

ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD

Advies betreffende substitutiebehandelingen bij opiaatgebruikers

Validatiedatum: 18/10/2006
Dossiernummer HGR nr 8178

1. Inleiding en vragen

Tijdens zijn vergaderingen van 21 juni en 30 augustus 2006, heeft een ad-hoc werkgroep van de Hoge Gezondheidsraad een advies uitgebracht in antwoord op de vragen die werden gesteld door het Kabinet van de minister van Volksgezondheid in een schrijven gericht aan de HGR op de datum van 20/03/2006 met als referentie RW/PB/dp/09/14306 en Psy/DB/51/2006) in verband met de substitutiebehandelingen bij opiaatgebruikers.

Het schrijven van het Kabinet vermeldt de volgende vragen :

« (.....)

Zou u zo vriendelijk willen zijn mij een antwoord te laten geworden op volgende vragen :

1. Welke combinaties van methadon en buprenorfine enerzijds met andere geneesmiddelen moeten bij voorkeur vermeden worden?

2. Als bepaalde combinaties tussen substitutiemiddelen en andere geneesmiddelen mogelijk blijven, welke dosissen dienen dan gerespecteerd te worden?

3. Er werd ons meegedeeld dat er methadonpleisters bestaan op de markt. Wat is het standpunt van de Raad tegenover dit type geneesmiddel?

4.. Bestaan er andere specifieke en actuele aanbevelingen betreffende goede praktijken in het kader van de substitutiebehandelingen?

(.....) ».

Sleutelwoorden : methadon, buprenorfine, substitutiebehandelingen, verslavingen, drugs, opiaten, interacties, combinaties

2. Preliminare opmerkingen

Vooraleer een concreet antwoord te geven op de vragen, is het nuttig om de volgende zaken in herinnering te brengen:

- a. In dit advies wordt bevestigd dat substitutiebehandeling bij opiaatgebruikers een aanzienlijke verbetering teweegbrengt op het vlak van de volksgezondheid, in het bijzonder op het vlak van de daling van de mortaliteit, zoals trouwens werd aangetoond door de recente studies uitgevoerd in opdracht van het Federaal Wetenschapsbeleid (zie referenties) en een Franse studie (Pirnay, 2004).
- b. De vroegere aanbevelingen betreffende de voor te schrijven dosissen substitutie-opioïden gelden nog steeds: de doeltreffende dosissen voor methadon bevinden zich doorgaans tussen 60 en 100 mg, maar gezien de grote individuele variabiliteit, kan het noodzakelijk zijn bij bepaalde patiënten veel lagere of veel hogere dosissen voor te schrijven. Wat buprenorfine betreft, bedraagt de gemiddelde dosis 16 à 32 mg per dag, met eveneens een individuele variabiliteit, waarbij de patiënt de sublinguale inname aangeleerd moet worden en rekening gehouden moet worden met het feit dat buprenorfine wateroplosbaar is, wat kan leiden tot intraveneuze zelfinjecties. Dat risico hangt nauw samen met een onderdosering van buprenorfine (druggebruikers die geen regelmatige behandeling volgen of onvoldoende voorgeschreven krijgen), en met een slecht aanleren van de sublinguale inname (Reisinger, 2006).
- c. Er wordt onderzoek verricht naar het belang van het meten van de plasmaconcentraties van methadon met het oog op een betere opvolging van de methadongebruikers. Deze studies laten niet toe aanbevelingen te doen in dit opzicht. Bovendien wordt methadon toegediend als racemisch mengsel en de routinemetingen van de plasmaconcentraties van methadon maken geen onderscheid tussen de isomeren. Het blijft dan ook aangewezen zich te baseren op de klinische evolutie van de patiënt om de dosissen aan te passen. Naast het mogelijk optreden van ongewenste effecten bij overdosering, moet men eveneens beducht zijn voor problemen veroorzaakt door onderdosering.
- d. De frequentie van het optreden van interacties met andere geneesmiddelen wordt vaak onderschat. De ernst hiervan mag niet over het hoofd worden gezien.

3. Antwoord op de vragen

1. *Welke combinaties van methadon en buprenorfine enerzijds en van andere geneesmiddelen moeten bij voorkeur vermeden worden?*

Bij het associëren van andere geneesmiddelen met methadon of buprenorfine kunnen zich interacties voordoen. Deze kunnen leiden tot het verminderen van het beoogd effect (bv. uitlokken van dervingverschijnselen) of tot het vermeerderen van het effect (vooral dan de ongewenste effecten van de opioïden zoals versterkte sedatie en, voor methadon QT-verlenging bij het electrocardiogram met risico van “torsades de pointes”). Het is belangrijk dat men weet dat dergelijke interacties kunnen optreden. In sommige gevallen zal men de combinatie vermijden (bv. als het gaat om het samen geven van een opioïdagonist met een opioïdantagonist of een gemengde agonist-antagonist, zie verder). In andere gevallen (bv. voor de associatie met andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel deprimeren of bij farmacokinetische interacties, zie verder) kan dit nopen tot dosisaanpassing, maar daarvoor zijn geen strikte regels te geven.

In de praktijk is het belangrijk het onderscheid te maken tussen de theoretische mogelijkheid van een interactie (bv. op basis van het werkingsmechanisme of van in vitro bevindingen), en interacties waarvoor in vivo de klinische relevantie is bewezen. Zo weet men dat bij bepaalde combinaties het risico van QT-verlenging door methadon verhoogt, maar in een retrospectieve analyse uitgevoerd door de FDA blijkt dat het risico van “torsades de pointes” daarbij waarschijnlijk zeer gering is.

De interacties kunnen farmacokinetisch zijn (d.w.z. leidend tot verhoging of tot verlaging van de concentraties methadon of buprenorfine in het organisme) of farmacodynamisch (d.w.z. met gewijzigd effect, zonder wijziging van de concentraties van methadon of buprenorfine in het organisme).

1.1. Farmacodynamische interacties

Een aantal farmacodynamische interacties met de opioïden (methadon of buprenorfine) zijn mogelijk.

- Het effect van een opioïd vermindert wanneer dit samen met een opioïdantagonist (bv. naloxon, naltrexon) of met een gemengde agonist-antagonist (bv. pentazozine, buprenorfine) wordt toegediend: dergelijke combinaties dienen vermeden te worden. Zo mogen bv. methadon en buprenorfine niet samen worden gebruikt. Ook is gemeld dat bij opiaatgebruikers, dervingverschijnselen werden uitgelokt bij toediening van tramadol.
- Het deprimerend effect van een opioïd op het centrale zenuwstelsel kan worden versterkt bij associatie met gelijk welke andere medicatie of substantie die het centrale zenuwstelsel deprimeert (alcohol, hypnosedativa, antidepressiva, antipsychotica), met inbegrip van andere opiaten die bv. worden toegediend om diverse medische redenen, zoals bijvoorbeeld bij anesthesie. Dosisaanpassing kan nodig zijn. Dit geldt bijvoorbeeld voor alle benzodiazepines en gelijkgestelde producten, en in het bijzonder voor flunitrazepam dat men nog te regelmatig terugvindt bij de combinaties voorgeschreven samen met een substitutie-opioïd of bij zelfmedicatie door bepaalde druggebruikers. Ter herinnering: bij een groot aantal gebruikers van opiaten, veroorzaakt inname van bepaalde benzodiazepines, en in het bijzonder flunitrazepam, een “paradoxe reactie” - die trouwens door deze gebruikers wordt nagestreefd – ge-

kenmerkt door opwinding, stimulering, ontremming en vaak gewelddadigheid, in plaats van het gebruikelijke kalmerend effect. Indien een benzodiazepine voorgeschreven moet worden, valt een product met een langere werkingsduur, dat minder risico op verslaving geeft, te verkiezen boven de moleculen met een kortere halfwaardetijd, waar bepaalde druggebruikers trouwens op uit zijn voor het “opzoeken van kicks”.

1.2. Farmacokinetische interacties

Interacties met de substitutie-opioïden bestaan ook op farmacokinetisch vlak maar het is belangrijk hierbij op te merken dat dergelijke interacties niet altijd klinische gevolgen hebben. Het is wenselijk hiervan bevestiging te hebben door klinische studies of door observaties van individuele casussen.

1.2.1. Methadon

Er zijn interacties mogelijk t.h.v. de verschillende farmacokinetische processen (resorptie, distributie en eiwitbinding, biotransformatie, nierexcretie), maar er wordt vooral aandacht besteed aan de interacties die optreden bij de afbraak van methadon. Methadon wordt vooral afgebroken door het iso-enzym CYP3A4 in de darmwand (eerste passage) en in de lever; andere iso-enzymen, o.a. CYP2D6 (en CYP2B6 zoals recenter beschreven) kunnen eveneens een rol spelen. De meeste aandacht gaat naar de interacties met mogelijke inhibitie of inductie van CYP3A4. Het is inderdaad mogelijk dat het effect van methadon vermeerderd of vermindert bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die CYP3A4 inhiberen of induceren, en het kan nodig zijn, indien men toch de combinatie wenst te geven, de dosis aan te passen.

Bovendien is het nuttig om op te merken dat methadon beschikbaar is als racemisch mengsel en men weet dat er een zekere stereoselectiviteit bestaat bij de afbraak door CYP3A4. Op dit ogenblik zijn er echter weinig gegevens die toelaten de rol van deze stereoselectiviteit bij het probleem van de interacties vast te leggen.

In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2006 wordt volgende opsomming gegeven van CYP3A4-inhibitoren en -inductoren.

CYP3A4-inhibitoren: amiodaron, cimetidine, ciprofloxacin, clarithromycine, diltiazem, erythromycine, fluoxetine, fluvoxamine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nelfinavir, norfloxacin, pompelmoessap, ritonavir, saquinavir, telithromycine, verapamil, voriconazol.

CYP3A4-inductoren: barbituraten, carbamazepine, efavirenz, felbamaat, fenytoïne, nevirapine, rifabutine, rifampicine, Sint-Janskruid, topiramaat.

Bij combinaties van methadon met één van deze stoffen zijn in principe interacties door wijziging van de plasmaconcentraties mogelijk: wat er zich in de praktijk zal afspelen, is dikwijls onvoorspelbaar en hangt af van de eigenschappen en van de dosis van de inductor of inhibitor, maar ook van de individuele karakteristieken van de persoon. Voor sommige van deze stoffen zijn klinische studies met meting van de plasmaconcentraties van methadon beschikbaar; in een beperkt aantal studies is ook informatie omtrent gewijzigd effect (bv. uitlokken van dervingverschijnselen) aanwezig. De meeste informatie komt echter uit case reports, die niet altijd bewijzend zijn.

Voor een aantal geneesmiddelen werd wel degelijk een duidelijk effect op de plasmaconcentraties van methadon vastgesteld bij associatie van andere geneesmiddelen: dikwijls gaat het om CYP3A4-inhibitie of -inductie, maar andere mechanismen (bv. invloed op andere CYP-enzymen) zijn soms niet uit te sluiten. Ferrari et al. (2004) resumeren deze studies als volgt.

Verhoogde plasmaconcentraties van methadon door*

- amitriptyline, fluoxetine, fluvoxamine
- diazepam/midazolam
- moclobemide
- ketoconazol, fluconazol
- erythromycine
- indanavir, zidovudine
- en ook pompelmoessap
- ...

Verlaagde plasmaconcentraties van methadon door*

- carbamazepine, fenytoïne
- risperidon
- dexamethason
- disulfiram
- rifampicine, rifabutine
- abacavir, amprenavir, didanozide, evafirenz, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, stavudine
- de combinaties ritonavir + lopinavir, ritonavir + saquinavir, ritonavir + nelfinavir, ritonavir + nelfinavir + nevirapine, nevirapine + evafirenz, abacavir + amprenavir
- ...

Er dient opgemerkt te worden dat er een zeer sterke interindividuele variatie is in de relatie tussen de plasmaconcentraties van methadon (ook indien stereoselectief gemeten) en het effect, zodanig dat het meten van deze plasmaconcentraties meestal geen hulp biedt bij het proberen aanpassen van de posologie, bv. bij het optreden van interacties.

1.2.2. Buprenorfine

Interacties kunnen vooral optreden ten gevolge van inhibitie of inductie van CYP3A4 door andere geneesmiddelen (zie bovenstaande lijst van CYP3A4-inhibitoren en -inductoren). In vivo gegevens die deze mogelijkheid bevestigen zijn schaars. Men verwacht wel minder problemen ten gevolge van dergelijke interacties dan met methadon, gezien buprenorfine een gemengde agonist-antagonist is.

* Deze opsommingen zijn niet volledig.

2. Als bepaalde combinaties tussen substitutiemiddelen en andere geneesmiddelen mogelijk zijn, welke dosissen dienen dan gerespecteerd te worden?

Het is in bepaalde gevallen mogelijk potentieel interagerende medicatie te vermijden. Toch zullen een aantal combinaties worden gebruikt, bv. de combinaties met andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel deprimeren, of met geneesmiddelen die een invloed hebben op CYP3A4. Zoals hoger reeds vermeld, is het echter zeer moeilijk tot onmogelijk te voorspellen wat er zich bij een bepaalde persoon zal voordoen. Het is daarom niet mogelijk een kwantitatief antwoord te geven op deze vraag. Wel kan men stellen dat bij vermoeden van een interactie met versterkt effect, best de dosis van het opioïd en van de concomitante medicatie wordt verlaagd, met rigoureuze opvolging en eventuele aanpassing van de dosissen. Bij vermoeden van een interactie met verminderd effect zal men de patiënt zeer van nabij volgen om tot eventuele dosisaanpassing van het opioïd te kunnen overgaan.

3. Er werd ons meegedeeld dat er methadonpleisters bestaan op de markt. Wat is het standpunt van de Raad tegenover dit type geneesmiddel?

We hebben geen weet van het bestaan van methadonpleisters in België. Wel kan buprenorfine (zoals bv. Transtec®) transdermaal worden toegediend, maar daarvoor bestaat momenteel geen indicatie in het kader van de substitutiebehandelingen.

Er bestaan wel “ *sweat patches* “ (die geen product bevatten), die het mogelijk maken het gebruik van methadon of andere drugs op te volgen. Het betreft hier een bemonsteringsmethode die een interessant alternatief blijkt te zijn voor urinetesten, aangezien deze pleisters een opvolging toelaten op langere termijn (bv. een week).

4. Bestaan er andere specifieke en actuele aanbevelingen betreffende goede praktijken in het kader van substitutiebehandelingen?

De patiënten vereisen een regelmatige controle en een nauwgezette ondersteuning. Twee contacten tussen de patiënt en zijn arts tijdens de eerste 24 uur zijn aan te bevelen, om na te gaan of de dosis correct is en om overdosering tegen te gaan, nadien één contact per week gedurende een door de voorschrijvende geneesheer vast te leggen periode (doorgaans enkele maanden), nadien halfmaandelijks en dan maandelijks contacten, afhankelijk van de geboekte klinische en psychosociale vooruitgang.

Afhankelijk van de individuele karakteristieken, blijkt een opsplitsing van de dagelijkse dosis in meerdere giften soms aangewezen en meer doeltreffend dan toediening van de dagdosis in één gift, wanneer de patiënt in de loop van de dag ontweningsverschijnselen vertoont die kunnen wijzen op schommelingen van de plasmaconcentraties.

Het is van belang om de patiënten te waarschuwen voor mogelijke interacties tussen geneesmiddelen en hen aan te raden om in het bijzonder alcohol en benzodiazepines te vermijden.

Er bestaat in het algemeen een grote variabiliteit in de individuele reactie op geneesmiddelen en dit geldt eveneens voor methadon en buprenorfine. Recente studies hebben onderzocht wat de gewenste plasmaconcentraties zijn bij substitutiebehandelingen, maar er is daarover geen consensus. Het is dan ook enkel aangewezen over te gaan tot een plasmaconcentratiemeting in geval van specifieke problemen zoals onvoldoende doeltreffendheid. Zoals reeds eerder vermeld, stelt men vast dat de doeltreffende dosis voor methadon zich bij de meeste patiënten bevindt tussen 60 en 100 mg, maar bij bepaalde patiënten volstaat een lagere dosis, terwijl andere patiënten een hogere dosis vereisen. Zo heeft een studie (Eap, 2002) uitgewezen dat er geen argumenten bestaan tegen het voorschrijven van dosissen hoger dan 100 mg. De dosis moet bepaald worden op basis van het klinisch antwoord, maar de voorschrijver moet de keuze van de voorgeschreven dosis kunnen rechtvaardigen. De variabiliteit van het klinisch antwoord op methadon valt in bepaalde gevallen te verklaren – zoals voor alle andere medicatie – door het genetisch polymorfisme van bepaalde iso-enzymen (hiervan is het cytochroom P 450 het meest bekende).

Het is ook belangrijk de dosis aan te passen bij zwangere vrouwen die methadon nemen, vooral in het derde trimester gezien de zwangerschap metabole wijzigingen en een verlaging van de plasmaconcentraties met zich meebrengt, wat het risico van hervallen inhoudt. Zwangerschap is echter geen contra-indicatie om een substitutiebehandeling aan te vatten of voort te zetten. Voor de behandeling van zwangere heroïneverslaafden blijft methadon de voorkeur genieten, aangezien bewezen is dat methadon het aantal foetale en obstetrische complicaties doet dalen, alsook de mortaliteit en de morbiditeit. Methadon zorgt ervoor dat de klinische toestand stabiliseert en dat alle ontwenningsverschijnselen snel verdwijnen. De dosis methadon zal soms verhoogd moeten worden aan het einde van de zwangerschap door de stijging van het plasmavolume dat tijdens die periode aanwezig is (Van Woensel, 2000). De dervingverschijnselen bij de baby bij de geboorte kunnen worden tegengegaan door het zogen en door een korte behandeling met een opiaat¹.

Men moet opmerken dat substitutiebehandeling in het algemeen wordt toegepast in een populatie waarin verkeerd gebruik zich kan voordoen, met soms fatale gevolgen.

Methadon kan aan opiatengebruikers verstrekt worden in suspensie voor oraal gebruik of in capsules. Het is nodig om methadon te verstrekken onder een moeilijk injecteerbare farmaceutische vorm, bv. door toevoeging van een geleermiddel (bv. carboxymethylcellulose) of door voldoende verdunning van het product. Er bestaat nog steeds een zeer grote variabiliteit inzake de magistrale bereidingen. Men kan zich de vraag stellen of enerzijds de concentratie van de oplossingen en anderzijds de karakteristieken (gewicht, volume, vulstoffen) van de capsules niet gestandaardiseerd zouden moeten worden. Die taak zou toevertrouwd kunnen worden aan de Commissie die werd opgericht bij het Directoraat-generaal Geneesmiddelen, en die het "Therapeutisch Magistraal Formulier" moet uitwerken. Ten slotte zou het nuttig zijn om de artsen, de apothekers en andere betrokkenen nogmaals te wijzen op de risico's van ongevallen thuis, vooral bij kinderen. Een voorlichtingscampagne via de gezondheidswerkers zou kunnen overwogen worden.

De kwaliteit en het belang van de begeleiding van de patiënt blijft een belangrijk element in het succes van de behandeling. Dat is vanzelfsprekend de rol van het multidisciplinair team, maar ook, zo vaak als nodig is, van de andere betrokken partijen en dan vooral de apotheker.

¹ In sommige centra wordt nog paregorisch elixer toegediend.

Wat buprenorfine betreft, wordt aanbevolen, in tegenstelling met wat voor methadon geldt, een behandeling slechts te starten wanneer er dervingverschijnselen van opiaten aanwezig zijn. Gelet op het gedeeltelijk agonist profiel van de molecule ter hoogte van de opiaatreceptoren zou buprenorfine in feite een ontwenningssyndroom bij patiënten die heroïne verbruiken, kunnen veroorzaken. Bovendien vereist het overschakelen van één substitutiemiddel naar een ander, goed vastgelegde procedures. Zo zal buprenorfine slechts worden toegediend 8 à 12 uur na de laatste inname van heroïne of meer dan 24 à 48 uur na de laatste dosis methadon. Door zijn 'plafondeffect' (buprenorfine is een gemengde agonist-antagonist) houdt buprenorfine relatief minder risico op overdosis in. Men moet vooral aandacht hebben voor het risico van zelfinjectie van buprenorfine bij druggebruikers die zich vroeger zelf injecteerden.

4. Referenties

Addiction Treatment Forum – Methadone-drug interactions, 3rd edition. November 2005
www.atforum.com/methadonedruginteractions.shtml

Chin B. Eap. Interindividual Variability of the Clinical Pharmacokinetics of Methadone, Implications for the Treatment of Opioid Dependence. Clin. Pharmacokinetics. 2002; 41 (14):1153-1193.

Department of Health. The Scottish Office Department of Health. Welsh Office. Department of Health and Social Services, Northern Ireland. Drug Misuse and Dependence – Guidelines on Clinical Management. 1999; 40-41

Eap CB et al. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone. Clin. Pharmacokin. 2002; 41:1153-93

Ehret GB et al. Drug-induced long QT-syndrome in injection drug users receiving methadone. Arch. Int. Med. 2006; 166:1280-87

Farré M., Terán M.T., Roset P.N., Mas M., Torrens M., Camí J. Abuse liability of Flunitrazepam among methadone-maintained patients. Psychopharmacology 1998; 140: 486-495

Ferrari A. et al. Methadone - metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol. Research 2004; 50:551-9

Jacques J.P., Figiel C. (sous la dir.). Drogues et substitution ; traitements et prise en charge du sujet. De Boeck. 2006.

Ledoux Y. Evaluation de la Délivrance de Méthadone en Belgique. Academia Press. Gent 2005 ; 292 pp

Pelc I., Nicaise P., Corten P., Bergeret I., Baert I., Álvarez Irusta L., Casselman J. & Meuwissen K. Les traitements de substitution en Belgique, Développement d'un modèle d'évaluation des diverses filières de soins et des patients. Academia Press. Gent 2005; 189 pp.

Prodigy knowledge. Prodigy Guidance – Hypnotic or anxiolytic dependence. 2003.
http://www.prodigy.nhs.uk/benzodiazepine_and_z_drug_withdrawal

Reisinger M. Injecting buprenorphine tablets: a manageable risk. Heroin Addiction and Related Clinical Problems. A paraître en décembre 2006.

Répertoire Commenté des Médicaments. 2006

The Royal Australian College Of General Practitioners. Guidelines Benzodiazepines.
<http://www.racgp.org.au/guidelines/benzodiazepines>

The National Institute Abuse from the Epidemiologic Trends in Drug Abuse. Fact sheet on Rohypnol. 1995. <http://store.health.org/catalog/facts.aspx?topic=65&h=Publications>

The Advisory Council on the Misuse of Drugs. Reducing drug related deaths. 2000; 72-73

Van Bouchaute J. Methadon – Navorming klinisch biologen. 2006

Van Bouchaute J., Vrijders A. Dossier Buprenorfine; Aanbevelingen voor het gebruik van buprenorfine – hoog gedoseerd – in de behandeling van opiaatafhankelijkheid. VAD 2005

Van Woensel G., Beyra-Vanneste A.L. Maternité et toxicomanie : état des connaissances. Revue de la Médecine Générale N° 171. Mars 2000.

5. Samenstelling van de werkgroep

- Bogaert Marc (verslaggever)
- Brohee Jean-Paul
- Jacques Jean-Pierre
- Lamy Dominique
- Nicaise Pablo
- Papageorgiou Constantinos
- Pelc Isidore
- Reisinger Marc
- Rogiers Anne
- Seutin Vincent
- Van Bouchaute Jan
- Verbanck Paul
- Vrijders Annemie

Het voorzitterschap van deze werkgroep wordt waargenomen door Prof. I. PELC en het wetenschappelijk secretariaat door MARTIN S., MAES L. en DUBOIS J-J.
