

ATELIER 4 - Induction de buprénorphine par microdosage

Dave Cyr, MDCM CCFP (AM)

Addiction Medicine Consult Team, St. Paul's Hospital, Vancouver BC

3e Symposium sur la prise en charge médicale de la dépendance au Québec

Hôtel Double Tree by Hilton, Montréal QC, 13 mars 2020

Divulgation

Je n'ai aucun conflit d'intérêts réel ou potentiel en lien ou non avec le contenu de cette présentation.

Plan

- Résumé de l'approche au microdosage
- Publications
- Exemples de cas cliniques
 - Induction à l'externe
 - Induction à l'interne
 - Rotation de méthadone
- Autres considérations
- Questions

Résumé de l'approche

- buprénorphine est le TAO de 1ère ligne
- risque de sevrage précipité
- débiter avec une dose de buprénorphine insuffisante pour causer un sevrage précipité et augmenter graduellement (taillé au patient et leur tolérance)
- maintenir ou débiter un opioïde agoniste pur pour tamponner les symptômes de sevrage et compenser pour l'effet partiel de la buprénorphine
- cesser l'agoniste pur à une dose de buprénorphine thérapeutique (>12-16mg/jr) et déterminer la dose de maintien

Publications

Subst Abuse Rehabil. 2016 Jul 20;7:99-105. doi: 10.2147/SAR.S109919. eCollection 2016.

Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method.

Hämmig R¹, Kemter A², Strasser J², von Bardeleben U¹, Gugger B¹, Walter M², Dürsteler KM², Vogel M².

⊖ Author information

- 1 Division of Addiction, University Psychiatric Services Bern, Bern, Switzerland.
- 2 Division of Substance Use and Addictive Disorders, University of Basel Psychiatric Hospital, Basel, Switzerland.

- série de cas
- 2 patients, Suisse, 2010-2015
- publié en juillet 2016 (*Subst Abuse Rehabil*)

Cas #1

- 30F héroïne de rue, 3gpj insufflé
- rémission sous buprénorphine
- diminution de la dose et arrêt (tapering)
- rechute après abstinence complète de plusieurs mois
- échec d'induction conventionnelle
 - abstinence >8hres
 - buprénorphine 0.4mg x4 doses
 - aucune amélioration après 8mg x2
 - stabilisation et congé, mais rechute 2 semaines plus tard

Cas #1

Table 1 Buprenorphine dosing and use of street heroin in case 1

Day	Buprenorphine (sl)	Street heroin (sniffed)
1	0.2 mg	2.5 g
2	0.2 mg	2 g
3	0.8+2 mg	0.5 g
4	2+2.5 mg	1.5 g
5	2.5+2.5 mg	0.5 g
6	2.5+4 mg	0
7	4+4 mg	0
8	4+4 mg	0
9	8+4 mg	0

Abbreviation: sl, sublingual.

Cas #1

- stabilisation à 12mg/j de bupr
- plusieurs arrêts et rechutes par la suite
 - réinitiation avec induction par microdosage à chaque fois
- épisode de dépression, Tx escitalopram 20mg + psychothérapie
 - stabilisation et abstinence de l'héroïne pour 2½ ans
- diminution de bupr à 2mg/j + microdoses naltrexone
 - naltrexone 25mg/j pour plusieurs mois
 - arrêt et abstinence continue pour > 3 ans

Cas #2

- 49M thérapie d'injection assistée d'héroïne (TAH)
- plusieurs essais infructueux de méthadone
- stabilisation et abstinence sous TAH x 6 ans
 - réduction de consommation de cocaïne, emploi
 - diacétylmorphine 200mg IV BID + méthadone 40mg
- cherchait Tx moins rigide/structuré
 - DAM changé à 400mg PO BID x 2 mois
- induction par microdosage lente

Cas #2

Table 2 Opioid doses, withdrawal symptoms, cravings, and mental state in case 2

Day	BUP (mg)	DAM (mg)	MET (mg)	Full agonist MEQDD (mg) ^a	SOWS score	Withdrawal symptoms (SOWS)	Craving ^b	Stress ^c	Overall ^c	Relaxed ^c	Tense ^c	Remarks
1	0.2	800	600	160	0		0					
2	0.4+0.4	800	40	140	1	Mild feelings of coldness	0					
3	0.8+0.4	800	40	140	0		0	5	84	74	15	
4	1.2+0.4	800	40	140	0		0					
5	2	800	40	140	0		0					
6	2.4	400	80	130	0		0	15	64	57	44	
7	2.8	800	40	140	0		0					
8	3	800	40	140	3	Mild feelings of coldness, mild runny eyes, mild yawning	0					
9	3.4	800	40	140	1	Mild runny eyes	0	18	85	76	6	
10	4	800	40	140	2	Mild feelings of coldness, mild yawning	0					
11	4.8	800	80	180	3	Mild feelings of coldness, moderate yawning	0					
12	6	800	60	160	0		0	5	78	76	4	
13	6	800	40	140	1	Mild runny eyes	0					
14	6	400	90	140	3	Mild feelings of coldness, mild yawning, mild runny eyes	0					Morning: last medication dispensing before vacation

Table 2 Opioid doses, withdrawal symptoms, cravings, and mental state in case 2

Day	BUP (mg)	DAM (mg)	MET (mg)	Full agonist MEQDD (mg) ^a	SOWS score	Withdrawal symptoms (SOWS)	Craving ^b	Stress ^c	Overall ^c	Relaxed ^c	Tense ^c	Remarks
15	6	0	180	180	7	Moderate feelings of coldness, mild runny eyes, mild aches and pain, moderate sleeping problems, mild yawning	2	35	80	81	24	Vacation
16	6	0	180	180	5	Mild feelings of coldness, mild runny eyes, mild aches and pain, moderate sleeping problems	2					Vacation
17	6	0	180	180	Missing		Missing					Vacation
18	6	0	180	180	Missing		Missing	20	73	79	26	Vacation
19	6	0	80	80	Missing		Missing					Afternoon: first medication dispensing after vacation
20	6	0	120	120	0		0					
21	6	400	80	130	0		0	15	80	73	26	
22	7.2	400	40	90	0		0					
23	8.8	400	80	130	0		0					
24	10.8	800	40	140	0		0	5	94	94	6	
25	13.2	400	40	90	0		0					
26	16	800	40	140	0		0					
27	20	400	60	110	0		0	7	95	92	3	
28	24	800	40	140	0		0					
29	24	0	0	0	1	Mild yawning	0					Cessation of full agonists, diarrhea in the morning

Cas #2

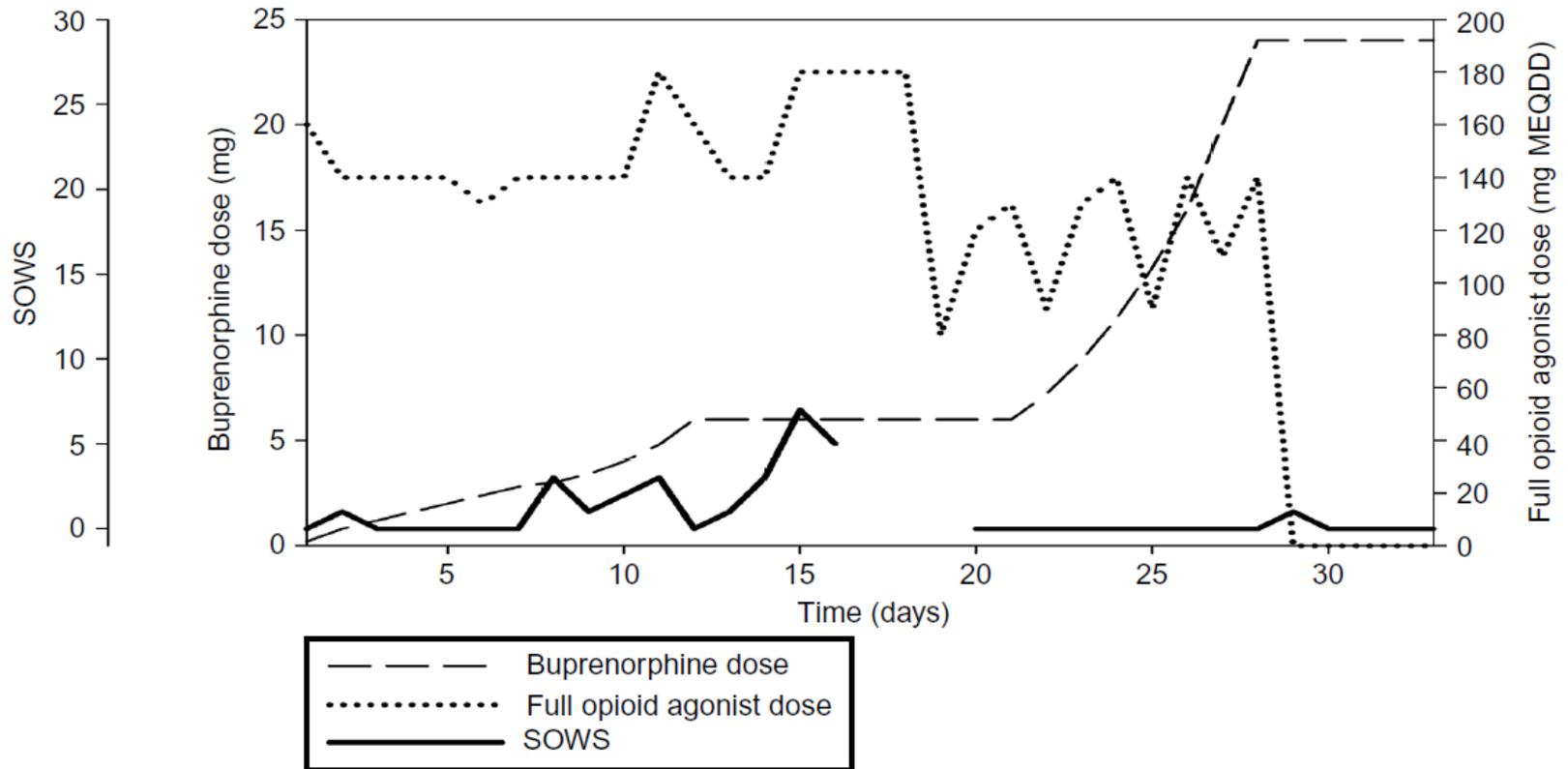


Figure 1 Daily buprenorphine dose (mg), full agonist dose (in MEQDD), and SOWS scores of case 2.

Abbreviations: MEQDD, methadone equivalent daily dose; SOWS, short opioid withdrawal scale.

Cas #2

- durée totale de l'induction 29j (avec vacances de 5j)
- dosage BID entre 0.2 et 2mg
- augmentation par 0.4mg/j au début (jusqu'à 3.4mg) et de 20-30% par la suite
- symptômes de sevrage légers à 3 et 4.8mg, légers-modérés à 6mg (SOWS maximale de 7/30), résolution de symptômes après quelques jours à 6mg
- arrêt de méthadone et DAM 1j après atteint de 24mg
- rémission continue x7mois par la suite

Publications

Rapid Micro-Induction of Buprenorphine/Naloxone for Opioid Use Disorder in an Inpatient Setting: A Case Series

Sukhpreet Klaire, MD, CCFP,¹ Rebecca Zivanovic, Bsc, MD,^{2,3} Skye Pamela Barbic, PhD, OT,^{2,4,5} Raman Sandhu, MD,³ Nickie Mathew, MD, FRCPC,^{3,6} Pouya Azar, MD, FRCPC^{2,3,7}

- induction par microdosage rapide
- série de cas
- 2 patients, Vancouver General Hospital, 2018
 - Complex Pain & Addiction Service (CPAS)
- publiée mars 2019 (*Am J Addict*)

Cas #1

- 33F adm hématome sous-dural et fracture humérale (accident de véhicule)
- connue pour TUO avec consommation IV d'héroïne
- douleur et sévrage traités avec hydromorphone IV
 - supplémentation avec héroïne de rue
- induction par microdosage rapide
 - doses données aux 4 heures
 - durée totale 5j

Cas #1

TABLE 1. Titration schedule for Case 1

	Buprenorphine/Naloxone*		Hydromorphone	
	Dosing	Total Daily Dose	Dosing	Total Daily Dose
Day 0	N/A		1-4 mg IV q4h PRN	3 mg
Day 1	0.25g SL q4h	1 mg	1-4 mg IV q4h PRN	11 mg
Day 2	0.5 mg SL q4h	2.5 mg	1-4 mg IV q4h PRN	15 mg
Day 3	1 mg SL q4h	5 mg	1-4 mg IV q4h PRN	15 mg
Day 4	2 mg SL q4h	8 mg	1-4 mg IV q4h PRN	4 mg
Day 5	16 mg SL daily	16 mg	Discontinued	

*Expressed as milligrams of buprenorphine in buprenorphine/naloxone sublingual tablet.

- maintien à 16mg de bupr
- arrêt complet de “cravings” pour héroïne et consommation

Cas #2

- 40M adm rhabdomyolyse, pneumonie d'aspiration, syndrome de compartiment de l'avant-bras droit (suite à surdose d'opioïde)
- consommation d'héroïne insufflée, aucun médicament prescrit à l'externe
- douleur et sevrage traités avec fentanyl IV, transition à l'hydromorphone PO
- induction par microdosage rapide
 - doses données aux 3 heures
 - durée totale 3j

Cas #2

TABLE 2. Titration schedule for Case 2

	Buprenorphine/Naloxone*		Hydromorphone	
	Dosing	Total Daily Dose	Dosing	Total Daily Dose
Day 0	N/A		3 mg PO q4h regular 2-4 mg PO q4h PRN	24 mg
Day 1	0.5 mg SL q3h	2.5 mg	3 mg PO q4h regular 2-4 mg PO q4h PRN	26 mg
Day 2	1 mg SL q3h	8 mg	3 mg PO q4h regular 2-4 mg PO q4h PRN	24 mg
Day 3	12 mg SL daily	12 mg	Discontinued	

*Expressed as milligrams of buprenorphine in buprenorphine/naloxone sublingual tablet.

- maintien à 12mg de bupr
- symptômes de sevrage et douleur bien contrôlés
- arrêt de “cravings” et de consommation illicite
- congé à un centre de traitement résidentiel

Affinités de liaison

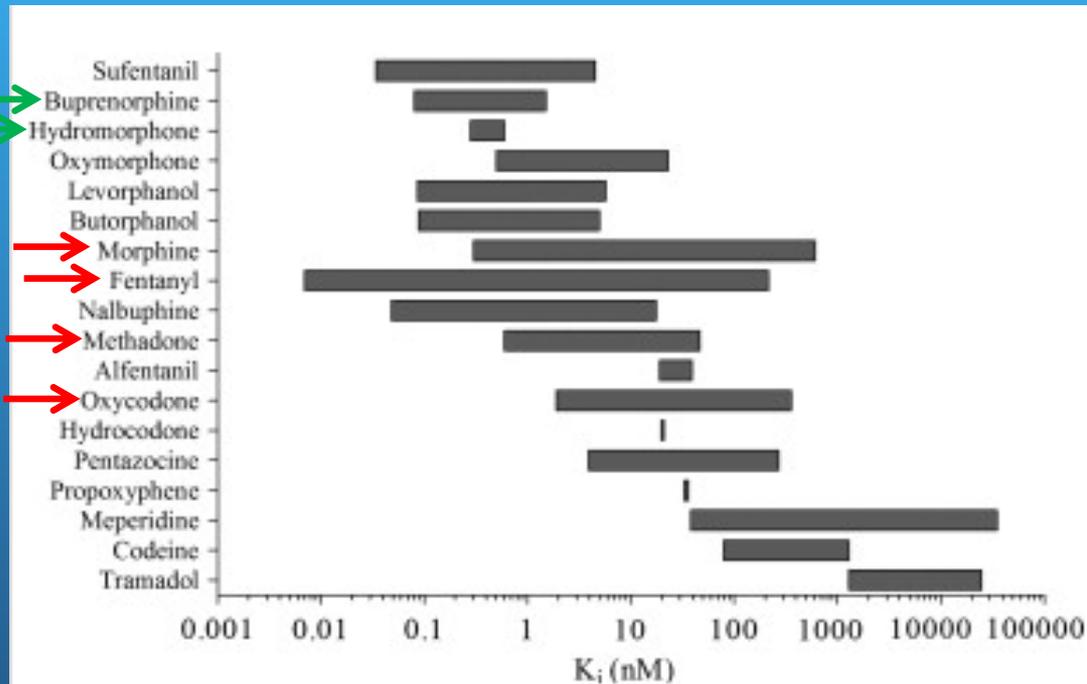


Fig. 4.

Range of literature K_i values for opioid drugs in MOR inhibition assays.

Drug	Human K_i (nM) [35]
N-methyl fentanyl*	
(1R,2R)Tramadol	12,500
(1S,2S) Tramadol	12,500
Meperidine	450
Propoxyphene	120
N-Methyl carfentanil*	
Diphenoxylate	12.4
Alfentanil	7.39
R-Methadone	3.38
S-Methadone	3.38
Fentanyl	1.35
Sufentanil	0.138
Carfentanil [^]	
Lofentanil [^]	
R30490*	
Codeine	734
(+)-Pentazocine	118
Oxycodone	25.9
Nalbuphine	2.12
Morphine	1.14
Oxymorphone	0.406
Hydromorphone	0.365
Buprenorphine	0.216

Exemples de Cas Cliniques

- à l'externe
 - 30M TUO, héroïne 1-2ppj IV, aucun TAO
 - induction par microdosage standard avec pont de morphine

Jour	bupr-nlx	morphine
1	0.5mg SL BID	200mg
2	1mg SL BID	300mg
3	2mg SL BID	400mg
4	3mg SL BID	500mg
5	4mg SL BID	600mg
6	12mg SL QD	600mg
7	16mg SL QD	600mg
8	16mg SL QD + PRNs (max 32mg)	0mg

Exemples de Cas Cliniques

- à l'interne
 - 48M TUO adm Detox, rémission sous bupr dans le passé

Jour	bupr-nlx	hydromorphone	bupr (totale)
1	0.5mg SL Q4h x4	10mg PO Q4h x4 + 5-10mg PO Q1h PRN	2mg
2	1mg SL Q4h x4	“	4mg
3	2mg SL Q4h x4	“	8mg
4	3mg SL Q4h x4	“	12mg
5	16mg SL QD + 2mg SL Q1h PRN	0mg	16-32mg

Exemples de Cas Cliniques

- rotation de méthadone
 - 28F MMT 135mg, héroïne 1/2gpj fumé

Jour	bupr-nlx	méthadone	bupr (totale)
1	0.5mg SL BID	135mg	1mg
2	1mg SL BID	135mg	2mg
3	2mg SL BID	135mg	4mg
4	3mg SL BID	135mg	6mg
5	4mg SL BID	135mg	8mg
6	6mg SL BID	135mg	12mg
7	8mg SL BID	135mg	16mg
8	24mg SL QD + PRNs (max 32mg)	0mg	24-32mg

Autres considérations

- admission pour induction/stabilization
- dosage QD vs. BID
- augmentation Q2j vs. Q1j
- utilisation de buprénorphine transdermale pour débiter l'induction
- stabilisation sous agoniste pur avant de commencer
 - titration rapide de méthadone/morphine
- diminution de l'agoniste pur avant de commencer

Merci!

dave.cyr@hotmail.com

(604) 339-3900