



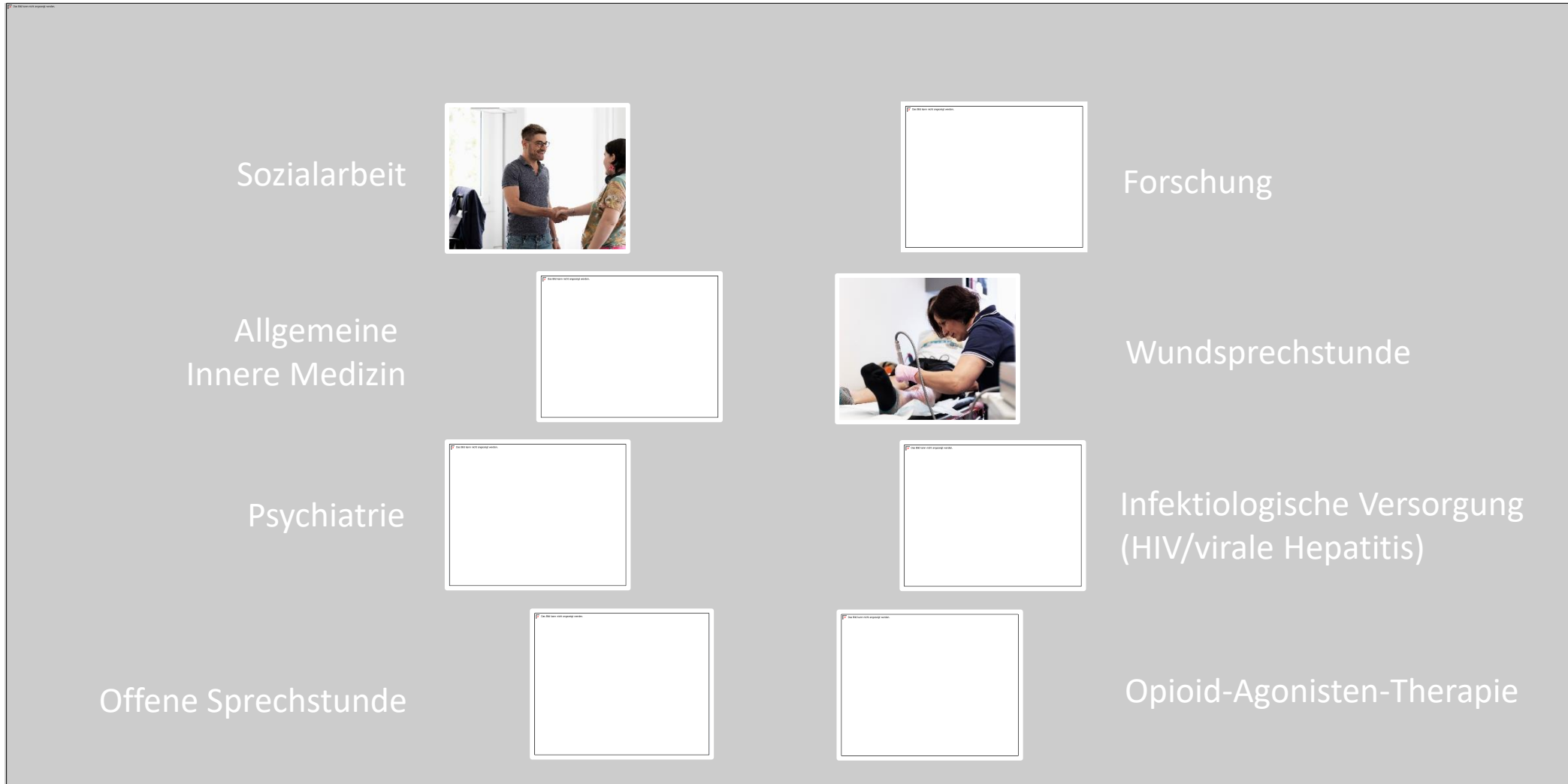
Osteoporose, Obstipation und andere Nebenwirkungen in der (Langzeit-)OAT: Klinik und Therapie

Philip Bruggmann

Co-Chefarzt Innere Medizin

Arud Zentrum für Suchtmedizin, Zürich, Schweiz

Arud – umfassende Suchtmedizin unter einem Dach



Opioid-Agonisten-Therapie OAT

Goldstandard in der Behandlung von Menschen mit einer Opioid-Abhängigkeit

Effektive schadensmindernde Massnahme auf medizinischer, sozialer und gesellschaftlicher Ebene

Wirksamkeit der OAT ist u. a. abhängig von

- der richtigen Medikamentenwahl
- der Regulierung (Mitgaben, Sanktionierung etc)
- der Niederschwelligkeit des Zugangs
- dem Gesamtpaket des Angebotes
- dem Nebenwirkungsmanagements



NEBENWIRKUNGEN

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Retardiertes orales Morphin (SROM)	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon	Diacetylmorphin
QTc-Zeit Verlängerung	Möglich, EKG-Kontrollen vor und während der Behandlung notwendig ^{1,16,26,27}	Geringer als Methadon-Racemat ^{1,16,27,28, d}	Keine ^{29,30}	In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant ^{1,26,31}	In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant ^{1,26,31}	Keine ²⁹
Schwitzen*	Mässig bis ausgeprägt ^{1,30,32,33, e}	Mässig bis ausgeprägt ^{33, d}	Mässig ^{30, a}	Mässig ³²	Mässig ³²	Mässig bis häufig ^{34, c}
Sedation*	Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden	Wenig	Wenig	Nach IV-Applikation ausgeprägt möglich, zwischen den Applikationen wenig
Übelkeit/ Erbrechen*	Bei flüssiger Form häufig, sonst möglich ^{30,32}	Bei flüssiger Form häufig, sonst möglich ³³	Möglich ³⁰	Vorteile gegenüber Methadon ³²	Vorteile gegenüber Methadon ³²	Möglich ³⁴
Obstipation*	Vorhanden ^{32,33}	Vorhanden ³³	Vorhanden ³⁰	Vorhanden ³²	Vorhanden ³²	Vorhanden ³⁴
Schlafstörungen*	Möglich ^{1,35}	Möglich ¹	Möglich ¹	Möglich, evtl. weniger ausgeprägt als bei Methadon ¹	Möglich, evtl. weniger ausgeprägt als bei Methadon ¹	Möglich ¹
Libido/ Sexualfunktion*	Einschränkung häufig ³⁶	Einschränkung möglich; Vorteile gegenüber Methadon ³⁷	Einschränkung möglich ^{1,30}	Vorteile gegenüber Methadon ³⁶	Vorteile gegenüber Methadon ³⁶	Einschränkung häufig ³⁴
Gewichtszunahme*	Eher nachteilig ^{32,33}	Eher nachteilig ³³	Unklar	Vorteile gegenüber Methadon ³²	Vorteile gegenüber Methadon ³²	Unklar
Gangunsicherheit bei Vorschädigung*^x	Vermutlich erhöht	Vermutlich erhöht	Vermutlich erhöht	Möglicherweise neutral	Möglicherweise neutral	Mindestens in der Phase nach Bezug erhöht
Neurokognition	Vorteile gegenüber Nicht-Behandlung ³⁸	Vorteile gegenüber Nicht-Behandlung ³⁸	Keine Daten vorhanden; Vorteile gegenüber Nicht-Behandlung sind anzunehmen	Vorteile gegenüber Nichtbehandlung und Methadon, (möglicherweise Nachteile gegenüber Gesunden) ³⁸	Vorteile gegenüber Nichtbehandlung und Methadon, (möglicherweise Nachteile gegenüber Gesunden) ³⁸	Keine Daten vorhanden; Vorteile gegenüber Nicht-Behandlung sind anzunehmen



Obstipation

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Retardiertes orales Morphin (SROM)	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon	Diacetylmorphin
Obstipation*	Vorhanden ^{32,33}	Vorhanden ³³	Vorhanden ³⁰	Vorhanden ³²	Vorhanden ³²	Vorhanden ³⁴



Definition Opioid-induzierte Obstipation

Zwei oder mehr der folgenden Punkte müssen erfüllt sein:

- a) Anspannung bei mehr als einem Viertel der Entleerungen
- b) Klumpiger oder harter Stuhl in mehr als einem Viertel der Fälle
- c) Gefühl der unvollständigen Entleerung in mehr als einem Viertel der Fälle
- d) Gefühl einer anorektalen Obstruktion bei mehr als einem Viertel der Stuhlentleerungen
- e) Manuelle Manöver zur Erleichterung des Stuhlgangs bei mehr als einem Viertel der Entleerungen
- f) Weniger als drei spontane Darmentleerungen pro Woche

Und:

Seltener loser Stuhlgang ohne Einnahme von Abführmitteln



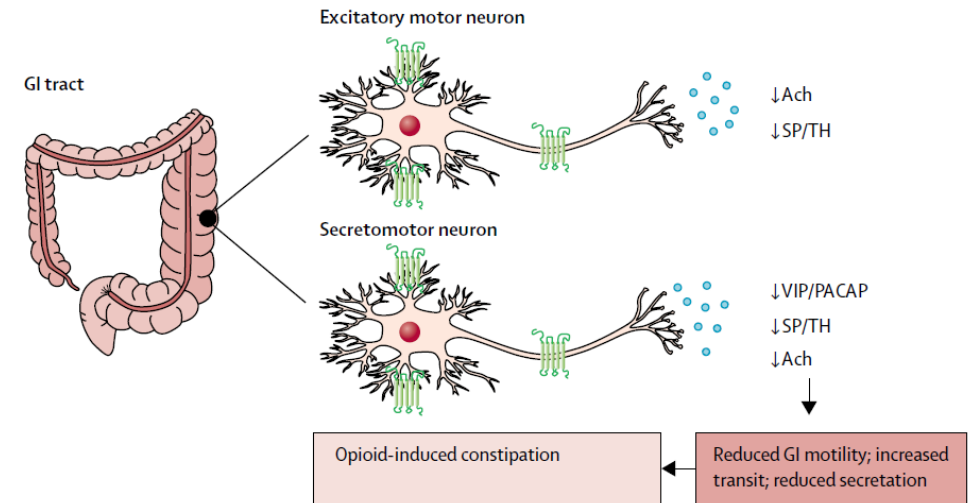
Obstipation unter OAT

- Häufig(st)e OAT-Nebenwirkung
- Pathogenese: Opioide lähmen Magenentleerung und Darm-Peristaltik

→ vermehrte Flüssigkeitsresorption

→ Stuhlverhärtung

→ Obstipation



Indirekte Ursachen: Fehlernährung, Bewegungsmangel, ungenügende Flüssigkeitszufuhr



Behandlung

Ernährungsberatung: faserreiche Nahrung, genügend Flüssigkeit

Ausreichend Bewegung

Häufig: Dauergabe eines milden Laxativums (zBsp Lactulose, Na-Picosulfat)

Kombination von

Kontaktlaxativum
(zBsp Bisacodyl)

(verstärken die Peristaltik durch direkte Reizung der glatten Darmmuskulatur → bewirken verminderte Resorption von Wasser aus Darm → Vergrössertes Darmvolumen = zusätzliche Reizung der Peristaltik)

+ osmot. Laxativum
(zBsp Macrogole)

(binden Wasser im Stuhl)



Schwitzen

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Retardiertes orales Morphin (SROM)	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon	Diacetylmorphin
Schwitzen*	Mässig bis ausgeprägt ^{1,30,32,33, e}	Mässig bis ausgeprägt ^{33, d}	Mässig ^{30, a}	Mässig ³²	Mässig ³²	Mässig bis häufig ^{34, c}



Schwitzen unter OAT

exzessives Schwitzen häufig unter Opioiden
Vorallem unter Methadon und Diacetylmorphin

Mechanismus: wahrscheinlich via Acetylcholin-Rezeptoren und Mastzelldegranulation

Therapeutische Ansätze:

- Anticholinergikum: Biperiden, Oxybutinin
- Antihistaminikum Desloratadin
- Salbeiextrakte

- Alkohol und Kaffee kann das Schwitzen verstärken.

- Wechsel auf ein anderes OAT-Medikament



QTc-Verlängerung

QTc im EKG

QT: Messtrecke im EKG

QTc \rightarrow c = corrected

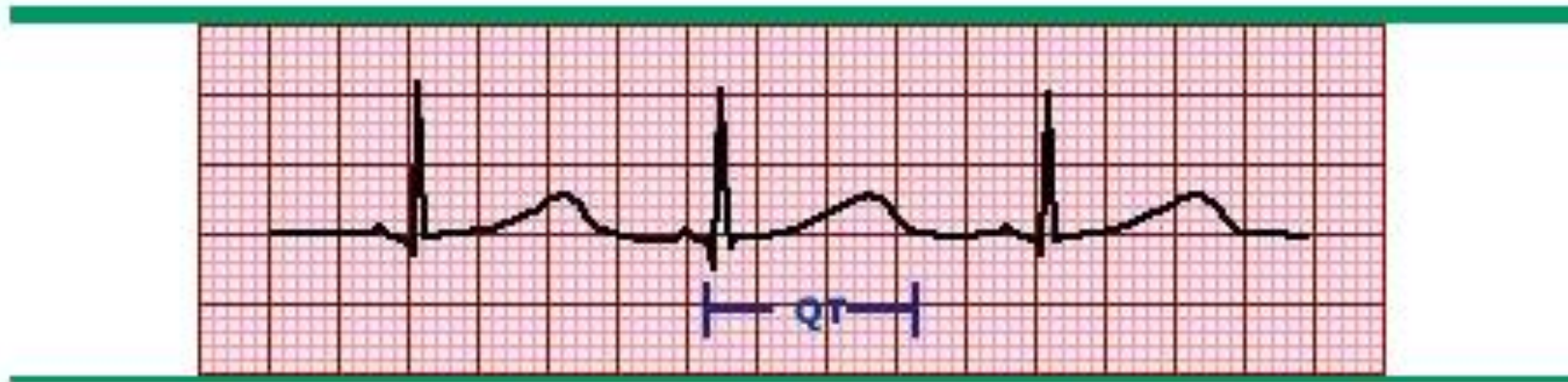
Beeinflusst durch Medikamente

Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen



QT Intervall

Prolonged QT interval



QTc-Normwert: <450msec

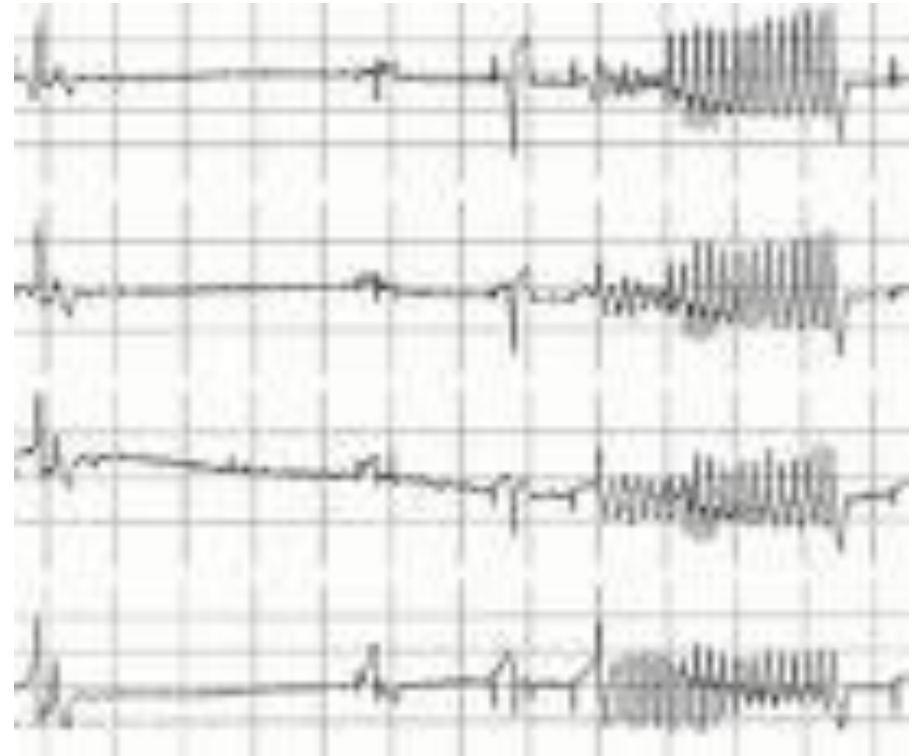


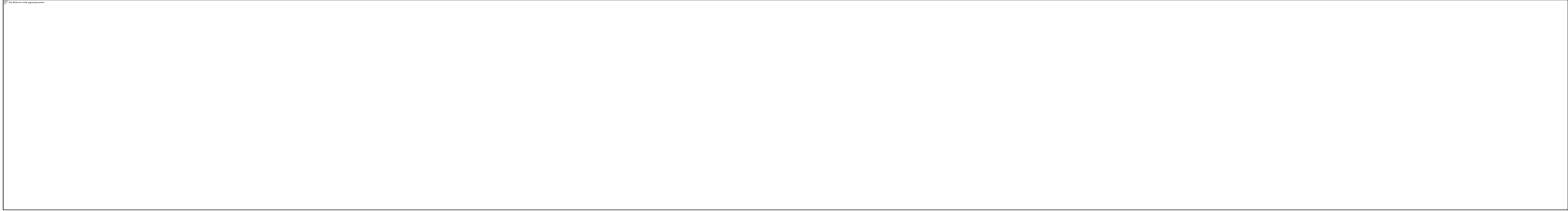
Folgen

Rhythmusstörungen: Kammertachykardien vom Typ Torsades des Pointes

Häufig aber nicht immer selbstlimitierend

→ potentiell lebensbedrohlich





QTc Verlängerung durch Methadon-Racemat

- Dosisabhängiger Effekt
- Erhöhtes Risiko bei:
 - kardialen Vorerkrankungen
 - Co-Medikation mit QTc-verlängernden Medikamenten
 - Elektrolytstörungen
 - Alkohol-/Kokainbeikonsum



Empfehlungen

EKG bei

Methadondosis > 120mg

Medikament mit QTc Verlängerung

unklaren Synkopen/Palpitationen unter Methadon

→ Regelmässige EKG-Kontrollen bei normalen QTc Werten



Hypogonadismus

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Retardiertes orales Morphin (SROM)	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon	Diacetylmorphin



Fallbeispiel

57j Patient

Symptome: Müdigkeit, Schwächegefühl, Appetitverlust, fehlende Libido

Diagnosen:

Langjährige Opioidabhängigkeit, seit 2006 mit Methadon substituiert

Bipolare affektive Störung

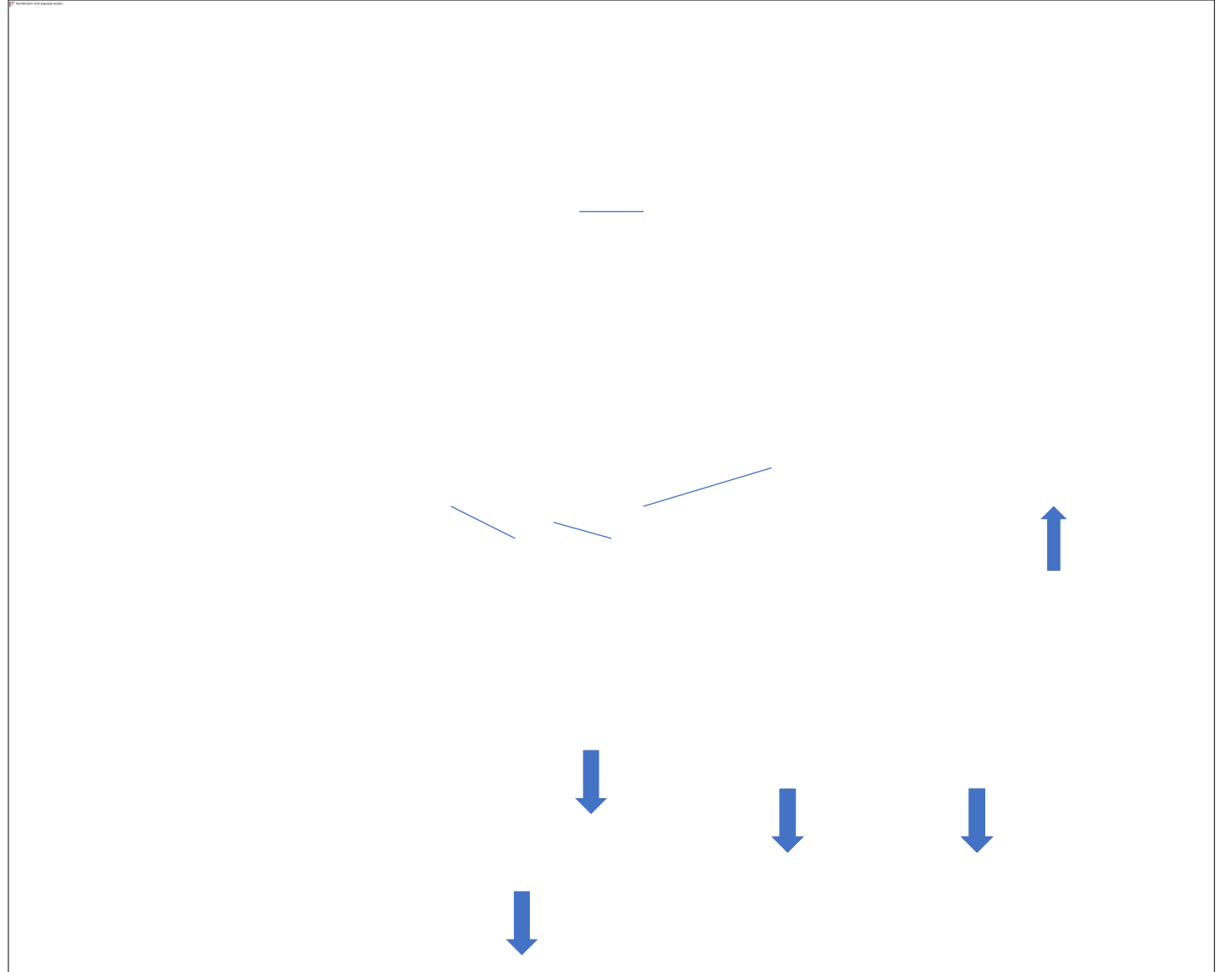
Labor: Hb 15.8 g/l, TSH 1.36 mIU/l,

Testosteron 4.5 nmol/l

Opiatinduzierter Hypogonadismus



Opioide sind hormonmodulierende Substanzen



Einfluss der Opioidtherapie auf Sexualhormone

- Prävalenz opioid-induzierter Hypogonadismus 21-86%
- Testosteronmangel bei Männern, Amenorrhoe und Galaktorrhoe bei Frauen
- Effekt bereits wenige Stunden nach Einnahme, Hormonveränderungen sind dosisabhängig
- Methadon > Buprenorphin
- Männer > Frauen (orale Opioid)

Testosteron Funktion



Testosteronmangel Symptome



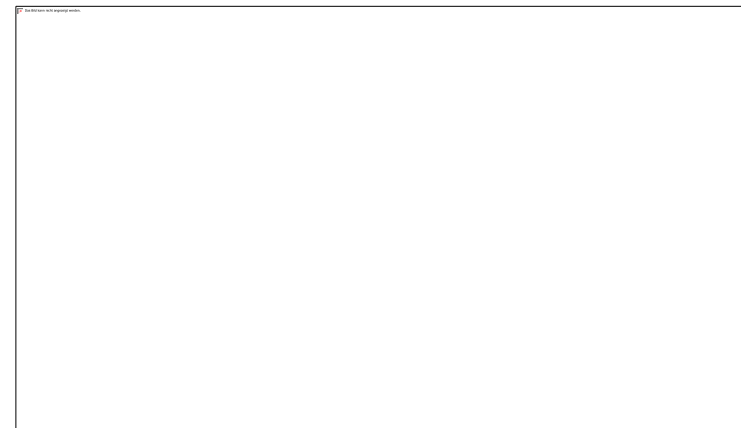
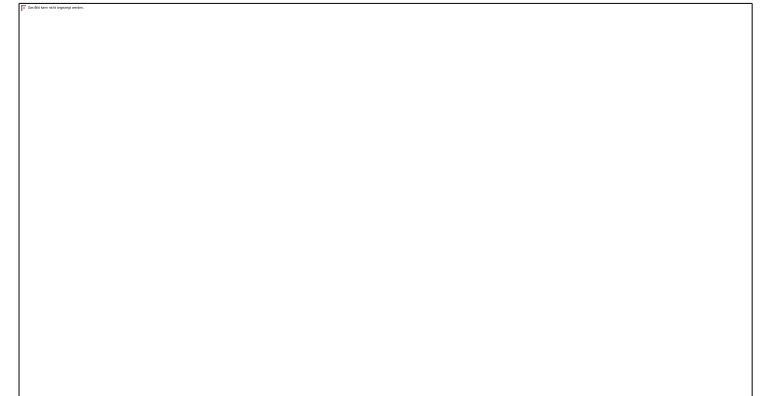
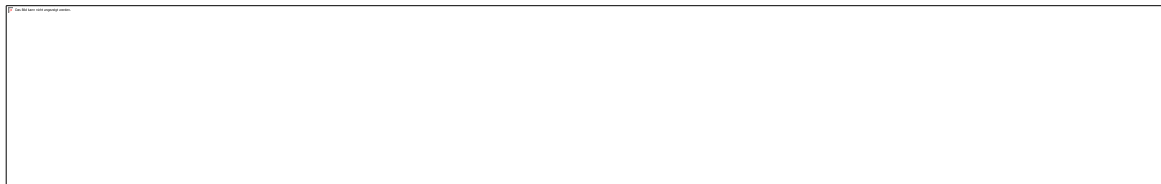
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 91, Issue 11, 01
November 2006, Pages 4335–4343, <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0401>

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.



Testosteronmangel und cardiovaskuläres Risiko

- Vermehrtes Risiko für koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas



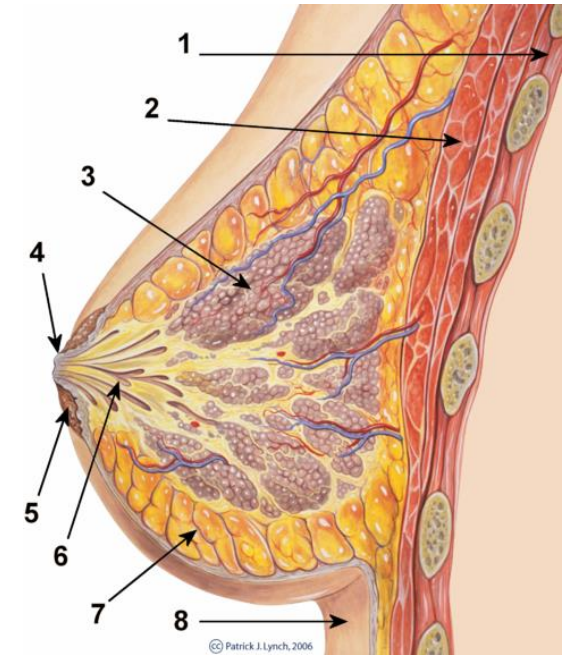
... und bei der Frau?

- Zyklusstörungen: Ammenorrhoe (Ausbleiben der Regelblutung > 6 Monate) oder Oligomenorrhoe, ausbleibender Eisprung
- Eine Frau im gebärfähigen Alter mit ausbleibender Regelblutung gilt so lange als schwanger bis zum Beweis des Gegenteils!
- Verminderte Libido



Amenorrhoe-Galaktorrhoe Syndrom

- Abnormer Milchfluss und Ausbleiben der Monatsblutung
- Verminderte Östrogen- und erhöhte Prolaktin-Spiegel



Galactorrhea-amenorrhea syndrome associated with heroin addiction

[Marco Antonio Pelosi, M.D.](#), [Jahir C. Sama, M.D.](#), [Herik Caterini, M.D.](#), [Harold A. Kaminetzky, M.D.](#)
Department of Obstetrics and Gynecology, The New Jersey Medical School, The College of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, New Jersey, USA



Diagnose und Therapie

- Bestimmung der Hormone im Serum
 - Frauen: Gonadotropine + Östradiol, zyklusabhängig
 - Männer: Gonadotropine (bis zwei Stunden nach dem Aufstehen, zirkadiane Rhythmik)

Therapie:

- Hormonersatztherapie
- Ev Wechsel des OAT-Medikamentes



Osteoporose

Risikofaktoren für Osteoporose

- Östrogenmangel
- Amenorrhö
- Testosteronmangel
- Hyperprolaktinämie
- niedriger Body-Mass-Index
- geringe Ca-Aufnahme
- geringe Sonnenlichtexposition
- Nieren- und Leberinsuffizienz
- HIV
- bestimmte Arzneimittel (Corticosteroide, Opioide, HIV-Medikamente, Antiepileptika)
- chronischer Tabak- und Alkoholkonsum
- Bewegungsmangel



FRAX Score

Risikorechner

Land: Schweiz Name / ID: Mehr zu den Risikofaktoren

Fragebogen:

1. Alter (zwischen 40 und 90 Jahren) oder Geburtsdatum
Alter: Geburtsdatum: J: M: T:

10. Sekundäre Osteoporose Nein Ja

11. Alkohol 3 und mehr Einheiten/Tag Nein Ja

12. Knochenmineraldichte (KMD)

für eine Fraktur



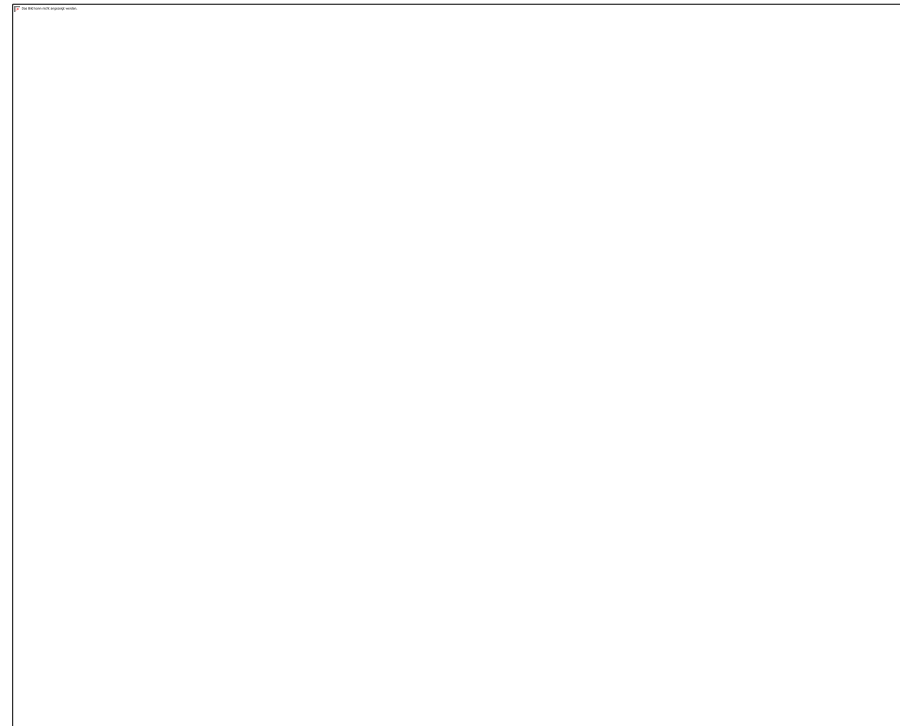
Opioid-Substitution und Osteoporose

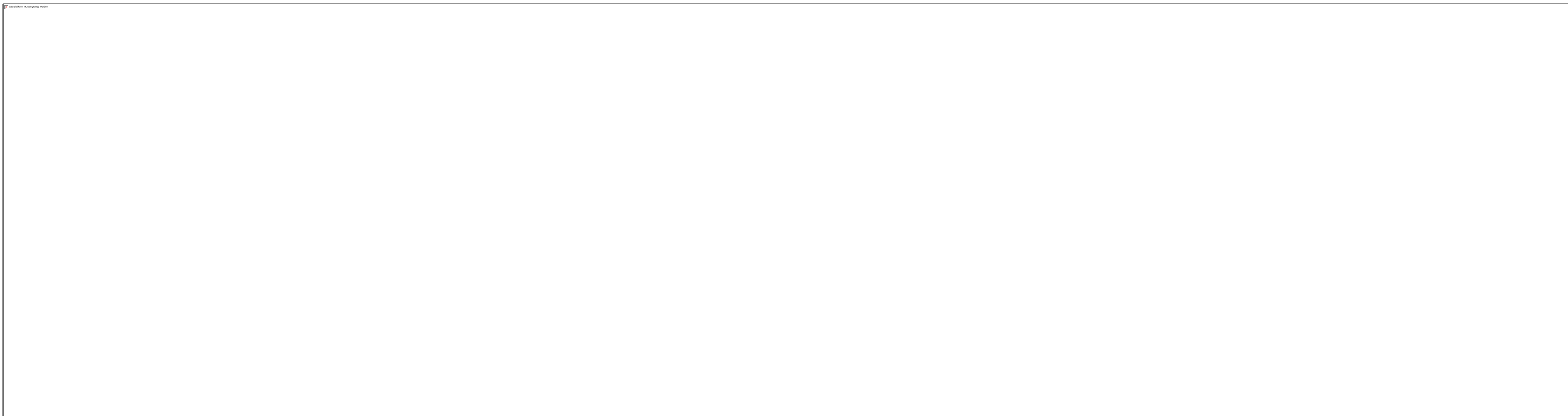
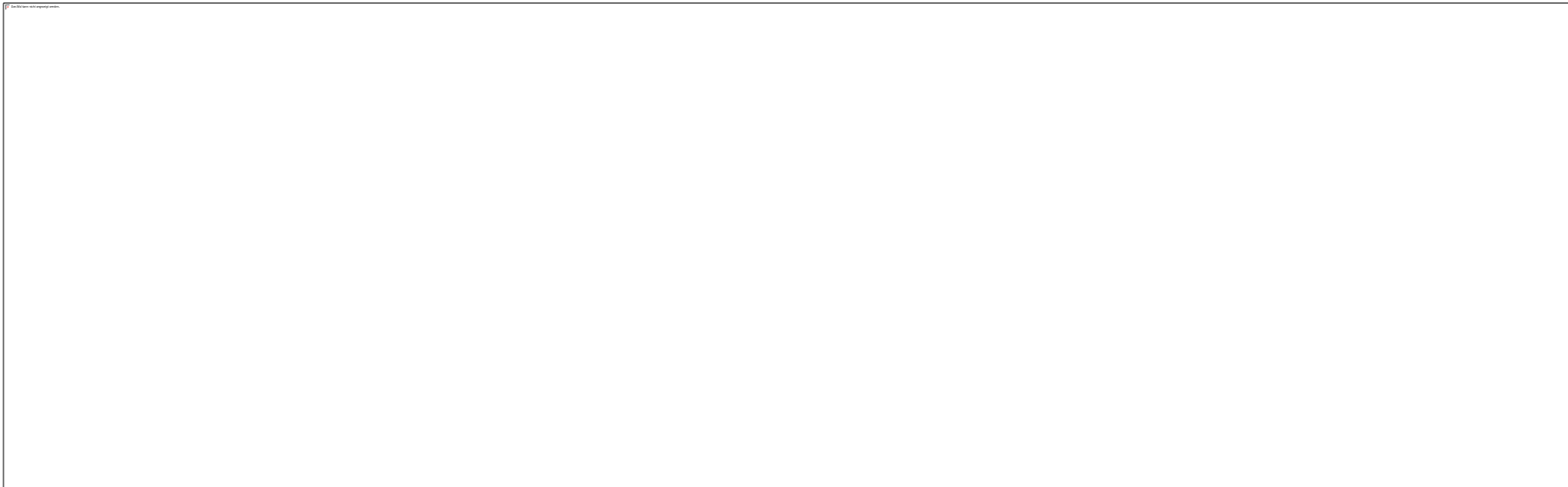
92 Substituierte in Boston

- Alter median 42 Jahre,
- 36% Männer,
- 28% HIV-Infektion

Osteoporose 35%

Osteopenie 48%







Gotthardt et al 2017



Empfehlungen

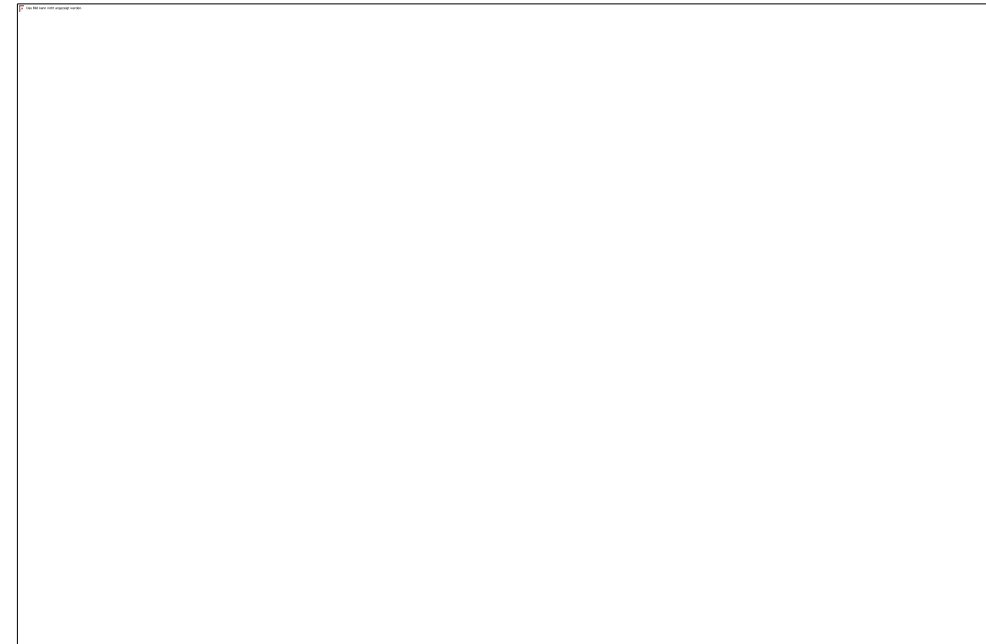
- OAT-Patient:innen müssen auf Osteoporose-Risikofaktoren abgeklärt werden
- Bei erhöhtem Risiko: Densitometrie (DEXA)
- Behandlung:
 - Sturzprävention
 - Vit D und Calcium
 - Hormonmangel behandeln
 - Biphosphonate



COPD

COPD

- Morbidität und Mortalität von COPD ist hoch
- Rauchprävalenz bei OAT-Patient:innen > 90%
- OAT-Patient:innen haben hohe Prävalenz 30% → Screening
- Rauchstoppangebote sollten Bestandteil jeder OAT-Versorgung sein
- Rauchstoppangebote sollten auch Schadensminderungs-Optionen enthalten:
 - E-Zigaretten
 - Nikotin-Pouches
 - Snus



Schlussfolgerungen

Zusammenfassung

Die Langzeit-Verträglichkeit von OAT-Medikamenten ist grundsätzlich gut!

Es gibt erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen OAT-Substanzen bezüglich Nebenwirkungen

Eine hohe Diversität der zugelassenen OAT-Medikamente ist wichtig für eine gut funktionierende OAT für möglichst viele Patient:innen

Das am Häufigsten verschriebene Methadon hat das schlechteste Nebenwirkungsprofil

Regelmässige Kontrollen auf Nebenwirkungen unter OAT sind unerlässlich

Denken Sie an die Hormone bei Ihren OAT-Patient:innen!



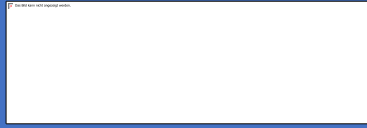


Save the Date

11th International Conference on Health
and Hepatitis in Substance Users

17 - 20 October 2023

The International Conference Centre
Geneva, Switzerland



Danke für Ihre Aufmerksamkeit

p.bruggmann@arud.ch

www.arud.ch

www.ssam.ch