

# 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



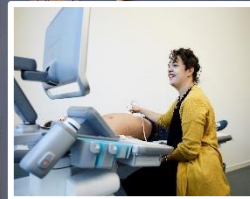
Sozialarbeit



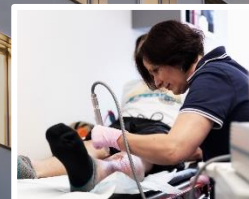
Forschung



Allgemeine  
Innere Medizin



Wundsprechstunde



Psychiatrie



Infektiologische Versorgung  
(HIV/virale Hepatitis)



Offene Sprechstunde



Opioid-Agonisten-Therapie



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

# Obstipation

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Retardiertes orales Morphin (SROM)	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon	Diacetylmorphin
<b>Obstipation*</b>	Vorhanden <sup>32,33</sup>	Vorhanden <sup>33</sup>	Vorhanden <sup>30</sup>	Vorhanden <sup>32</sup>	Vorhanden <sup>32</sup>	Vorhanden <sup>34</sup>

# Definition Opioid-induzierte Obstipation

**Zwei oder mehr der folgenden Punkte müssen erfüllt sein:**

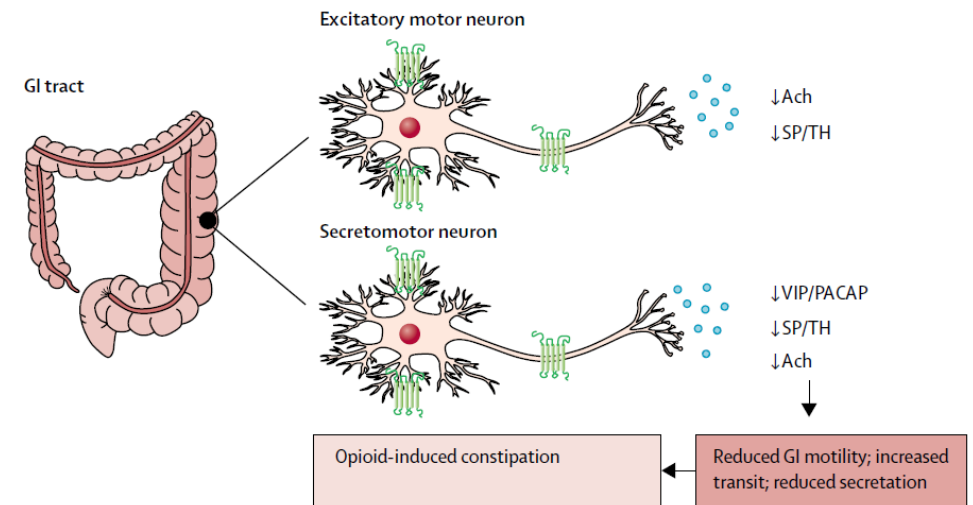
- a) Anspannung bei mehr als einem Viertel der Entleerungen
- b) Klumpiger oder harter Stuhl in mehr als einem Viertel der Fälle
- c) Gefühl der unvollständigen Entleerung in mehr als einem Viertel der Fälle
- d) Gefühl einer anorektalen Obstruktion bei mehr als einem Viertel der Stuhlentleerungen
- 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
<b>Schwitzen*</b>	Mässig bis ausgeprägt <sup>1,30,32,33, e</sup>	Mässig bis ausgeprägt <sup>33, d</sup>	Mässig <sup>30, a</sup>	Mässig <sup>32</sup>	Mässig <sup>32</sup>	Mässig bis häufig <sup>34, c</sup>

# 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

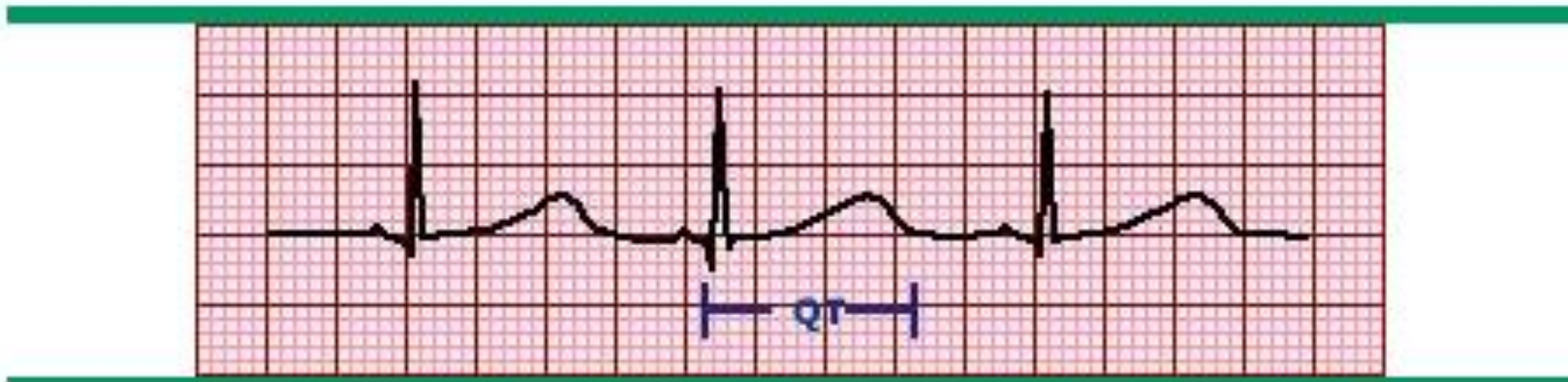
Beeinflusst durch Medikamente

Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen



# QT Intervall

Prolonged QT interval



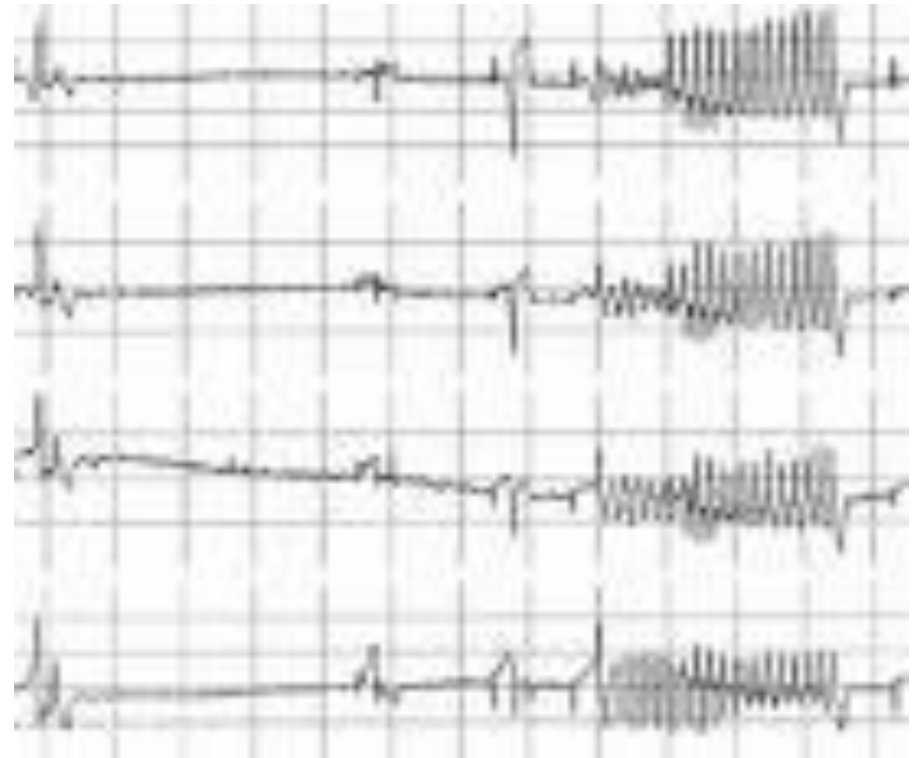
Normwert: <450msec

# Folgen

Rhythmusstörungen: Kammertachykardien vom Typ Torsades des Pointes

Häufig aber nicht immer selbstlimitierend

→ potentiell lebensbedrohlich





	Methadon-Racemat	Levomethadon	Retardiertes orales Morphin (SROM)	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon	Diacetylmorphin
<b>QTc-Zeit Verlängerung</b>	Möglich, EKG-Kontrollen vor und während der Behandlung notwendig <sup>1,16,26,27</sup>	Geringer als Methadon-Racemat <sup>1,16,27,28, d</sup>	Keine <sup>29,30</sup>	In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant <sup>1,26,31</sup>	In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant <sup>1,26,31</sup>	Keine <sup>29</sup>

# 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

und/oder

Medikament mit QTc Verlängerung

EKG bei unklaren Synkopen/Palpitationen unter Methadon

→ Regelmässige EKG-Kontrollen bei normalen QTc Werten

# Hypogonadismus

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Retardiertes orales Morphin (SROM)	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon	Diacetylmorphin
<b>Libido/ Sexualfunktion*</b>	Einschränkung häufig <sup>36</sup>	Einschränkung möglich; Vorteile gegenüber Methadon <sup>37</sup>	Einschränkung möglich <sup>1,30</sup>	Vorteile gegenüber Methadon <sup>36</sup>	Vorteile gegenüber Methadon <sup>36</sup>	Einschränkung häufig <sup>34</sup>

# Fallbeispiel

57j Patient

Symptome: Müdigkeit, Schwächegefühl, Appetitverlust, fehlende Libido

Diagnosen:

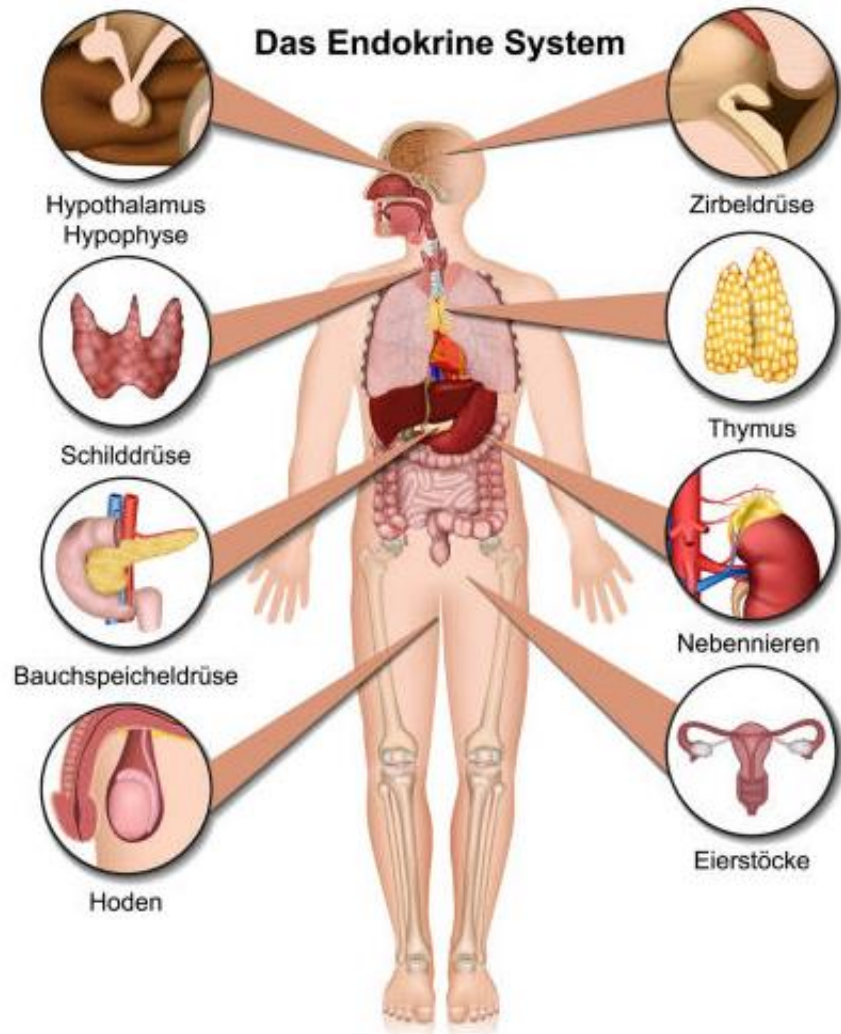
Langjährige Opioidabhängigkeit, seit 2006 mit Methadon substituiert

Bipolare affektive Störung

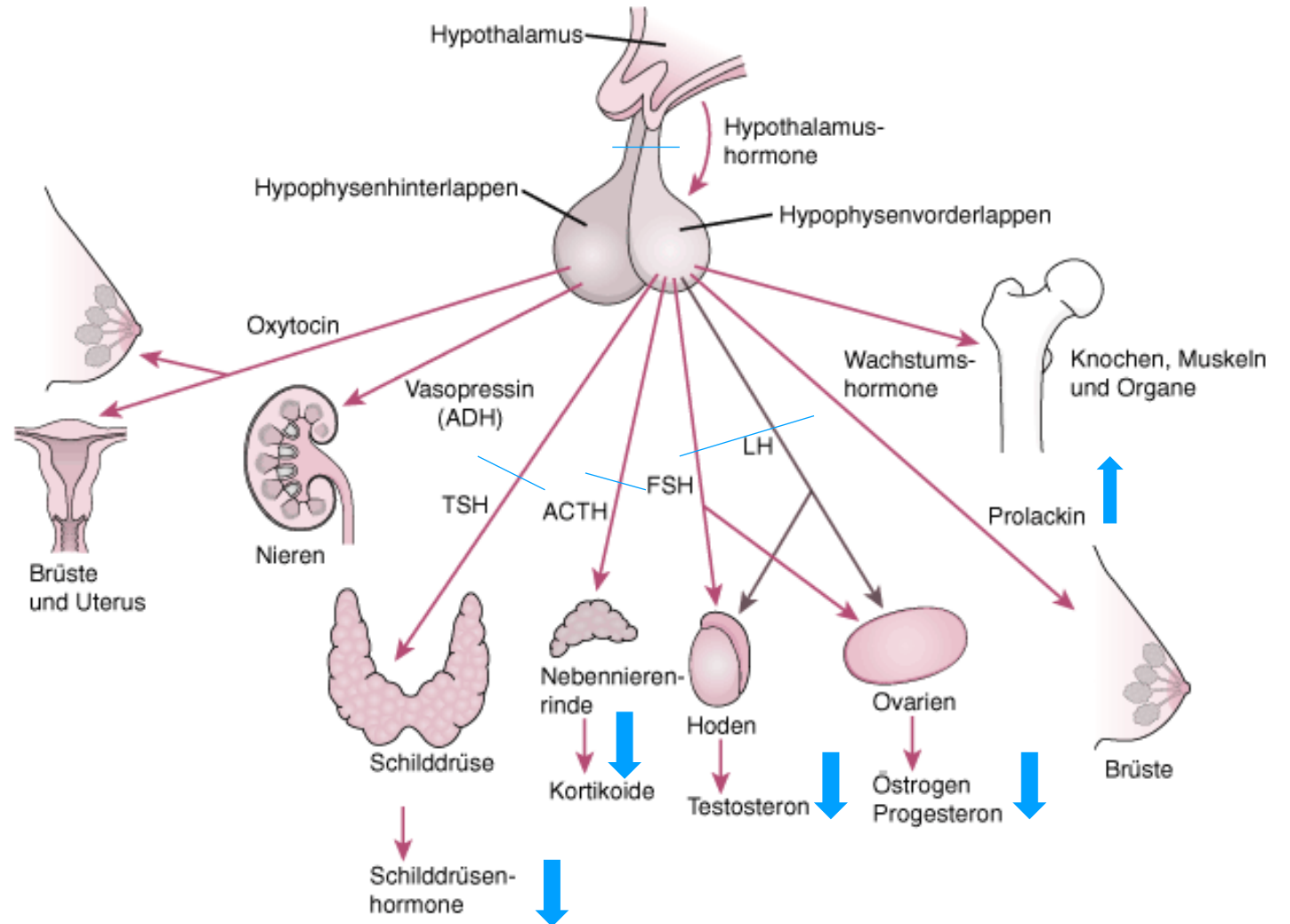
Labor: Hb 15.8 g/l, TSH 1.36 mIU/l, 25-HO-Vit D 12.6 mcg/l, Testosteron 4.5 nmol/l

Opiatinduzierter Hypogonadismus

# Opioide sind hormonmodulierende Substanzen

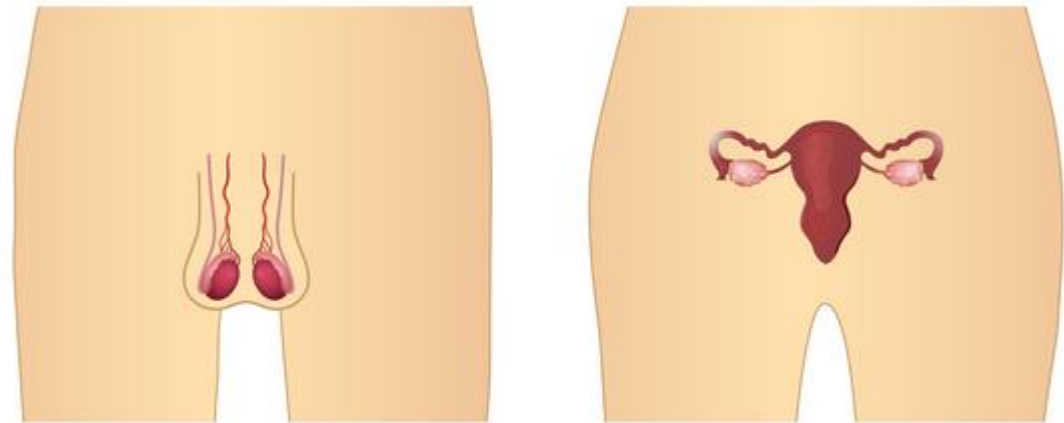


## Die Hypophyse und ihre Zielorgane.



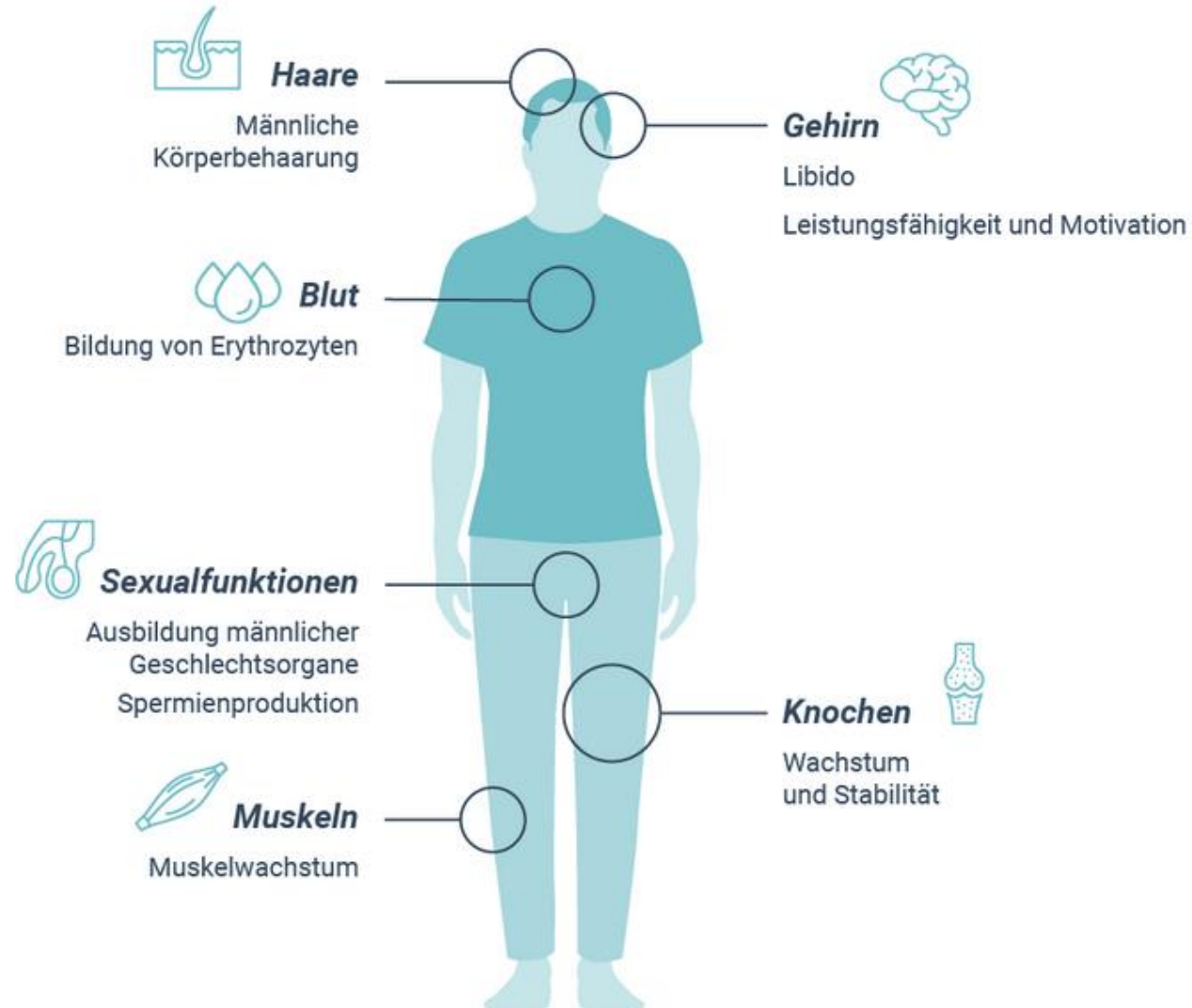
# Einfluss der Opioidtherapie auf Sexualhormone

- 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 Opiode)

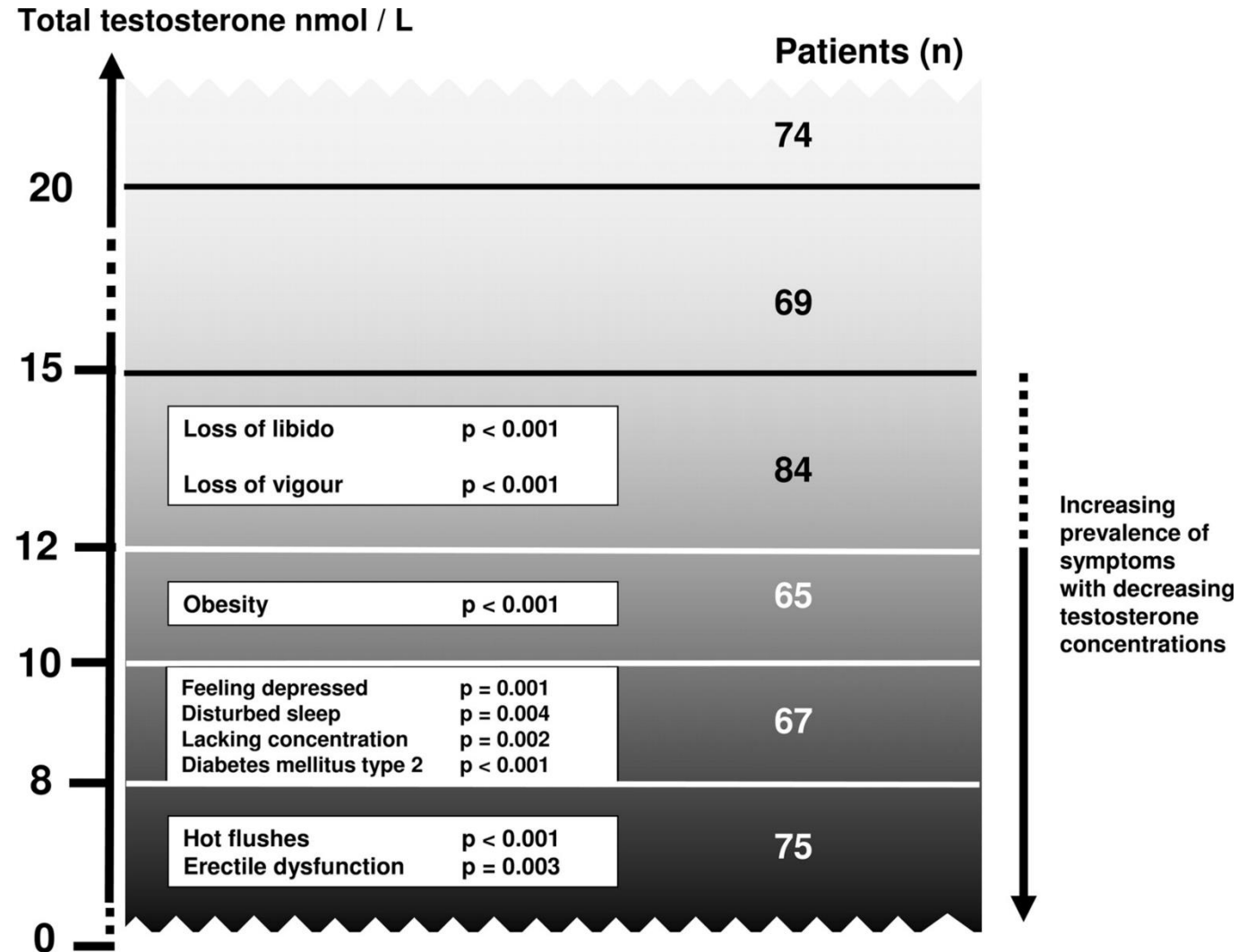




# Testosteron Funktion



# 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.

**OXFORD**  
UNIVERSITY PRESS

# Testosteronmangel und kardiovaskuläres Risiko

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

[J Clin Endocrinol Metab](#), 2007 Sep;92(9):3568-72. Epub 2007 Jun 26.

## **Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging.**

[Rodriguez A<sup>1</sup>](#), [Muller DC](#), [Metter EJ](#), [Maggio M](#), [Harman SM](#), [Blackman MR](#), [Andres R](#).

[Diabetes Care](#), 2004 May;27(5):1036-41.

## **Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men.**

[Laaksonen DE<sup>1</sup>](#), [Niskanen L](#), [Punnonen K](#), [Nivssönen K](#), [Tuomainen TP](#), [Valkonen VP](#), [Salonen R](#), [Salonen JT](#).

[⊕ Author information](#)

[Aging Male](#), 2010 Dec;13(4):247-57. doi: 10.3109/13685538.2010.487553. Epub 2010 May 26.

## **Prevalence, incidence and risk factors of testosterone deficiency in a population-based cohort of men: results from the study of health in Pomerania.**

[Haring R<sup>1</sup>](#), [Ittermann T](#), [Völzke H](#), [Krebs A](#), [Ziqmunt M](#), [Felix SB](#), [Grabe HJ](#), [Nauck M](#), [Wallaschofski H](#).

[⊕ Author information](#)

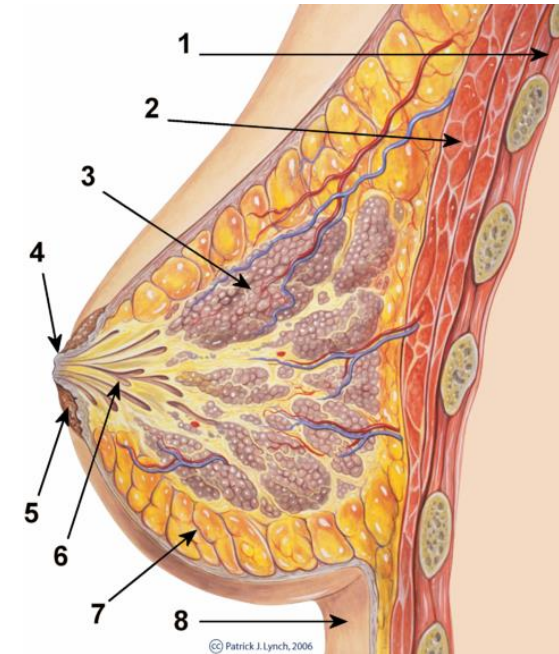


## ... und bei der Frau?

- 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:

2. Geschlecht  Männlich  Weiblich

3. Gewicht (kg)

4. Körpergröße (cm)

5. Vorausgehende Fraktur  Nein  Ja

6. Hüftfraktur eines Elternteils  Nein  Ja

7. Gegenwärtiges Rauchen  Nein  Ja


8. Glukokortikosteroide  Nein  Ja

9. Rheumatoide Arthritis  Nein  Ja

10. Sekundäre Osteoporose  Nein  Ja

11. Alkohol 3 und mehr Einheiten/Tag  Nein  Ja

12. Knochenmineraldichte (KMD)  
Auswahl BMD

**BMI: 19.7**  
The ten year probability of fracture (%) 

**without BMD**

Major osteoporotic	<b>5.5</b>
Hip Fracture	<b>1.1</b>

ür eine Fraktur

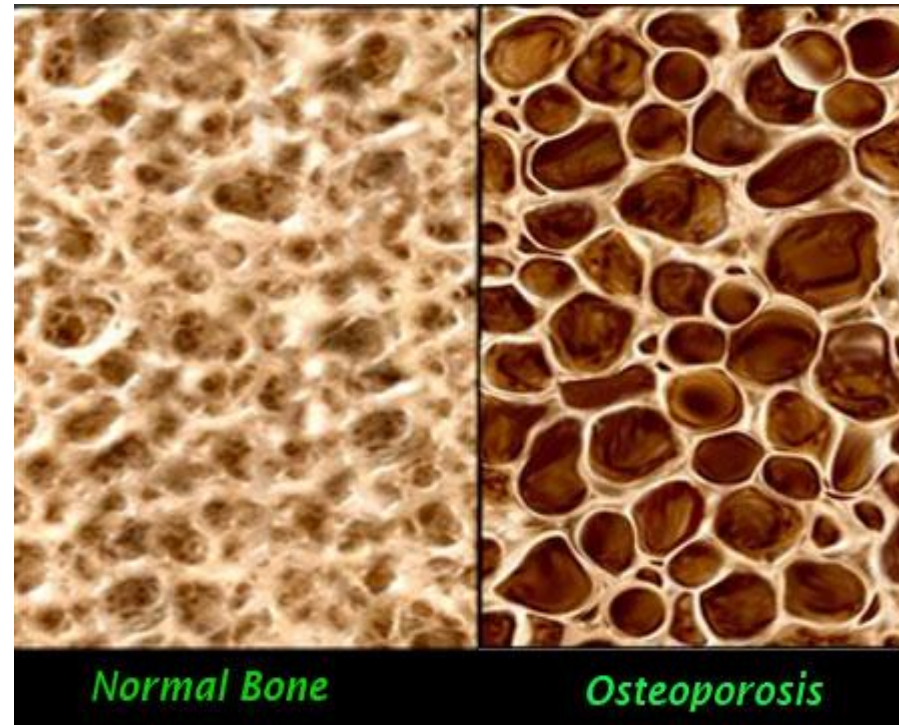
# Opioid-Substitution und Osteoporose

92 Substituierte in Boston

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

Osteoporose 35%

Osteopenie 48%



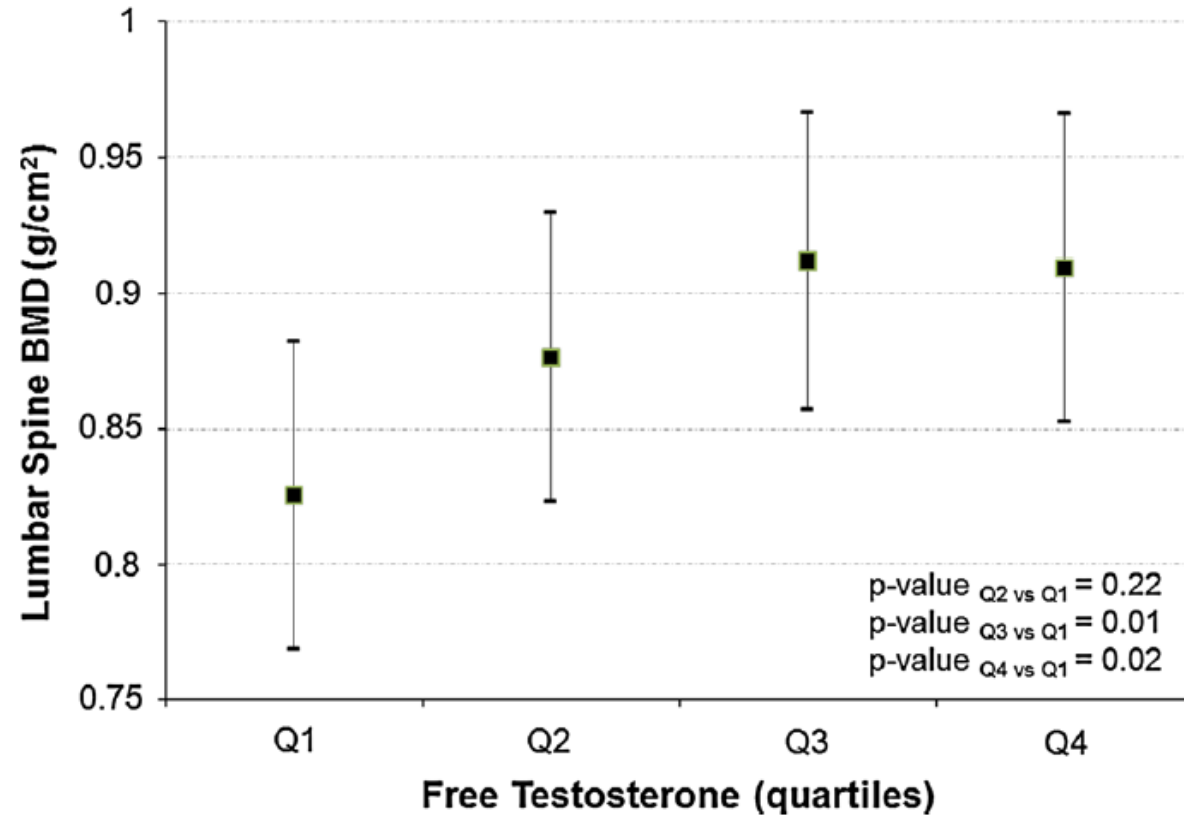
## Bone mineral density and its determinants in men with opioid dependence

Frank Gotthardt<sup>1</sup> · Christine Huber<sup>1</sup> · Clara Thierfelder<sup>1</sup> · Leticia Grize<sup>2,3</sup> ·  
Marius Kraenzlin<sup>4</sup> · Claude Scheidegger<sup>1</sup> · Christian Meier<sup>4</sup>

**Table 3** Percentage of men with low bone mass according to WHO criteria

	Control group	Men with long-term opioid dependency	<i>p</i> Value
<i>n</i>	35	144	
Osteoporosis, <i>n</i> (%)	0	31 (29.2)	0.006
Osteopenia, <i>n</i> (%)	8 (34.8)	51 (48.1)	0.021
Low bone mass, <i>n</i> (%)	5 (41.7)	25 (65.8)	<0.001

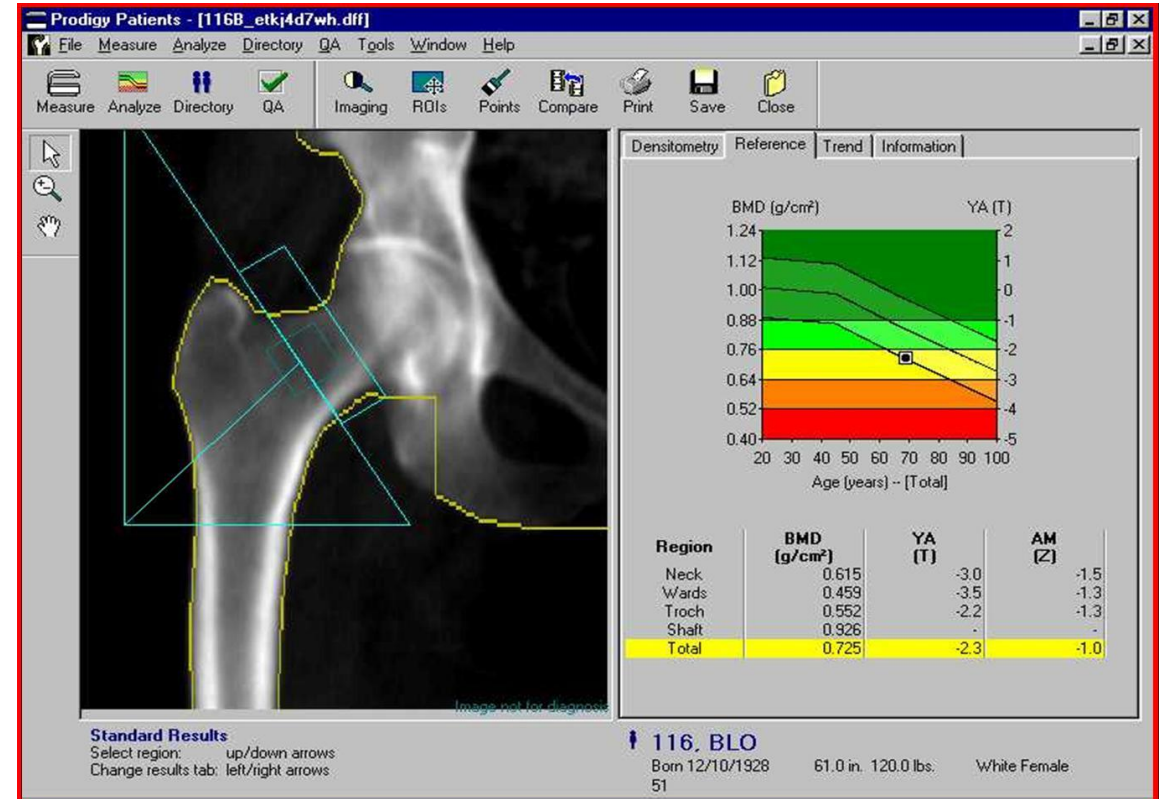
Rate of osteoporosis (defined as *T*-score  $\leq -2.5$  SD) and osteopenia (defined as *T*-score between  $-1$  and  $-2.5$  SD) in men aged  $\geq 40$  years and rate of low bone mass (defined as *Z*-score  $< -1$  SD) in men aged  $< 40$  years



**Fig. 1** Mean lumbar spine BMD in function of free testosterone (FT) quartiles, adjusted for age and BMI. *Q1* FT < 89 pmol/L, *Q2* FT 89–134 pmol/L, *Q3* FT 135–206 pmol/L, *Q4* FT > 206 pmol/L. *Squares* represent the adjusted means and *whiskers* their 95 % confidence intervals. The reference group consisted of men with testosterone concentrations in the lowest quartile (*Q1*)

# Empfehlungen

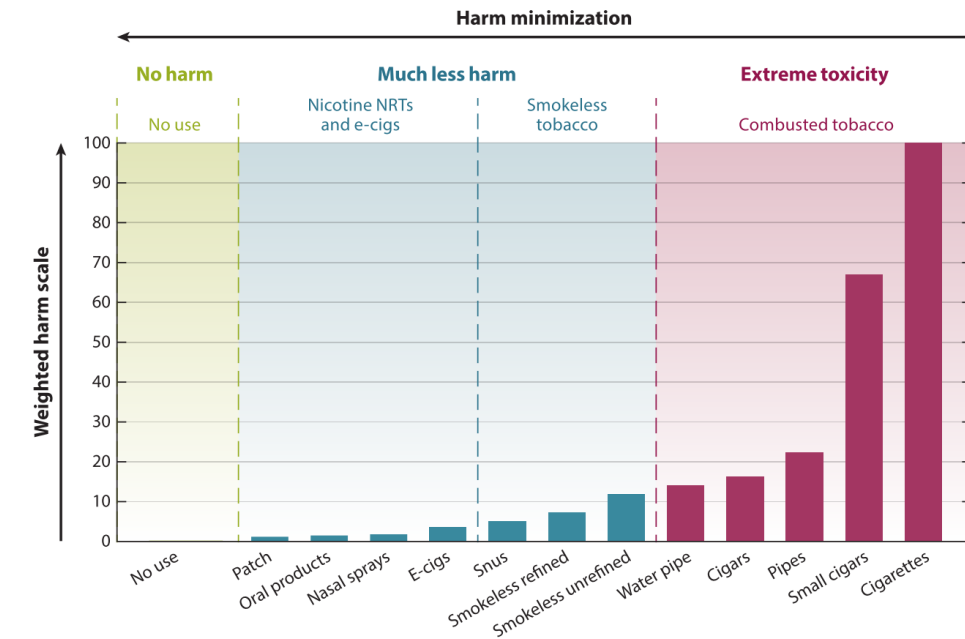
- OAT-Patient:innen müssen auf Osteoporose-Risikofaktoren abgeklärt werden
- Bei erhöhtem Risiko: Densitometrie (DEXA)
- Behandlung:
  - Sturzprävention
  - Vit D und Calcium
  - Hormonmangel behandeln
  - Biphosphonate



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

11<sup>th</sup> International Conference on Health  
and Hepatitis in Substance Users

**17 - 20 October 2023**

The International Conference Centre  
Geneva, Switzerland



**arud**

Zentrum für Suchtmedizin

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

[p.bruggmann@arud.ch](mailto:p.bruggmann@arud.ch)

[www.arud.ch](http://www.arud.ch)

[www.ssam.ch](http://www.ssam.ch)