

# **ANR** accelerated neuroregulation **Opiatentzug in Narkose**

Fortschritte in der Drogentherapie –  
von der Substitution zur Abstinenz?

Ein Erfahrungsbericht aus Interlaken nach 2 Jahren ANR

Dr. Patricia Manndorff    Fachärztin für Anästhesiologie und Intensivmedizin FMH  
Spitäler fmi ag interlaken



# Opiatabhängigkeit durch Drogen

## Prävalenz

- Weltweit: ca. 16-20 Millionen
- Schweiz: ca. 25'000 Menschen
  - Standardtherapie ist die Substitution mit erlaubten Opiat-Analogen (Methadon/Heroin/Buprenorphin)
  - 2013 waren 17'500 Menschen in der Schweiz unter Substitution
  - 2/3 erleben in den ersten 5 Jahren trotz Substitution einen Rückfall
  - Abstinenzwunsch ungebrochen
  - Abstinenzserfolg nach herkömmlichem Entzug 15-20%

## Folgen

- Für die Allgemeinheit:
  - Kassen: zwischen CHF 7'000 bis 55'000,- p.a.
  - Gesellschaft und Staat: hohe Belastungen, solange nicht integriert
- Für den Opiatabhängigen:
  - Zusatzerkrankungen
  - soziale Isolation, Arbeitslosigkeit
  - Tiefes Selbstwertgefühl
  - kriminelles Verhalten



# ANR –Opiat-Entzugsverfahren in Narkose

von Dr. André Waismann

Barzilai Hospital Ashkelon, Israel

## Indikation

- **Opiatabhängigkeit durch**
  - Drogenkonsum
  - chron. Schmerzerkrankung

## Erwartungen

- **Niedrigere Rückfallquote**  
bei ANR-Entzug im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren
- **Geringere Kosten**  
im Langzeitvergleich für die Allgemeinheit/  
Staat und Krankenkassen
- **Höhere Akzeptanz**  
Weniger angstbesetzt



# Erklärungsmodell des ANR Prinzips

## Gesunder Mensch

Balance zwischen Opiatrezeptor (Schloss) und Endorphin (Schlüssel)



Wirkung der Endorphine



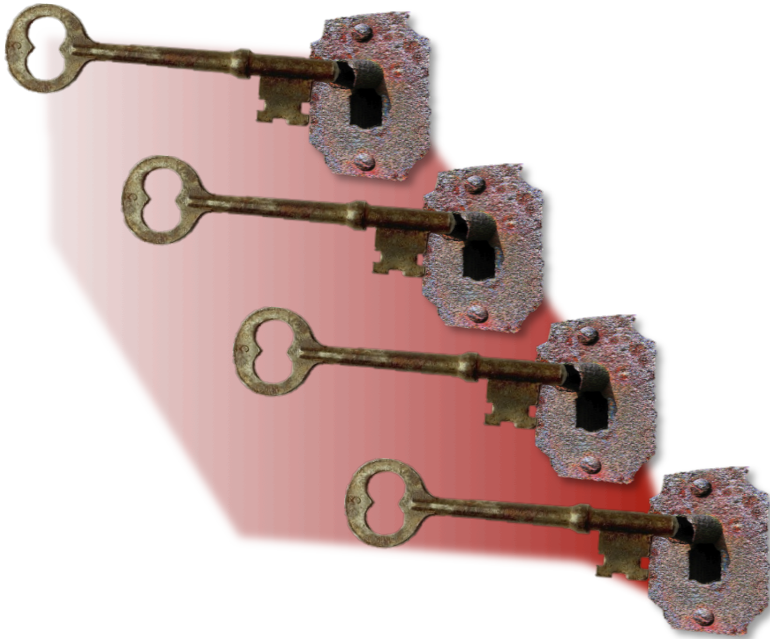
Glücklichmachender Neurotransmitter

- Glücksgefühl, Euphorie
- Angstlösend
- Schmerzhemmend
- Erhöhung der Wahrnehmung
- Stoppen von Hunger und Durst
- Schlaffördernd
- Beruhigend
- Beeinflussung der Sexualhormone

# Erklärungsmodell des ANR Prinzips

externe Opiatzufuhr (Drogen/Schmerzmittel) 1/2

Dem Körper werden Opiate von aussen  
(fremde Schlüssel) zugeführt



## 1. Reaktion des Körpers

### Stopp der Endorphin Produktion im Körper

der Körper gewöhnt ist von der externen Zufuhr  
abhängig;

bei Mangel entsteht  
Entzugssymptomatik:

- Depression, Dysphorie
- Angst, Schlaflosigkeit, Gähnen
- Frieren, Schwitzen, laufende Nase
- Unruhe, Anspannung, Muskelschmerzen
- Stressreaktion (Tachycardie, Hypertonie, Epilepsie, Tachypnoe, etc.)
- Mydriasis
- Durchfall, Erbrechen



# Erklärungsmodell des ANR Prinzips

## Externe Opiatzufuhr 2/2

Imbalance zwischen Opiatrezeptor und Endorphin

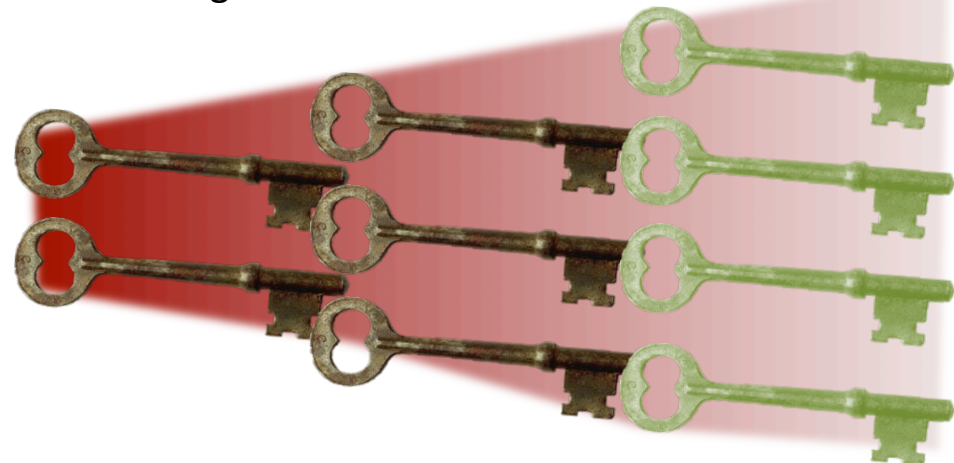
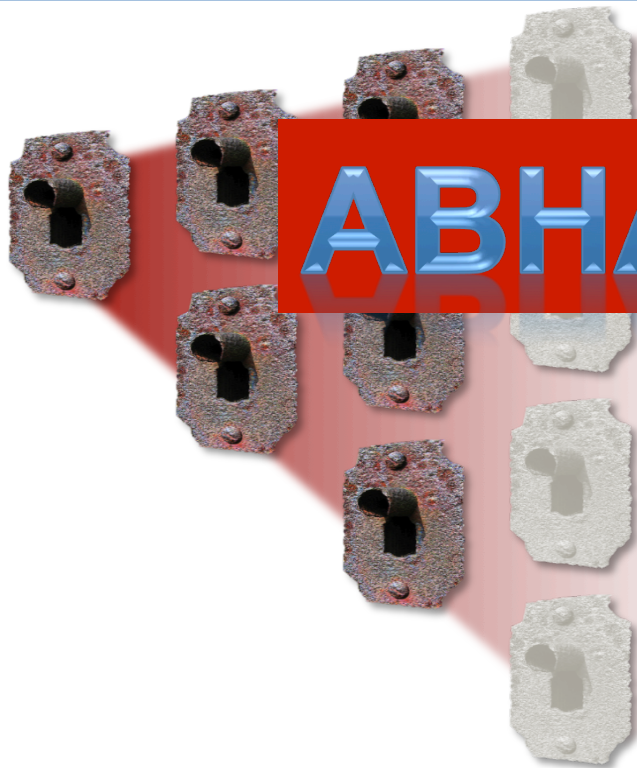
2. Reaktion des Körpers

Upregulation der Opiatrezeptoren

Der Körper verlangt nach immer mehr

um zur Erreichung eines bestimmenden Effektes nötig

**ABHÄNGIGKEIT**





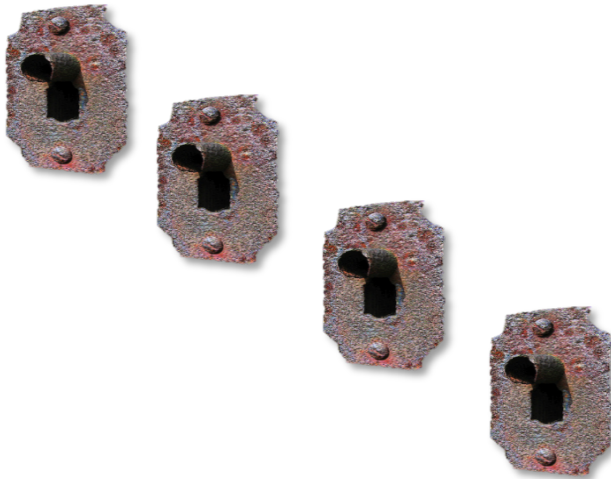
# Erklärungsmodell des ANR Prinzips

Tag 1. in Narkose

**Balance zwischen Opiatrezeptor und Endorphin**

**Blockade der überzähligen Opiatrezeptoren**

- Individuelle Titration der Naltrexindosis
- Entzugssymptomatik in Narkose
- Pat. erlebt das Vollbild des Entzuges nicht



# Erklärungsmodell des ANR Prinzips

erste Wochen

**Balance zwischen Opiatrezeptor und Endorphin**

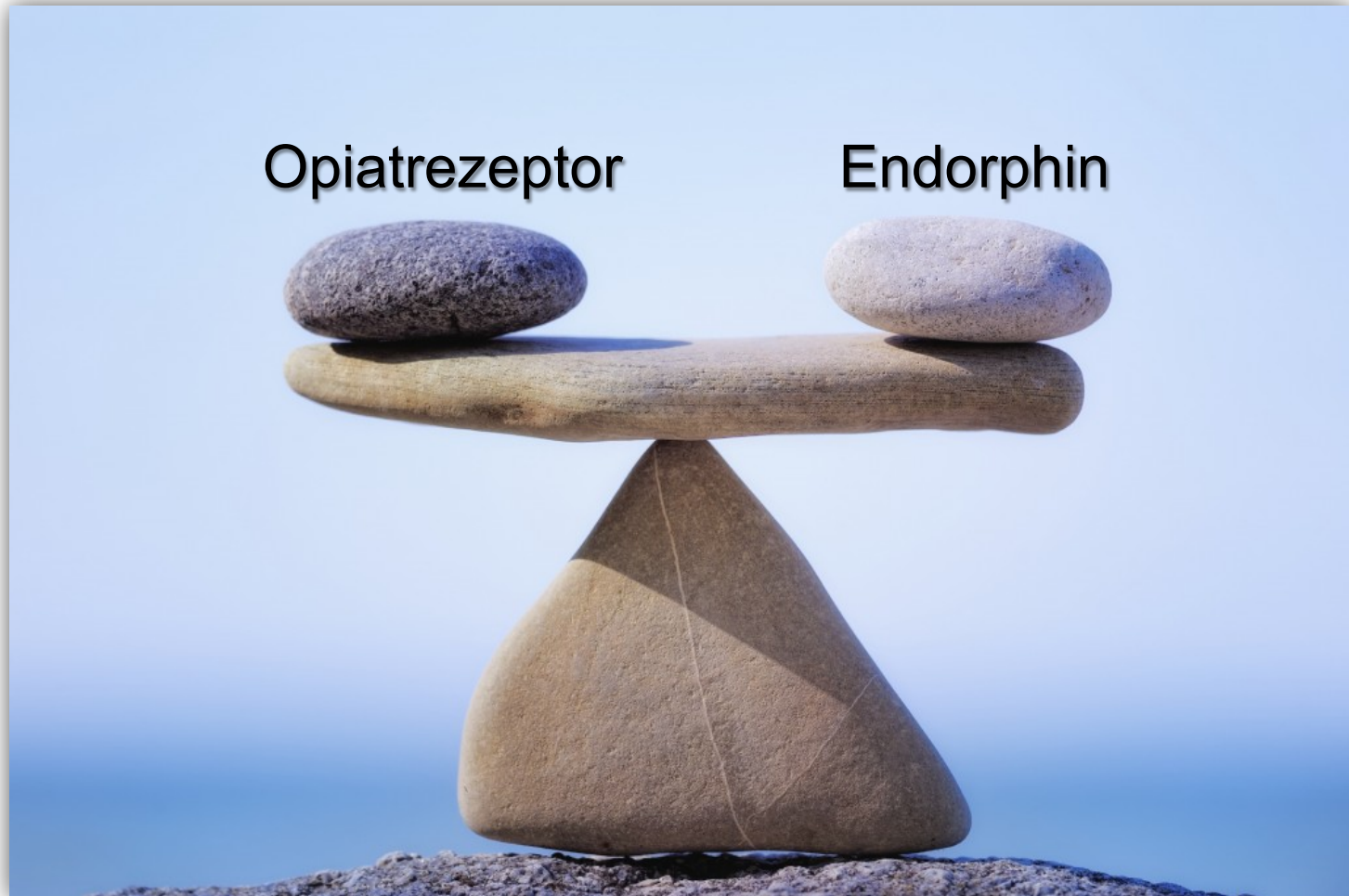
**Aktivierung des Endorphin Systems**

- Sport
- Geistige Aktivität
- Emotionaler Kontakt
- Sexualeben





# Endsituation: Balance zwischen Opiatrezeptor und Endorphin



# ANR – Behandlung und Verlauf

anhand der Therapien in Interlaken

## Vorbereitung:

- Screening
  - Hausarzt
  - Psychiater
  - Anästh/ICM
- Opiatdosis stabil
- Beikonsum ↓
- Eigene Motivation
- Verfahren verstanden

3-8 Wochen



Entzug  
unter  
Narkose

2d Spital; 2d Hotel

Kräftigungsphase:  
danach wieder  
arbeitsfähig

1-2 Wochen

Stabilisierungsphase:  
Einnahme des Opiatblockers  
in absteigender Dosierung

12 -18 Monate

# Umsetzung

## Evaluation vor der Therapie

Wer?

- Hausarzt mit ANR Erfahrung
- Psychiater
- ANR Therapeut (Anästhesist/Intensivmediziner)

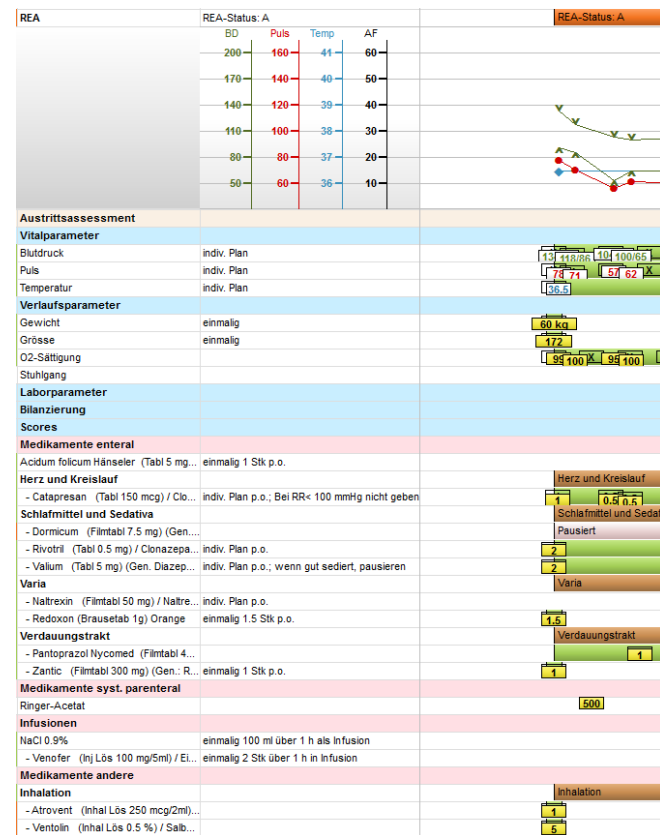
Was?

- Opiatanamnese
- Substanzmissbrauch/Beikonsum
- Identifikation psychiatrischer Begleiterkrankungen
- Motivation
- Soziale Integration
- Somatische Stabilität

To Do:

- Fester Plan bezüglich Opiatdosis
- Beikonsum reduzieren bzw. stoppen
- Installation eines psychiatrischen ambulanten Settings nach dem Entzug, falls nötig

## Spital – Prämedikation 07:00-12:00



# Intensivstation 12:00 – 20:00 Tag1

## Individuelle Opiatrezeptorblockade über 5-6h



- Personelle Besetzung je Patient
  - 1 Fachpflege Anästhesie/Intensiv
  - 0,5 FA FMH Anästhesie/Intensiv
- Intubationsnarkose mit Propofol unter Spontanatmung (ASV/CPAP-ASB)
- GIT: Aspirationsschutz, MS, Magenspülung, Pampers
- 1 bis 3 Naltrexinzyklen
- Medikation:
  - Propofol
  - Clonidin
  - Naltrexin individuell auftitriert in 2-3 Phasen
  - Midazolam
  - Clonazepam
  - GIT: Pantoprazol, Ranitidin, Octreotid
  - Vitamin C, Vit. B Komplex
  - Kalium
  - Ringeracetat
- Extubation in tiefer Sedation
- Überwachung auf IPS 2-3 h





## Nacht 1

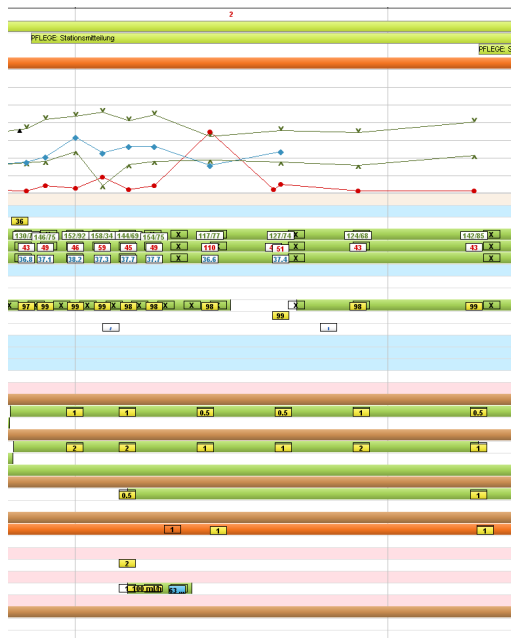
### Betreuung mit Sitzwache

- Postmedikation mit Clonidin und Clonazepam
- Erneute Rezeptorblockade gegen 04:00 Uhr
- Flüssigkeits- und Kaliumsubstitution



## Tag 2

### Ruhe, Erholung, Kostaufbau



## Tag 3 und 4

### Nachbetreuung im Hotel in Interlaken

#### Endorphinstimulation

- Körperliche Bewegung
- Geistige Aktivität / Musik
- Kommunikation


#### Beratung bei anhaltenden Nebenwirkungen

- Hyper-Sensibilität
- Schlafprobleme
- Magen- Darmprobleme



# Patienten

## In den Spitäler fmi AG-Interlaken

- **November 2012**
    - 7 Drogenpatienten
  - **März 2013**
    - 5 Drogenpatienten
  - **August 2013**
    - 1 Schmerz-, 7 Drogenpatienten
  - **Januar 2014**
    - 7 Drogenpatienten
  - **Mai 2014**
    - 1 Schmerz-, 9 Drogenpatienten
  - **August 2014**
    - 1 Schmerz-, 8 Drogenpatienten
  - **November 2014**
    - 7 Drogenpatienten
  - **Februar 2015**
    - 1 Schmerz-, 5 Drogenpatienten
- 59 behandelte Patienten
    - 54 Drogenpatienten
    - 5 Schmerzpatienten/1 ♂
  - 8 Frauen, 51 Männer
  - Jüngster Pat. 23 J
  - Alttester Pat. 62 J
  - Abhängigkeit: 2-30 Jahre
  - Aus allen 3 Sprachregionen der Schweiz
- 

# Bisherige Ergebnisse

Datum Entzug	Anzahl Patienten	Rückfällige Pat.	Erfolgsquote %	Cave: statistisch nicht relevant!
November 2012	7	4	43%	Kein Zufallsprinzip
März 2013	5	3	40%	Ausgewählte Patienten
August 2013	8	3	62,5%	Eigenfinanzierung z.T.
Januar 2014	7	3	57%	Schmerzklientel 7%
Mai 2014	10	2	80%	i.d.R. sozial integriert
August 2014	9	1	89%	
November 2014	7	1	85%	
Februar 2015	6			
<b>Gesamt</b>	<b>59</b>	<b>17</b>		



# Nebenwirkungen

- **Durchfall, Erbrechen**
- **Hypokaliämie**
- **Muskuläre Schwäche**
- **Erschöpfung**
- **Hypersensibilität**



# Komplikationen



- **2 Aspirationen: 7 h und 14h nach Extubation:**
  - Reintubation, Lavage, Nachbeatmung über 3 Tage/1Tag
  - Spitalbetreuung über insgesamt 7 Tage/5Tage, Entlassung ohne Residuen
- **Starke Unruhe nach Extubation:**
  - Prolongierte Überwachung und Propofolsedation auf Intensiv über Nacht
- **Extreme Schwäche nach Entzug durch Unterernährung**
  - Verlängerter Spitalaufenthalt für das Refeeding
- **Zusätzlicher Benzodiazepinentzug am Tag 3**
  - Wiederaufnahme am Tag 3, Propofolschlaf für 14h, 1 Woche stationär mit PDI

# Was ist bei ANR anders?

- **Individuelle Blockade der Opiatrezeptoren – Balance zwischen Endorphin und Opiatrezeptor**
  - Titriert nach Klinik
  - Titriert nach Anamnese
- **Aufrechterhaltung der Opiatblockade bis zum Ausschleichen über 12-18 Monate (Abstinenzschutz)**
- **«Craving» nach dem Opiat bleibt aus, bzw. ist schwach**
- **Vollbild der Entzugssymptome wird nicht erlebt**
- **Entzug ist nicht angstbesetzt**
- **Entzug ist kurz**



# Braucht es ANR wirklich?

- **CH: Suchtkonzept mit vier Säulen**
- **Stärke und Schwäche ist die breite Substitution mit Methadon, Buprenorphin/Subutex und Heroin**
- **Eintritt in Substitution sehr niederschwellig im Sinne der Schadensminderung**
- **Ein Austritt hingegen ist sehr hochschwellig, vom System nicht wirklich vorgesehen**
- **Erfolgsrate Methadonabbau schlecht, wobei kein Unterschied, ob stationär oder ambulant**





**Prognose bei Opiatabhängigkeit mit Substitution ist in der Schweiz  
in Bezug auf Genesung  
schlechter als der Spontanverlauf,  
Sterblichkeit und Beeinträchtigung sind aber geringer!**



# Die Stolpersteine

- **Keine wissenschaftlichen Daten**
- **Sehr kontroverse Diskussionen in der Fachwelt**
- **Schlechte Erfahrungen mit früheren Verfahren**
- **Keine Übernahme der Therapiekosten durch die Kassen**
- **Sponsorensuche schwierig**



# Die Studie - RCT

- **Einreichung an den Schweizerischen Nationalfonds (SNF) in 2014**
- **Einreichung an die Ethikkommission 2015 geplant**
- **Beteiligte:**
  - **Uni Bern: Prof. Dr. med. Peter Jüni**
  - **UPD: Prof. Dr. med. Gregor Hasler, Dr. med. Robert Hämmig**
  - **Inselspital: Prof. Dr. med. Frank Stüber**
  - **Spital fmi ag Interlaken: Dr. med. Thomas Ihde, Dr. med. Patricia Manndorff**
  - **Clinic des Barzilai Medical Center von Ashkelon, Israel: Dr. med. André Waismann**
- **100 Patienten werden nach dem ANR Verfahren therapiert, 50 Patienten nach der momentan besten, bestehenden herkömmlichen Methode**
- **ANR Arm am Spital fmi ag Interlaken, Kontrollarm an der UPD Bern**
- **Eingangstriage und Patientenportal am Spital fmi ag Interlaken**
- **Die Randomisierung erfolgt nach dem Zufallsprinzip**
- **Die 50 Patienten des Kontrollarmes dürfen sich bei Rückfall nach 9 Monaten kostenfrei nach Prinzip ANR behandeln lassen**

# SNF - Schweizerische Nationalfonds



SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS  
ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG

## REKOMMANDE

Prof. Dr. Robert Jüni  
Institut für Sozial- und Präventivmedizin  
Universität Bern  
Finkenhubelweg 11  
CH-3012 Bern

Bern, 22. September 2014

Verfügung  
32003B\_156802

Sehr geehrter Herr Professor Jüni

Wir müssen Ihnen leider mitteilen, dass die Abteilung III, Biologie und Medizin, des Nationalen Forschungsrats nach Abschluss des Evaluationsverfahrens entschieden hat, Ihr Gesuch „Naltrexone detoxification under general anesthesia versus conventional detoxification in opioid dependent patients: randomized trial“ nicht zu unterstützen. Dieser Entscheid ist definitiv. Er wurde vom Präsidium des Forschungsrats ratifiziert.

Im Folgenden geben wir Ihnen Informationen zum Evaluationsverfahren und den wesentlichen Gründen, die zur Ablehnung Ihres Gesuchs geführt haben.

Die Abteilung nahm am 1. April 2014 345 Gesuche für einen Gesamtbetrag von rund 167.4 Millionen Franken entgegen, womit die Nachfrage des Semesters fast doppelt so hoch war, wie der zur Verfügung stehende Budgetrahmen von 86 Millionen Franken. In dieser kompetitiven Situation konnten die besten 50% aller eingereichten Gesuche unterstützt werden. Dieser Bewilligungsrahmen umfasst alle Gesuche, die vom Forschungsrat in die drei höchsten von sechs Qualitätsstufen der Evaluation eingeordnet wurden.

Die Begutachtung von Gesuchen wird vor dem Hintergrund der wesentlichen Kriterienblöcke des SNF-Betragsreglements (Art. 17) durchgeführt. Diese sind i) Bedeutsamkeit, Originalität und Aktualität, ii) Machbarkeit und Eignung der Methoden sowie iii) Leistungsausweis und projektbezogene Kompetenzen der Gesuchstellenden. Die Begutachtung wird in 2 Schritten durchgeführt. Im ersten Schritt findet die auswärtige Begutachtung statt. Im zweiten Schritt überprüfen, ergänzen und gewichten die Mitglieder des Forschungsrats die Ausführungen der auswärtigen Gutachtern für jedes Gesuch, das ihnen als Referent/in oder Korreferent/in zugeteilt wird. Auf Antrag beider Referenten/innen ordnet der Forschungsrat jedes Gesuch einer der sechs Förderprioritäten zu. Auswärtige Gutachten spielen zwar eine wichtige Rolle im Evaluationsverfahren, ihre einzelnen Aussagen decken sich jedoch nicht immer mit der Gesamtbeurteilung des Forschungsrats, der die Einzelbeurteilungen im Kontext des Gesuchs und Forschungsgebiets, und im Vergleich zu allen anderen Gesuchen gewichtet. Ihr Gesuch wurde in die fünfte Förderpriorität eingeordnet.



SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS  
ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG

Wildmanweg 5, Postfach 8232, CH-3001 Bern

## Abteilung Biologie und Medizin

Prof. Dr. Robert Jüni

2/2

## „naltrexone detoxification under general anesthesia versus conventional detoxification in opioid dependent patients: randomized trial“

In Bezug auf den ersten Kriterienblock würdigt der Forschungsrat die sehr gut designte randomisierte kontrollierte Studie zum Opiatentzug unter generalisierter Anästhesie. Gestützt auf die externen Gutachten wird die Fragestellung als aktuell und innovativ beurteilt.

Betreffend Ihres Leistungsausweises und Ihrer projektbezogenen Kompetenzen bewertet der Forschungsrat Ihren Leistungsausweis als sehr gut, kritisierte jedoch die mangelnde Publikationsleistung auf dem engeren Fachgebiet des vorliegenden Antrags. Im Weiteren anerkennt der Forschungsrat die komplementäre Expertise der weiteren Mitglieder der Forschungsgruppe. Einzig Ihr Mitgesuchsteller Dr. Robert Hämmig erfüllt mit lediglich drei Publikationen in den letzten fünf Jahren, nicht die vom Beitragsreglement geforderten persönlichen Voraussetzungen für einen Gesuchstellenden in der Projektförderung.

Hinsichtlich des zweiten Kriterienblocks, der Beurteilung der Machbarkeit und der Eignung der Methodik, lobt der Forschungsrat ausdrücklich das sorgfältig ausgearbeitete Studienprotokoll für den RCT, andererseits teilt er jedoch die schwerwiegenden Vorbehalte der externen Gutachten bezüglich der Effektivität der Behandlung und den zu erwartenden SAEs. Für Details verweisen wir Sie auf die anonymisierten Gutachten, welche Sie auf mySNF unter der Rubrik *Dokumente* in Ihrem Gesuch einsehen können.

Sollten Sie Fragen zur Evaluation Ihres Gesuchs haben, wenden Sie sich bitte an die Unterzeichnende.

Bei einer allfälligen Wiedereinreichung eines überarbeiteten Projekts auf einen der nächsten Eingabetermine bitten wir Sie, zusammen mit dem Projekt ein in englischer Sprache verfasstes Begleitschreiben einzureichen, welches zum einen zu den Kritikpunkten des Forschungsrates und der externen Gutachter differenziert Stellung nimmt und zum anderen Punkt für Punkt (mit Seitenangabe) aufführt, welche Änderungen im neuen Forschungsplan eingearbeitet wurden. Ohne dieses Schreiben kann eine vergleichende Evaluation nicht gewährleistet werden.

Wir bedauern, Ihnen keinen besseren Bescheid geben zu können und grüssen Sie freundlich.

Dr. Simone Levionnois

Rechtsmittelbelehrung

In Bezug auf den ersten Kriterienblock würdigt der Forschungsrat die sehr gut designte randomisierte kontrollierte Studie zum Opiatentzug unter generalisierter Anästhesie. Gestützt auf die externen Gutachten wird die Fragestellung als aktuell und innovativ beurteilt.

Betreffend Ihres Leistungsausweises und Ihrer projektbezogenen Kompetenzen bewertet der Forschungsrat Ihren Leistungsausweis als sehr gut, kritisierte jedoch die mangelnde Publikationsleistung auf dem engeren Fachgebiet des vorliegenden Antrags. Im Weiteren anerkennt der Forschungsrat die komplementäre Expertise der weiteren Mitglieder der Forschungsgruppe. Einzig Ihr Mitgesuchsteller Dr. Robert Hämmig erfüllt mit lediglich drei Publikationen in den letzten fünf Jahren, nicht die vom Beitragsreglement geforderten persönlichen Voraussetzungen für einen Gesuchstellenden in der Projektförderung.


Hinsichtlich des zweiten Kriterienblocks, der Beurteilung der Machbarkeit und der Eignung der Methodik, lobt der Forschungsrat ausdrücklich das sorgfältig ausgearbeitete Studienprotokoll für den RCT, andererseits teilt er jedoch die schwerwiegenden Vorbehalte der externen Gutachten bezüglich der Effektivität der Behandlung und den zu erwartenden SAEs. Für Details verweisen wir Sie auf die anonymisierten Gutachten, welche Sie auf mySNF unter der Rubrik *Dokumente* in Ihrem Gesuch einsehen können.

gabetermine bitten wir Sie, zusammen mit dem Projekt ein in englischer Sprache verfasstes Begleitschreiben einzureichen, welches zum einen zu den Kritikpunkten des Forschungsrates und der externen Gutachter differenziert Stellung nimmt und zum anderen Punkt für Punkt (mit Seitenangabe) aufführt, welche Änderungen im neuen Forschungsplan eingearbeitet wurden. Ohne dieses Schreiben kann eine vergleichende Evaluation nicht gewährleistet werden.

Wir bedauern, Ihnen keinen besseren Bescheid geben zu können und grüssen Sie freundlich.



Dr. Simone Levionnois



**Wir müssen begrenzte Fehlschläge  
akzeptieren, aber wir dürfen niemals die  
grenzenlose Hoffnung verlieren.**

[Martin Luther King Jr. \(1929-1968\)](#)

**Danke Für die Aufmerksamkeit**