

PERIOPERATIVES SUBSTITUTIONS- UND SCHMERZMANAGEMENT

Regina Esser

Jonas Montagna

Leitende Ärztin Innere Medizin

Oberarzt Psychiatrie

26.09.2019

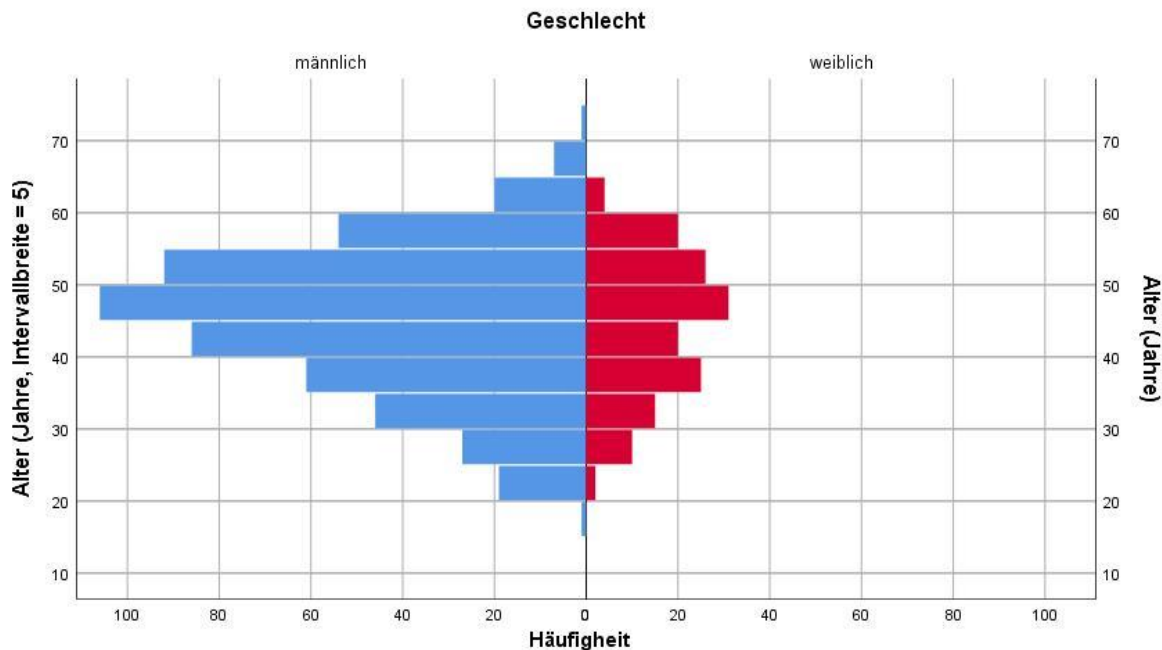


Inhalt

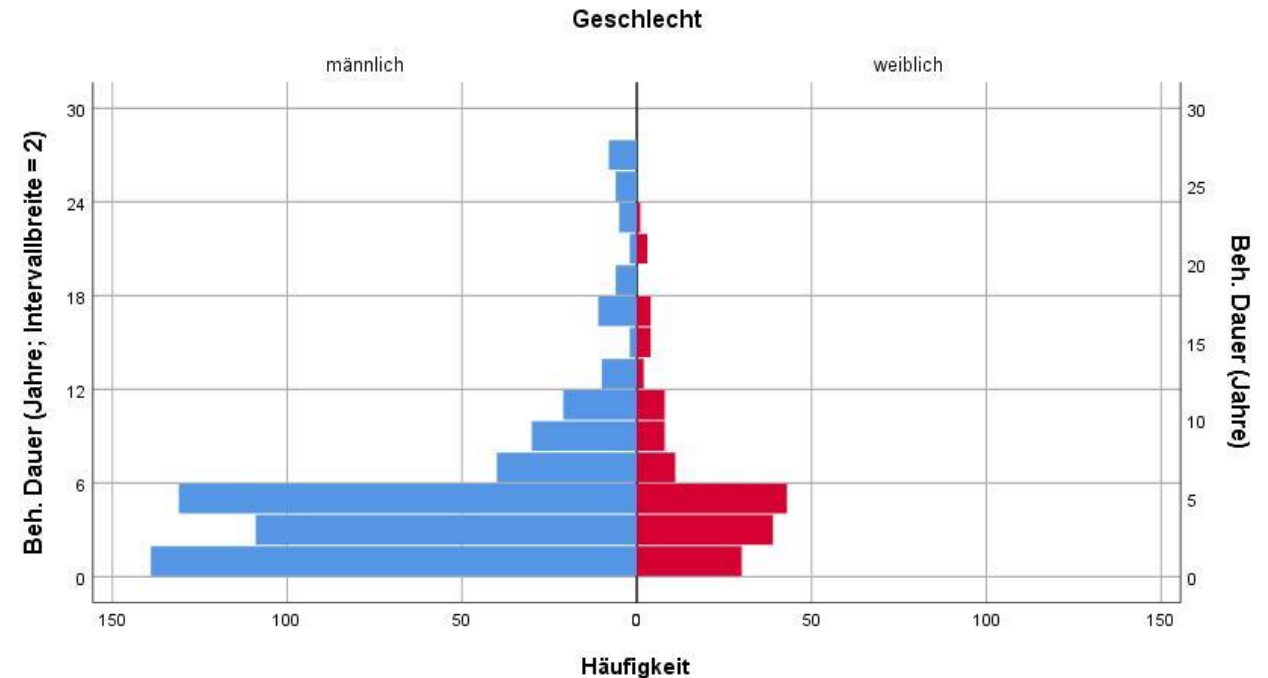
- OAT (Therapie mit Opioid Agonisten) im ARUD
- Medikamenten
- Medikation in Peri operativen Setting
- Caveat

Soziodemographische Charakteristika laufender Opioid-Agonisten-Behandlungen im Jahr 2018*

Populationspyramide "Alter x Geschlecht"

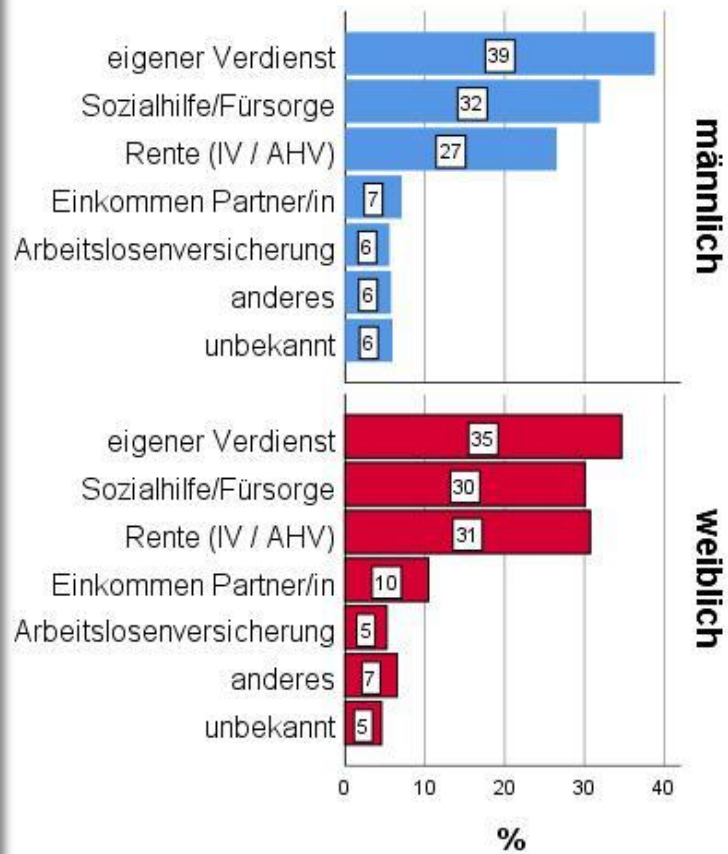


Populationspyramide "Behandlungsdauer x Geschlecht"

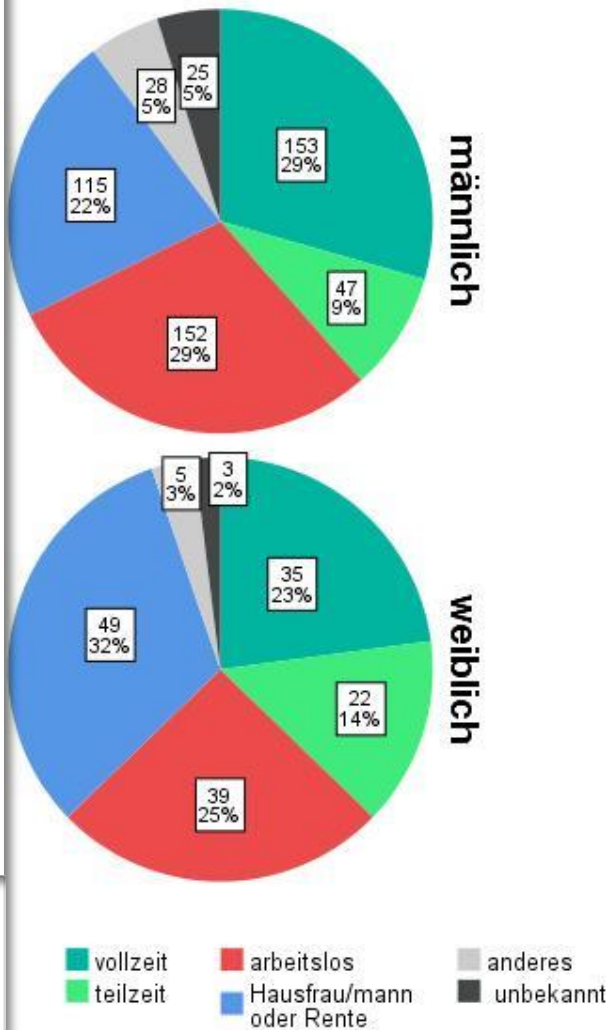


*) Personen mit Störung durch Opioid-Gebrauch in Behandlung mit Methadon (razemisch), Levomethadon, SROM im Arud Zentrum für Suchtmedizin [Total gültig = 673; m: 520 (77%), w: 153 (23%)]

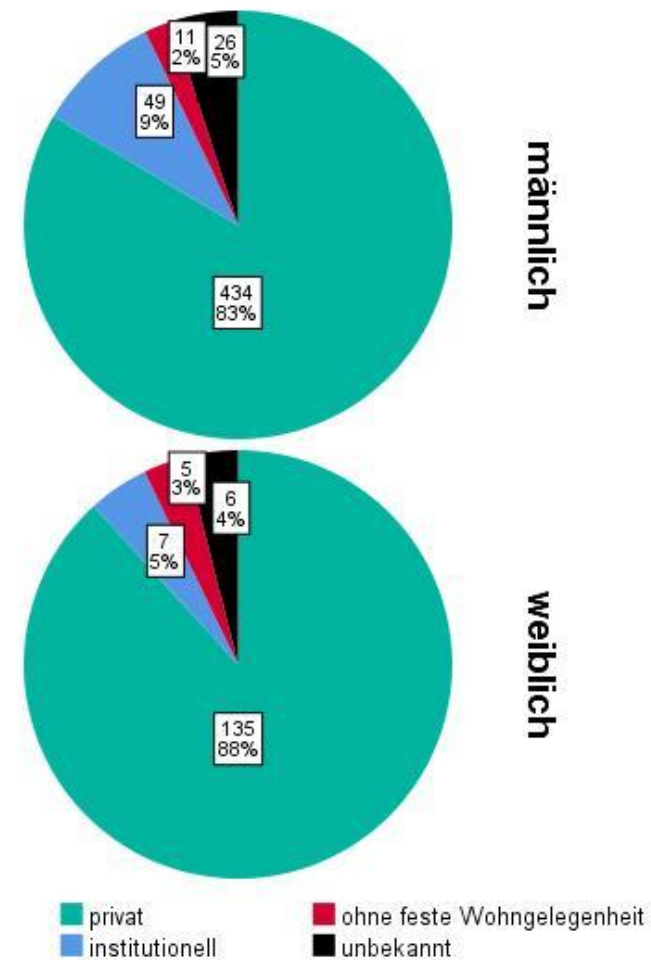
Lebensunterhalt



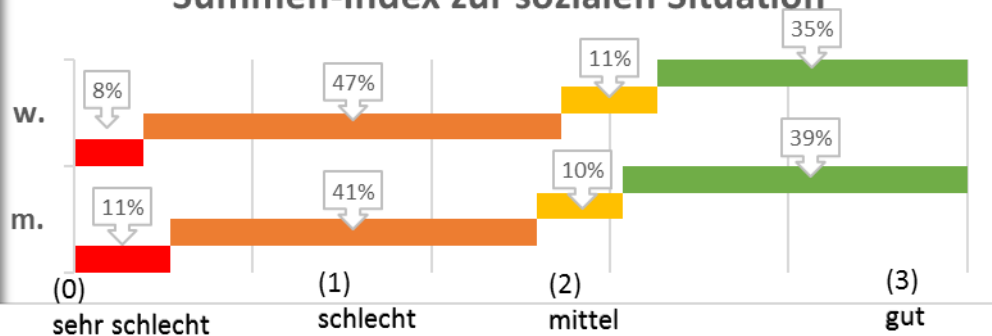
Arbeitsverhältnisse



Wohnverhältnisse



Summen-Index zur sozialen Situation*



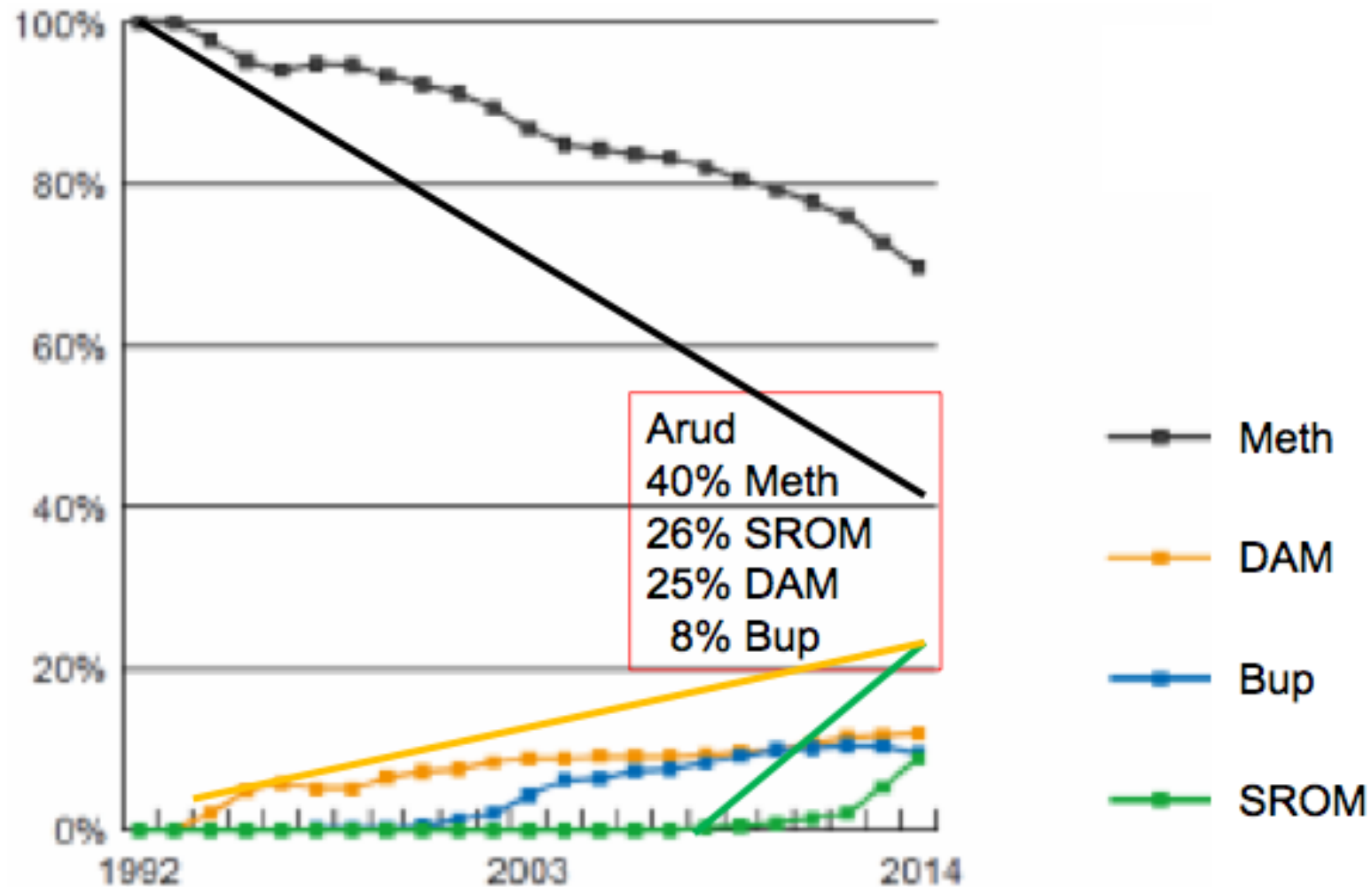
*) Je ein Punkt für:
wohnt privat, hat Arbeit (Teil-, Vollzeit, ALV), eigener Verdienst

Korrelationen

		age	OATDauer	sex	socsit.Index	Wohnen	Arbeit
OATDauer	Korrelation nach Pearson	0.325					
	Signifikanz (2-seitig)	0.000					
	N	673					
sex	Korrelation nach Pearson	-0.020	-0.005				
	Signifikanz (2-seitig)	0.604	0.897				
	N	673	673	673			
socsit.Index	Korrelation nach Pearson	-0.083	-0.058	-0.014			
	Signifikanz (2-seitig)	0.041	0.147	0.721			
	N	616	616	616			
Wohnen	Korrelation nach Pearson	0.092	0.028	0.053	0.539		
	Signifikanz (2-seitig)	0.020	0.477	0.180	0.000		
	N	641	641	641	616		
Arbeit	Korrelation nach Pearson	-0.114	-0.081	-0.021	0.907	0.262	
	Signifikanz (2-seitig)	0.004	0.040	0.599	0.000	0.000	
	N	645	645	645	616	630	
Einkommen	Korrelation nach Pearson	-0.115	-0.068	-0.045	0.911	0.262	0.795
	Signifikanz (2-seitig)	0.004	0.087	0.257	0.000	0.000	0.000
	N	635	635	635	616	623	627

Medikamentente

Diversifikation im Kanton Zürich, eigene Patienten



Methadon

- Hohe Bioverfügbarkeit (ca. 80%)
- Plasmapeak nach 3-4 stunden
- Plasmahalbwertszeit ca. 25 Std. (13 – 47 Std.)
- Steady-State nach ca. 1 Woche
- Metabolisierung: Leber, Cytochrome P450
 - CYP3A4, CYP2B6 hauptsächlich
 - CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 genetisch variabel
 - CYP3A4: baut 50% der Medikamente ab

Methadon: Nebenwirkungen

- Atemdepression
- Schwitzen
- Herzreizleitungsstörung (QTc-Verlängerung)
- Verlangsamte Magen-Darm-Passage
→ Obstipation, Übelkeit
- Testosteronmangel, Gynäkomastie, Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Impotenz, Osteoporose, Dysphorie
- Hyperalgesie (Doverly M. et al., 2001)
- Kognitive und psychische Defizite (Darke S. et al. 2000)
- Hinweise auf strukturelle und funktionale Störungen des Gehirns (Andersen et al., 2011)

Kurzfristig
Langfristig

R-Methadon (L-Polamidon)

- Aktive Form
- Agonist μ -Opioid-Rezeptor ($IC_{50} = 3 - 7 \mu M$)
S-Methadon: Schwacher Agonist, ($IC_{50} = 26 - 28 \mu M$)
- Nebenwirkung QTc-Verlängerung durch Methadon:
 - Blockade hERG-Kanal (repolarisation cardiac cell) verlängert QTc-Zeit -> Risiko einer Tachyarrhythmie, Torsade de Pointe
 - S-Methadon 3,5 mal potenter für hERG-Kanal-Blockade als R-Methadon
- Slow Metabolizer von CYP2B6: ↗ Konzentration von S-Methadon
-> sehr hohes Risiko für QTc-Verlängerung

Eap et al., 2007; Lin et al., 2000

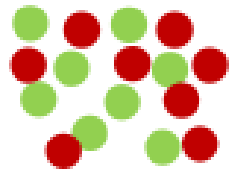
Buprenorphin (Subutex®)

- Bioverfügbarkeit: **sublingual 50-65%**; peroral 25%
- Kurze Plasmahalbwertszeit, aber lange Halbwertszeit in der Rezeptorbindung
- Hohe Affinität an Morphinrezeptor: stärkere Bindung als Heroin und Methadon
- Flache Dosis-Wirkungskurve. Dosen über 32mg/die: Ceiling-Effekt
- Metabolisierung: Leber, günstiger bei CYP450
 - CYP450CYP3A4

Buprenorphin: Rezeptor-Modell

Mechanismus am μ -Rezeptor:

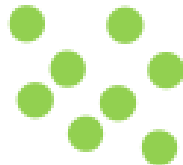
Voll-Agonist



● Atemdepression | Euphorie | Bradykardie | Toleranz

● Analgesie | Starkes Verlangen (Anti-Craving)

Buprenorphin
Partial-Agonist



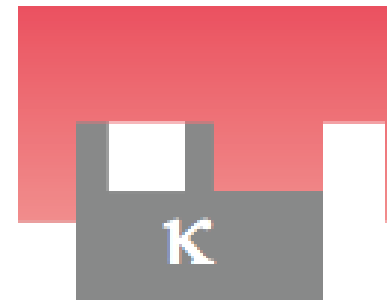
Mechanismus am κ -Rezeptor:

Voll-Agonist



● Sedierung | Dysphorie

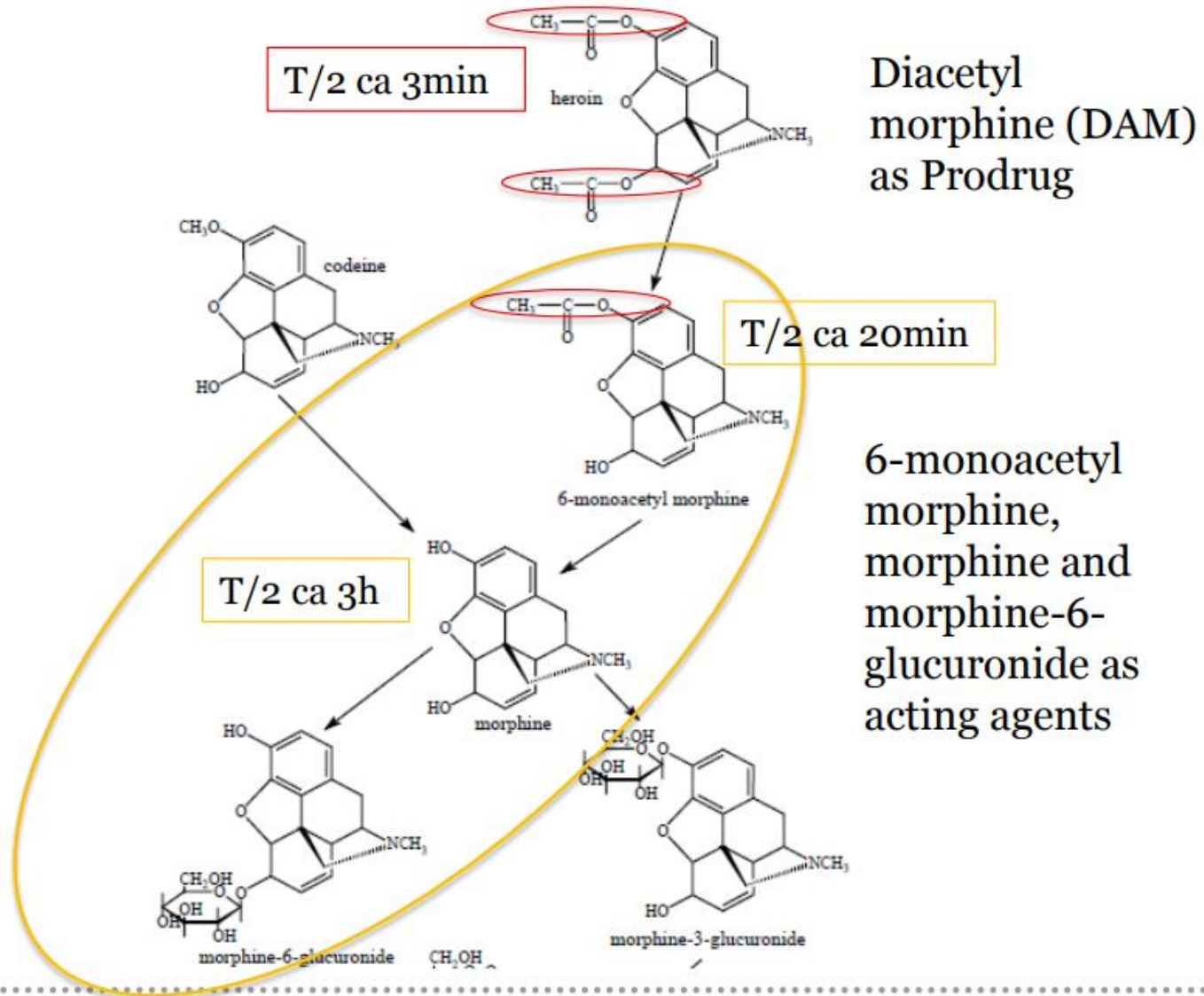
Buprenorphin
Antagonist



SROM (Slow Release Oral Morphine)

- Retardiert: Plasmaspiegel +/- stabil über 24 Std., einmal tägliche Einnahme möglich
- Kurze Plasmahalbwertszeit, Akkumulationsgefahr bei Induktion gering
- Vergleichsstudien mit Methadon:
 - Gleichwertige Effektivität
 - Hinweise auf höhere Patientenzufriedenheit für SROM
 - Weniger Nebenwirkungen: ⚡Verstopfung; ⚡Schwitzen; ⚡Potenzstörungen; ⚡Libido; ⚡Schlaf; ⚡Amenorrhoe, ⚡Osteoporose

Diacetylmorphin (DAM)



DAM-Tabletten

Morphin aus Prodrug DAM wirkt schneller und erreicht höhere Plasmaspiegel

- Anflutung innerhalb 20 Min. mit ausgeprägtem Effekt
- 50% schneller als Morphin
- Bioverfügbarkeit 37% besser als Morphin

Warum Diaphin-Tabletten

Übergang zu schadensärmerer Applikation

- Alternative zu i.v.-Gebrauch bei schlechten Venenverhältnissen
- Alternative zu i.m.-Gebrauch (z.B. bei Antikoagulation oder Gerinnungsstörungen bei Leberinsuffizienz)
- Sicherer als i.v.-Applikation bei Patienten mit hohem Beigebrauch oder pulmonalen Erkrankungen
- Kombination von Diamorphin i.v.- und Tabletten problemlos

Anwendung in der Arud

DAM i.v.

- Max. 6 Injektionen pro Tag
- Max. 1200 mg/d
- Durchschnittliche tägliche Dosis: 600-800 mg/d
- Einzeldosis \leq 200 mg

DAM p.o. (Tabletten à 200 mg)

- Max. 3 Einnahmen pro Tag
- Max. 1800 mg/d
- Durchschnittliche tägliche Dosis : 1000-1200 mg/d

Langwirksamer Basisagonist

- SROM oder Methadon als "Tagesrest"

MTQ



Methadon = 1

SROM = 8

DAM p.o. = 6

DAM i.v. = 3

Aufdosierungsschema

SROM:

Tag 1: 200mg+200mg (nach 150min Wartezeit)

Ab Tag 2: +120mg/Tag

Methadon:

Tag 1: 30mg+20mg (nach 150min Wartezeit)

Ab Tag 2: +10mg/Tag

Polamidon:

Tag 1: 15mg+10mg (nach 150min Wartezeit)

Ab Tag 2: +5mg/Tag



Toleranzentwicklung/Toleranzverlust

- Therapeutische Breite: zu Beginn sehr gering, nach Toleranzentwicklung gross
- Bei Unterbrüche:
 - Abzug 30% bei 2 Fehltagen
 - Abzug 50% bei 3 Fehltagen
 - Abzug 70% bei 4 Fehltagen
 - Ab 5 Fehltage gilt wieder eine neue Aufdosierung je nach Medikament



Substitution vs Schmerztherapie

Dosierungen sehr unterschiedlich:

- Typische Dosierung von Morphin bei Schmerzpatient: <100mg
- Typische Dosierung von Morphin bei Patient ein eine OAT: 1200-1800mg

Opioide im Perioperativen Setting

Präoperativ

- Kontaktaufnahme mit Opioid-verschreibendenen Arzt/in (Medikation besprechen)
- Substitution weiter führen
- Unter Umständen, Dosiserhöhung notwendig (auf Grund Stresssituation)
- Analgesie muss zusätzlich verordnet werden
- Bei eine OAT, auf Antagonisten verzichten

Intraoperativ

- Grosse Herausforderung, Dosierung zu beurteilen über Vitalzeichen (BD, HF, Pupillen Dilatation)
- Keine gute Daten
- Von Remifentanyl abgeraten (wegen schnelle Entwicklung von Toleranz und Hyperalgesia)
- Ketamin in subanästetische Dosis scheint Schmerz zu reduzieren (1-2 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{h}$)

Post-Operativ

- Schmerz häufig unterschätzt und untertherapiert
- Weiterführung der Medikation
- Antalgisches Effekt kürzer als Anti Craving Effekt → Medikamenten über den Tag aufteilen
- Unter Umstände Erhöhung nötig
- Multimodale Analgesie empfohlen, zzgl. Lokalanalgesie

Caveat

Cave 1: Risiko einer spätere Abhängigkeit

Verschreibung von Opioiden erhöhen Risiko einer spätere Abhängigkeit

Empfehlungen:

- vor Entlassung, die Medikation so weit wie möglich zu reduzieren
- bei Entlassung, genaue Mengen Medikamenten abzugeben
- geringeren Risiko von Atemdepression bei Buprenorphin

Babu et al NEJM, 2019

Cave 2: Benzodiazepine

Dormicum:

- starken missbrauch Gefahr,
- erhöhten Risiko von Atemdepression bei Patientin in Behandlung mit Opioiden

Wenn möglich, Benzodiazepine mit längere Halbwertzeit (Diazepam, Clonazepam) bevorzugen

Diagnose eines „Abhängigkeitssyndroms“ auf der Grundlage des ICD-10 Klassifizierungssystems der WHO

Mindestens 3 Kriterien in den letzten 12 Monaten:

Starker Wunsch oder eine Art Zwang, das Suchtmittel zu konsumieren • Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Konsums des Suchtmittels

- Körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums
- Nachweis einer Toleranz
- Fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen und Vergnügen
- Anhaltender Substanzgebrauch trotz des Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen

Therapieoptionen für Patienten mit Abhängigkeit von Opioiden

Kontrollierter Konsum,

Stabilisierung

Abdosieren:

schrittweise

Reduktion der Dosis

Entzug

**Opioid-
Rotation**

Substitution

Eine substitutionsgestützte Behandlung ist der Standard bei Opioidabhängigkeit

WHO-Leitlinien Am wirksamsten erwies sich eine Erhaltungsbehandlung mit einem Opioidagonisten, kombiniert mit psychosozialer Unterstützung. Methadon und Buprenorphin-Sublingualtableten werden am häufigsten zur Erhaltungsbehandlung mit einem Opioidagonisten eingesetzt. Leitlinien der SSAM/BAG/VKS (Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin): Eine substitutionsgestützte Behandlung reduziert nicht nur die Mortalität und den (illegalen) Konsum von Opioiden, sondern verbessert auch die Lebensqualität.

Eisberg-Phänomen



Sichtbare Probleme

Nicht stark
Beeinträchtigende
Probleme

Opioide

Volle Agonisten

Non-synthetisch

Opium
Morphin
Codein

Semi-synthetisch

Heroin
Hydromorphon
Oxycodon

Synthetisch

Fentanyl
Meperidin
Pethidin
Hydrocodon
Levacetyl-
methadol
Methadon
L-Polamidon
Pentazocin

Partiale Antagonisten

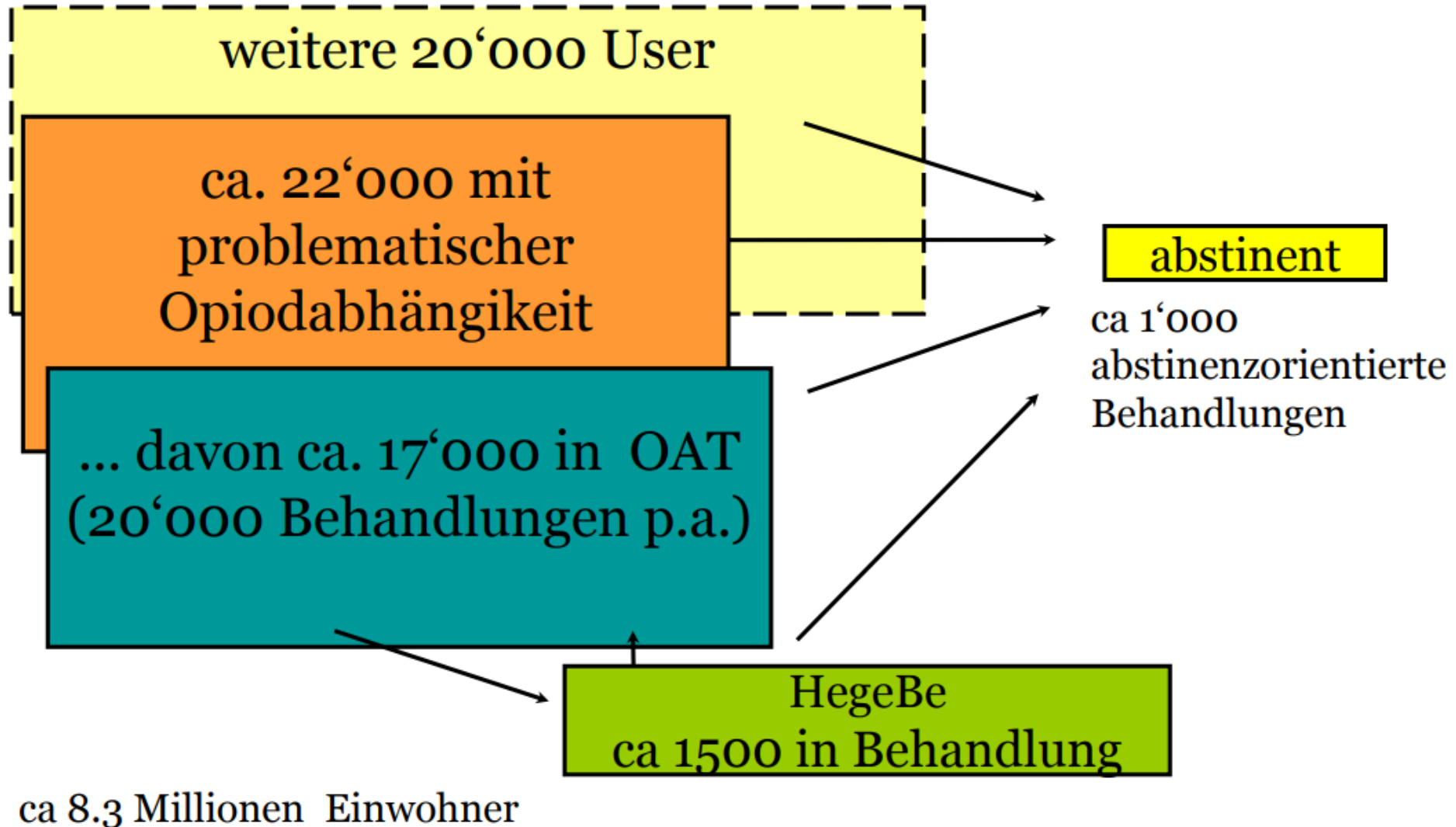
Buprenorphin

Antagonisten

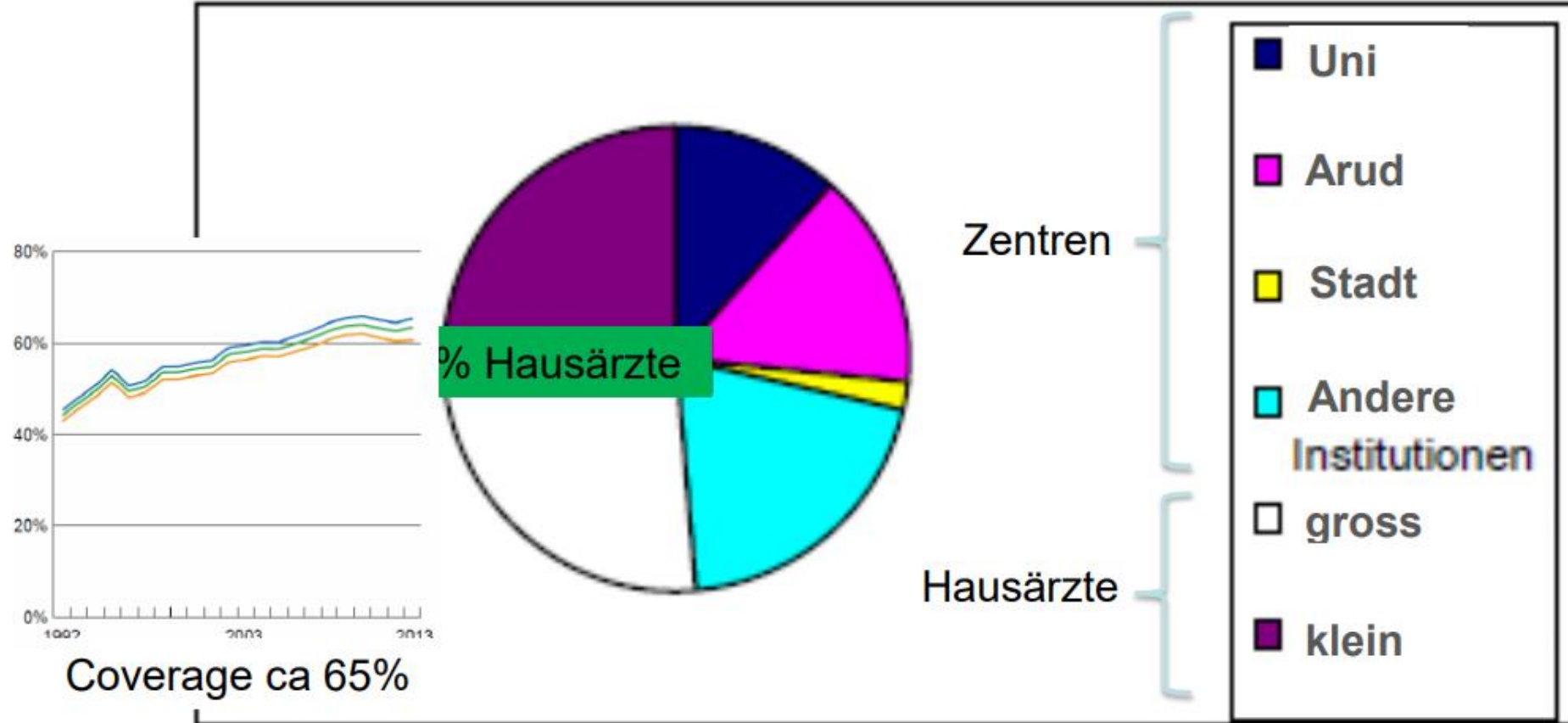
Naltrexon

Tramadol
Tapentadol

Angebote in der Schweiz



Anbieter im Kanton Zürich



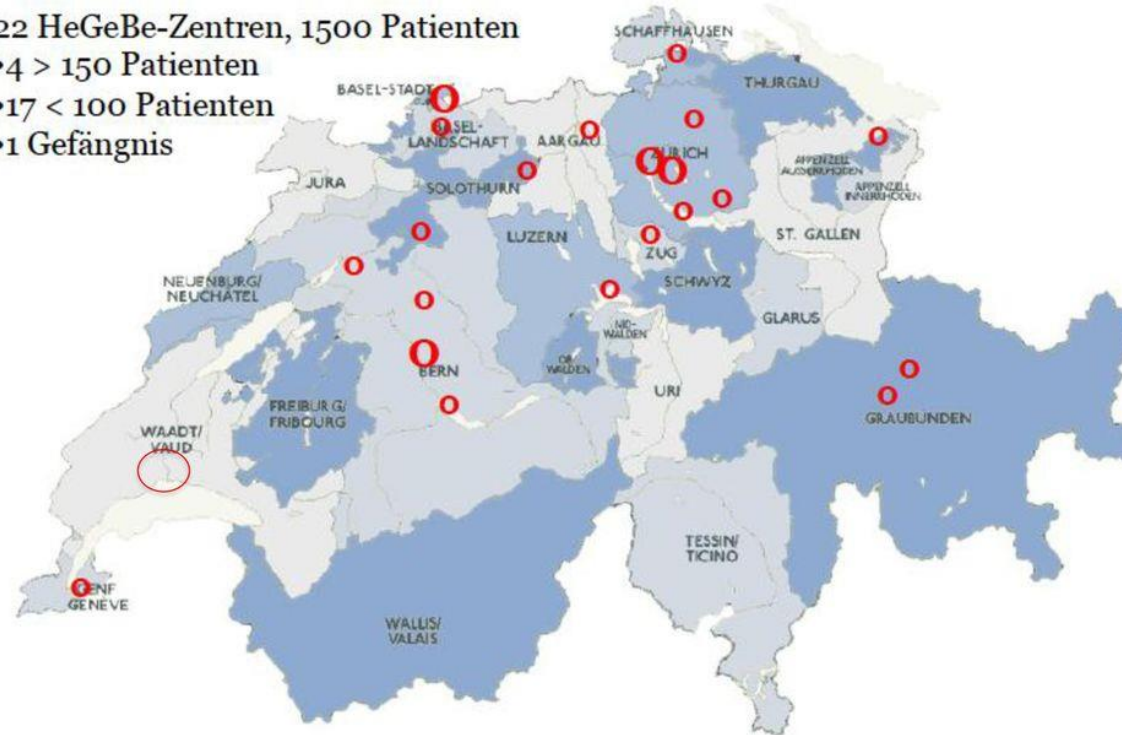
Heroingestützte Behandlung nur in lizenzierten Zentren

Diaphintherapie: Stark limitiertes Angebot

HeGeBe-Zentren in der Schweiz

22 HeGeBe-Zentren, 1500 Patienten

- 4 > 150 Patienten
- 17 < 100 Patienten
- 1 Gefängnis



Opioide: Pharmakologie

- 3 Hauptfamilien von Opioidrezeptoren (μ , κ , σ)
- Agonisten wie Morphin, Heroin, Methadon, Polamidon → μ -System
- Partielle Agonisten wie Buprenorphin auch partieller Antagonist auf μ - und κ -Rezeptoren
- Lokalisation von Opioid-Rezeptoren und Peptide: ZNS, PNS und Gastro-Intestinal-Trakt
- Opioid-Rezeptor: Inhibitorisch (-):
 - ↳ Freisetzung einiger Neurotransmitter (5-HT, GABA, Glutamat, Acetylcholin. Ermöglichen Freisetzung von Dopamin

Entzugssymptome

- Nicht lebensbedrohlich
- Beginn: 6 – 24 (+) Std. nach der letzten Einnahme
- Höhepunkt: Bei etwa 24 – 48 Std.
- Nachlassende Symptomatik: 5 – 7 Tage
- ! Existenz einer langwierigen Phase von **Wochen** oder **Monaten** mit reduziertem Wohlbefinden, Schlaflosigkeit, Dysthymie und Craving!
- Methadonentzug: Beginn nach 24 – 48 Std., manchmal >; Dauer 10 – 20 Tage

Entzugssymptome

Objektiv

- Gähnen
- Tränenfluss, Mydriasis
- Schwitzen
- „Schnupfen“: Rhinorrhoe, Niessen
- Tremor
- Piloerektion „Gänsehaut“
- Durchfall, Erbrechen
- Tachykardie, Hypertonie

Subjektiv

- Schlaflosigkeit
- Blähungen, Krämpfe, Bauchschmerzen
- Gelenk- und Muskelschmerzen
- Craving
- Warm-Kalt-Empfinden
- Appetitmangel, Übelkeit
- Unruhe, Ängstlichkeit

Clinical Opiate Withdrawal Scale

Wesson et al. 1999

Patient Name: _____		Date: _____			
Buprenorphine Induction: _____					
Enter scores at time zero, 30 minutes after first dose, 2 hours after first dose, etc.		Times of Observation:			
Resting Pulse Rate: Record Beats per Minute					
Measured after patient is sitting or lying for one minute					
0 = pulse rate 80 or below					
1 = pulse rate 81-100					
2 = pulse rate 101-120					
4 = pulse rate greater than 120					
Sweating: Over Past 1/2 Hour not Accounted for by Room Temperature or Patient Activity					
0 = no report of chills or flushing					
1 = subjective report of chills or flushing					
2 = flushed or observable moistness on face					
3 = beads of sweat on brow or face					
4 = sweat streaming off face					
Restlessness Observation During Assessment					
0 = able to sit still					
1 = reports difficulty sitting still, but is able to do so					
3 = frequent shifting or extraneous movements of legs/arms					
5 = Unable to sit still for more than a few seconds					
Pupil Size					
0 = pupils pinned or normal size for room light					
1 = pupils possibly larger than normal for room light					
2 = pupils moderately dilated					
5 = pupils so dilated that only the rim of the iris is visible					
Bone or Joint Aches if Patient was Having Pain Previously, only the Additional Component Attributed to Opiate Withdrawal is Scored					
0 = not present					
1 = mild diffuse discomfort					
2 = patient reports severe diffuse aching of joints/muscles					
4 = patient is rubbing joints or muscles and is unable to sit still because of discomfort					
Runny Nose or Tearing Not Accounted for by Cold Symptoms or Allergies					
0 = not present					
1 = nasal stuffiness or unusually moist eyes					
2 = nose running or tearing					
4 = nose constantly running or tears streaming down cheeks					
GI Upset: Over Last 1/2 Hour					
0 = no GI symptoms					
1 = stomach cramps					
2 = nausea or loose stool					
3 = vomiting or diarrhea					
5 = multiple episodes of diarrhea or vomiting					
Tremor Observation of Outstretched Hands					
0 = no tremor					
1 = tremor can be felt, but not observed					
2 = slight tremor observable					
4 = gross tremor or muscle twitching					
Yawning Observation During Assessment					
0 = no yawning					
1 = yawning once or twice during assessment					
2 = yawning three or more times during assessment					
4 = yawning several times/minute					
Anxiety or Irritability					
0 = none					
1 = patient reports increasing irritability or anxiousness					
2 = patient obviously irritable/anxious					
4 = patient so irritable or anxious that participation in the assessment is difficult					
Gooseflesh Skin					
0 = skin is smooth					
3 = piloerection of skin can be felt or hairs standing up on arms					
5 = prominent piloerection					
Score: 5-12 = Mild					
13-24 = Moderate					
25-36 = Moderately Severe					
More than 36 = Severe Withdrawal					
		Total score			
		Observer's initials			

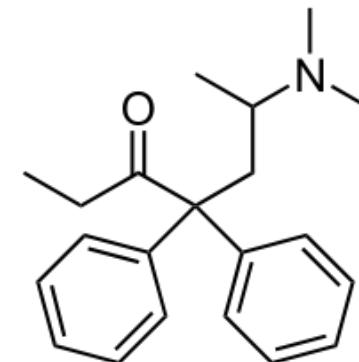
Risiko-Profile und Indikationen

R/S-Methadon

- Effektiv
- Bewährt (am besten erforscht)
- Lineare Dosis-Wirkkurve
- Voller Agonist
- Interaktionen (CyP450)
- Kostengünstig
- QTc-Verlängerung

R-Methadon (Polamidon)

- Effektiv
- Weniger QTc-Verlängerung
- Razemat: voller Agonist, Interaktionen (CyP450)
- Flüssig
- Teuer

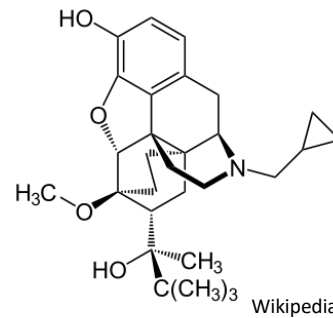


Wikipedia

Risiko-Profile und Indikationen II

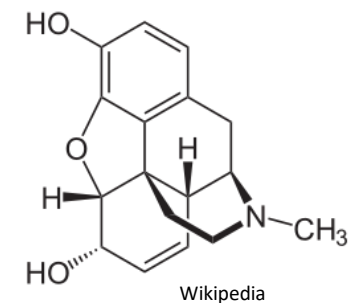
Buprenorphin

- Effektiv
- Ceiling Effekt
- Partieller Agonist
- Kaum Interaktionen (CyP450)
- Weniger Nebenwirkungen
- Teurer



SROM (Retardiertes Morphin)

- Effektiv
- Weniger QTc-Verlängerung
- Razemat: voller Agonist, Interaktionen (CyP450)
- Flüssig
- Teurer



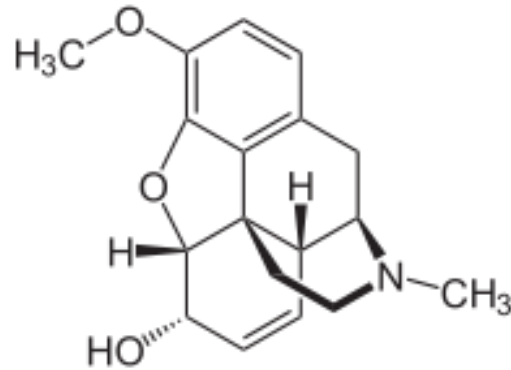
Interaktionen

Keine CyP450-relevanten Interaktionen!

Cave

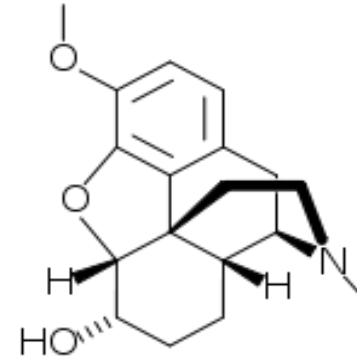
- Sedation
- Krampfschwelle

Codein und Dihydrocodein (DHC)



Codein:

- *Alkaloid des Opiums*
- Schwacher μ -Rezeptor-Agonist



Wikipedia

Dihydrocodein (Codicontin[®],
Makatussin[®], Ecotussin[®])

- Halbsynthetisches Opioid
- Stärkere Wirkung als Codein
- Retardierte Form
(Wirkungsdauer 8-12 Stunden)

Codein und Dihydrocodein (DHC)

- Einnahme mehrmals täglich (mindestens 2x/Tag)
- Indikation: Analgetikum, Antitussivum
- Als Substitutionsmittel: Im Einzelfall, Off-Label use
- Metabolisierung: Hoher First-Pass-Effekt → aktiver Metaboliten mit starker individueller Variabilität
- Nebenwirkungen: Sedierung, Juckreiz, Kopfschmerzen
- 360mgDHC ≈ 90mg Morphin per os (4:1 bis 6:1)

Opioidabhängigkeit nach iatrogenen Schmerzmittelbehandlung

- Länger dauernde Schmerzbehandlung mit Opioiden
- Risiko einer Abhängigkeit erhöht bei
 - Schwierigkeiten Familie/Arbeitsplatz
 - Abnahme der schmerzstillenden Wirkung
 - Zunahme Nebenwirkungen
 - Eigenständige (nicht verordnete) Dosiserhöhung
 - Wunsch nach kurzwirksamen Opioiden
 - Verlieren von Rezepten, Versäumnis Termine
 - Häufiger Arztwechsel

Analgetische Äquivalenzdosis bei Opioiden

	Äquivalenzdosis
Morphin i.m.	1
Morphin p.o.	8
Heroin i.m.	1/2
Heroin p.o.	6
Codein i.m.	13
Codein p.o.	20
Methadon i.m.	1
Methadon p.o.	(1-)2
Buprenorphin sublingual	(0.08)
DHC (Dehydrocodein)	32
Oxycodon p.o.	4
Tramadol p.o.	40

Opioid-Risiko-Tool (ORT): «Risikopotential» erkennen

Bitte jedes zutreffende Kästchen markieren	Weiblich	Männlich
Substanzmissbrauch in der familiären Vorgeschichte		
Alkohol	1	3
Drogen	2	3
Rezeptpflicht. Med.	4	4
Persönliche Vorgeschichte mit Substanzmissbrauch		
Alkohol	3	3
Drogen	4	4
Rezeptpflicht. Med.	5	5
Sexueller Missbrauch im Kindesalter	3	0
Psychologische Krankheit		
ADD, OCD, bipolar, Schizophrenie	2	2
Depression	1	1
Gesamtwert		

Gesamtergebnis-Risikokategorie Niedriges Risiko 0 – 3 Mittleres Risiko 4 – 7 Hohes Risiko ≥ 8



Fragen?