

# Substitutionsbehandlung bei Frauen/Schwangeren

*Univ. Prof. Dr. Gabriele Fischer*  
*Univ. Klinik für Psychiatrie*

*Appenzeller Suchtsymposium*  
*8. September 2005*

# Neuropsychologie



# Geschlechterforschung



**Frauen & Männer sind  
unterschiedlich krank  
und  
anders gesund**

***Ratifizierung der UN Konvention zum  
gender mainstreaming:***

***In der Gesundheit heißt das -  
Berücksichtigung von Sex & Gender***

# Geschlechterverhältnis bei psychischen Störungen (DSM-IV)

Alkoholabhängigkeit

M > F

Opiatabhängigkeit

4 M : 1 F

Anxiolytica-Abhängigkeit

F > M

Schizophrenie

M = F

*Major Depression*

*2 F : 1 M*

Panikstörung

2 F : 1 M

Essstörung

> 9 F : 1 M

Atmungsgeb. Schlafstörung

8 M : 1 F

Konversionsstörung

8 – 10 F : 1 M

# Lebenszeitprävalenz bei Adoleszenten

	Frauen	Männer
<b>Abhängigkeit illegale Substanz.</b>	<b>1.6 %</b>	<b>2.5 %</b>
<b>Konsum illegal. Substanzen</b>	<b>1.8 %</b>	<b>4.1 %</b>
<b>Cannabisabhängigkeit</b>	<b>0.9 %</b>	<b>2.0 %</b>
<b>Cannabismissbrauch</b>	<b>1.7 %</b>	<b>3.8 %</b>
<b>Alkoholabhängigkeit</b>	<b>4.5 %</b>	<b>10.0 %</b>
<b>Alkoholmissbrauch</b>	<b>4.5 %</b>	<b>15.1 %</b>
<b>Nikotinabhängigkeit</b>	<b>18.5 %</b>	<b>19.1 %</b>

Wittchen, Max Planck Institute, Scientific report; 1998-2000



# Frauen/Männer Suchterkrankungen

- Häufigkeit
- Erkrankungsalter
- **Komorbidity**
- Konsummuster
- ***Metabolismus***
- Folgeschäden
- Abstinenzverhalten

# Illegale Substanzabhängigkeit und Geschlecht

- **2/3 der Zielpopulation sind Männer**
- Substanzen sind für Männer häufiger verfügbar als für Frauen
- Körperlicher Mißbrauch ist ein starker Prädiktor zur Entwicklung einer Abhängigkeit
- PTSD ist ein starker Prädiktor - bei Frauen: Substanzabhängigkeit und PTSD = 45% (sexueller Mißbrauch) - bei Männern = 25%
- Männer zeigen externalisierendes Verhalten (Impulsivität, Aggressivität, Kriminalität, Inhaftierungen)
- **Männer begeben sich zweimal so häufig in Behandlung als Frauen**
- **Männer tendieren länger in einem Behandlungssetting zu verbleiben als Frauen**

# Laut WHO sind im Jahr 2020

- Depressionen nach Herz-Kreislauf Erkrankungen an 2. Stelle der „disabled diseases“
- *Frauen mit Depressionen haben eine hohe Komorbidität an Suchterkrankung !*



Psychiatrische  
Erkrankungen insgesamt,  
wie auch die  
Suchterkrankungen  
nehmen in unserer  
Gesellschaft zu !

# „Die Welt“, 13.4.2005



## Gesundheitsbericht: Deutscher Angestellter Krankenkasse (DAK) 2005

Von 1997 bis 2004:  
Krankenstandstage aufgrund psychischer Erkrankungen sind um 70% gestiegen - vor allem in der Gruppe 15 – 34-jähriger; Krankenstandstage durch Depressionen um 42 %, Angststörungen um 27% gestiegen

# Gras oder grüner Veltliner?

## Suchtproblem versus Lifestyle-Orientierung

- ➔ **Die Zunahme von**
  - Konsumdiktat, Berufsstress, Zeitmangel
- ➔ **Führt zur Zunahme von**
  - Ängsten, Depressionen, Gefühle der Sinnlosigkeit, Einsamkeit und Isolation
- ➔ **Und von Konsum von**
  - Alkohol, Drogen
  - Psychopharmaka

# Opioide in der Therapie

**Methadon:** Dole & Nyswander (JAMA 193: 80-84; 1965) - Therapie zur Behandlung der Heroinabhängigkeit

Opioidrezeptoraffinität:  $\mu$ -Rezeptor Agonist

Applikationsform: orale Lösung (HWZ: bis zu 36 Stunden)

Weltweit am häufigsten verwendete Substanz, seit 1989 in Österreich eingesetzt

**Buprenorphin:** Jasinski (Arch Gen Psychiatry 35: 501-516; 1978) - Therapie zur Behandlung der Heroinabhängigkeit

Opioidrezeptoraffinität: partieller  $\mu$ -Rezeptor Agonist und  $\kappa$ -Antagonist

Applikationsform: sublingual (HWZ: bis zu 72 Stunden)

Seit 1996 in Frankreich registriert, seit 1999 in nahezu allen EU-Ländern

**Retardierte Morphine:** Opioidrezeptoraffinität:  $\mu$  -Rezeptor Agonist

Applikationsform: oral-Kapsel/Tablette

Verwendung: Frankreich, Schweiz, Österreich, Australien, Slovenien, Bulgarien

**LAAM:** Gegenwärtig nicht verfügbar



# Limitierung des Wissens über Medikamentenwirkungen Prototyp: Männlicher Proband

- **Im Tierversuch werden männliche Tiere verwendet**
- **Frauen waren bisher von Phase I und II Untersuchungen ausgeschlossen**
- **Begrenzte Anzahl von Frauen in Phase III Untersuchungen**
- **Kaum Daten vor der Zulassung über Wechselwirkungen mit Hormonen und über Auswirkung auf Schwangerschaft**

## Tests ohne Quote II

- **Höherer Fettanteil - fettlösliche Substanzen werden besser gespeichert - Gefahr der Überdosierung**
- **geringeres Körpergewicht - größere Wirkmenge/Ort**
- **Magen arbeitet langsamer - späterer Wirkungseintritt**
- **höhere Enzymaktivität - Substanzen werden schneller abgebaut – wirken schwächer**
- **Hormonhaushalt, Einnahme von Kontrazeptiva**

**Dazu gibt es bisher jedoch nur bei wenigen Medikamenten Untersuchungen – kein Einfluß auf Verordnungspraxis und auf Text der Beipackzettel**

# Bekannte unterschiedliche Medikamentenwirkungen bei Frauen

- **Erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen bei kardial wirksamen Medikamenten und bestimmten Antibiotika**
- **Acetylsalicylsäure weniger protektiv wirksam, Acamprosate ist bei Frauen deutlich geringer effektiv.**
- **Kappa-Opiode haben höhere Wirksamkeit in der Schmerzbekämpfung**
- **Trizyklische Antidepressiva wirken langsamer und weniger effektiv prämenopausal**
- **Lithium, Chlorpromazin und Fluphenazin reichern sich im Blut stärker an – mehr unerwünschte NW**
- **Benzodiazepine verweilen länger im Organismus**

## **Gründe für den Ausschluss von frauenspezifischen Fragestellungen aus der Medizin**

- **Frauen im gebärfähigen Alter : Vermeidung möglicher Folgen für Schwangere und Föten**
- **Ältere Frauen: wegen der häufig vorliegenden Multimorbidität und deshalb schwierig zu kontrollierenden Nebeneffekten**
- **Kostengründe - aufgrund der hohen Lebenserwartung der Frauen treten in einer überschaubaren Studienzeit weniger Krankheitsfälle auf - größere Stichprobengröße notwendig, um Effekte aufdecken zu können**
- **Männer sterben früher - erhöhte Forschungsprioritäten**

# Arzneimittelinteraktionen

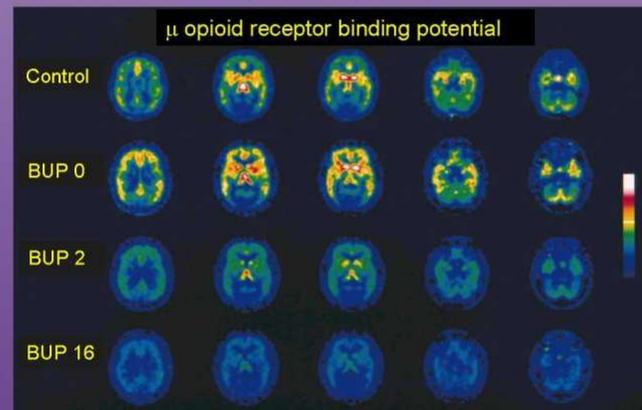
**Zusatzmedikation** kann zu einer gefährlich **Erhöhung** aber auch einer gefährlichen **Erniedrigung** des Medikamentenspiegels von Opioiden führen. Frauen tendieren etwa besonders gern zu „natürlichen“ Mittel wie Johanneskraut.

*Patientinnen* sind multimorbider und erhalten in der Regel mehrere Medikamente als gleichaltrige Männer. *Erhaltungstherapie mit Opioiden:* Kontrazeptiva, Antikonvulsiva etc.

# Heroinabhängigkeit biologische Veränderungen

- Frauen haben eine höhere Anzahl an  $\mu$ -Rezeptoren im ZNS (Zubieta et al., 2000)

## Buprenorphine occupancy at the mu opioid receptor [ $^{11}\text{C}$ ]carfentanil



- Control and a matched heroin-dependent volunteer (placebo BUP 0, on BUP 2 mg and on BUP 16 mg sublingual)
- Occipital cortex BP=1 (no  $\mu$  opioid receptors)

Zubieta et al 2000

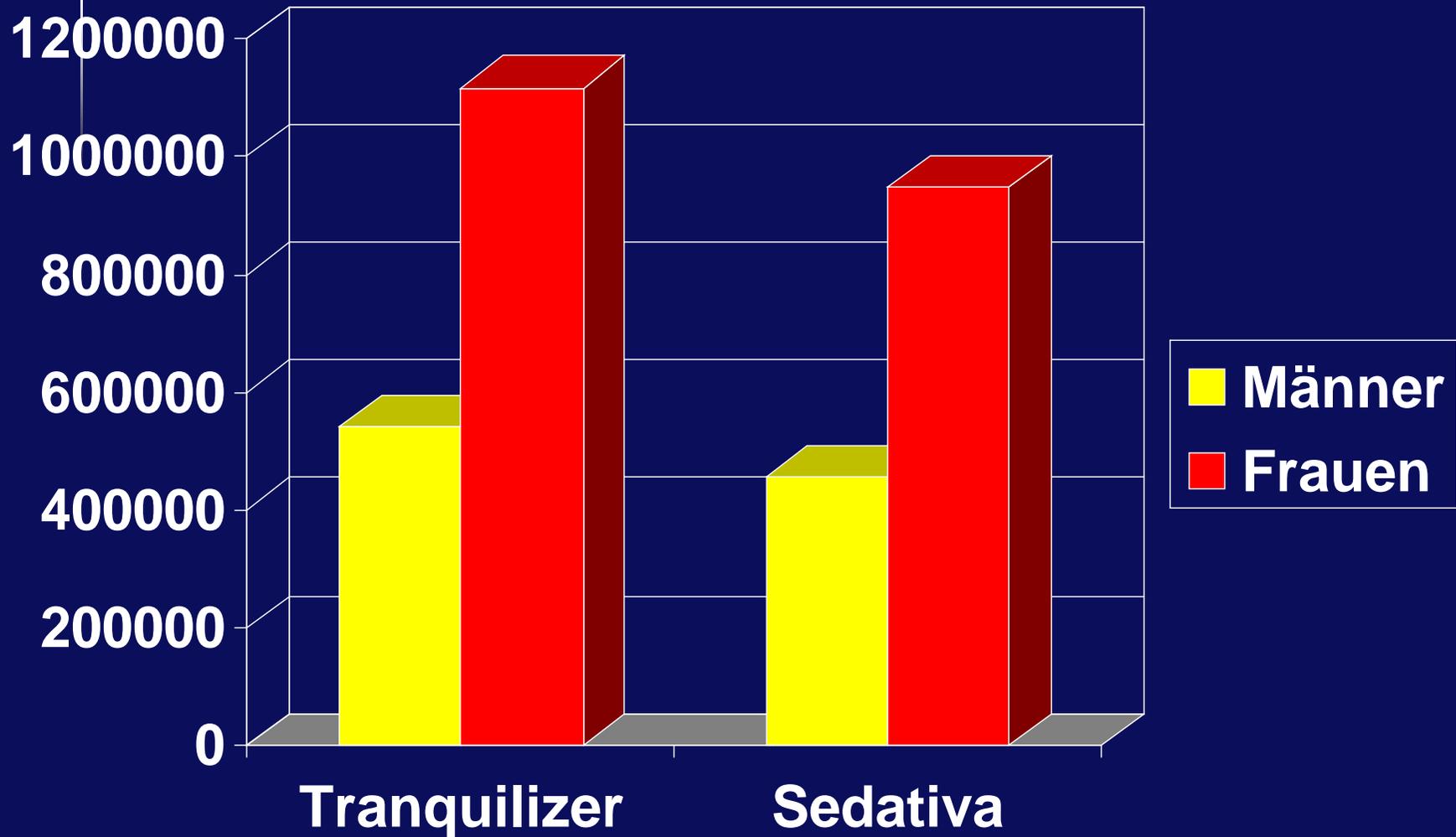
# Fokus: Bestmögliche Behandlung versus Sicherheit

§ Erstrangig ist der **Behandlungsaspekt**, der **Sicherheitsaspekt** ist ein wichtiger Faktor, darf aber nicht dominierend sein:

è Eine Reihe von PatientInnen (vor allem Frauen & Pat. mit Komedikation) kann **nicht mit einer *Einmal-Dosierung*** das Auslangen finden - dann muss Methadon und auch Morphin **2 x täglich** eingenommen werden.

è Cave vor zu geringer Dosierung von Opioiden und statt dessen Tranquilizermedikation

# Verordnung von Tranquilizern und Sedativa



# Schwangerschaft und Tranquilizer



- **Teratogenes Potential -  
gehäuftes Auftreten von Mißbildungen  
im orofazialen Bereich**
- **Prolongiertes neonatales  
Entzugsyndrom**

Ø 50 % der Schwangerschaften sind  
ungeplant.

(UK, Taylor et al.: The Bethlem and Maudsley prescribing  
guidelines, 1999)

# Pharmakokinetik, - Dynamik

- Pharmakokinetik:
  - *Wirkung des Körpers auf das Medikament*
- Cytochrom -System
- Kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Psychopharmaka - bei Frauen stärker
- Interaktion von Antidepressiva, Phytopharmaka und Moodstabilizern mit internistischen Komplikationen
- Pharmakodynamik:
  - *Wirkung des Medikamentes auf den Körper*

# Cytochromvariabilität

- **Cytochrom -System**
  - Poor metabolizer
  - Extensive metabolizers
  - Ultrarapid metabolizer
- **Psychopharmaka:**
  - **CYP 2D6 - 5-10% (PM):**
    - Clomipramin, Doxepin, Citalopram, Venlafaxin, Risperidon, Haloperidol, Codein etc.
  - **CYP 2C19-2-5% (PM):**
    - Clomipramin, Moclobemid, Diazepam
- *Die Wahrscheinlichkeit steigt mit der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel*

# *Psychopharmaka u. Kardiale Nebenwirkungen*

- Senkung des arteriellen Blutdrucks: z.b:NL: Chlorpromazin, Thioridazin, Clozapin; trizyklische AD
- Verlängerung der QT-Zeit: NL: Haloperidol, Thioridazin; AD: Amitryptilin, Doxepin, Lithium, Opiate

## *DAHER:*

- Vor Psychopharmakatherapie Beurteilung des Herz.-Kreislaufsystems
- Besondere Vorsicht bei älteren PatientInnen und bei Polypragmasie - speziell Vermeidung von 2 QT-verlängernden Medikamenten
- Bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung besondere Vorsicht

# **AD, Phytopharmaka & Moodstabilizern mit intern. Medikation**

- Neuere AD (Citalopram, Sertralin, Venlafaxin, Mirtazepin, Reboxetin) gelten als günstiger in der pharmakokinetischen Interaktion
- Phytopharmaka: besondere Vorsicht bei Johanneskraut durch Enzyminduktion
- SSRI (Fluoxetin, Paroxetin) hemmen CYP 450-2D6, was Kodein in das analgetisch wirksame Morphin verwandelt!
- Cimetidin ist zusammen mit Psychopharmaka (SSRI, duale AD) nicht zu empfehlen, sondern etwa Ranitidin was nicht über CYP 450 metabolisiert wird.
- Antikoagulation und AD (SSRI): Risiko von Blutungen ist erhöht - Paroxetin scheint empfehlenswert
- Entwässerung & Lithium !
- **DAHER: DRUG MONITORING**



# Schwangerschaft und Substanzabhängigkeit

Konsequenzen für Mutter und Feten  
Interdisziplinäres Management  
Behandlungsstandards

# Substanzabhängigkeit in der Schwangerschaft

- Nikotin
- Alkohol
- Cannabis
- *Opiate*
- Kokain
- Amphetamine
- Benzodiazepine

# Allgemeines

- Durchschnittsalter substanzabhängiger PatientInnen bei Erstkontakt mit einer Betreuungseinrichtung: 20-30 Jahre (ein Drittel davon sind Frauen)
- Polytoxikomanie
- spezifische gesundheitliche Probleme
- spezifische psychische Probleme
- manche wenig Motivation, sich in medizinische Betreuung zu begeben

# Opioiderhaltungstherapie in der Schwangerschaft

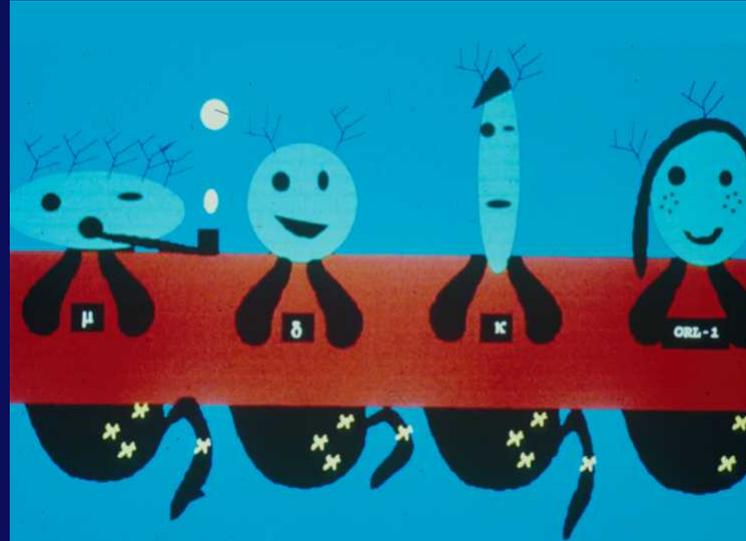
- Optimal wäre eine *Detoxifizierung* - aber Entzug erhöht die Rückfallsrate und führt zu vorzeitigen Wehen
- *Erhaltungstherapie*: Enzyminduktion in der Schwangerschaft kann zu gesteigerter Metabolisierung des Medikaments und zu einer zweimaligen Medikamentengabe / Tag führen (Kreek et al., 1974)



# Management schwangerer Opiatabhängiger

- Feldarbeit
- **Pharmakologische** Behandlung
- Psychologische Unterstützung
- Psychosoziale Behandlung
- Evaluation der Zielgruppe
- Trainingsprogramme

# Die Opioidrezeptor-Familie und ihre nahen Verwandten



## ***ERHALTUNGSTHERAPIE***

- Methadon
- Retardierte Morphine
- Buprenorphin
- LAAM (?)

# Opioiderhaltungstherapie

- Retentionsrate
- Zusatzkonsum
- Neonatales Entzugssyndrom:
  - Intensität
  - Dauer

# Methadon – Erhaltungstherapie in der Schwangerschaft

- verhindert Frühgeburtlichkeit
- gewährleistet engmaschige medizinische Betreuung
- Neonatales Entzugssyndrom (60 - 80%)
- Mangel an prospektiven Studien (nur Methadon, kein Zusatzkonsum)
- Empfohlene Substanz in der Erhaltungstherapie

# NAS nach Methadon-Erhaltungstherapie

- 60-80% der Neugeborenen leiden am NAS
- Wenige Studien belegen: < 20 mg Methadon zum Zeitpunkt der Geburt zu keinem NAS führen (z.B. Doberczak et al., 1993)
- Studien belegen: NAS nach Methadon ist stärker als nach Heroin
- Trennung von Mutter und Kind (durchschnittlich 16-21 Tage)
- Frühe Mutter-Kind-Beziehung durch Trennung gestört
- Kostenfaktor

# Ziele der Erhaltungstherapie mit Opioiden in der Schwangerschaft

- Wohlbekannte Vorteile der Erhaltungstherapie mit Methadon müssen gewährleistet sein
- Sicherheit und Effektivität der verwendeten Medikamente
- Hohe Akzeptanz der Medikamente bei den Patientinnen
- Kein Neonatales Entzugssyndrom bei den Neugeborenen

# Buprenorphin

- Partieller  $\mu$ -Agonist / -Antagonist
  - sublinguale Applikation
  - gute sublinguale Bioverfügbarkeit
- Opioid-Effekt: 20 Minuten
- Peak: 2 Stunden
- Halbwertszeit: 6-7 Stunden
- Wirkdauer: bis zu 72 Stunden

# Buprenorphin in der Erhaltungstherapie schwangerer opiatabhängiger Patientinnen

- *Einige Studien, die uns sagen\**:
- Sicher
- Effizient
- Gut verträglich
- Schwächeres neonatales Entzugssyndrom

\* Fischer et al., 2000; Johnson et al., DAD 200, 2003;  
Jones et al., 2005; Fischer in press

# Literature on buprenorphine & pregnancy

- 21 published reports
  - 15 evaluable cohorts
- Around 309 infants exposed
  - 62% NAS
    - 49 % requiring treatment
    - $\emptyset$  > 40% are confounded by illicit drug use
- NAS
  - Appears within 12-48 hours
    - Peak 72-96 hours
    - Lasts 120-168 hours

# Prospective reports on buprenorphine & pregnancy

- Lejeune et al., 246 women -153 on buprenorphine, 85% conceived while on buprenorphine
  - 65 % NAS + 52 % treatment; 34 women breastfed
- Limitations: no structured design, no controlled urinalysis for illicit concomitant consumption, no data about licit consumption (eg nicotine)

# Prospective studies on buprenorphine & pregnancy

- Fischer et al., 2000: n=15; doses: 7 mg; NAS: 1,1 days (n=3)
- Johnson et al., 2001, n=3; doses 10/12 mg; no NAS to treat
  - Standardized study design in women & neonates, controlled for concomitant consumption by structured urinalysis; standardized gynecological investigation
- Schindler et al., n=4: at conception: prospective, no NAS
- Lejeune et.al., n=34, doses 4 mg; 42 % NAS; HIV-pos.incl.
- Jones et al., DAD 2005 - double-blind, double dummy methadone/buprenorphine comparison
- Fischer et al., Addiction-in press - double-blind, double dummy methadone/buprenorphine comparison

# NAS Neugeborener Buprenorphin substituierter Patientinnen

- Durchschnittliche Dauer: 1,1 Tage bei 3 Kindern
- Keine positive Korrelation der mittleren Buprenorphin-dosis zum Zeitpunkt der Geburt mit der Intensität des NAS  
( $r = -0,14$ ;  $p = 0,63$ )
- Keine positive Korrelation von Buprenorphin in mg je kg Körpergewicht mit der Intensität des NAS  
( $r = 0,05$ ;  $p = 0,87$ )
- Kein signifikanter Unterschied von durchschnittlicher Buprenorphindosis der Frau bei behandelten Neugeborenen und bei unbehandelten Neugeborenen  
( $r = -0,42$ ;  $p = 0,68$ )

# Buprenorphin und Stillen



Ø Ja

Ø Plasma -breast milk levels of buprenorphine - ratio of 1 (Johnson et al., 2001)

# Neonatales Entzugssyndrom

## Finnegan LP, 1985

- **Zentralnervöse Störungen**
  - schrilles Schreien
  - Schlafphase nach Füttern
  - verstärkter Moro-Reflex
  - erhöhter Muskeltonus / Tremor
  - Myoklonien / Krampfanfälle
  - Hautabschürfungen
- **Metabolische / Vasomotorische / Respiratorische Störungen**
  - Schwitzen / Fieber
  - Gähnen
  - marmorierte Haut
  - verstopfte Nase / Niesen
  - nasenflügeln / Tachypnoe
- **Gastrointestinale Störungen**
  - übermäßiges Saugen
  - Trinkschwäche
  - Erbrechen / Diarrhoe

# ABER .....

- Opioid dependent women usually use more than heroin or an opioid maintenance medication
- **Like nicotine:** NAS in methadone - exposed infants is altered by level of prenatal tobacco exposure. Choo et al., DAD 2004
- **Or the treatment of comorbidity:** Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. Moses-Kolko et al., JAMA 2005

# Nikotinkonsum / Tag

- **Erstvorstellung:** durchschnittl.: 24,5
- **Geburt:** durchschnittl.: 10,9
- **Zigarettenkonsum bei Müttern von Neugeborenen mit behandlungsbedürftigem NAS:** durchschnittl.: 17,5
- **Zigarettenkonsum bei Müttern von Neugeborenen ohne behandlungsbedürftigem NAS:** durchschnittl.: 9,4

# Überlegungen zum Neonatalen Entzugssyndrom (NAS)

- **Prospektive Studien unter regelmäßigen Harnkontrollen**
- **Verwendung von genormten Beurteilungsskalen  
(z.B. Finnegan - Skala)**
- **Standardisierte Behandlung des NAS  
(Paragoric, Phenobarbiturate, Morphin)**
- **Unzulängliche Vergleichbarkeit**
- **Mehrzahl der Frauen sind starke Raucherinnen  
(Fetales Nikotinsyndrom)**
- **Doppelblinde, double-dummy Vergleichsstudien**
- **Cochrane Reviews, Osborn et al., 2005:**
  - Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants
  - Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants



# Schwangerschaft und Substanzabhängigkeit



Jugend-  
wohlfahrt

## Suchtambulanz

1-7 x wöchentliche Kontakte

- PsychiaterInnen
- Sozialarbeit
- PsychologInnen
- Pflegepersonal
- Pharmazeutin

Videointer-  
Aktionsana-  
lysen

• **AllgemeinmedizinInnen**

Gynäkologie

6X praepartal  
Geburt

Physikalische  
Therapie

Körpertherapie

Neonatologie

NAS Behandlung • 4 Untersuchungen/  
Jahr

Kinder  
neurologie



# Trainings-Programme für interdisziplinäre Betreuungseinrichtungen

- SozialarbeiterInnen
- GeburtshelferInnen
- Hebammen
- Krankenschwestern/pfleger
- praktische ÄrztInnen
- PsychiaterInnen
- KinderärztInnen
- Verantwortliche Vertreter des Gesundheitswesens

# AKNOWLEDGEMENT

## Staff at:

- our addiction clinic
- gynecology department
- neonatology clinic and
- our patients

