

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



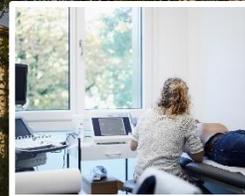
Wundsprechstunde



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
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:

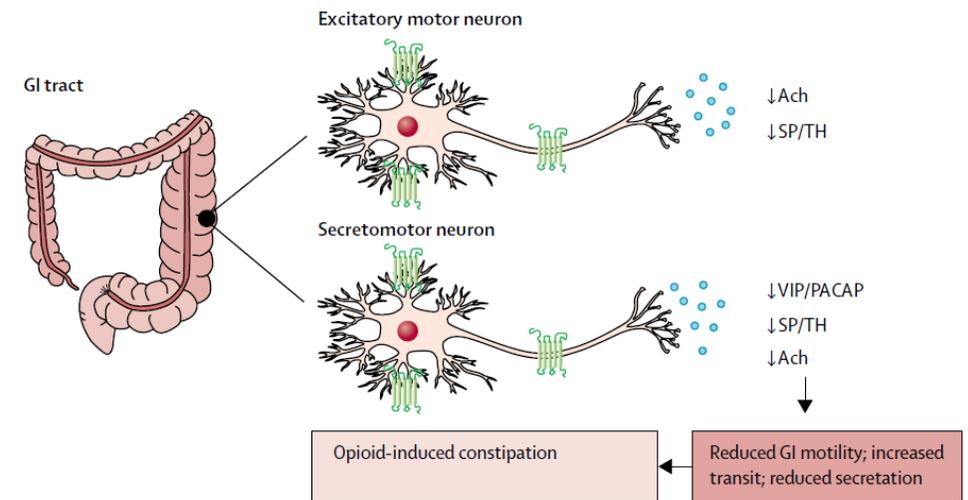
- a) Anspannung bei mehr als einem Viertel der Entleerungen
- b) Klumpiger oder harter Stuhl in mehr als einem Viertel der Fälle
- c) Gefühl der unvollständigen Entleerung in mehr als einem Viertel der Fälle
- d) Gefühl einer anorektalen Obstruktion bei mehr als einem Viertel der Stuhlentleerungen
- 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

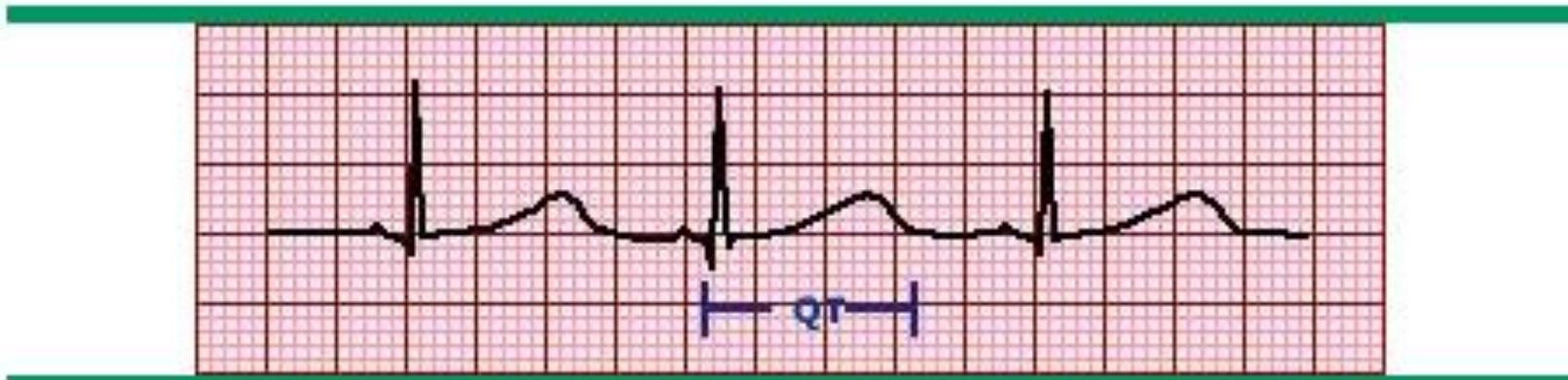
Beeinflusst durch Medikamente

Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen



QT Intervall

Prolonged QT interval



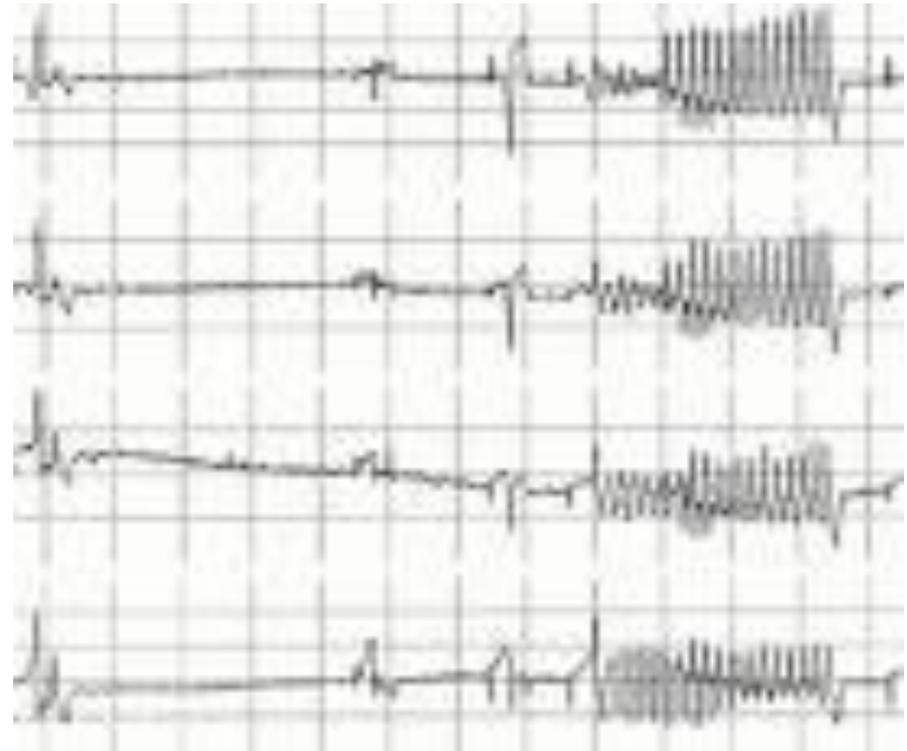
Normwert: <450msec

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
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

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
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

Fallbeispiel

57j Patient

Symptome: Müdigkeit, Schwächegefühl, Appetitverlust, fehlende Libido

Diagnosen:

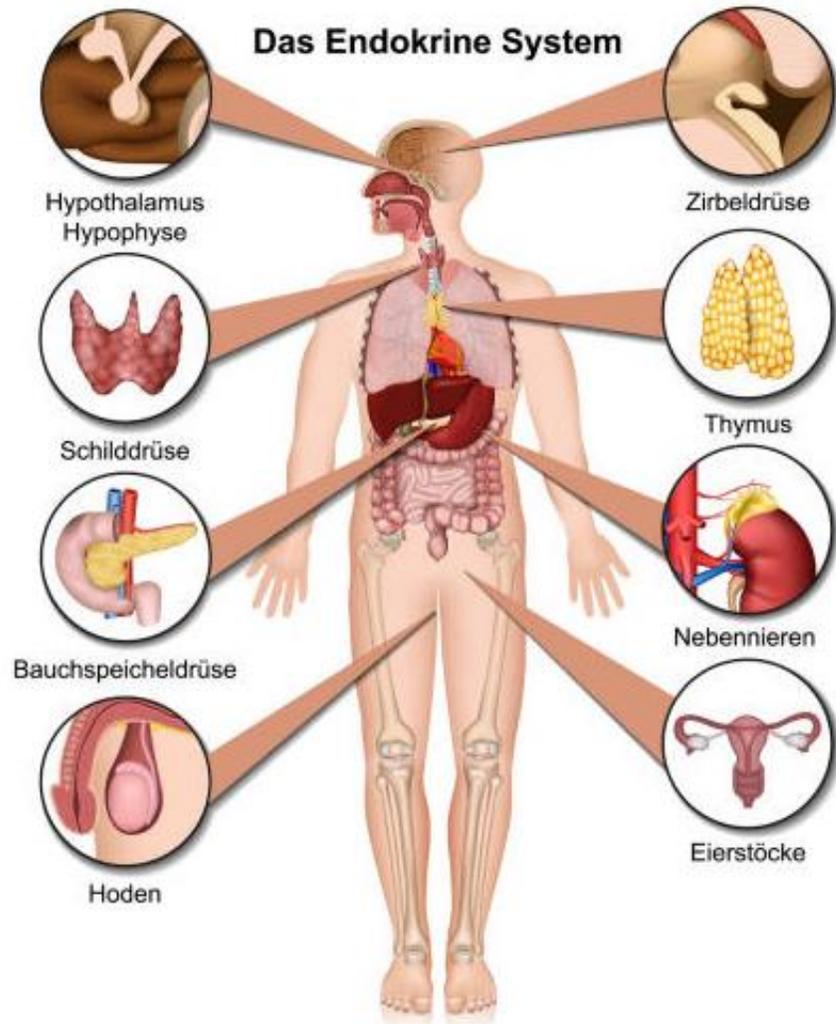
Langjährige Opioidabhängigkeit, seit 2006 mit Methadon substituiert

Bipolare affektive Störung

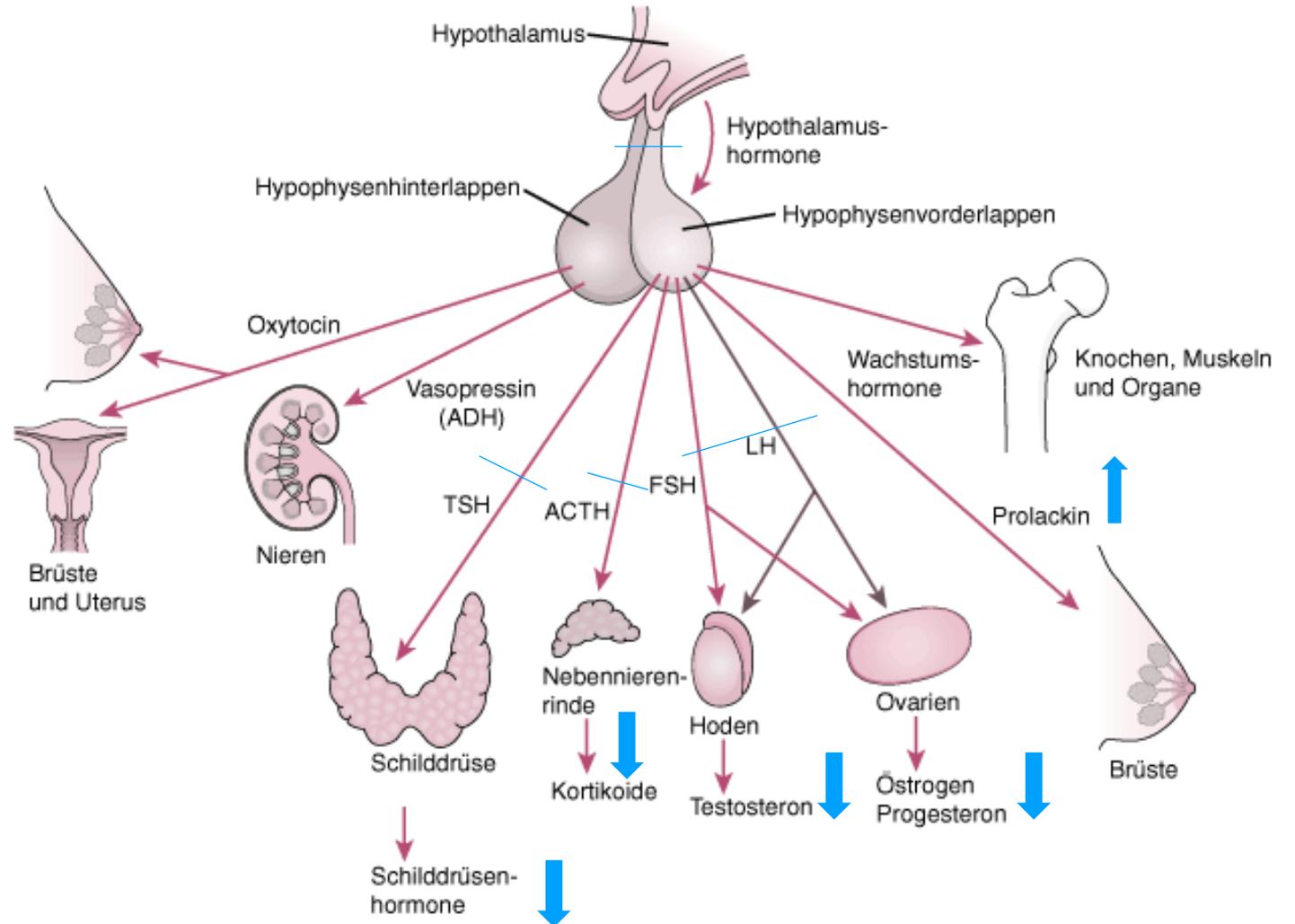
Labor: Hb 15.8 g/l, TSH 1.36 mIU/l, 25-HO-Vit D 12.6 mcg/l, Testosteron 4.5 nmol/l

Opiatinduzierter Hypogonadismus

Opioide sind hormonmodulierende Substanzen

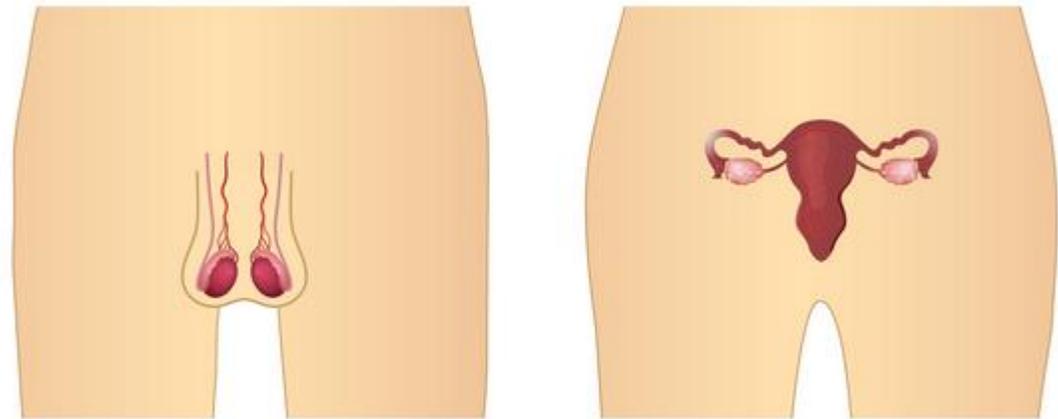


Die Hypophyse und ihre Zielorgane.

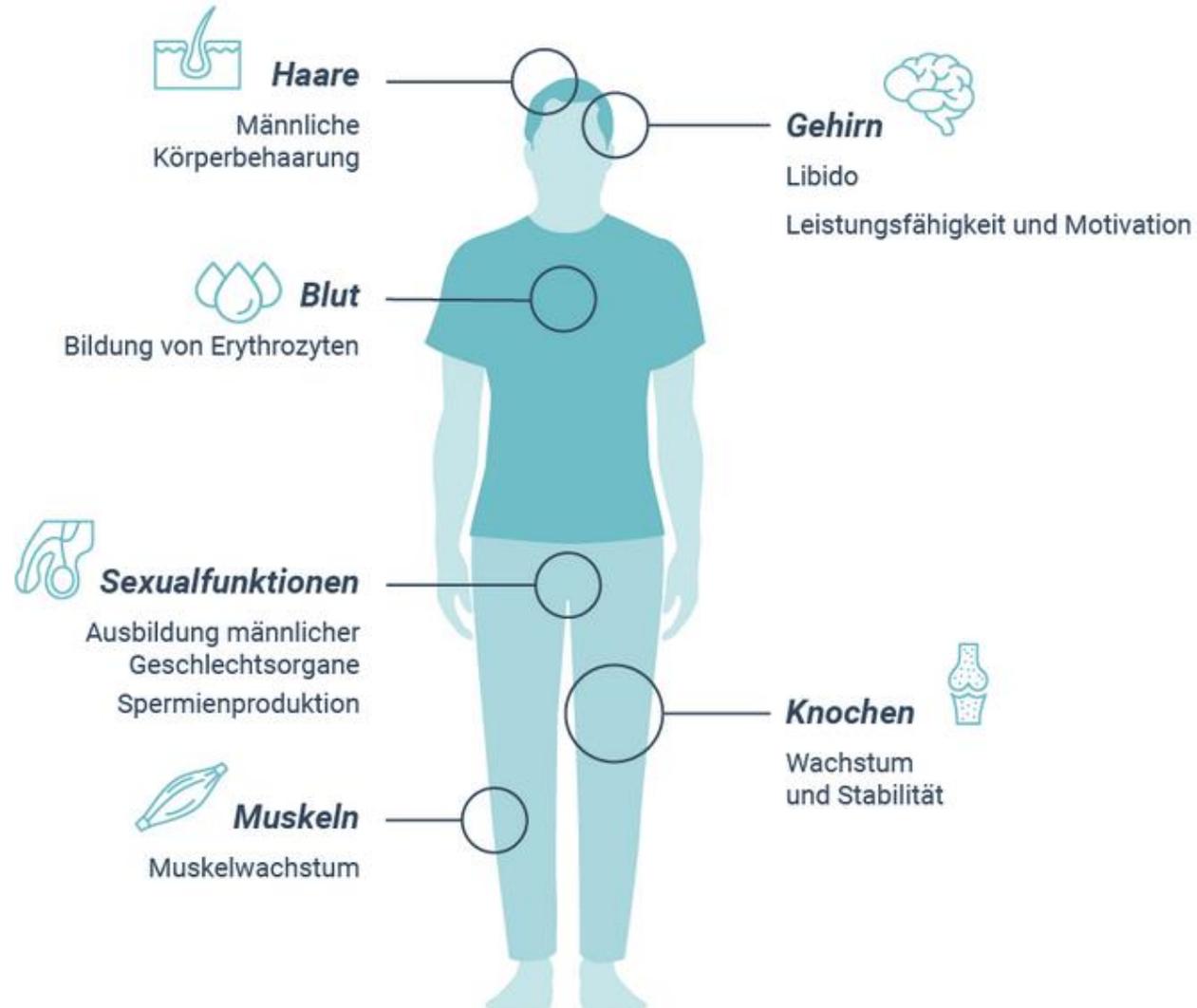


Einfluss der Opioidtherapie auf Sexualhormone

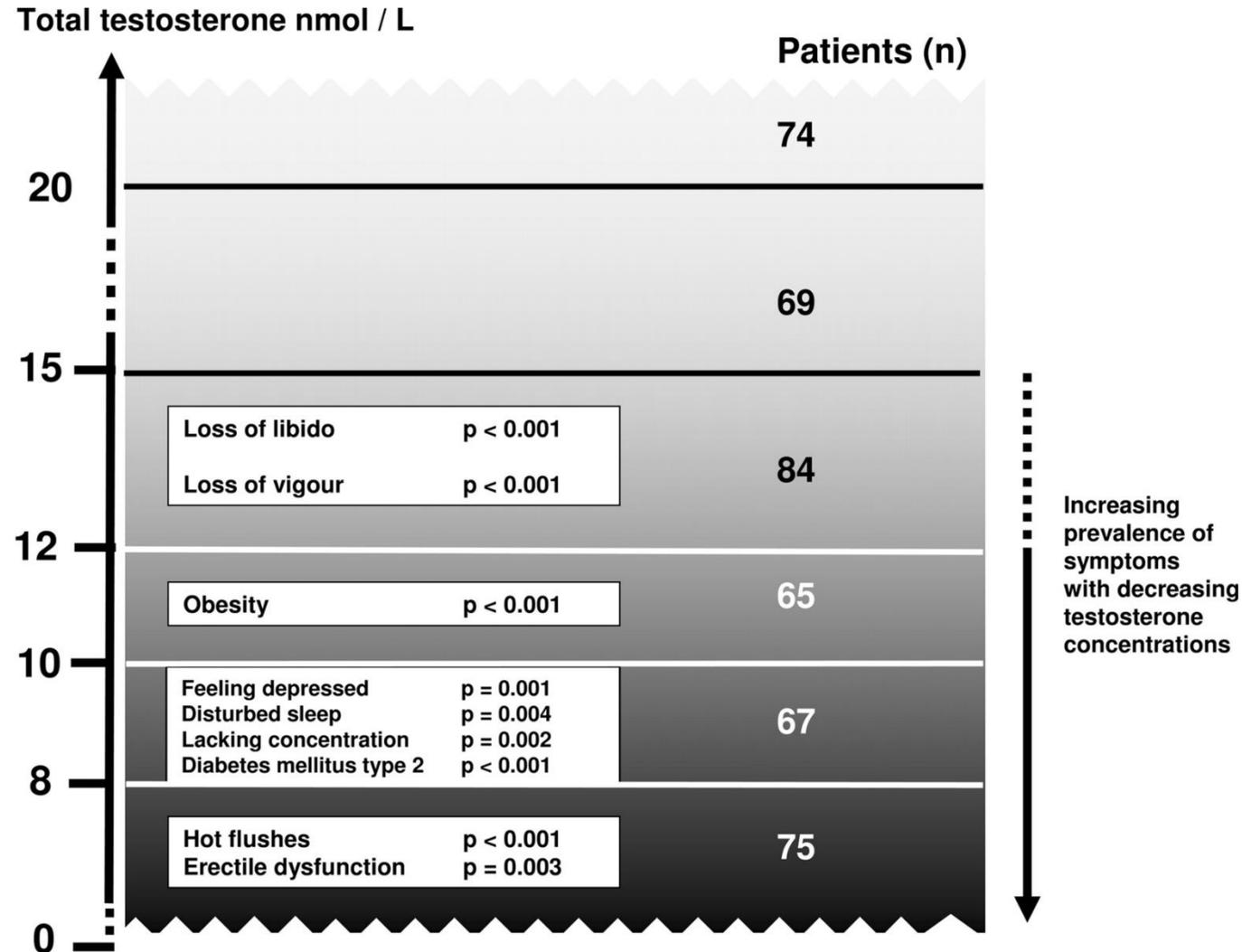
- Prävalenz opioid-induzierter Hypogonadismus 21-86%
- Testosteronmangel bei Männern, Amenorrhoe und Galaktorrhoe bei Frauen
- Effekt bereits wenige Stunden nach Einnahme, Hormonveränderungen sind dosisabhängig
- Methadon > Buprenorphin
- Männer > Frauen (orale Opiode)



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 A¹](#), [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 DE¹](#), [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 R¹](#), [Ittermann T](#), [Völzke H](#), [Krebs A](#), [Ziqmunt M](#), [Felix SB](#), [Grabe HJ](#), [Nauck M](#), [Wallaschofski H](#).

[⊕ Author information](#)

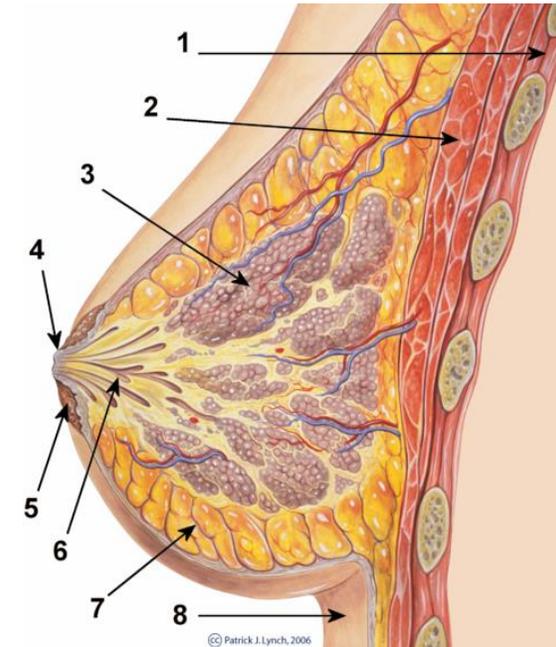


... und bei der Frau?

- 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	5.5
Hip Fracture	1.1

ür eine Fraktur

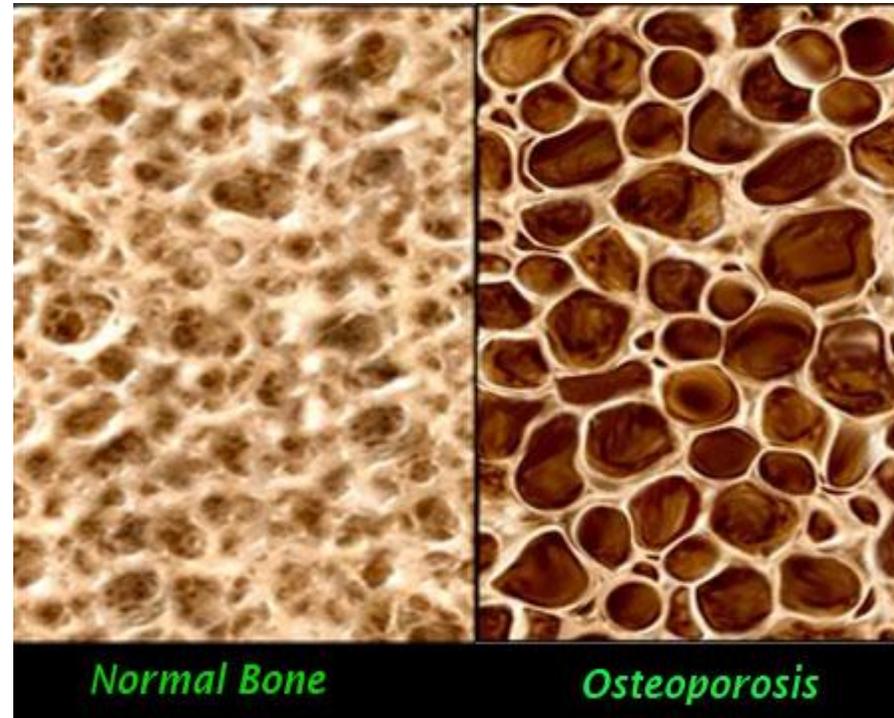
Opioid-Substitution und Osteoporose

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 Gotthardt¹ · Christine Huber¹ · Clara Thierfelder¹ · Leticia Grize^{2,3} ·
Marius Kraenzlin⁴ · Claude Scheidegger¹ · Christian Meier⁴

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 ≤ -2.5 SD) and osteopenia (defined as *T*-score between -1 and -2.5 SD) in men aged ≥ 40 years and rate of low bone mass (defined as *Z*-score < -1 SD) in men aged < 40 years

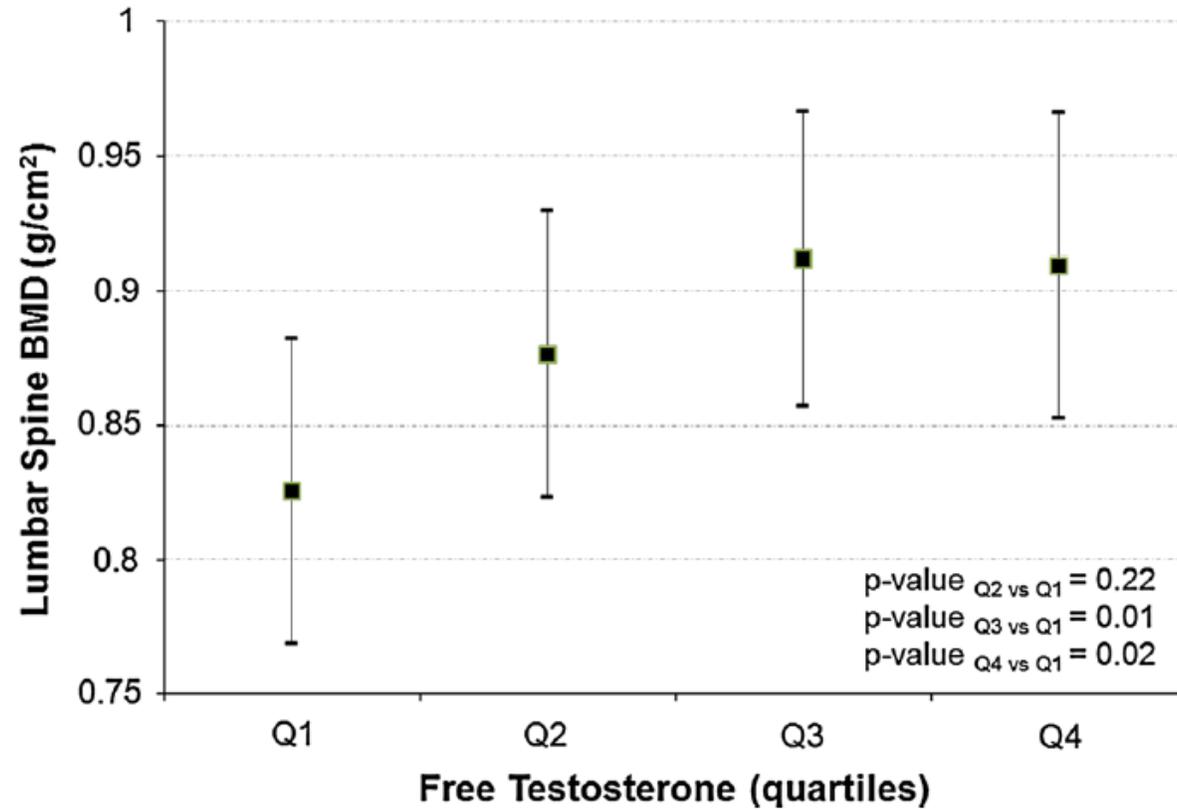
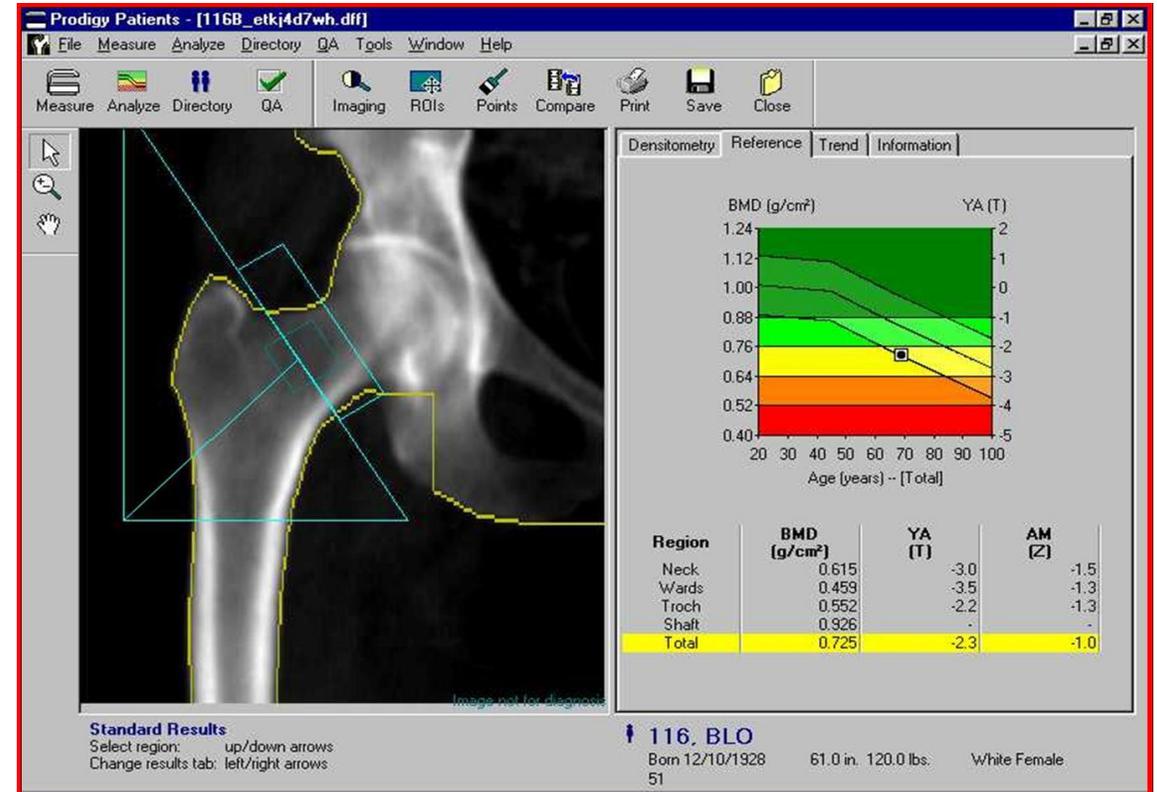


Fig. 1 Mean lumbar spine BMD in function of free testosterone (FT) quartiles, adjusted for age and BMI. *Q1* FT < 89 pmol/L, *Q2* FT 89–134 pmol/L, *Q3* FT 135–206 pmol/L, *Q4* FT > 206 pmol/L. *Squares* represent the adjusted means and *whiskers* their 95 % confidence intervals. The reference group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

Empfehlungen

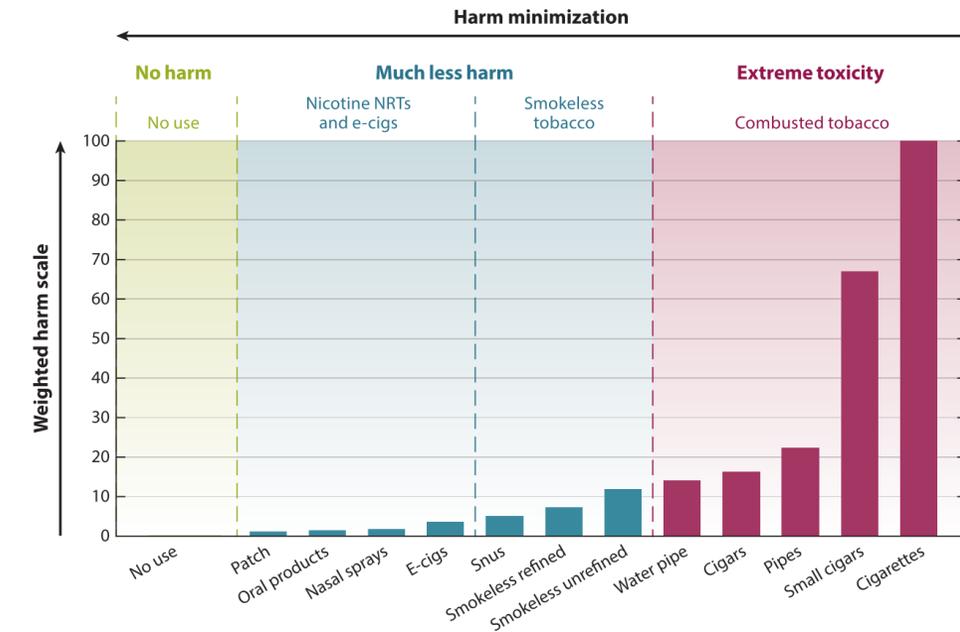
- OAT-Patient:innen müssen auf Osteoporose-Risikofaktoren abgeklärt werden
- Bei erhöhtem Risiko: Densitometrie (DEXA)
- Behandlung:
 - Sturzprävention
 - Vit D und Calcium
 - Hormonmangel behandeln
 - Biphosphonate



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

11th 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

www.arud.ch

www.ssam.ch