

Die klinischen Erfahrungen mit der Verschreibung von Heroin in der Schweiz haben neue und alte, praktische und theoretische Fragen aufgeworfen. Die pharmakologischen Grundlagen für die diversifizierte Verschreibung von Methadon, Morphin und Heroin an halb- und volltolerante opioidabhängige Patienten sind ungenügend erforscht.

Den Patienten in der Poliklinik ZokL2 (ARUD) wurde erlaubt, ihre täglichen Opioiddosen selbst frei zu wählen. Das computerisierte Drogenverschreibungssystem CDDD wurde von Marco Peng und André Seidenberg im Auftrag des schweizerischen Bundesamtes für Gesundheit entwickelt. Es errechnet für jeden Patienten die aktuell jeweils sichere Opioiddosis. Auch bei freier Wahl steigern die heroinabhängigen Patienten ihre Tagesdosen von Heroin, Methadon oder anderen Opioiden nicht unendlich; nach etwa sechs Wochen wurde durchschnittlich das Maximum erreicht. Für den Wechsel von einem Opioid zu einem andern sind Äquivalenzangaben notwendig. Die von uns angenommenen Dosisäquivalente bestätigten sich durch die Dosierungsdaten von Patienten mit frei gewählten Dosierungen beim Wechsel von einem Opioid zu einem andern. Probleme der Äquivalenzdosen für Heroin, Methadon und andere Opioide werden diskutiert.

Die klinischen Erfahrungen mit der Verschreibung von Heroin sind beschränkt. In England wurde Heroin über mehrere Jahrzehnte nur selten eingesetzt und kaum wissenschaftlich monitorisiert. In der Schweiz wurden im Auftrag des eidgenössischen Bundesamtes für Gesundheit unter dem Namen Prove (Uchtenhagen 1993) Versuche mit der diversifizierten Verschreibung von Opioiden unter Einschluss von Heroin, Morphin und Methadon durchgeführt. Die Versuche lassen viele, vor allem praktisch relevante Fragen offen. ‚Flash‘-Erlebnis, das Maximum der opioiden Wirkungen, Äquivalenzdosen bei halb- und volltoleranten, opioidabhängigen Patienten sind wissenschaftlich wenig untersuchte Phänomene.

Anhaltende Behandlung und Betreuung ist das beste Mittel gegen körperliche und psychosoziale Destabilisierung. Die Dauer und nicht die Art der Behandlung spielt eine entscheidende Rolle. Mit opioidgestützten Behandlungen sind wir aber am besten in der Lage, die grösstmögliche Zahl von Abhängigen in anhaltende Behandlung und Betreuung aufzunehmen (Uchtenhagen 1983, Dole 1988, Joseph 1994). Verschiedene Faktoren sollen die Behandlungsergebnisse beeinflussen (Rounsaville 1986, McLellan 1991). Eintrittsbedingungen (Schwelligkeit), Strukturiertheit der individuellen Behandlung, Autonomie des Patienten in der Behandlung und bei der Wahl der Dosis sind wesentliche Kriterien für das Erreichen der Behandlungsziele (Brown 1982, Ball 1991, Joe 1991, D’Aunno 1992, Condelli 1993, Ward, Mattick et.al.1998).

Hoch strukturierte Behandlungen sind wirksamer als Methadonverschreibungen ohne Begleittherapie (Mc Lellan 1993); dies gilt möglicherweise nur für besonders gut motivierte Patienten. Es ist sicher nicht die Hauptaufgabe des Drogenhilfenetzes vor allem die am besten motivierten Patienten zu behandeln. Wie kann mit den beschränkten Mitteln die grösste Zahl an Süchtigen in Behandlung und Betreuung gebracht und anhaltend gehalten werden? Eine breite Palette an Angeboten ist notwendig um die grösstmögliche Zahl zu erreichen. Wir müssen möglichst attraktiv sein für unsere Patienten und gleichzeitig das Maximum an Sicherheit garantieren durch geeignete Strukturen, Einrichtungen, Geräte und Drogenzubereitungen für die Verschreibung.

Aufgrund dieser Überlegungen werden einige Tausend opioidabhängige Patienten in mehreren Polikliniken in verschiedenen Schweizer Städten erfolgreich behandelt (Seidenberg 1992, Christen 1994, Christen 1996). Die Eintrittsschwelle ist tief und die Konsultationen beschränken sich auf ein Minimum; wenn vom Patienten gewünscht ist intensivere individuelle psychosoziale Betreuung möglich. Die sichere Opioiddosis wird jederzeit neu durch das computerisierte Drogenverschreibungs- und Drogenabgabesystem CDDD errechnet.

Für viele Patienten sind Flash-Erlebnisse und Injektionen unverzichtbar. Um solche Patienten in Behandlung aufnehmen und halten zu können, wurde die diversifizierte Verschreibung von Opioiden unter Einschluss von Heroin vorgeschlagen (Seidenberg 1986, Bossy et al. 1991). Für Patienten, welche mit Methadon und anderen Methoden scheitern, ist die Heroinverschreibung oft notwendig und erfolgreich (Uchtenhagen 1995, 1996).

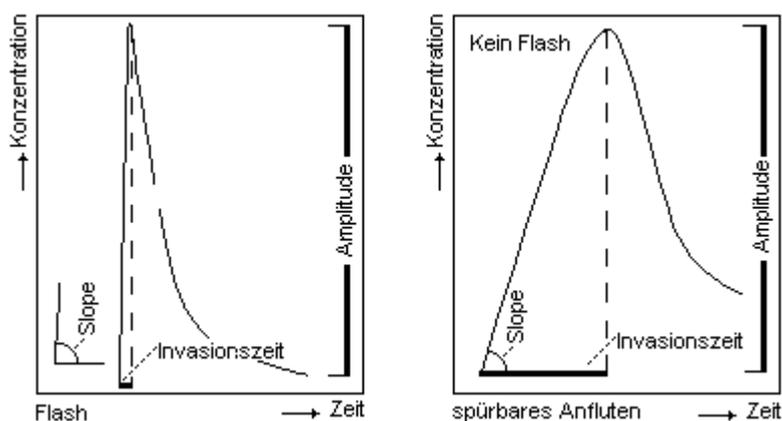


Fig.1: Flash und spürbares Anfluten

Flash-Erlebnisse sind vom Ausmass und Zeitpunkt der vorangegangenen Opioidkonsumationen abhängig. Wie empfindlich ist der Konsument? wie viele Opioidrezeptoren sind noch/schon besetzt? Toleranz und Kinetik der verwendeten Opioiden sind für das subjektive Erlebnis entscheidend (Seidenberg, Honegger 1998).

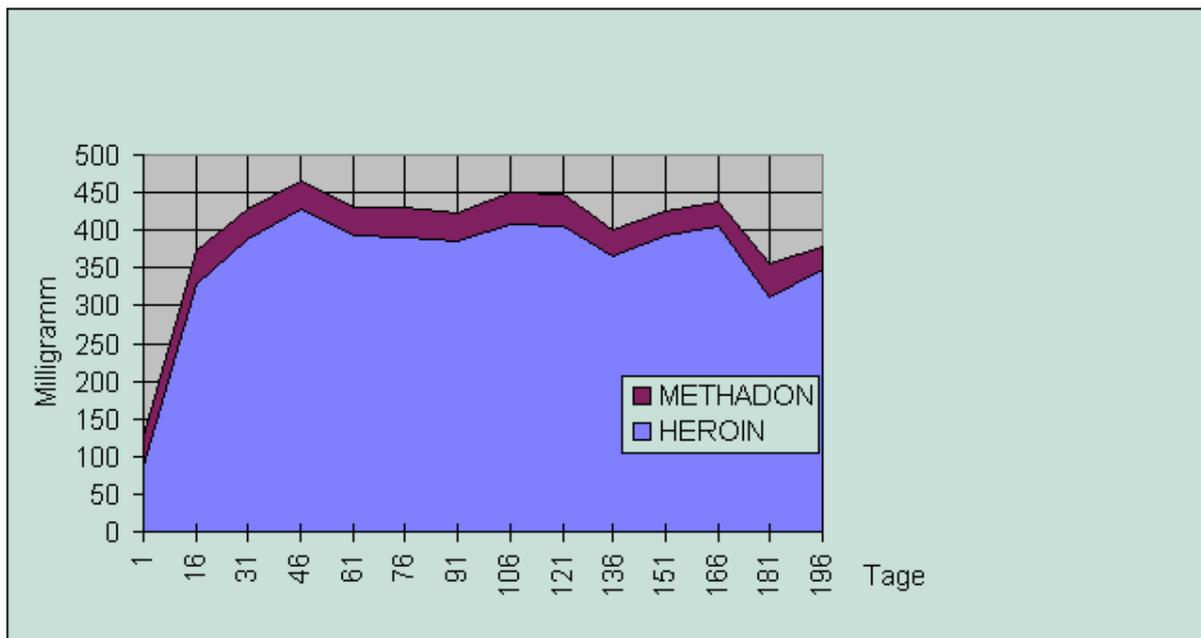


Fig.2: Verlauf der Tagesdosen von Heroin und Methadon bei freier Dosiswahl im ZokL2 in den ersten 200 Tagen nach Behandlungsbeginn

Die Patienten der Schweizer Prove-Versuche haben ihre Heroindosis nicht endlos gesteigert. In der Zürcher Poliklinik ZokL2 war nach sechs Wochen das Maximum bei durchschnittlich 429 mg/Tag erreicht. Im weiteren Verlauf reduzierte sich die durchschnittliche Tagesdosis innert eines halben Jahres um 82 mg/Tag. Das Maximum der entzugsverhindernden Wirkung wird möglicherweise erst bei 600 mg erreicht; der Flash-Effekt lässt sich aber schon ab Tagesdosen von etwa 300 mg Heroin kaum mehr weiter steigern. Tagesgesamtdosen von mehr als 800 mg Heroin werden bei freier Dosiswahl durch den Patienten wenig beobachtet.

Die in Fig. 2 dargestellten Reduktionen der Tagesdosen dürfen nicht als Therapieerfolg gewertet werden. Geringere Tagesgesamtdosen von injiziertem Heroin bewirken eher deutlichere Flash-Erlebnisse.

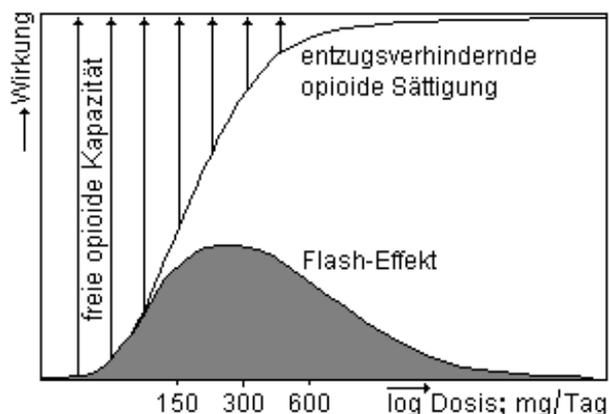
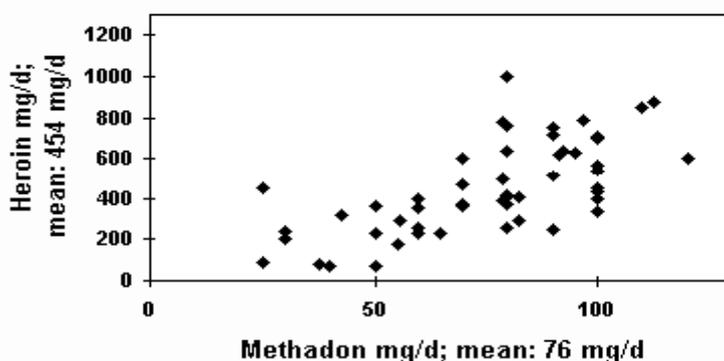


Fig.3: Verlauf von Tagesdosis / Wirkung bezüglich der entzugsverhindernden opioiden Sättigung und des Flasheffekts von intravenös gespritztem Heroin. Nach jeder Heroininjektion nimmt die Zahl der unbesetzten Opioidrezeptoren ab und der Flasheffekt von zusätzlichen Heroininjektionen nimmt bei steigender gesamter Tagesdosis ab.

Wie in Fig.3 dargestellt, scheint das Flash-Erlebnis mit steigender Tagesgesamtdosis Heroin wieder abzuflachen. Die Patienten erleben die Wirkungen von Heroininjektionen in den Heroinversuchen oft weniger eindrücklich als in illegalen Verhältnissen, wo durch unregelmässige Zufuhr immer wieder extreme Effekte erzielt werden. Nach langer Suche, zunehmenden Entzugsbeschwerden und schwindender Toleranz genügen die relativ geringen Heroinmengen im illegalen Stoff für starke Flash-Erlebnisse.

Äquivalenzdosen wurden bisher nur für opioidintolerante Patienten meist in bezug auf Schmerzwirkungen angegeben (Houde 1960, Berkowits 1975, Inturrisi 1984, Inturrisi 1987, Freye 1995). Aus pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Überlegungen heraus können die verschiedenen Opioide und Opioideffekte gar nicht durch einfache Angaben von Äquivalenzdosen umgerechnet werden. Halbwertszeiten, Toleranzentwicklungen, intrinsische Aktivitätsunterschiede und möglicherweise nichtlinear unterschiedliche Dosis-Effektbeziehungen bezüglich Euphorie und Analgesie komplizieren die klinische Realität.

Die Analyse von frei durch den Patienten gewählten Dosierungen beim Wechsel von einem Opioid zu einem anderen kann Hinweise auf Äquivalenzdosen bei toleranten und semitoleranten Patienten liefern. Für das Wochenende, für Ferien oder aus anderen Gründen mussten Patienten in der Heroin-Versuchs-Poliklinik ZokL2 von Heroin auf Methadon und umgekehrt umgestellt werden. Die korrespondierenden Werte für den Wechsel von Methadon zu Heroin sind als Beispiel in Fig.4 dargestellt.



**Fig 4: Substanzwechsel von Methadon zu Heroin: Tagesdosen vor und nach dem Wechsel
n = 54 Patienten mit total 158 registrierten Substanzwechseln
r = 0,67; p < 0,001
resultierender Umrechnungs-Äquivalenz-Faktor für die Tagesdosen Methadon / Heroin = 4.85**

Auch Substanzwechsel von und zu anderen Opioiden (Morphin, Heroinzigaretten) sind beobachtet und ausgewertet worden. Es wurden nur die Wechsel von einer einzelnen Substanz zu einer anderen Einzelsubstanz und keine Kombinationverschreibungen von mehreren gleichzeitig konsumierten Opioiden ausgewertet.

Wechsel des einzeln konsumierten Opioides	n (Patienten)	Anzahl Wechsel	Korrelation r	Resultierende Äquivalenzfaktoren
Heroin i.v. ® Methadon p.o.	24	48	0.70	0.36
Methadon p.o. ® Heroin i.v.	54	158	0.67	4.85
Heroin i.v. ® Morphin p.o.	10	18	0.13	1.01
Morphin p.o. ® Heroin i.v.	11	44	0.31	0.76

Wechsel des konsumierten Opioides: beide Richtungen	n (Patienten)	Anzahl Wechsel	Korrelation r	Resultierende Äquivalenzfaktoren
Heroin i.v. « Methadon p.o.	21	21	0.80	0.15 / 6.60
Heroin i.v. « Heroin p.inhal.	3	4	-	3.06 / 0.33

Die vor Beginn der schweizerischen Prove-Versuche aus theoretischen Überlegungen postulierten Äquivalenzdosen für Opioide haben sich praktisch weitgehend bestätigt.

In den verschiedenen Polikliniken der schweizerischen Heroin-Versuche wurden ähnliche Äquivalenzfaktoren empirisch ermittelt. Für die Umrechnung wurden folgende Faktoren benutzt:

Äquivalenzfaktoren für Tagesdosen: Praktische Annahmen in 3 Prove-Polikliniken	KODA1 Bern	Janus Basel	ZokL2 AruD Zürich
Methadon	1	1	1
Heroin i.v.	3.6	5	3
Morphin i.v.	5.4	5	4.5
Morphin p.o.	-	6-9	9

Unterschiedliche Halbwertszeiten und damit Kumulationseffekte müssen bei der Umstellung von lang- auf kurzwirkende Opiode, also bei der Umstellung von Heroin auf Methadon beachtet werden. Bei täglich hochdosiertem Heroin oder Morphin kann Kreuztoleranz für Methadon ohne weiteres angenommen werden. Eine bei regelmässiger täglicher Einnahme fast immer genügend hohe Tagesdosis Methadon von 100mg kann bei der Umstellung wegen fehlender Kumulation des Methadons in den ersten zwei Tagen ungenügend sein.

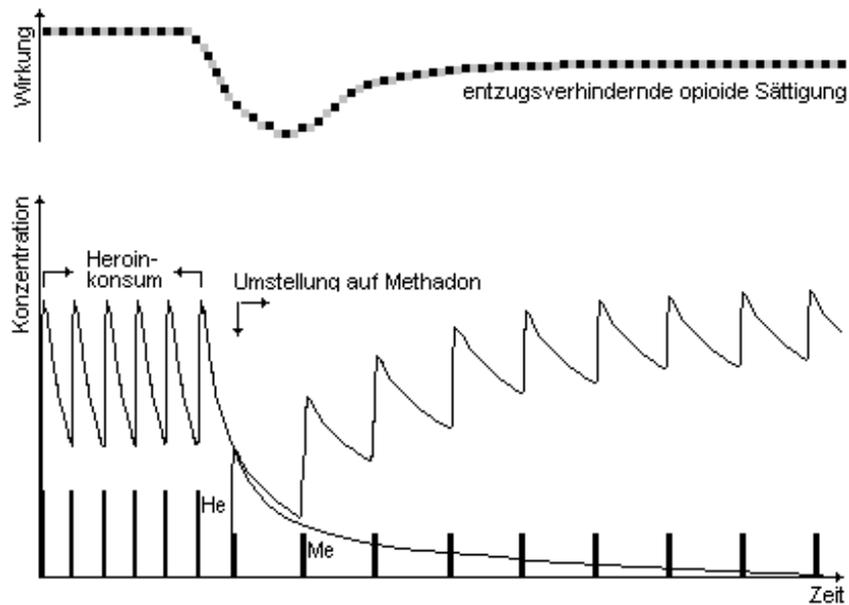


Fig.5: Verlauf der entzugsverhindernde opioide Sättigung bei Umstellung von Heroin auf Methadon. Ohne vorgängige Methadoneinnahme sackt die entzugsverhindernde opioide Sättigung an den ersten beiden Tagen nur mit Methadon unangenehm ab.

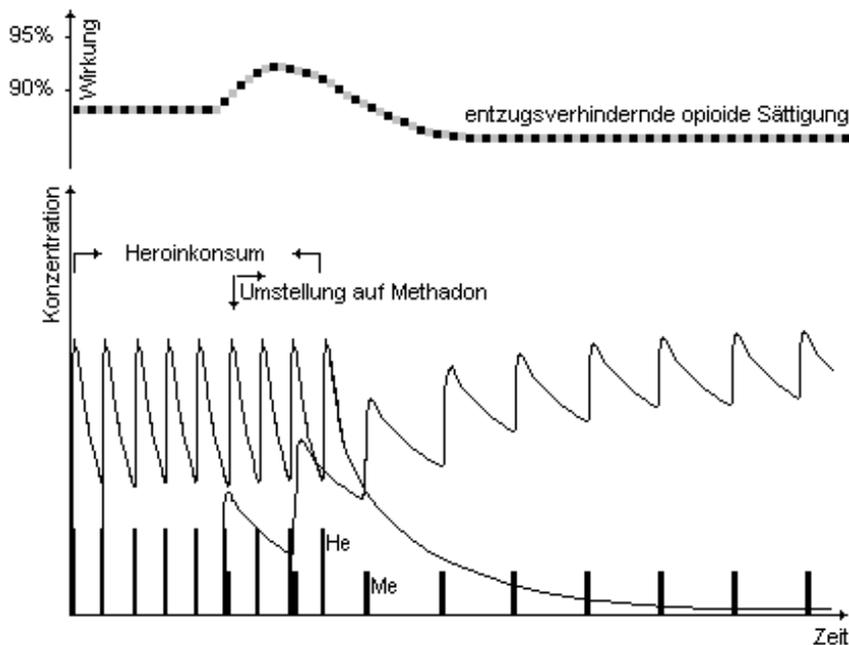


Fig.6: Verlauf der entzugsverhindernde Opioiden Sättigung bei Umstellung von Heroin auf Methadon. Besser: Vorgezogener Beginn mit Methadon ® die entzugsverhindernde opioide Sättigung sackt nicht ab.

Bei der Umstellung von Heroin auf Methadon wird am besten schon vor dem Absetzen des Heroins (bzw. Morphins) die auch später vorgesehene Methadon-Tagesration parallel zum Heroin eingenommen. Cave: Bei Neueinstellungen in Methadonbehandlungen können die Angaben der Patienten über illegal konsumiertes Heroin nicht in dieser Weise zur Dosisberechnung herangezogen werden.

Bei der Dosierung des Methadons muss zudem eine schnelle Methadonmetabolisierung beachtet werden, welche nicht so selten durch genetische Veranlagung oder durch eine Begleitmedikation (Enzyminduktion des Zytochroms durch Tuberkulostatika, Haart-Medikamente u.a.) verursacht sein kann.

Bibliography:

- Ball JC, Ross A, 1991: The effectiveness of methadone maintenance treatment: Patients, programs services and outcomes. Springer Verlag, New York
- Bossy C, Estermann T, Frey C, Hählen F, Hämmig R, Koepfler G, Schaub M, Seidenberg A, Steck T, Venzin V, 1991: Randomisierter Versuch der diversifizierten Drogenverschreibung und Drogenabgabe, Verein Schweizerischer Drogenfachleute (VSD), Polykopie Jan.1991, VSD c.o.E.Schenk, Rebenweg 16, 4143 Dornach
- Brown BS, Watters JK, Ingelhart, AS, Atkins C, 1982: Methadone maintenance dosage levels and programm extension. Am J Drug Alcohol Abuse 9:129-139
- Christen L, Christen S, Dobler-Mikkola A, Seidenberg A, 1994: Evaluation eines niedrighschwelligigen Methadonangebots, ZokL1 1992, AruD Zürich
- Christen L, Christen S, Grob P, Schätzle M, Meili D, 1996: Eintritts- und Verlaufsmerkmale von Teilnehmern und Teilnehmerinnen an einer methadongestützten Behandlung mit niedrighschwelligem Eintritt: Zürcher Methadonabgabe-Poliklinik der AruD 'ZokL1 1992-1996. Bundesamt für Gesundheit
- Condelli WS, 1993: Strategies for increasing retention in methadone programm. J Psychoactive Drugs 25: 143-147
- D'Aunno T, Vaughn TE, 1992: Variations in methadone treatment practices. JAMA 267:253-258
- Dole VP, 1988: Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. JAMA 1988:260: 3025-3029
- Dole VP, Nyswander ME, Kreek MJ, 1966: Narcotic blockade. Arch Intern Med 118:304-309
- Houde, RW, Wallenstein SL, Rogers A, 1960: The disposition of morphine in surgical patients. Clinical Pharmacol Ther1:163-174
- Hug I, Stohler R, Kocher R, Ladewig D: EEG and EMG alterations after the intravenous injection of opioids. PUK Psychiatric University Clinic, Basel. X. World Congress of Psychiatry, Madrid, Aug. 23-26th 1996
- Joe GW, Simpson DD, Hubbard RL, 1991: Treatment predictors of tenure in methadone maintenance. J subst Abuse 3: 73-84
- Joseph H, 1994: Methadone maintenance treatment and clinical issues. In Methadone treatment works: A compendium for methadone maintenance treatment. CDRWG Monograph Nr.2:Dec.1994: 22-36
- Kranich Schneiter, Cornelia; Schmid, Peter; Seidenberg, André; 1994 & 1995: DDD-F, Diversifizierte Drogenverschreibung und Drogenabgabe an drogenabhängige Frauen in Zürich, ZokL2 / ARUD
- London ED, Broussolle EPM, Links JM: Morphine-induced metabolic changes in human brain. Studies with positron emission tomography and [fluorine 18]fluorodeoxyglucose. Arch Gen Psychiatry 1990, 47:73-81
- McLellan A.T., Arndt I.O, et.al.: The Effect of Psychosocial Services in Substance Abuse Treatment, JAMA 1993, Vol 269, S.1953-1959
- McLellan TA, Arndt TO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP: The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. JAMA 1993, 269(15):1953-1959
- Parry A, 1992: Taking Heroin Maintenance seriously: the Politics of Tolerance, Lancet 8. Feb. 1992, 339(8789), 350-51

- Rounsaville BJ, Kosten T, Weissmann MM, Kleber H, 1986: Prognostic significance of psychopathology in treated opioid addicts. Arch Gen Psychiatry 43:739-745
- Seidenberg A: Enthaltbarkeit kann nicht oberstes Therapieziel sein. Soziale Medizin 1986, 12:5-7
- Seidenberg A, Bossy C, Gujer AR, 1992: Verminderung von Drogenproblemen durch ein niedrighschwelliges, wenig therapeutisch strukturiertes Methadonangebot. AruD, Zürich
- Seidenberg A, 1995: DDD-F, Diversifizierte Drogenverschreibung und Drogenabgabe an drogenabhängige Frauen in Zürich in der AruD-Poliklinik ZokL2, 3. Bericht über das 1. Halbjahr des 2. Betriebsjahres 1995, AruD, Zürich
- Seidenberg A, 1996: Diversifizierte Drogenverschreibung und Drogenabgabe an drogenabhängige Frauen in Zürich in der AruD-Poliklinik ZokL2, 4. Bericht, AruD, Zürich
- Seidenberg A, Peng M, Custer R: Prinzipien der sicheren Opioidverordnung: Theorie eines pharmakokinetisch-dynamischen Dosierungsmodells und die computerisierte diversifizierte Drogenverschreibung und Drogenabgabe CDDD. in Rihs M, Lotti H, Seidenberg A, (Hrsg.): Aertzliche Verschreibung von Betäubungsmitteln: Praktische Umsetzung und erste Ergebnisse, Prove Band 2, Bundesamt für Gesundheit, Verlag Huber Bern 1997 (still not printed)
- Seidenberg-Jenny M, Seidenberg A, 1992: Evaluationskonzept ZokL92, AruD
- Seidenberg A. Honegger U.: Methadon, Heroin und andere Opioide - Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung, Verlag Hans Huber, Bern, 1998, ISBN 3-456-82908-6
- Uchtenhagen A, 1983: Neuere Befunde zur Behandlung Drogenabhängiger in europäischen Ländern, Zürich
- Uchtenhagen A, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A, Blättler R, 1995: Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln, Zwischenbericht der Forschungsbeauftragten, Institut für Suchtforschung und Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich
- Uchtenhagen A., Gutzwiller F., Dobler-Mikola A, Hättich A, 1994: Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln, Studienprotokoll der Begleitevaluation, (Prove-Gesamtforschungsplan), BAG Juni 1994
- Uchtenhagen A., Gutzwiller F., Dobler-Mikola A, 1996: Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln, zweiter Zwischenbericht der Forschungsbeauftragten. Institut für Suchtforschung & Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich.
- Ward J, Mattick RP, Halls W, 1998: Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid Replacement Therapies (Harwood, Amsterdam 1998)
- Zhang J, Ferguson SSG, Barak LS, Bodduluri SR, Laporte SA, Law PY, Caron MG, Juni 1998: Role for G protein-coupled kinase in agonist-specific regulation of m-opioid receptor responsiveness. Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 7125-7162