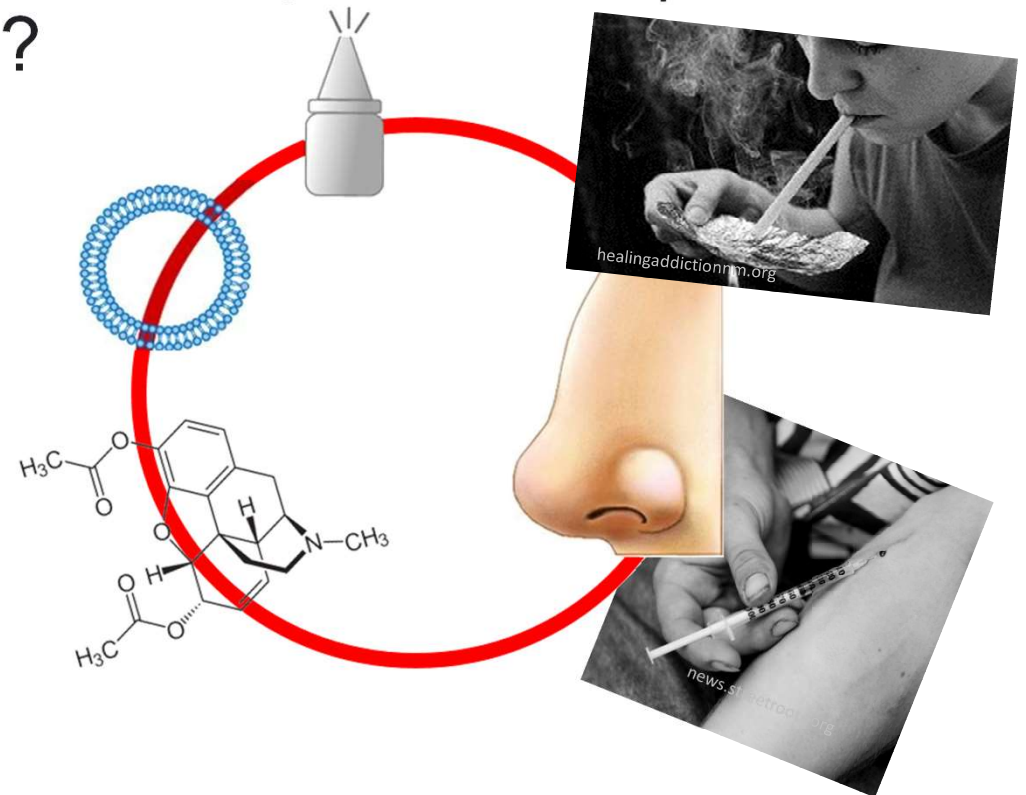


30 Jahre Erfahrung und Perspektiven mit den verschiedenen Verabreichungsformen von DAM: Per os, nasal oder per Injektion. Welche Indikationen?



Fortbildung OAT Freiburg,
24.11.2022

PD Dr. med. Marc Vogel, MScPH
Leitender Arzt, Zentrum für
Abhängigkeitserkrankungen, ZAE

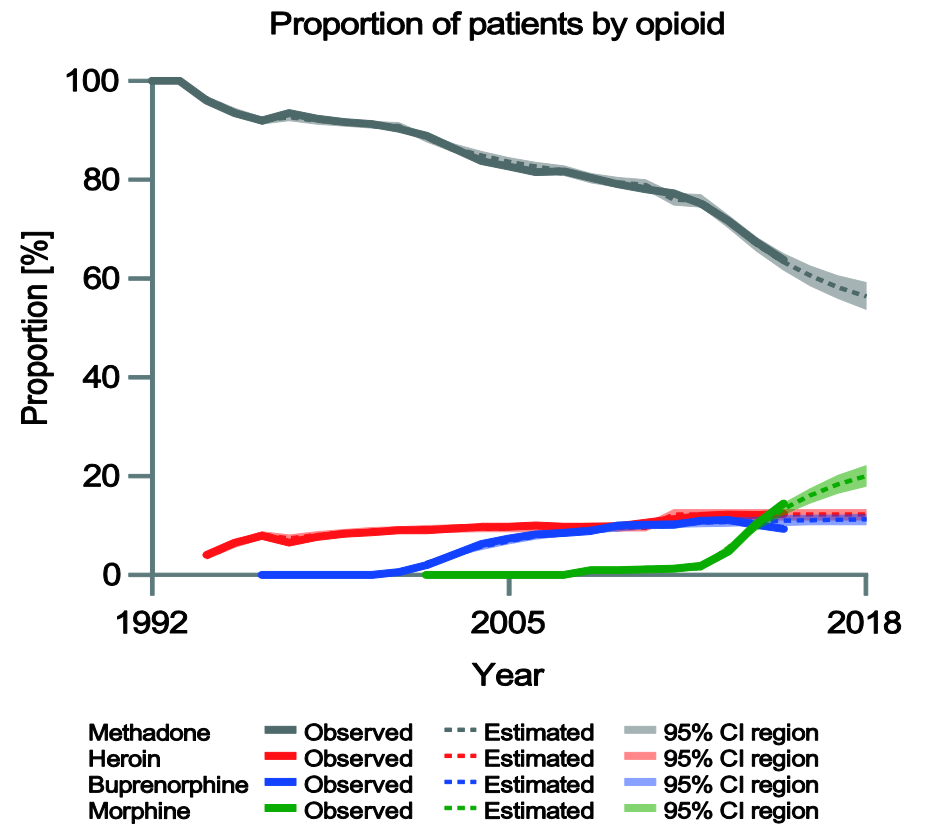
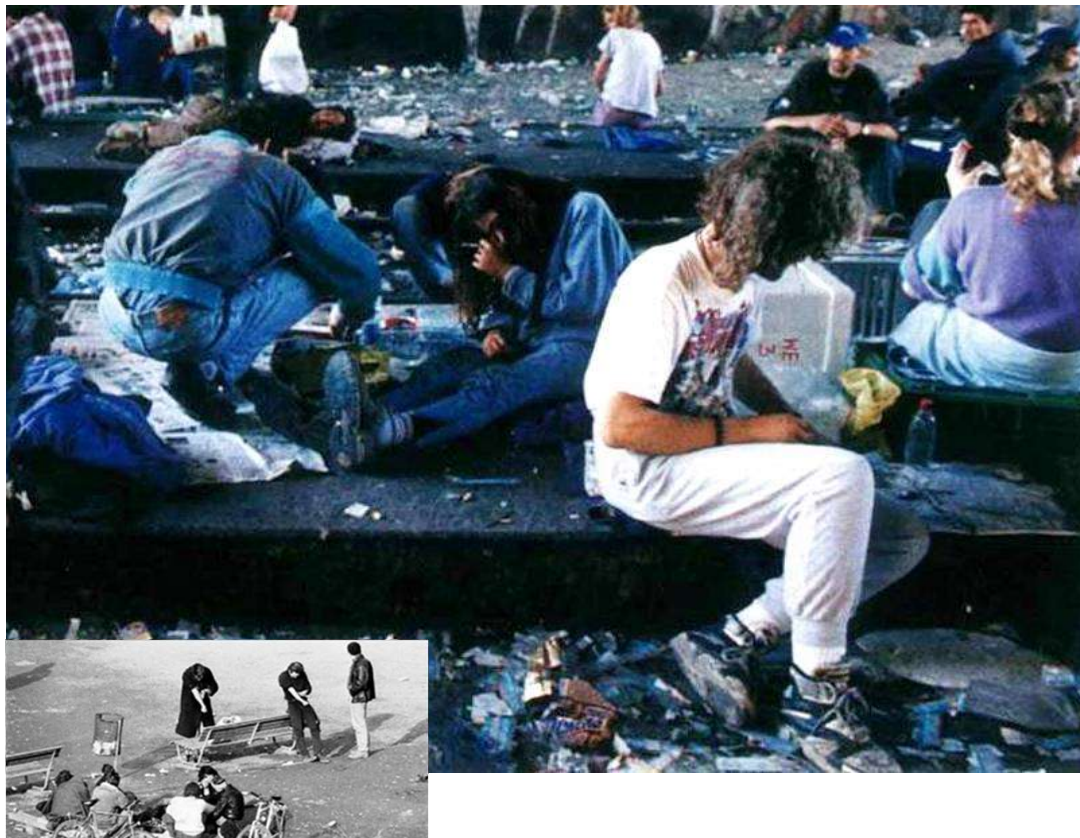
Applikationswege in der HegeBe

Agenda

- Entwicklung der HegeBe
- Veränderte Bedingungen
- Applikationswege in- und ausserhalb der HegeBe
- Was macht die nasale DAM-Anwendung interessant?
- Fachliche Überlegungen und praktische Anwendung von DAM intranasal
- Multizentrische Beobachtungsstudie in der Schweiz
- Vorläufige Ergebnisse
- Fazit

Offene Drogenszenen der Schweiz

Einführung der heroingestützten Behandlung



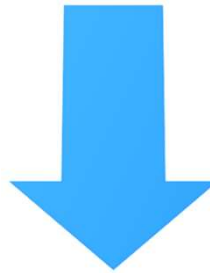
Nordt, C., Vogel, M., Dey, M., Moldovanyi, A., Beck, T., Berthel, T., ... Herdener, M. (2018). One size does not fit all -evolution of opioid agonist treatments in a naturalistic setting over 23 years. *Addiction*

Zeiten ändern sich...

...die Bedürfnisse auch - Rauschakzeptanz

PROVE – CH-Projekt für eine
ärztliche Verschreibung von
Betäubungsmitteln)
1994 - 1997

Intravenöse HeGeBe für
behandlungsresistente Patienten mit
Heroinabhängigkeit



Heute wünschen eine Mehrheit
der Patienten (57,3 %) bei der
Aufnahme in eine HeGeBe,
insbesondere bei der erstmaligen
Aufnahme, **orale DAM** zu erhalten
[Gmel et al., 2019]

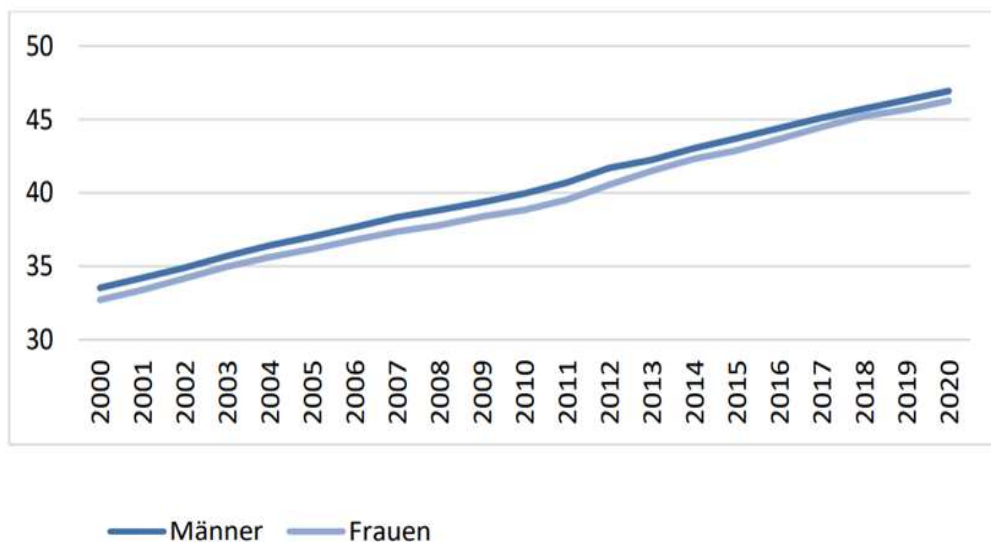
HeGeBe für opioidabhängige
Patienten, die eine subjektive
euphorische Wirkung suchen oder
benötigen(?)
und sei es nur am Wochenende...



The Times They Are A-Changin'

Das Durchschnittsalter steigt tendenziell allmählich um durchschnittlich 0,7 Jahre pro Jahr an.

Dieses Phänomen ist nicht auf die Schweiz beschränkt, sondern wird auch in anderen europäischen Ländern beobachtet (Nordt et al., 2018).



Durchschnittsalter der Personen in OAT von 2000 bis 2020 - CH

Labhart F., & Maffli E. (2021) act-info - Nationale Statistik der Substitutionsbehandlungen mit Opioid-Agonisten - Ergebnisse 2020

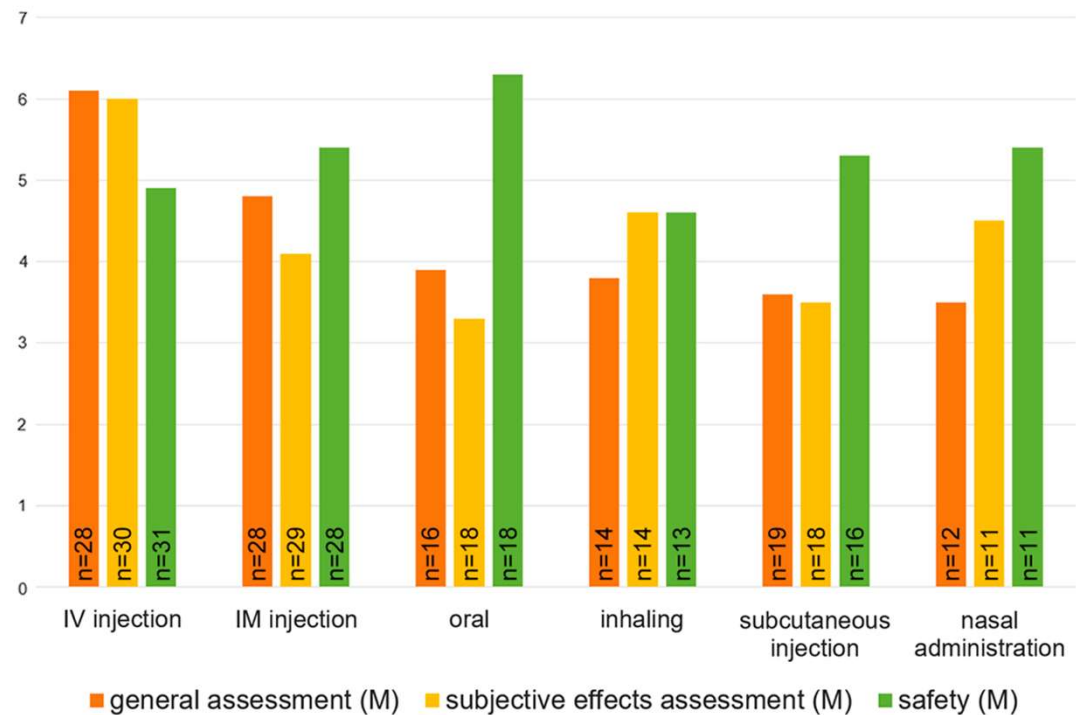
> Alternde und vorgealterte Behandlungs-Population:

- geschädigte Venenzugänge ↗
- inguinale Applikationen ↗
- intramuskuläre Injektionen (off Label) ↗
- chronische somatische Erkrankungen ↗ (COPD, kardiopulmonale Erkrankungen, rezidivierende Phlebitiden, Ulcera, etc.)
- Bedenken vor intravenösen Risiken ↗
- Umstellungen auf Tabletteneinnahmen ↗

Intramuskuläre Injektionen

- › Off-label seit langem angewandt
- › Konsensuspapier vor Jahren erstellt, aber unklar ob bekannt oder angewendet
- › Keinerlei internationale Publikationen zum Thema existent
- › Qualitativ-quantitative Studie mit 2 Interviews und anschließender Erstellung und Durchführung Fragebogen (n=53):
 - › 78% gaben als Hauptgrund schwierige Venenverhältnisse an
 - › 77% rotieren den i.m.-Injektionsort
 - › 52% gaben an, dass die Wirkung innert 5-10 Minuten beginnt
 - › 68% waren der Meinung, dass die Wirkung 8-12 Stunden anhält
 - › 44% berichteten von Komplikationen, v.a. Verhärtungen (71%), Schmerzen (36%) und Blutungen (21%)

Einschätzung der verschiedenen Applikationswege von DAM (n=53)



Meyer, M., Eichenberger, R., Strasser, J., Dürsteler, K. M., & Vogel, M. (2021). «One prick and then it's done»: a mixed-methods exploratory study on intramuscular injection in heroin-assisted treatment. *Harm Reduction Journal*, 18(1), 134.

Applikationswege sind veränderbar



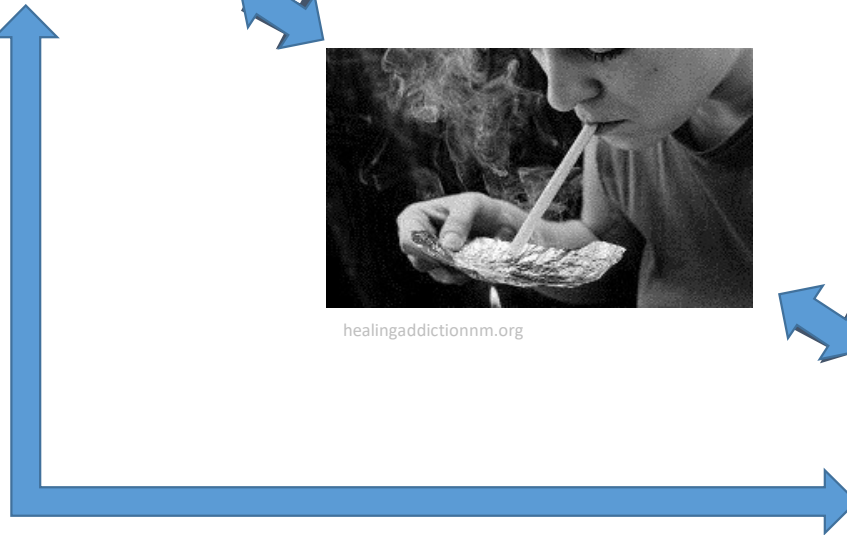
whatsnextblog.com



healingaddictionm.org



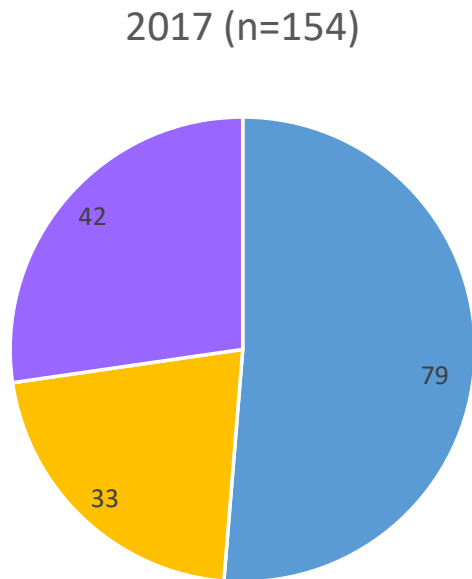
news.streetroots.org



Wechsel der Einnahmewege

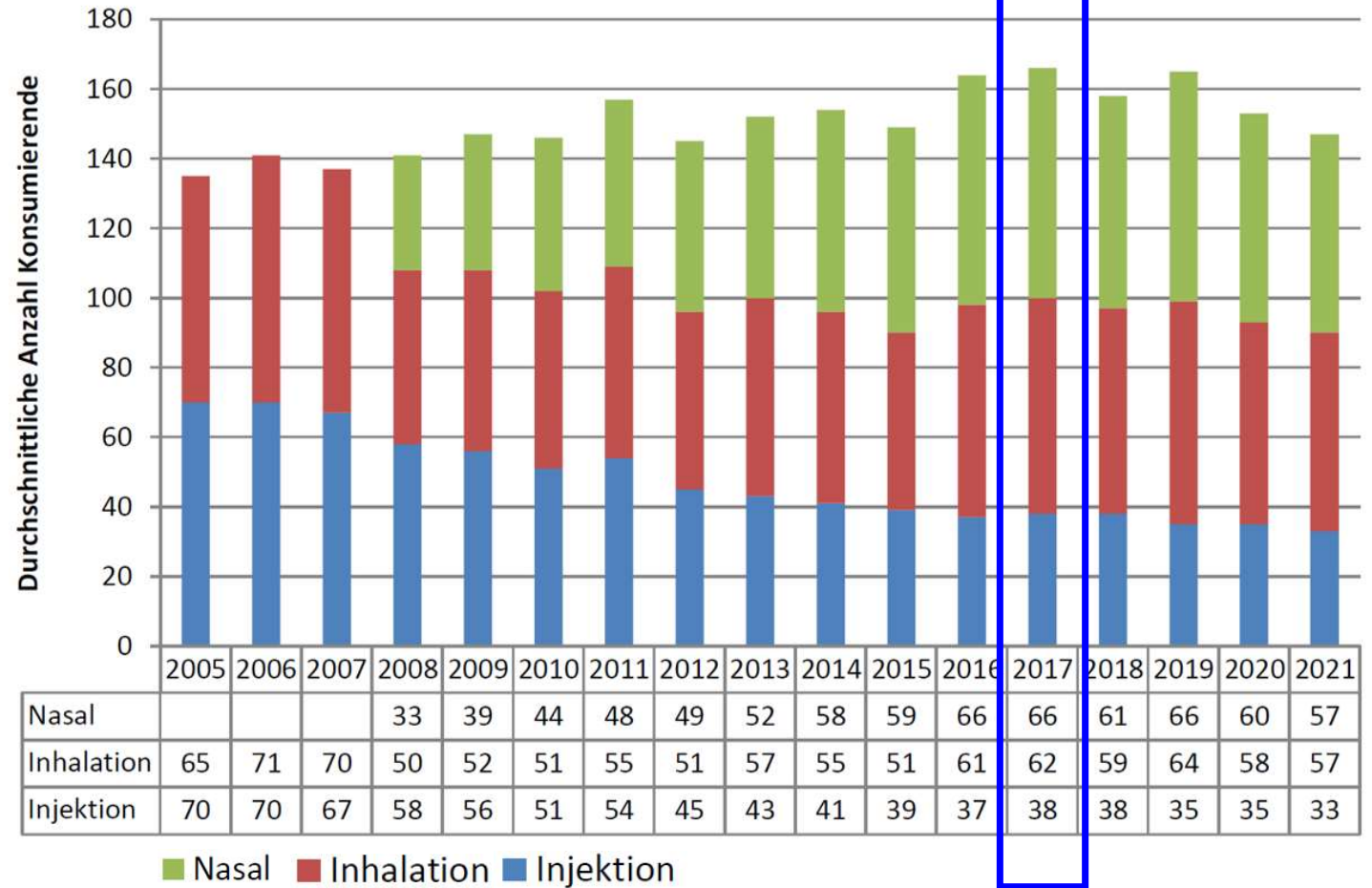
- Innerhalb eines Jahres 19% behandelter Heroinabhängiger (Gossop et al., 2004)
- 5% von Inhalieren zu Injizieren («regular transition»)
- 14 % von Injizieren zu Inhalieren («reverse transition»)
- «reverse transition» assoziiert mit Reduktion Häufigkeit und Menge Konsum
- Methadonbehandlung als «reverse transition»

Bezugsformen DAM - HeGeBe-Zentrum Janus Basel

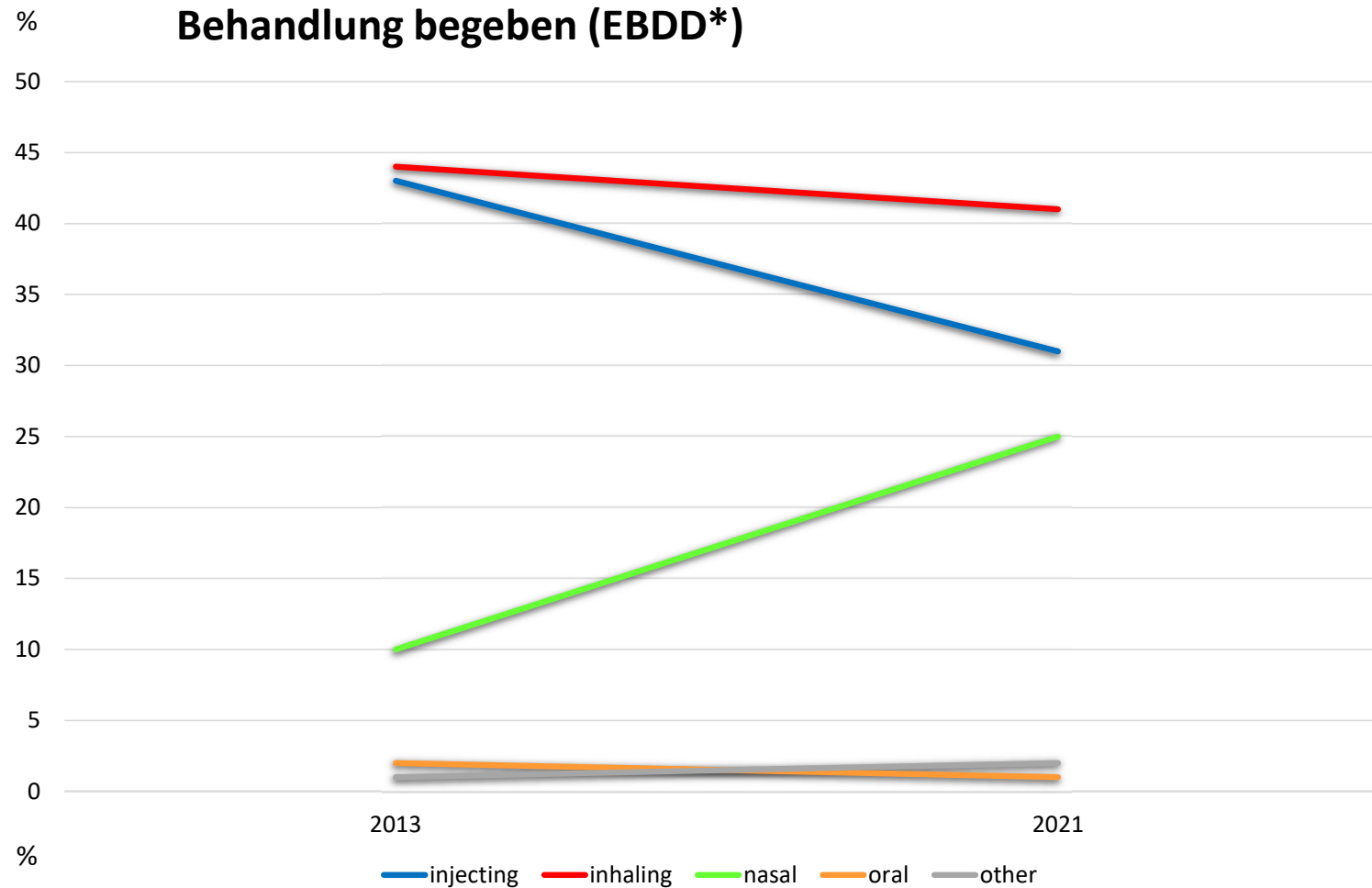


- DAM i.v. (Injektionslösung)
- DAM p.o. (Tabletten)
- DAM i.v. und p.o. kombiniert

Veränderte Nutzungsmuster in Kontakt- und Anlaufstellen «Konsumräumen» (Basel)



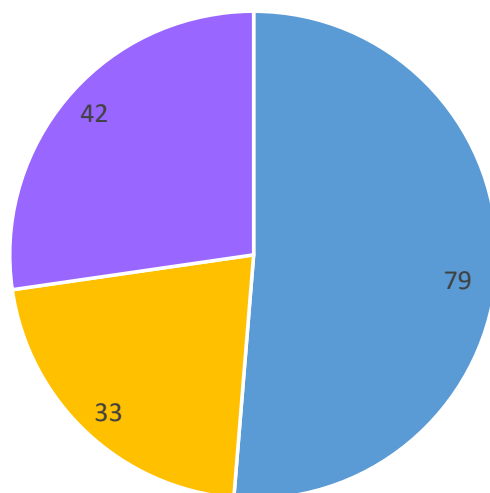
Wege der Opioidverabreichung bei Patienten, die sich in Behandlung begeben (EBDD*)



* Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht

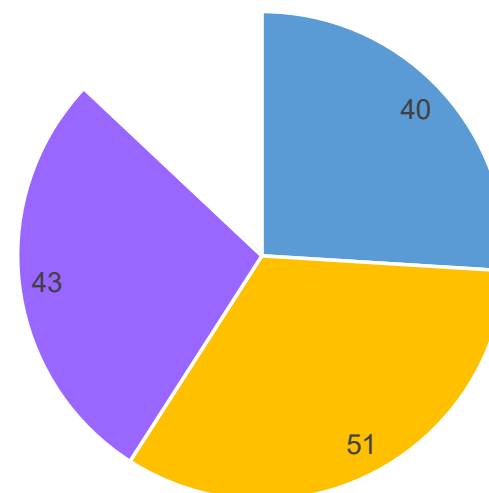
Bezugsformen DAM - HeGeBe-Zentrum Janus Basel

2017 (n=154)

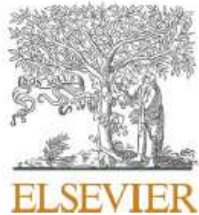


- DAM i.v. (Injektionslösung)
- DAM p.o. (Tabletten)
- DAM i.v. und p.o. kombiniert

2022 (n=154)



- DAM i.v. (Injektionslösung)
- DAM p.o. (Tabletten)
- DAM i.v. und p.o. kombiniert



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcdep



Review

The suitability of oral diacetylmorphine in treatment-refractory patients with heroin dependence: A scoping review

Margarida L. F. Martins^a, Erica A. Wilthagen^b, Eugenia Oviedo-Joekes^{c,d}, Jos H. Beijnen^{a,e,f}, Nelda de Grave^g, Ambros Uchtenhagen^h, Thilo Beckⁱ, Wim Van den Brink^{j,k}, Alfred H. Schinkel^{a,*}



- Ausgehend von allen veröffentlichten Daten ist es unwahrscheinlich, dass orales Diacetylmorphin einen klinisch relevanten "Rausch" bewirkt.

➔ **Worin liegt dann der klinisch Nutzen?**

Umfragen zur nasalen Einnahme

Was sagen die User?



- **Behandlungszentrum Janus Basel (nur HegeBe):**

- Ca. 50% der Pat (ca. 80) kommen aufgrund ihres Venenstatus, COPD-Erkrankung oder ihres primären Einnahmeweges nicht mehr für i.v. in Frage
- 20% aller Pat. sniffen Opioiden, in der Regel illegal erworbene DAM-Tabletten, aber auch Strassenheroin
- knapp 50% der ausschliesslich mit oralem DAM Substituierten sniffen Opioiden
- Ca. 30% könnten sich vorstellen, das Diacetylmorphin gesniffert oder als Nasenspray einzunehmen

- **Subjektiv angegebene Gründe:**

- rascheres Anfluten im Vergleich zur oralen Einnahme
- Schlechter Venenstatus und Ablehnung der Injektion in den Muskel oder die Leistenvene
- Wechsel zu einer risikoärmeren Applikationsart

Umfragen zur nasalen Einnahme

Was sagen die User?



- **Behandlungszentrum Reinach (HeGeBe und orale Substitute)**
 - Ca. 34% der befragten Opioidsubstituierten wären „ziemlich“ bis „sehr“ an einer nasalen Einnahme von Diacetylmorphin interessiert
- **Behandlungszentrum ARUD Zürich (nur HeGeBe)**
 - HeGeBe-Patienten mit Take-Home-Regime für orale DAM-Tabletten
 - Zerkleinern und Schnupfen von Take- Home-Tabletten:
 - regelmässig (25 %), gelegentlich (19 %), seltenes (6 %)
 - intravenöse Applikation aufgelöster DAM-Tbl.:
 - regelmässig (9 %), gelegentlich (7 %), selten (2 %)

Schinkel A et al. The suitability of oral diacetylmorphine in treatment-refractory patients with heroin dependence: A scoping review. Drug Alcohol Depend. 2021

Wissen aus der Fachliteratur

DAM intranasal

- Die intranasale Verabreichung von Diamorphin führt im gleichen Zeitrahmen und in der gleichen Größenordnung zu den bekannten klinischen Wirkungen wie die intramuskuläre Injektion (Dosierungen im pädiatrischen Schmerzdosisbereich; 6 – 12 mg) [Kendall JM et al. 2003]
- Mit Ausnahme eines ausbleibenden «Kicks», wie unter IV-Bedingungen gewohnt, Entzugsunterdrückung und positive Wirkungen bei der intranasalen Verabreichung mindestens genauso stark wie bei der intravenösen. (n = 4, 40mg) [Mitchell TB et al. 2006]
- Alle Probanden bewerteten das IN-Diamorphinspray positiv und nannten als Vorteile u. a. die einfache Anwendung, die Vermeidung von Nadelstichverletzungen und die geringere Stigmatisierung. (n = 4, 40mg) [Mitchell TB et al. 2006]

Kendall JM, Latter VS. Intranasal diamorphine as an alternative to intramuscular morphine: pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. Clin Pharmacokinet. 2003 | Mitchell TB, Lintzeris N, Bond A, Strang J. Feasibility and acceptability of an intranasal diamorphine spray as an alternative to injectable diamorphine for maintenance treatment. Eur Addict Res. 2006

Pharmakokinetik von DAM
(Rook et al., 2006; Girardin et al., 2003; Comer et al., 1999)

| | | T1/2 | Tmax | F(%) |
|------------|---------|--------------|-------------|-----------|
| IV | Heroin | 1.3-3.8 min | 2 min | 100 |
| | 6-AM | 22 min | 0.3-2.7 min | n.a. |
| | Morphin | 3 h | 3.6-7.8 min | n.a. |
| Oral (IR) | Heroin | - | - | - |
| | 6-AM | - | - | - |
| | Morphin | 3 h | 76 min | 46 |
| Nasal | Heroin | 4.2-5.4 min | 4-4.8 min | - |
| | 6-AM | - | 10 min | n.a. |
| | Morphin | 2.3 h | 20-40 min | n.a. |
| Inhalation | Heroin | 3.2-3.3 min | 2 min | 52.3-100 |
| | 6-AM | 5.4-26 min | 2 min | n.a. |
| | Morphin | (19-)184 min | 2-8 min | n.a. |
| IM | Heroin | 5.4-7.8 min | 4-4.8 min | 346 (AUC) |
| | 6-AM | - | 6 min | 120 |
| | Morphin | - | 17 min | 120 |



DAM nasal



BZ Thuner Tagblatt

100mg/ml Diamorphinhydrochlorid Monohydrat



UPK Basel 2022

ATOMIZATION SPRAY
The spray atomizes drugs into a fine mist of particles 30 - 100 microns in size.

SOFT CONICAL PLUG
The plug forms a seal with the nostril preventing expulsion of fluid.

FLEXIBLE STYLET
The flexible stylet allows 180° positioning of the nasal plug.

LMA | MAD Nasal™
INTRANASAL MUCOSAL ATOMIZATION DEVICE

Was macht die nasale DAM-Anwendung interessant?

- Kaum Reizung der Schleimhäute zu erwarten
- Parenteral (Umgehung des First-Pass-Effekts)
- Bioverfügbarkeit von DAM nasal vermutlich ca. 75% (aber keine Studien verfügbar)
- Subjektiv erfahrbare, rasche Anflutung
- Einfache Anwendung (kein Pieks, keine Nadeln, kein Schmerz, nichts zu schlucken)
- Kaum Stigma im Vergleich zur Injektion
- Geringes Gesundheitsrisiko
- Geringes Überdosisrisiko
- Berücksichtigung veränderter Konsummuster



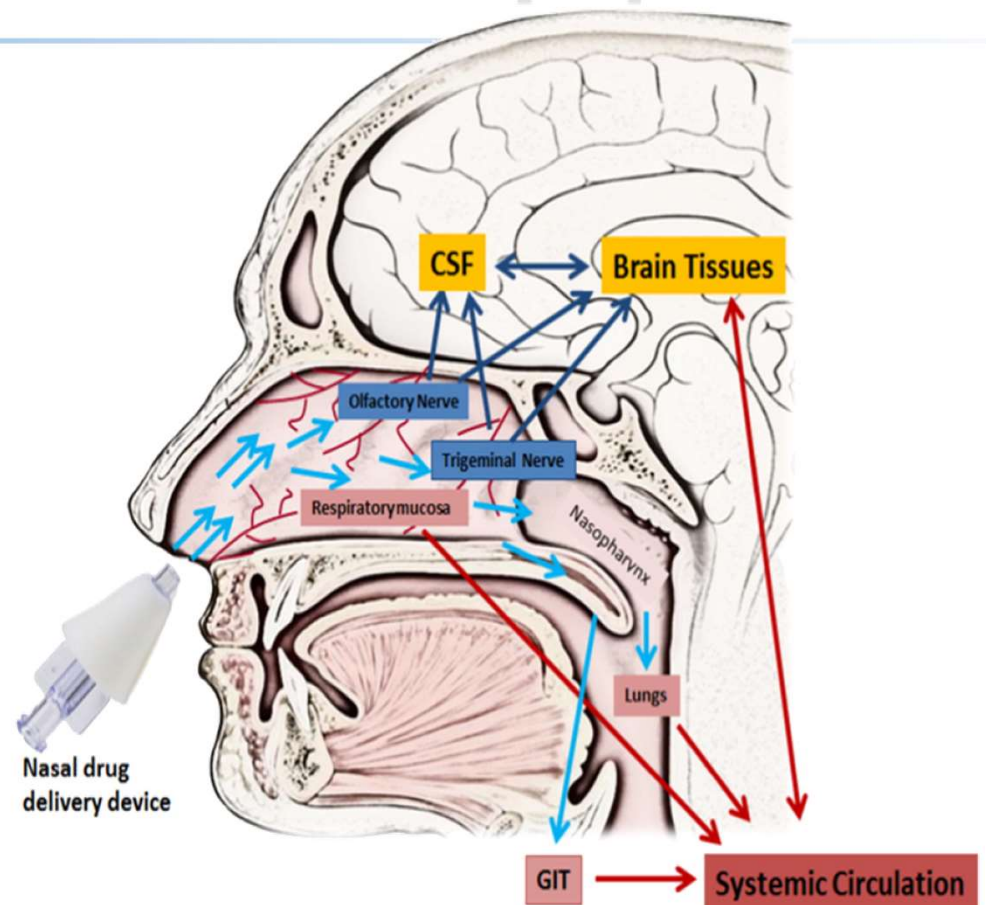
Rauschakzeptierende Behandlung: Wer kommt für intranasales DAM in Frage?

- Sniffende und inhalierende Heroinkonsumenten (chasing the dragon)
- Intramuskulär-Injizierende
- IV-Injizierende, die Leistenvenenapplikationen machen
- IV-Injizierende, die weniger Gesundheitsrisiken eingehen wollen, oder müssen
- Patienten, die peroral verordnete DAM-Tabletten sniffen oder sniffen möchten
- Patienten mit DAM-p.o.-Behandlung, die einen rascheren (subjektiv spürbaren) Wirkungseintritt anstreben

➡ Weitere Indikationen?

Praktisches Vorgehen - DAM intranasal

- Anatomie der nasalen Strukturen individuell variabel
- Aufnahmekapazität der nasalen Strukturen ebenfalls
- Applizierbare Menge **30 mg (0.3 ml) - 100 mg (1 ml)** pro Hub und Nasenloch
- Wiederholte Applikation in beide Nasenlöcher möglich.
- Pausieren, bis die Nase wieder entleert und belüftet (dauert oft weniger als 1 Min.)
- Wie oft hintereinander in kurzen Abständen appliziert werden kann, ist aktuell noch unklar.
- Geschlucktes Diaphin entspricht einer oralen Einnahme (bitterer Geschmack für die meisten Patienten etwas unangenehm)



Handling – DAM intranasal




Patient in der Schweiz konsumiert Diaphin nasal; Ausschnitt: Spritze mit Nasalapplikator

Studiendesign: Beobachtungsstudie, multizentrisch

| | | | | | | | | | | |
|---|--------|--------|--------|---|-------|-------|-------|---------------------|----------------------|----------------------|
| Wo. -4 | Wo. -3 | Wo. -2 | Wo. -1 | Wo. 1 | Wo. 2 | Wo. 3 | Wo. 4 | Follow-up Wo. 52 | Follow-up Wo. 104 | Follow-up Wo. 156 |
| TAU* DAM (injiziert mit oder ohne orale Einnahme) | | | | DAM nasal (gegebenenfalls zusätzlich zu oralem DAM oder Opioiden) | | | | | | |

Zeitpunkt der retrospektiven Messung von TAU

Zeitpunkte der retrospektiven Messung von DAM nasal oder der aktuellen anderen DAM-Behandlung

 = Behandlung mit DAM nasal

Multizentrische Beobachtungsstudie: Erste klinische Beobachtungen

- Einige Pat. konnten sich unter DAM nasal klinisch relevant stabilisieren
- Mehrheit ist bislang nach Umstellung auf DAM nasal bei dieser Applikationsform geblieben
- Die Applikationsform stellt einen Mehraufwand für das Personal dar, im Vergleich zur peroralen Abgabe - ist aber prinzipiell problemlos machbar.
- Nasale Applikation bislang erwartungsgemäss komplikationsfrei
 - keine unvorhergesehene, medizinische Komplikationen
 - Keine Intoxikationen
 - Keine Verletzungen oder erkennbare Schädigungen lokal, nasal

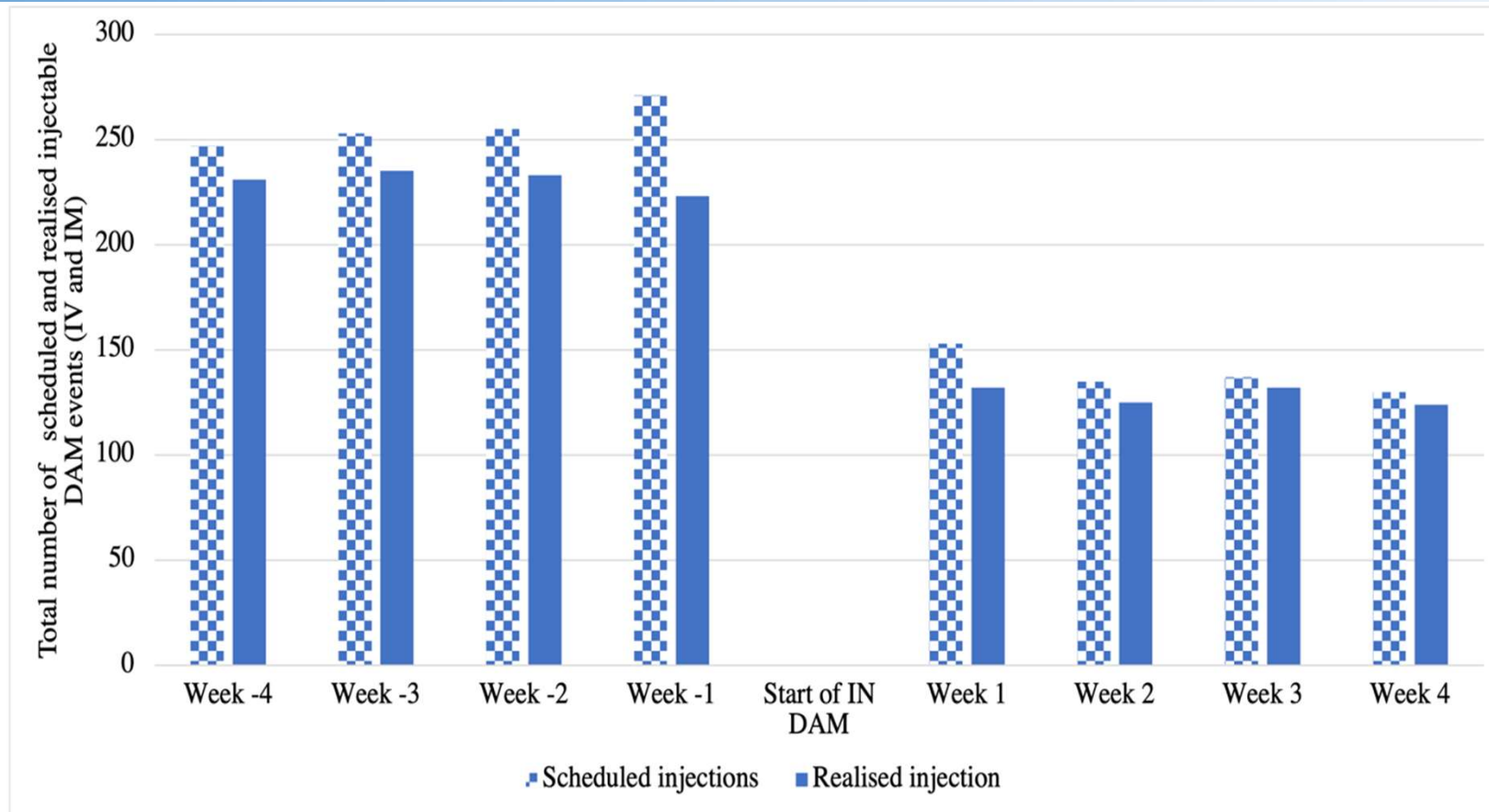


Multizentrische Beobachtungsstudie: vorläufige Ergebnisse 08/22 (n=52)

- Beibehaltung nach 4 Wochen: 47/52 (90.4%)
- Kombinationen (IN, IV, IM, PO):
 - **Nur intranasal: 13 (25.0%)**
 - intranasal und intravenös: 3 (5.8%)
 - intranasal und intramuskulär: 1 (1.9%)
 - **intranasal und peroral: 23 (44.2%)**
 - **intranasal und peroral und intravenös: 7 (13.5%)**
- Bei der 4-wöchigen Nachuntersuchung hatte IN-DAM die höchste Zufriedenheitsbewertung (Mittelwert von 6,8), etwas höher als die IV-DAM (Mittelwert von 6,7) und die PO-DAM (Mittelwert von 6,0).

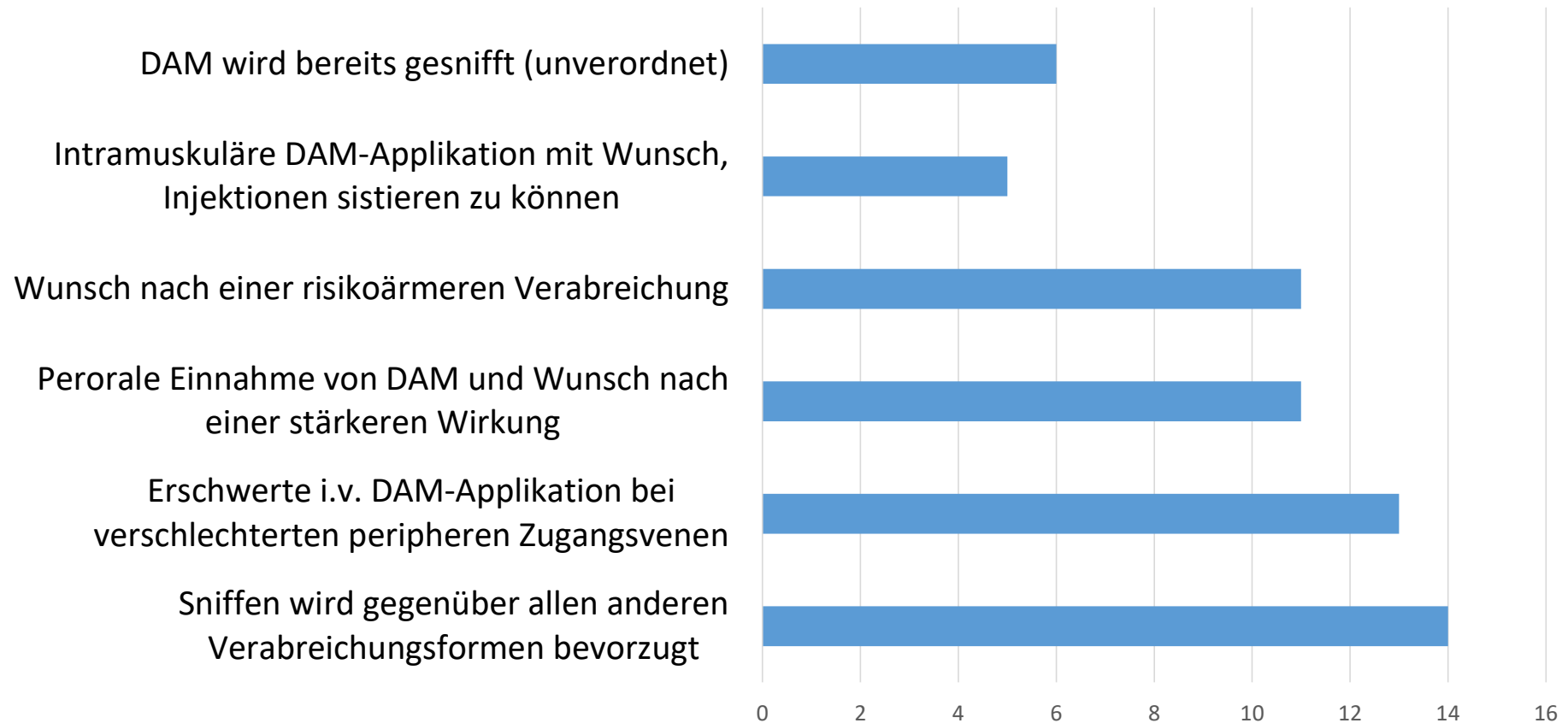
Vorläufige Ergebnisse 08/22 (n=52)

Injektionshäufigkeit



Vorläufige Ergebnisse 08/22 (n=51)

Angegebene Gründe für nasales DAM, Mehrfachantworten möglich:



CASE REPORT

Open Access



Nasal administration of diacetylmorphine improved the adherence in a patient receiving heroin-assisted treatment

Maximilian Meyer^{1*†}, Jean N. Westenberg^{1,2†}, Johannes Strasser¹, Kenneth M. Dürsteler^{1,3}, Undine E. Lang¹, Michael Krausz² and Marc Vogel¹

➡ *Wenn ein Patient mit einer schweren, komorbiden Persönlichkeitsstörung und derart krassen Verhaltensauffälligkeiten – die ihm immer wieder Behandlungsabbrüche und Hausverbote bescheren – mit einem neuen Behandlungsansatz in **kontinuierlicher und zufriedener Behandlung** bleiben kann, ist das schon bemerkenswert...*

Fazit und Ausblick

Who Nose?

- Nasale Anwendungsform in der heroingestützten Behandlung ist innovativ
 - Multizentrische Beobachtungsstudie ist essentiell
 - Geringe Applikationsrisiken
 - Geringe Intoxikationsrisiken
 - Kaum stigmatisiert
 - Bedarfsgerechtes Angebot
 - Gute Akzeptanz unter den Patienten
-
- ➡ Ev. auch von Bedeutung für Patienten in traditioneller OAT?
 - ➡ Ev. auch von Bedeutung für andere lösliche Opioide?
 - ➡ Erkenntnisse ev. auch von Bedeutung für die Opioid Overdose Crisis in Amerika?

Danke, Merci!

(auch an meinen Kollegen Hannes Strasser für die Überlassung einiger Folien)



Marc.Vogel@upk.ch

 Universität
Basel

UPK Universitäre
Psychiatrische Kliniken
Basel