 2004.
- 27 Morgenstern J, Langenbucher J, Labouvie E, Miller KJ. The comorbidity of alcoholism and personality disorders in a clinical population: prevalence rates and relation to alcohol typology variables. *J Abnorm Psychol*. 1997;106(1):74–84.
- 28 Verheul R. Co-morbidity of personality disorders in individuals with substance use disorders. *Eur Psychiatry*. 2001;16(5):274–82.
- 29 Goldstein RB, Compton WM, Pulay AJ, Ruan WJ, Pickering RP, Stinson FS, et al. Antisocial behavioral syndromes and DSM-IV drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*. 2007;90(2–3): 145–58.
- 30 Walter M, Gunderson JG, Zanarini MC, Sanislow CA, Grilo CM, McGlashan TH, et al. New onsets of substance use disorders in borderline personality disorder over 7 years of follow-ups: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Addiction*. 2009;104(1):97–103.
- 31 Grella CE, Karno MP, Warda US, Niv N, Moore AA. Gender and comorbidity among individuals with opioid use disorders in the NESARC study. *Addict Behav*. 2009 Jan 30.
- 32 Brooner RK, King VL, Kidorf M, Schmidt CW Jr, Bigelow GE. Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(1):71–80.
- 33 Galen LW, Brower KJ, Gillespie BW, Zucker RA. Sociopathy, gender, and treatment outcome among outpatient substance abusers. *Drug Alcohol Depend*. 2000;61(1):23–33.
- 34 Basu D, Ball SA, Feinn R, Gelernter J, Kranzler HR. Typologies of drug dependence: comparative validity of a multivariate and four univariate models. *Drug Alcohol Depend*. 2004;73(3):289–300.
- 35 Swann AC, Bjork JM, Moeller FG, Dougherty DM. Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology. *Biol Psychiatry*. 2002;51(12):988–94.
- 36 Forman SD, Dougherty GG, Casey BJ, Siegle GJ, Braver TS, Barch DM, et al. Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biol Psychiatry*. 2004;55(5):531–7.

- 37 Lee TM, Zhou WH, Luo XJ, Yuen KS, Ruan XZ, Weng XC. Neural activity associated with cognitive regulation in heroin users: A fMRI study. *Neurosci Lett*. 2005;382(3):211–6.
- 38 Ladewig D. Mehrfachabhängigkeiten. In: Uchtenhagen A, Zieglerberger W, editors. *Suchtmedizin*. München: Urban & Fischer; 2000. p. 269–71.
- 39 Scheurich A, Müller MJ, Wetzel H, Anghelescu I, Klawe C, Ruppe A, et al. Reliability and validity of the German version of the European Addiction Severity Index (EuropASI). *J Stud Alcohol*. 2000;61(6):916–9.
- 40 Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T. SKID strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II. Göttingen <etc.>: Hogrefe; 1997.
- 41 Jasinski DR, Johnson RE, Kocher TR. Clonidine in morphine withdrawal. Differential effects on signs and symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42(11):1063–6.
- 42 San L, Fernandez T, Cami J, Gossop M. Efficacy of methadone versus methadone and guanfacine in the detoxification of heroin-addicted patients. *J Subst Abuse Treat*. 1994;11(5):463–9.
- 43 Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(14):1153–93.
- 44 Prosser J, Cohen LJ, Steinfeld M, Eisenberg D, London ED, Galynker, II. Neuropsychological functioning in opiate-dependent subjects receiving and following methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2006;84(3):240–7.
- 45 Soyka M, Lieb M, Kagerer S, Zingg C, Koller G, Lehnert P, et al. Cognitive functioning during methadone and buprenorphine treatment: results of a randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):699–703.
- 46 Verdejo A, Toribio I, Orozco C, Puente KL, Perez-Garcia M. Neuropsychological functioning in the methadone maintenance patients versus abstinent heroin abusers. *Drug Alcohol Depend*. 2005;78(3):283–8.
- 47 Gruber SA, Tzilos GK, Silveri MM, Pollack M, Renshaw PF, Kaufman MJ, et al. Methadone maintenance improves cognitive performance after two months of treatment. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2006;14(2):157–64.
- 48 O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, Schottenfeld RS, Kosten TR, Rounsaville BJ. Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1997;127(7):526–30.
- 49 Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A, Tempesta E. Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lisdexamfetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug Alcohol Depend*. 1994;36(2):139–45.
- 50 Nigam AK, Ray R, Tripathi BM. Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *J Subst Abuse Treat*. 1993;10(4):391–4.
- 51 Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;55(5):569–80.
- 52 Charney DS, Sternberg DE, Kleber HD, Heninger GR, Redmond DE, Jr. The clinical use of clonidine in abrupt withdrawal from methadone. Effects on blood pressure and specific signs and symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38(11):1273–7.
- 53 Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, Kosten T, Charney D, Gaspari J, et al. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(4):391–4.
- 54 Cami J, de Torres S, San L, Sole A, Guerra D, Ugena B. Efficacy of clonidine and of methadone in the rapid detoxification of patients dependent on heroin. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;38(3):336–41.
- 55 Preston KL, Bigelow GE, Liebson IA. Self-administration of clonidine, oxazepam, and hydromorphone by patients undergoing methadone detoxification. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;38(2):219–27.
- 56 Ghodse H, Myles J, Smith SE. Clonidine is not a useful adjunct to methadone gradual detoxification in opioid addiction. *Br J Psychiatry*. 1994;165(3):370–4.
- 57 Maddux JF, Desmond DP. Methadone maintenance and recovery from opioid dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1992;18(1):63–74.
- 58 Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD002208.
- 59 Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD002207.
- 60 Petitjean S, Stohler R, Deglon JJ, Livoti S, Waldvogel D, Uehlinger C, et al. Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2001;62(1):97–104.
- 61 Penning R, Fromm E, Betz P, Kauert G, Drasch G, von Meyer L. Drug death autopsies at the Munich Institute of Forensic Medicine (1981–1992). *Forensic Sci Int*. 1993;62(1-2):135–9.
- 62 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*. 2005;100(8):1101–9.
- 63 Verthein U, Bonorden-Kleij K, Degkwitz P, Dilg C, Kohler WK, Passie T, et al. Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction*. 2008;103(6):960–6; discussion 7–8.
- 64 Zukin RS, Sugarman JR, Fitz-Syge ML, Gardner EL, Zukin SR, Gintzler AR. Naltrexone-induced opiate receptor super-sensitivity. *Brain Res*. 1982; 245(2):285–92.
- 65 Waal H, Kornør H. Abstinence-oriented therapies for opiate addicts. *Curr Opin Psychiatry*. 2004;17(3):169–74.
- 66 Alho H, Sinclair D, Vuori E, Holopainen A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 88(1):75–8.
- 67 Mayet S, Farrell M, Ferri M, Amato L, Davoli M. Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD004330.
- 68 Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MM, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD005031.
- 69 Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004147.
- 70 Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, O'Brien CP. Psychotherapy in community methadone programs: a validation study. *Am J Psychiatry*. 1995;152(9):1302–8.
- 71 Stanton MD, Shadish WR. Outcome, attrition, and family-couples treatment for drug abuse: a meta-analysis and review of the controlled, comparative studies. *Psychol Bull*. 1997;122(2):170–91.
- 72 Irvin JE, Bowers CA, Dunn ME, Wang MC. Efficacy of relapse prevention: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*. 1999;67(4):563–70.
- 73 Linehan MM, Dimeff LA, Reynolds SK, Comtois KA, Welch SS, Heagerty P, et al. Dialectical behavior therapy versus comprehensive validation therapy plus 12-step for the treatment of opioid dependent women meeting criteria for borderline personality disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2002; 67(1):13–26.
- 74 Ball SA. Comparing individual therapies for personality disordered opioid dependent patients. *J Pers Disord*. 2007;21(3):305–21.
- 75 Gregory RJ, Remen AL. A manual-based psychodynamic therapy for treatment-resistant borderline personality disorder. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training Mar* 2008;45(1):15–27.
- 76 Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: preparing people for change*. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2002.
- 77 Rogers CR. Client-centered therapy. [S.l.]: Houghton Mifflin, 1951 (1973).
- 78 Carroll KM, Onken LS. Behavioral therapies for drug abuse. *Am J Psychiatry*. 2005;162(8):1452–60.
- 79 Carroll KM. Recent advances in the psychotherapy of addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2005;7(5):329–36.
- 80 Secades-Villa R, Fernandez-Hermida JR, Arnaez-Montaraz C. Motivational interviewing and treatment retention among drug user patients: a pilot study. *Subst Use Misuse*. 2004;39(9):1369–78.
- 81 Saunders B, Wilkinson C, Phillips M. The impact of a brief motivational intervention with opiate users attending a methadone programme. *Addiction*. 1995;90(3):415–24.
- 82 Carroll KM, Ball SA, Nich C, O'Connor PG, Eagan DA, Frankforter TL, et al. Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(8):755–61.
- 83 Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW. A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry*. 2008;165(2):179–87.
- 84 Stitzer ML, Iguchi MY, Felch LJ. Contingent take-home incentive: effects on drug use of methadone maintenance patients. *J Consult Clin Psychol*. 1992;60(6):927–34.
- 85 Petry NM, Martin B, Simcic F Jr. Prize reinforcement contingency management for cocaine dependence: integration with group therapy in a methadone clinic. *J Consult Clin Psychol*. 2005;73(2):354–9.
- 86 Roozen HG, Boulogne JJ, van Tulder MW, van den Brink W, De Jong CA, Kerkhof AJ. A systematic review of the effectiveness of the community reinforcement approach in alcohol, cocaine and opioid addiction. *Drug Alcohol Depend*. 2004;74(1):1–13.
- 87 Marlatt GA, Gordon JR. *Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors*. New York: Guilford Press; 1985.
- 88 Woody GE. Research findings on psychotherapy of addictive disorders. *Am J Addict*. 2003;12 (Suppl 2):S19–26.
- 89 O'Neill K, Baker A, Cooke M, Collins E, Heather N, Wodak A. Evaluation of a cognitive-behavioural intervention for pregnant injecting drug users at risk of HIV infection. *Addiction*. 1996;91(8):1115–25.
- 90 Borgwardt SJ, Allen P, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Crippa JA, Seal ML, et al. Neural basis of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: effects during response inhibition. *Biol Psychiatry*. 2008;64(11):966–73.
- 91 Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, et al. Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(1):95–105.
- 92 Levan O, Londono D, O'Hara K, Nielsen DA, Peles E, Rotrosen J, et al. Genetic susceptibility to heroin addiction: a candidate gene association study. *Genes Brain Behav*. 2008;7(7):720–9.
- 93 Stoermer R, Drewe J, Dursteler-Mac Farland KM, Hock C, Mueller-Spahn F, Ladewig D, et al. Safety of injectable opioid maintenance treatment for heroin dependence. *Biol Psychiatry*. 2003;54(8):854–61.
- 94 Langleben DD, Ruparel K, Elman I, Busch-Winokur S, Pratiwadi R, Loughhead J, et al. Acute effect of methadone maintenance dose on brain fMRI response to heroin-related cues. *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):390–4.