Aktuelles aus den Regionalen Pharmacovigilance-Zentren und Tox Info Suisse

Unruhe, Unwohlsein und Zittern bei Opioid-Entzugssyndrom

Annette Rudolph*, Pharmazeutin; PD Dr. med. Stefan Weiler*

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich
* Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Folgen der UAW:	Hospitalisation
Verlauf:	Ohne Schaden erholt
Kausalitätsbeurteilung:	Wahrscheinlich

Der klinische Fall:

Die 51-jährige Patientin nahm erstmalig Nalmefen (Selincro®) vor Besuch eines Festes ein. Eine Viertelstunde nach der Einnahme beklagte die Patientin ein Zittern am ganzen Körper, Unruhe und zweimalige Emesis, weshalb sie beim Rettungsdienst vorstellig wurde. Die Patientin präsentierte sich kaltschweissig und sehr unruhig, war jedoch stets orientiert. Die klinische Untersuchung ergab einen Blutdruck von 121/75 mm Hg, einen Puls von 70–93/min. Das EKG zeigte einen Sinusrhythmus bei stabilen Vitalparametern. Midazolam wurde verabreicht und die Patientin auf die Notfallaufnahme gebracht. Dort wurde sie hospitalisiert, überwacht und erhielt Lorazepam (Temesta®). Anamnestisch wurden dann ein Asthma sowie ein Status nach Heroinabusus bekannt, aufgrund dessen sich die Patientin im Methadonprogramm befand. Es bestand zum Zeitpunkt der Nalmefen-Einnahme eine Langzeittherapie mit Methadon in einer täglichen Dosis von 12 mg.

Annette Rudolph

Stefan Weiler

Tabelle 1: Opioid-Rezeptoren und agonistische Wirkung.

μ-Rezeptor	Analgesie
	Atemdepression
	Euphorie
	Miosis
	Toleranz
	Abhängigkeit
	Bradykardie
	Obstipation
κ-Rezeptor	Analgesie (mässig)
	Sedierung
	Dysphorie
δ-Rezeptor	Analgesie (wenig)
	Toleranz, Abhängigkeit
	Atemdepression

Klinisch-pharmakologische Beurteilung

Nalmefen wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit «auf einem hohen Risikoniveau» angewendet. Nalmefen ist ein langwirksamer μ-Opioid-Antagonist neben antagonistischer Aktivität an den δ-Rezeptoren sowie agonistischer Aktivität am κ-Rezeptor (sog. «Opioid-Modulator», Tab. 1). Gemäss Fachinformation sollte der Patient erst zwei Wochen nach einer initialen Untersuchung sowie in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung an Tagen, an denen «ein Risiko für Alkoholkonsum» erkannt wird, 1–2 Stunden vor dem voraussichtlichen Alkoholkonsum eine Tablette einnehmen. Die Wirksamkeit von Nalmefen auf die Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit wurde in zwei Zulassungsstudien untersucht, in denen die Zielpopulation post-hoc definiert wurde als Patienten, «deren Alkoholkonsum sich bei der Randomisierung immer noch auf einem hohen oder sehr hohen Risikoniveau befand». Hier war dann auch der Behandlungseffekt grösser als derjenige in der Gesamtpopulation. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Nalmefen sind Schwindel, Übelkeit, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen.

Nalmefen wird nach einer einzelnen oralen Dosierung von 18,06 mg schnell absorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) nach ungefähr 1,5 Stunden. Die Halbwertszeit liegt bei ca. 12 Stunden. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome steht daher mit der Wirkung von Nalmefen in einem plausiblen pharmakologischen Zusammenhang. In der Fachinformation ist unter «Kontraindikationen», und ebenfalls unter «Interaktionen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» beschrieben, dass eine zeitgleiche Einnahme von Opioid-Agonisten (wie beispielsweise Methadon) oder Partialagonisten (wie zum Beispiel Buprenorphin) und Nalmefen aufgrund unerwünschter Effekte im Sinne eines Opioid-Entzugssyndroms nicht indiziert beziehungsweise gar kontraindiziert ist [1]. Tabelle 2 führt Opioid-Antagonisten auf.

Methadon ist ein stark wirksames Analgetikum vom Opioid-Typ. Es ist etwa 3–4-fach stärker und länger

Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0”. No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Tabelle 2: Opioid-Antagonisten.

Wirkstoff	Präparat in der Schweiz zugelassen	Wirkstoffmenge pro Einheit	Halbwertszeit
Naloxon	In Suboxone®, Targin®, Epethinan®	– 0,4 mg/1 ml pro Ampulle – 0,5–2 mg pro Tablette (in Kombination mit Buprenorphin) – 2,5–40 mg pro Tablette (in Kombination mit Oxycodon)	1 Stunde
Naltrexon	In Naltrexin®, Relistor® (Methylnaltrexon)	– 50 mg pro Tablette – 12 mg/0,6 ml pro Ampulle	4 Stunden
Nalmefen	In Selincro®	18,06 mg pro Tablette	12 Stunden

Tabelle 3: Opioid-Entzugssymptome.

Organsystem	Symptome
Nervensystem	Dysphorie, Rastlosigkeit, Gähnen, Schlaflosigkeit
Sinnesorgane	Rhinorrhoe, tränende Augen, Mydriasis, «Gänsehaut» (Piloerektion)
Bewegungsapparat	Myalgie, Arthralgie
Gastrointestinaltrakt	Nausea, Erbrechen, abdominelle Krämpfe, Diarrhoe
Herz-Kreislaufsystem	Blutdruckerhöhung, Tachykardie

wirksam als Morphin und bindet selektiv an die Opioid-Rezeptoren des Subyps µ. Eingesetzt wird Methadon unter anderem als Adjuvans bei einer Heroin-Entzugsbehandlung. Die gleichzeitige Gabe von Nalmefen und Opioiden sollte vermieden werden, da aufgrund der kompetitiven Bindung an den Opioid-Rezeptor Entzugserscheinungen auftreten können. In einer Analyse der «World Health Organization»(WHO)-Datenbank konnte gezeigt werden, dass bei den Pharmacovigilance-Meldungen unter Nalmefen in Kombination mit einem Begleit-Opioid in beinahe 70% der Fälle Methadon verabreicht wurde [2]. Dies könnte auf eine erhöhte Prävalenz weiterer Suchterkrankungen mit Methadonsubstitution bei Patienten, die unter einer Alkoholabhängigkeit leiden, zurückzuführen sein. Typische Symptome eines Opioid-Entzugssyndroms sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Bereits 2015 wurde auf diese Problematik hingewiesen: eine Fallserie des regionalen Pharmacovigilanz-Zentrums Zürich [2] und zwei Fallberichte aus Basel [3] haben als erste gezeigt, dass bereits eine einmalige Nalmefen-Verabreichung bei bestehender Opioid-Therapie zu Entzugssymptomen führen kann. Daher sollte vor Beginn der Nalmefen-Behandlung sichergestellt werden, dass neben Alkoholmissbrauch keine Opioid-Abhängigkeit besteht. Entsprechende Kontraindikationen wurden in der Schweizer Fachinformation zu Selincro® und auch durch die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA erweitert [4].

Bei der beschriebenen Patientin traten die Symptome kurze Zeit nach der ersten Einnahme einer Tablette Nalmefen auf. Somit ist ein enger zeitlicher Zusammenhang gegeben. Das Abklingen der Symptome nach medikamentös unterstützter Sedierung kann bedingt als positive Dechallenge betrachtet werden. Die Entzugssymptomatik wurde im vorliegenden Fall durch die Gabe von Benzodiazepinen behandelt. Zur Behandlung eines Opioid-Entzugssyndroms durch Nalmefen liegen Empfehlungen französischer Experten vor [5]. Der wichtigste Schritt in der Behandlung eines Opioid-Entzugssyndroms ist die Erkennung eines solchen [5]. Da eine supportive symptomatische Therapie meist nicht ausreichend ist, wird hier die Verabreichung langwirksamer µ-Opioid-Rezeptoragonisten wie Methadon empfohlen – beispielsweise in der bisherigen Tagesdosierung. Die Dosis sollte dabei nicht zu schnell gesteigert werden, da die notwendige Methadondosis, um Entzugssymptome zu reduzieren, niedriger ist als die erforderliche Dosis einer Opioid-Blockade. Potentielle Interaktionen über das hepatische CYP450-System sowie eine QT-Zeitverlängerung sollten dabei berücksichtigt werden. Auch andere Opioide wie Buprenorphin werden zur möglichen Behandlung gemäss der Erhaltungsdosis diskutiert [5].

Sowohl die behandelnden Ärzte als auch die betroffenen Patienten sollten stärker für die Gefahr eines Opioid-Entzugssyndroms im Zuge einer unabsichtlichen parallelen Verabreichung von Nalmefen und Methadon sensibilisiert werden. Ein offener Umgang mit der Thematik wird jedoch durch die soziale Stigmatisierung erschwert. Des Weiteren sollte das Wissen über Medikamenteninteraktionen zwischen µ-Opioid-Antagonisten wie Nalmefen und einer Opioid-Medikation bei Arzt und opioidabhängigen Patienten verankert werden.

Zusammenfassend beurteilen wir aufgrund des zeitlichen Verlaufs, der pharmakodynamischen und pathophysiologischen Plausibilität der Symptome und deren Besserung nach symptomatischer Therapie die Kausalität zwischen dem Auftreten von Unruhe, Unwohlsein und Zittern und der Einnahme von Nalmefen parallel zu Methadon gemäss den Kriterien der WHO und des «Council for International Organizations of Medical Sciences» (CIOMS) formal als wahrscheinlich.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Stefan Weiler, PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
stefan.weiler[at]usz.ch

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur
Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html