

# Intravenöse Opioidagonisten-Therapie (OAT) mit Hydromorphon (Hydagelan®) in Wien

Hans Haltmayer

Ärztlicher Leiter – Suchthilfe Wien gGmbH

25. Substitutions-Forum

6.Mai 2023, Mondsee

## IV-OAT mit Hydromorphon in Wien

*...Agenda*

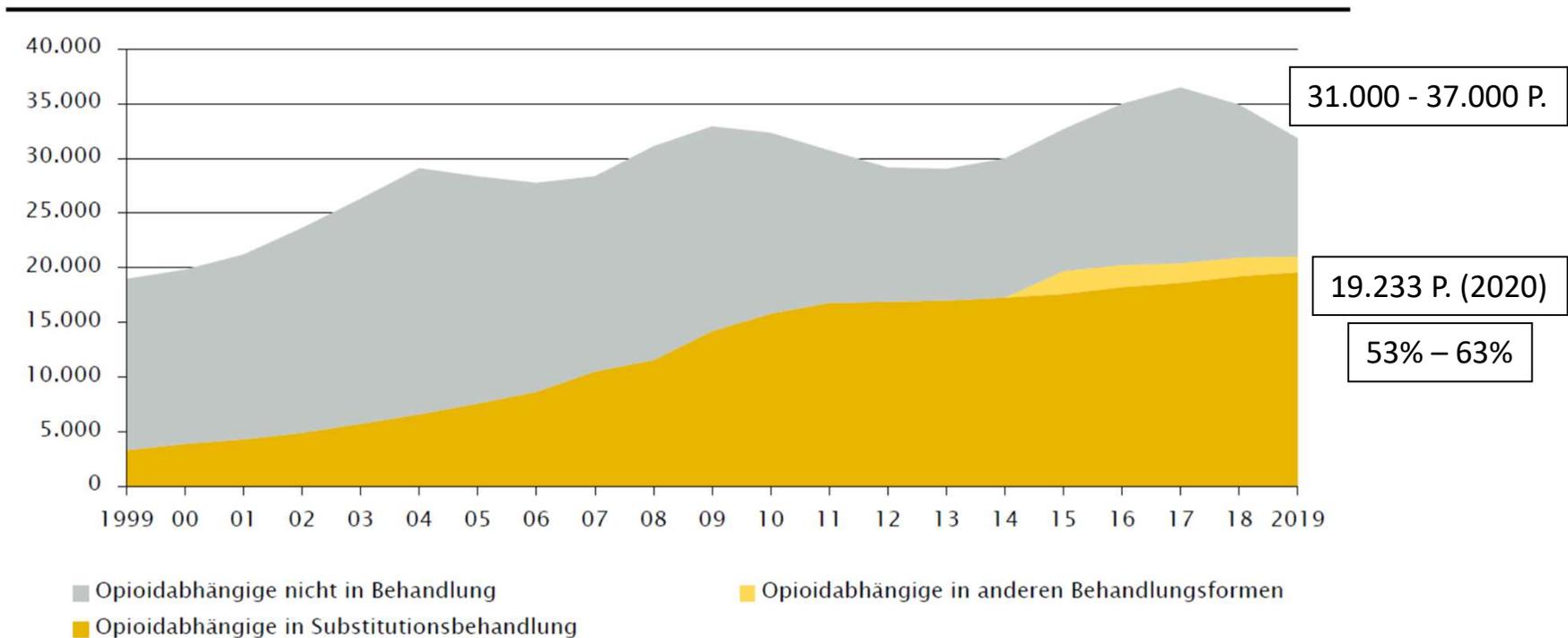
- Ausgangssituation
- Problemstellung
- Rationale für Hydromorphon
- Hydromorphon – Eigenschaften
- IV-OAT mit Hydromorphon – Studiendesign
- Erste Ergebnisse und Erfahrungen
- Fazit

# Ausgangssituation

# OAT in Österreich

## ...Deckungsrate

Abbildung 2.2:  
Opioidabhängige Personen (in Behandlung), 1999–2019



Opioidabhängige nicht in Behandlung: Prävalenzschätzung abzüglich aller Opioidabhängigen in Behandlung

Opioidabhängige in Substitutionsbehandlung: Personen in Substitution (eSuchtmittel)

Opioidabhängige in anderen Behandlungsformen: Schätzung aller Opioidabhängigen in Behandlung, abzüglich Personen in Substitution (Daten liegen erst seit 2015 vor).

Quelle: BMSGPK – Statistikregister eSuchtmittel; Berechnung und Darstellung: GÖG/ÖBIG

## OAT in Österreich ...Wirkstoffe & registrierte Arzneimittel

- **d/l-Methadon** (Magistraliter, Methasan<sup>®</sup>)
- **Levomethadon** (Levo-Methasan<sup>®</sup>, L-Polamidon<sup>®</sup>)
- **Morphin retard** (Compensan<sup>®</sup> ret., Substitol<sup>®</sup> ret.)
- **Buprenorphin s.l.** (Bupensan<sup>®</sup>, Buprenorphin<sup>®</sup> Hexal, *Subutex<sup>®</sup>\**)
- **Buprenorphin Depot-Injektion s.c.** (Buvidal<sup>®</sup>)
- **Buprenorphin/Naloxon s.l.** (Bupensan<sup>®</sup> Duo, Suboxone<sup>®</sup>)

\* nicht erstattungsfähig

# Problemstellung

## IV-Applikation von Opioiden in- und außerhalb der OAT

- Trotz gut ausgebauter OAT werden nicht alle Opiatabhängigen erreicht oder in der Behandlung gehalten (Retention).
- Die klinische Erfahrung und Untersuchungen über Analysen von gebrauchten Injektionsspritzen aus Tauschprogrammen zeigen einen relevanten injizierenden Gebrauch trotz OAT.
- Neben Straßenheroin werden die für orale Applikation vorgesehenen SROM Kps./Tabletten injiziert, was zu Folgeschäden führen kann.

# “Spritzencheck” in Wien

## ...Methodik

- 348 Proben gesammelt (August 2019: 3 Wochen, 2 Standorte)
- 251 Interviews
- Sprizentauscher\*innen entsorgten eine der gebrauchten Spritzen in speziellem Röhrchen um chemische Analyse der Rückstände zu ermöglichen
- Zusätzlich 6 Fragen beantwortet bezüglich Sprizentauschfrequenz, Konsumverhalten und zur vermeintlich konsumierten/injizierten Substanz
- Chemische Analyse: Klinisches Institut für Labormedizin der medizinischen Universität Wien (KIMCL)

# “Spritzencheck” in Wien

## *...Ergebnisse*

- Die chemische Analyse der abgegebenen Spritzen ergaben, dass sich in mehr als der Hälfte der Proben reines Morphin nachweisen ließ.
- 89% der Befragten befanden sich in Substitutionstherapie.
- Bei Morphinrückständen ist aufgrund der Reinheit anzunehmen, dass es sich um spritzbar gemachtes Morphin aus pharmazeutischer Produktion (SROM) handelt.

# Rationale für Hydromorphon

# Hydromorphon

## ...Evidenz in der IV-OAT

**SALOME-Studie (2016)**, JAMA: 6Mo., non-inferiority, RCT, double-blind

DAM iv (n=102) : HDM iv (n=100)

- POM: Reduktion des Konsums von Street-Heroin (=Anzahl der Tage in den vergangenen 30 Tagen), self reported.
- Co-POM: Verminderung der Anzahl der Tage mit Gebrauch irgendeiner Straßendroge (inkl. Heroin).
- HDM non inferior zu DAM
- hohe Retentionsraten bei beiden: > 85%
- Reduktion des Konsums von Straßen-Opioiden (von täglich auf ein paar Tage/Mo.)
- Reduktion von kriminellen Aktivitäten.

HDM-Gruppe: 48,5% dachten, sie erhalten DAM oder waren unsicher

DAM-Gruppe: 64,3% dachten, sie erhalten HDM oder waren unsicher

# SALOME – (HDM vs. DAM)

## ...Adverse Events

Table 3. Summary Exposure to the Tested Medications, AEs, and SAEs Among the Study Participants<sup>a</sup>

Variable	Total (N = 202)	Total (Mean) or No. (%)		Hydromorphone vs Diacetylmorphine Relative Risk or Rate Ratio (95% CI)
		Hydromorphone Hydrochloride (n = 100)	Diacetylmorphine Hydrochloride (n = 102)	
Days receiving injectable medications, mean (SD)	165.51 (48.98)	166.53 (44.96)	164.52 (52.83)	NA
Injections received, mean (SD) <sup>b</sup>	423.02 (147.39)	410.27 (140.21)	435.53 (153.76)	NA
Diacetylmorphine equivalent dose received, mean (SD), mg <sup>c</sup>	NA	522.36 (208.04)	506.41 (205.49)	NA
<b>AEs</b>				
Total AEs	1375	596 (5.96)	779 (7.64)	0.78 (0.60-1.01)
Total AEs with some relationship to the treatment	559	206 (2.06)	353 (3.46)	0.60 (0.39-0.90)
Participants with AEs	189	94 (94.0)	95 (93.1)	1.01 (0.94-1.08)
Participants with related AEs	128	48 (48.0)	80 (78.4)	0.61 (0.49-0.77)
<b>Most common related AEs</b>				
Drowsiness	187	36 (0.36)	151 (1.48)	0.24 (0.14-0.43)
Minor or moderate histamine reactions <sup>d</sup>	178	111 (1.11)	67 (0.66)	1.69 (0.69-4.11)
<b>SAEs</b>				
Total SAEs	47	14 (0.14)	33 (0.32)	0.43 (0.20-0.93)
Total SAEs with some relationship to the treatment, all resolved with no sequelae	29	5 (0.05)	24 (0.24)	0.21 (0.06-0.69)
Participants with SAEs	33	11 (11.0)	22 (21.6)	0.51 (0.26-1.00)
Participants with related SAEs	18	3 (3.0)	15 (14.7)	0.20 (0.06-0.68)
Deaths, none related to study medications	2	0 (0.00)	2 (0.02)	NA
<b>Most common related SAEs</b>				
Seizures <sup>e</sup>	11	0 (0.00)	11 (0.11)	NA
Opioid overdoses <sup>f</sup>	14	3 (0.03)	11 (0.11)	0.28 (0.07-1.17)

# Rationale für IV-OAT mit Hydromorphon

- Eine intravenöse Hydromorphon Behandlung stellt ein Ergänzungsangebot der jetzigen Angebote dar, wenn andere Behandlungsformen versagt haben.
- Dadurch reduziert sich der „außermedizinische“ iv-Opiatkonsum.
- Der allgemeine Gesundheitszustand und die soziale Situation stabilisiert sich.
- Es kommt zu einem Rückgang der Delinquenz.
- Die Haltequote in der Behandlung wird erhöht.

**Hydromorphon**

# Hydromorphon

## *...Pharmakologie*

- Halb-synthetisches Opioid,  $\mu$ -Opioidrezeptor Agonist
- Metabolismus:
  - Hepatisch: ausgeprägter „first-pass“-Effekt,
  - glucuronidiert zu H-3-G (analgetisch inaktiv aber „neurotoxisch“)
- Elimination:
  - kaum verändert im Alter;  $t_{1/2}$ : 2-4 h
  - dialysierbar (Proteinbindung 8 - 19%)
  - keine Interaktionen über CYP3A4
- Potenz (Analgesie):
  - po: ca. 5 x potenter als Morphin
  - iv: ca. 7 x potenter als Morphin
- Löslichkeit:
  - Hydrophil, aber 10 x lipidlöslicher als Morphin
- Wirkonset (Analgesie):
  - iv: nach etwa 5 min., Maximum nach 8 – 20 min.
  - po: immediate release: max. Wirkung nach 30 min., Dauer 4h
- Bioverfügbarkeit:
  - po: ca. 20 – 30%, nasal: ca. 55%

# Hydromorphon

## *...Vorteile*

- Weniger aktive Metaboliten als Morphin
- Vorteile bei Niereninsuffizienz gegenüber Morphin
- Dialysierbar, weil wenig proteingebunden
- Hohe Potenz, geringere Substanzbelastung
- Kein Abbau durch CYPs
- Gute Verträglichkeit
- Als Suchtgift verschreibbar
- Verkehrsfähigkeit und Gebahrung wie Morphin
- Zugelassen zur Schmerzbehandlung

# Pilotstudie zur Sicherheit und Machbarkeit einer intravenösen Opioid-Agonisten-Therapie (OAT) mit Hydagelan<sup>®</sup> (Hydromorphonhydrochlorid) in Wien



# Advisory Board

- Michaela Amering (A)
- Martin Bauer (A)
- Michael Binder (A)
- Martin Busch (A)
- Maurice Cabanis (D)
- Michael Gschwantler (A)
- Burkhard Gustorff (A)
- Michael Krausz (CA)
- Herwig Ostermann (A)
- Harald Sitte (A)
- Alfred Springer (A)
- Hannes Strasser (CH)
- Alfred Uhl (A)
- Marc Vogel (CH)
- Matthäus Willeit (A)

# Machbarkeitsstudie

## *...Studiendesign*

- Pre-Study Screening & Basisuntersuchungen → S
- Run-in-Phase (2 Wochen) → T0
  - Treatment as usual
- Interventionsphase (12 Wochen) → T1/T6/T12
- Follow-up: 12 Wochen nach Ende der Interventionsphase

30 Personen

## Patientenpopulation

## *...Einschlusskriterien*

- Alter zwischen 20a und 65a
- Opioidabhängigkeit (ICD-11)
- Seit min. 1 Jahr iv-Konsum von Opioiden
  - wenn in OAT: mindestens seit 1 Jahr durchgehend
  - (wenn non-OAT: mindestens seit 1 Jahr durchgehend Opioide iv )
- Frequenz des Opioid-iv Konsums: mindestens 5x/Woche
- Bereitschaft/Fähigkeit, sich an Studienprotokoll zu halten
- Unterschriebene Patienteninformation
- Keine geplanten Urlaube, Operationen, Krankenhaus- oder Haftaufenthalte innerhalb der nächsten 14 Wo.

# Patientenpopulation *...Ausschlusskriterien*

- Serum Bilirubin >2,5-fache des Normalwertes, Hepatische Encephalopathie Stadium II oder höher.
- Sprachbarrieren oder kognitive Einschränkungen, die kein ausreichendes Verständnis des Studienablaufes und der Patient\*inneninformation ermöglichen.
- Diagnose schwerer medizinischer oder psychiatrischer Erkrankungen, die auf eine medikamentöse Therapie nicht ansprechen und eine Behandlung mit Hydromorphon nicht zulassen.
- Patient\*innen mit einer Erwachsenenschutzvertretung in medizinischen Belangen.
- Schwangerschaft
- Nachweis von schweren Begleiterkrankungen, prognostizierte Lebenserwartung von < 12 Monate.
- Überempfindlichkeit gegen Hydromorphon oder sonstige Bestandteile.
- Vorliegen von Gegenanzeigen (schwere chronische obstruktive Atemwegserkrankung, schwere Atemdepression,..).
- Vorliegen jedweder Faktoren, die keine ausreichende Compliance für die Studienteilnahme vermuten lassen.

## Primäre Studienendpunkte

- Tendenzielle Reduktion des iv-Opiatkonsums außerhalb des medizinischen Settings
- Machbarkeit der Implementierung und Durchführung einer iv-OAT
  - Gemessen an der Akzeptanz der Patient\*innen
  - Gemessen an der Akzeptanz durch das Personal

## Sekundäre Studienendpunkte

- Veränderung des Beikonsums
- Sicherheit der Intervention
- Verbesserung des körperlichen und psychosozialen Gesundheitszustandes
- Verbleib in der Behandlung

# Erste Ergebnisse



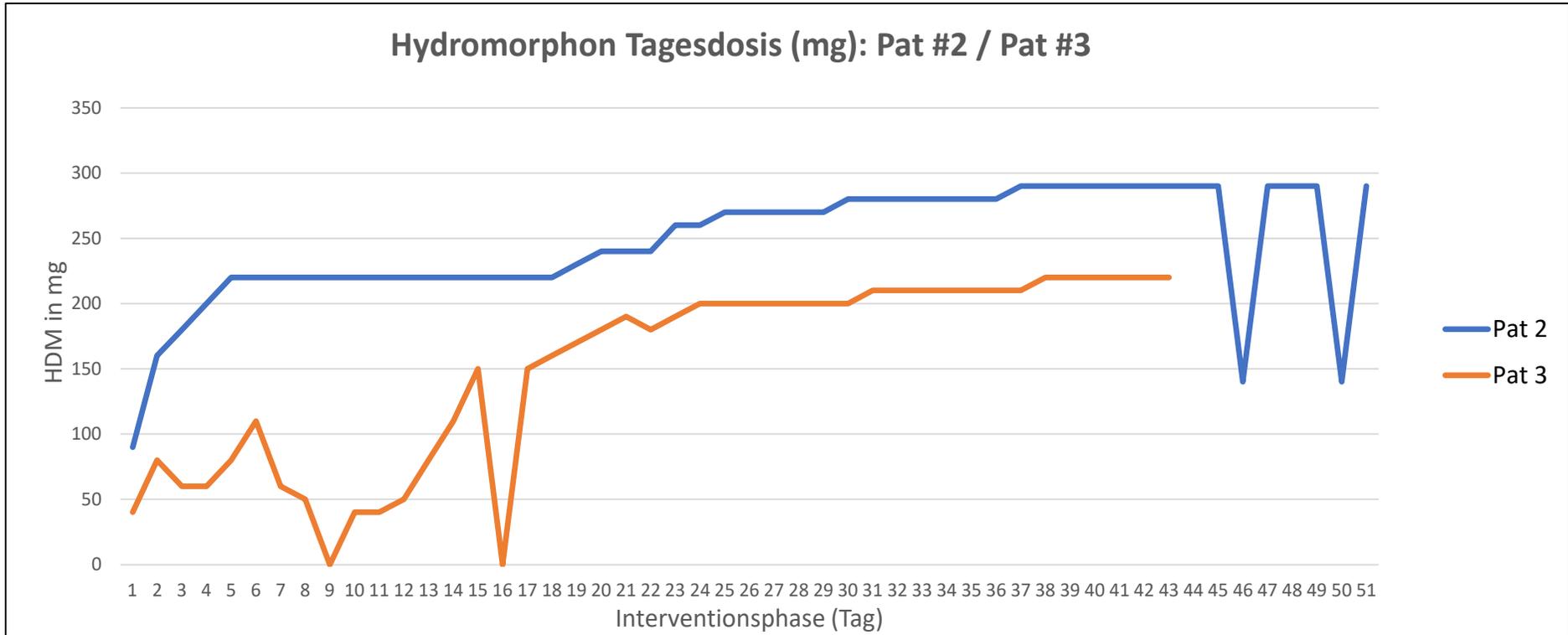


## Patient\*innen im O-Ton...

- *„Das macht so ein Kribbeln unter der Schädeldecke.“*
- *„Es fühlt sich so rein an.“*
- *„Man spürt, das ist ein richtiges Medikament.“*
- *„Das macht keinen richtigen Flash, es fehlt das Brennen und die Nadelstiche.“*
- *„Aber es ist schon gut, es wird einem ganz warm.“*
- *„Es fährt gut, aber irgendwie anders.“*

# Erste Ergebnisse

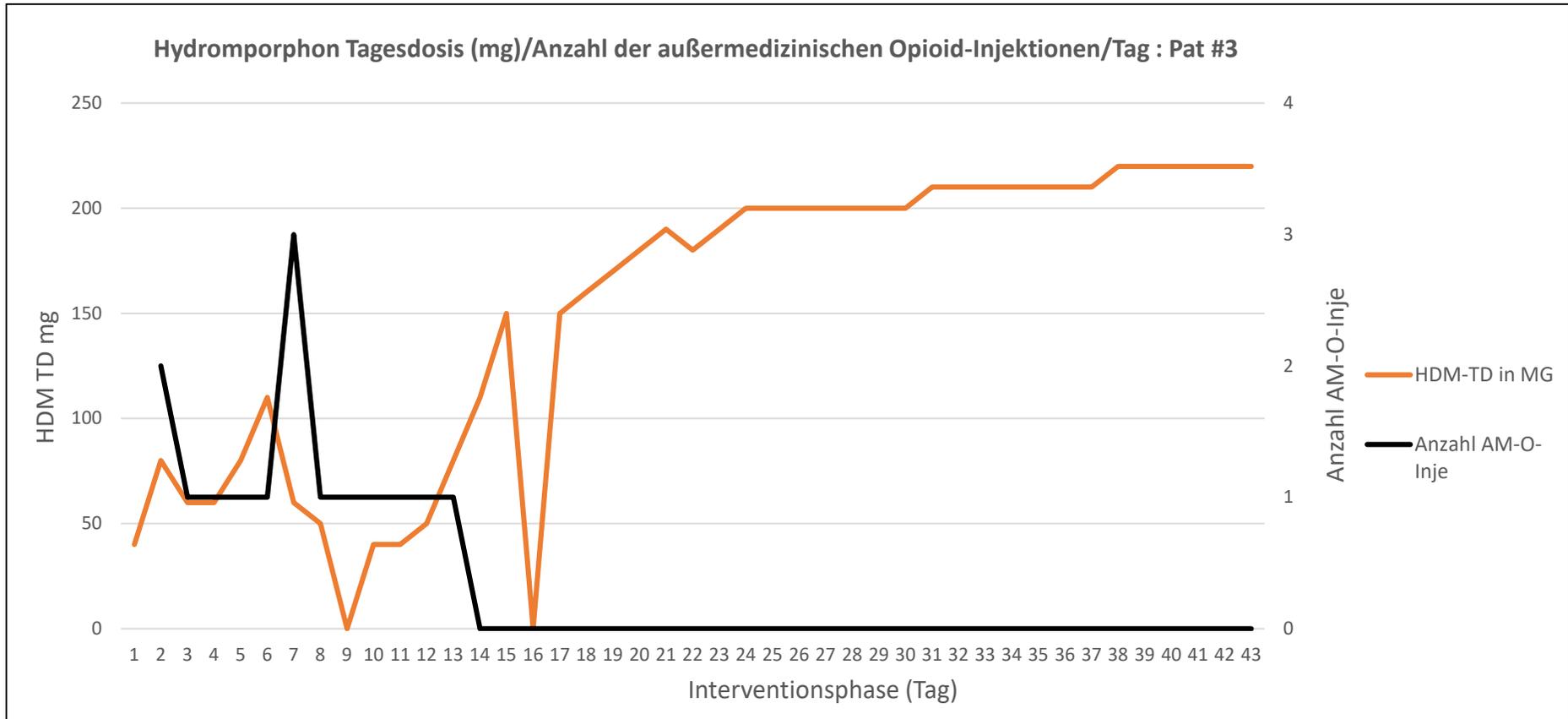
# ...HDM-Tagesdosis



Quelle: eigene Berechnungen

# Erste Ergebnisse

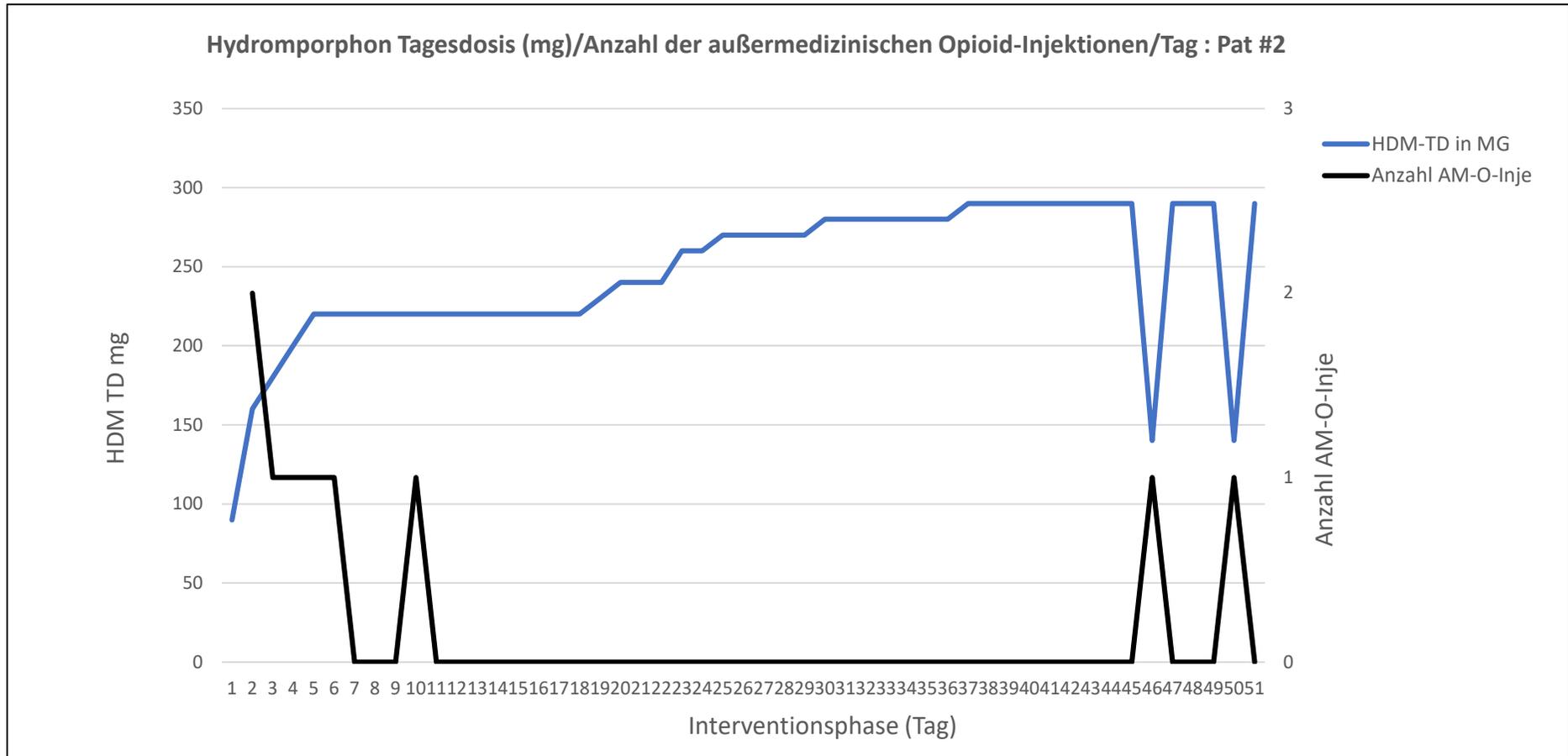
## ...HDM-Tagesdosis vs. Opioid-Gebrauch



Quelle: eigene Berechnungen

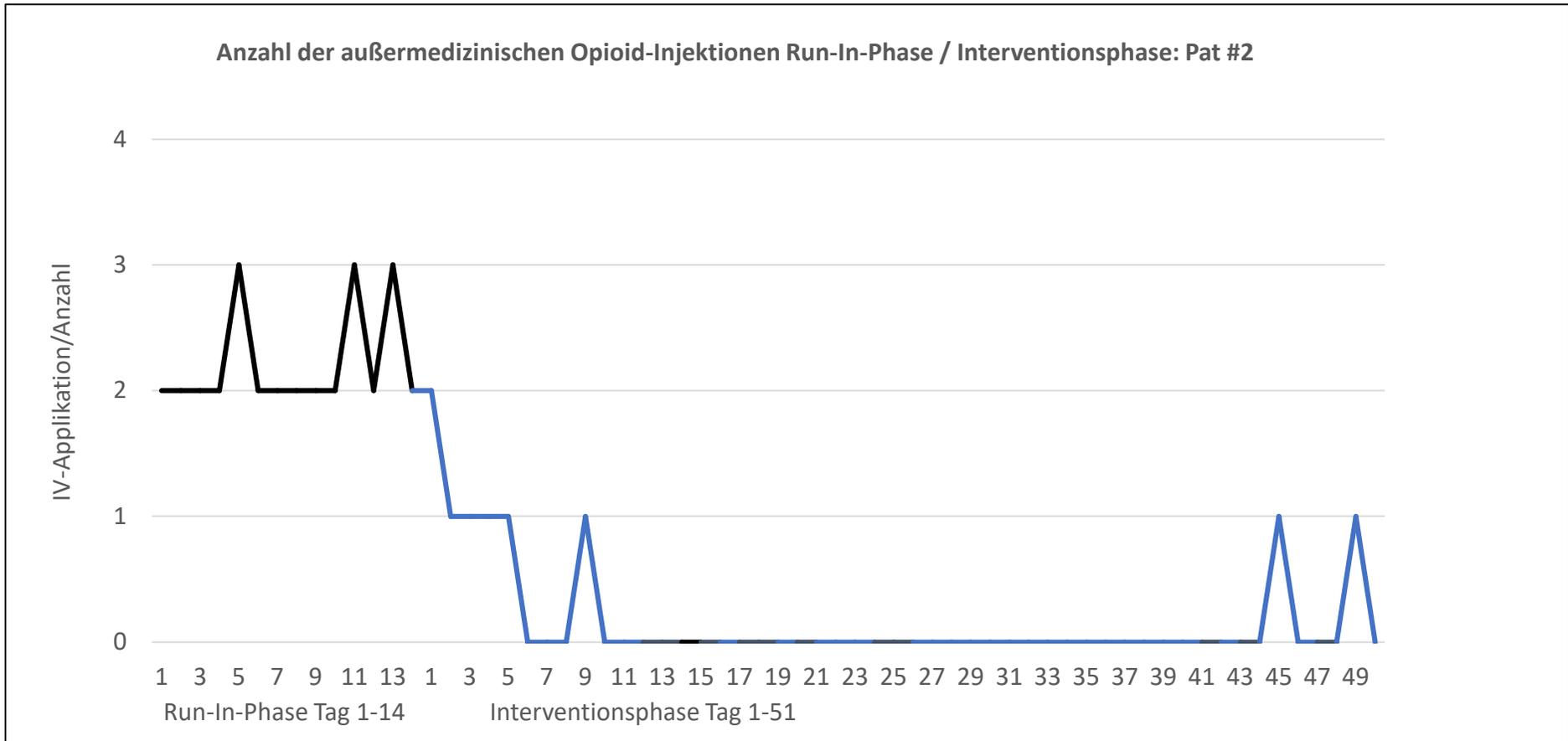
# Erste Ergebnisse

## ...HDM-Tagesdosis vs. Opioid-Gebrauch



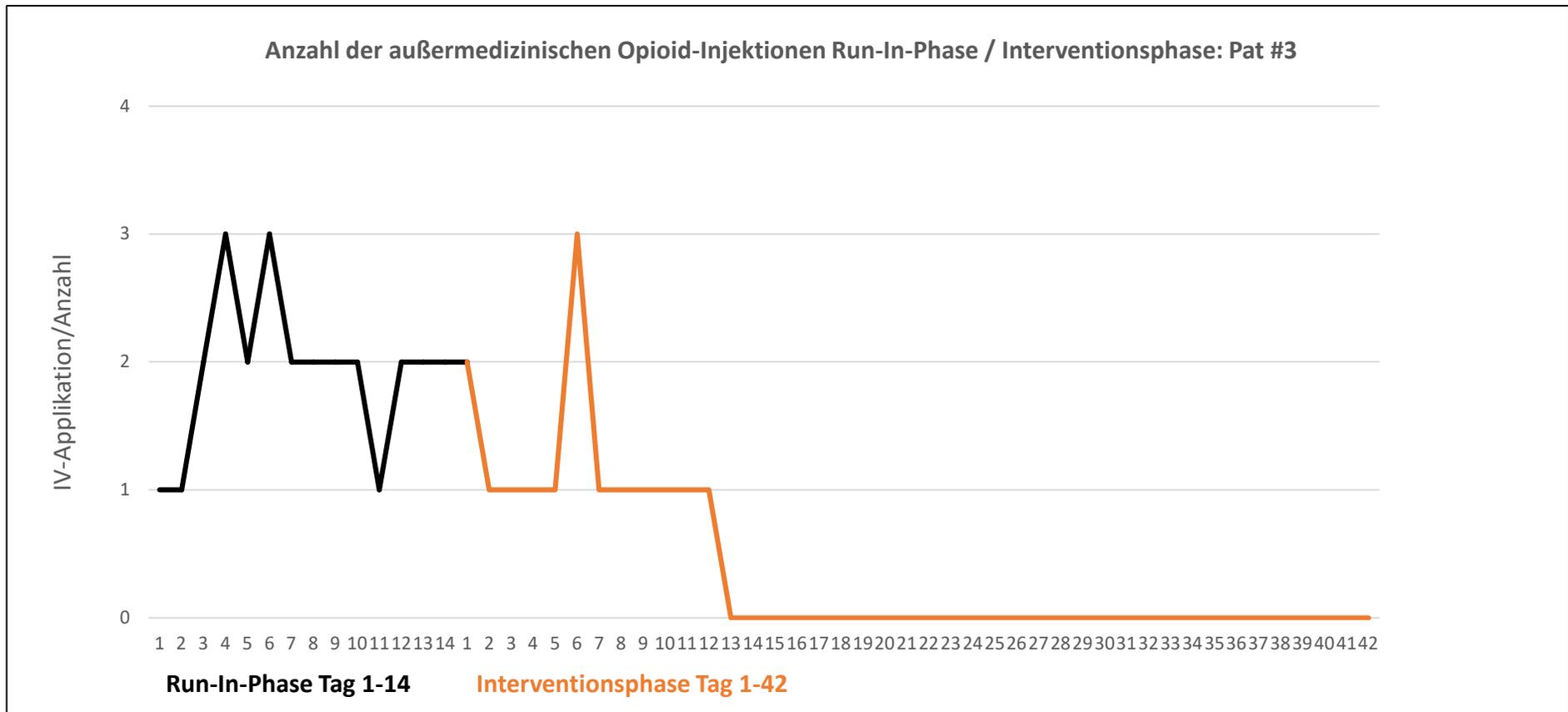
Quelle: eigene Berechnungen

# Erste Ergebnisse ...außermedizinischer Opioid-Gebrauch: RI/IV



Quelle: eigene Berechnungen

# Erste Ergebnisse ...außermedizinischer Opioid-Gebrauch: RI/IV



Quelle: eigene Berechnungen

## Vorläufiges Fazit

- Intravenöser Konsum ist (gegenüber medizinischem Personal) stark tabuisiert, solange keine Einbettung in das therapeutische Angebot besteht (Stichwort: „Fehlverhalten“).
- Im Setting der iv-OAT ist das Spritzen weitgehend enttabuisiert.
- Hydromorphon wird von den Patient\*innen gut akzeptiert.
- Hydromorphon iv ist gut verträglich und sicher.
- Die ersten Ergebnisse hinsichtlich einer Reduktion der Anzahl außermedizinischer Opioid-Injektionen sind ermutigend.
- „Flash-Erlebnisse“ sind etwas sehr Individuelles.

**Danke für die  
Aufmerksamkeit!**

