

Opioiddosierung: Spezielle Aspekte der Dosis-Wirkungsrelationen und die Implementierung in einem EDV-gestützten System

Für die sichere Verordnung und Abgabe von Opioiden an Opioidabhängige sind spezifische pharmakokinetische und pharmakodynamische Überlegungen notwendig. Die klinische und pharmakologische Sicherheit hängt ab von der Halbwertszeit der verwendeten Opioiden, der aktuellen Toleranz zum Zeitpunkt des Konsums und von der Compliance des Patienten. Äquivalenzdosen, Flascheffekt und spezielle Kumulationseffekte bei der Umstellung von einem Opioid zu einem andern werden diskutiert. Die pharmakologischen Parameter zur Voraussage von Dosiswirkungsverläufen und Toleranzentwicklung für die diversifizierte Verordnung von Opioiden an Opioid-tolerante und semitolerante Patienten sind noch ungenügend gesichert. Die Grundlagen für die Normalisierung der Datenfelder gemäss den Regeln der relationalen Datenbanktheorie zur Implementierung von Opioidverordnungen in ein computergestütztes System werden dargestellt. Als technische Lösung zur Gewährleistung der Sicherheit drängt sich u.a. der Einsatz von computergestützten Systemen auf.

Kumulation und Toleranz

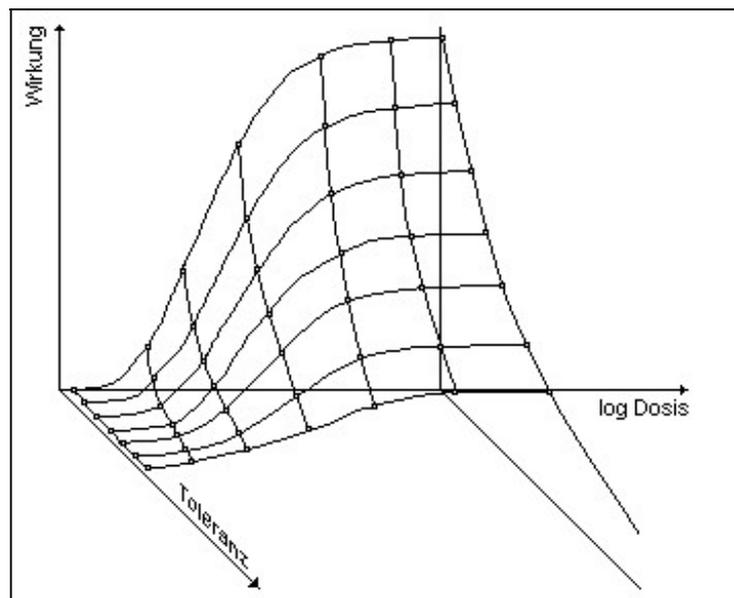
Die Wirkung von Opioiden kann theoretisch in einem dreidimensionalen System als Relation von Wirkung, Dosis und Zeit beschrieben werden (Seidenberg 1997). Die Wirkung wird durch Kumulationseffekte und die Entwicklung der Toleranz beeinflusst.

Für die **Kumulation** ist die Halbwertszeit, Dosis und der Zeitpunkt des Konsums des verordneten Opioides massgebend. Die aktuelle kumulierte Konzentration eines Opioides lässt sich auch bei unregelmässiger Einnahme von verschiedenen grossen Dosen durch Summation von Bateman-Funktionen berechnen.

Durch die wiederholte oder anhaltende Zufuhr eines Pharmakons kann die Wirkung einer bestimmten Dosis desselben Pharmakons sich verändern. Diesen Vorgang nennt man **Adaptation**. Nimmt die Wirkung einer Dosis bei der Adaptation allmählich zu, spricht man von **Sensibilisierung**. Die allmähliche Wirkungsverminderung nach wiederholter Einnahme oder anhaltender Zufuhr einer Substanz nennt man **Toleranz**.

Toleranz entwickelt sich bei den Opioiden rezeptor- und substanzspezifisch (Koob 1992). Toleranz vom pharmakodynamischen Typ (Morphintyp) bedeutet eine rezeptorspezifische Aktivitätsminderung. In der semilogarithmischen Darstellung flacht die s-förmige Dosis-Wirkungs-Kurve ab und das Wirkungsmaximum (Efficacy) ist erniedrigt.

Opioiden lösen am Opioidrezeptor neben der sofortigen Wirkung auf die Erregung der postsynaptischen Nervenzelle länger dauernde Anpassungsvorgänge (Adaptation) aus, welche dazu führen, dass spätere Dosen eines

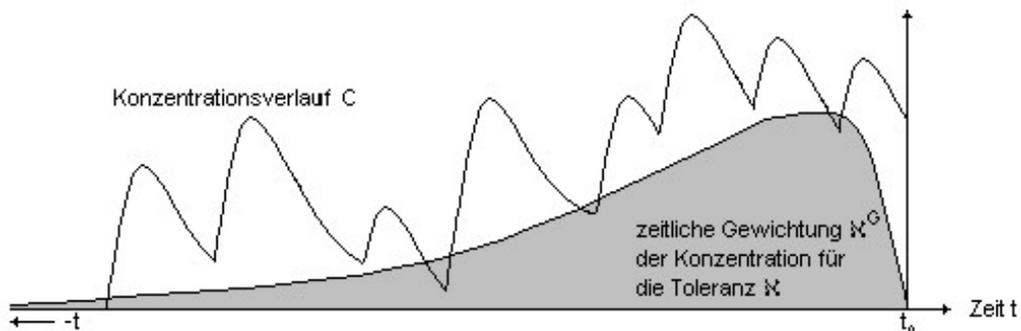


Opioides weniger starke Wirkungen auf die Erregung derselben Zelle ausüben. Die Opioidtoleranz ist aus vielfältigen Adaptationsvorgängen in verschiedenen neuronalen und neurochemischen Systemen zusammengesetzt (Nestler 1996, Smart 1996, Kuhar 1996, Nutt 1996). U.a.

wir die **Expression** verschiedener Proteine und Peptide verändert und die Anzahl Rezeptoren wird vorwiegend vermindert (**down-regulation**). Die β -Endorphin-Konzentrationen im Gehirn werden durch Verabreichung von Opioidagonisten oder Antagonisten (kompensatorisch) verändert (Kosten 1992).

Toleranzausbildung und Toleranzverlust können durch Exponentialausdrücke beschrieben werden. Die Toleranz \mathfrak{N} ist proportional zur Differenz der beiden Exponentialausdrücke für Toleranzausbildung und Toleranzverlust und es ergibt sich somit ebenfalls eine Bateman-Funktion.

Für die Ausbildung und das Verschwinden von Toleranz muss der Zeitverlauf der bioverfügbaren Menge Pharmakon mit dem zeitlichen Abstand gewichtet werden. Bei der zeitlichen Gewichtung der Konzentration \mathfrak{N}^G für die Toleranzentwicklung \mathfrak{N} ergibt sich eine nach links gerichtete Bateman-Funktion.

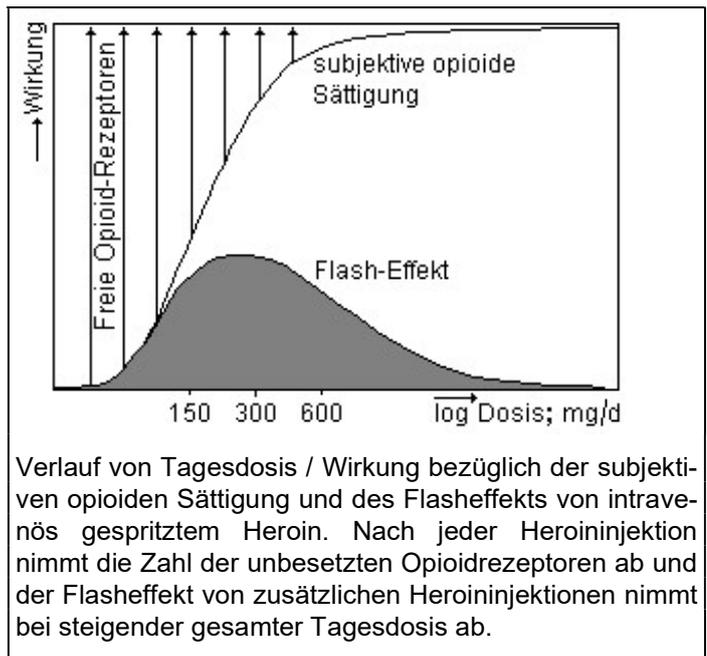


G ist die zum Zeitpunkt t_0 bezüglich Toleranz wirksame Gesamtgewichtung des Pharmakons. t_1 ist der Zeitpunkt der ersten noch als relevant angesehenen Dosisaufnahme. t_0 ist der jetzige / interessierende Zeitpunkt.

Die Opioidwirkung in Relation zu Dosis und Zeit ist theoretisch beschreibbar. Klinisch-pharmakologische Grundlagen für die einfache Anwendung von Formeln bei der Verordnung von Opioiden sind mangelhaft. Daten über Toleranzausbildung, Toleranzverluste und über die individuelle Streuung der Halbwertszeiten müssen erst erarbeitet werden.

Spezielle Aspekte der Dosis-Wirkungsbeziehung bei Opioiden

Das Maximum der subjektiv wahrnehmbaren Methadon-Wirkungen und die therapeutisch notwendigen Blutspiegel von 150 bis 600 ng/ml werden bei opioidtoleranten Personen durch Tagesdosen von 80 bis 120 mg erreicht (Dole 1988, Joseph 1994). Weitere Dosissteigerungen haben kaum noch zusätzliche Effekte. Adäquate Dosierungen von Methadon müssen zur vollständigen Unterdrückung des Opioidhungers 80 mg erreichen oder übersteigen (Ball 1991, D'Annunzio 1992). Bei der Verordnung von schluckbarem Methadon allein wird angestrebt, Flash-Effekte von allenfalls zusätzlich konsumiertem Heroin zu unterdrücken.



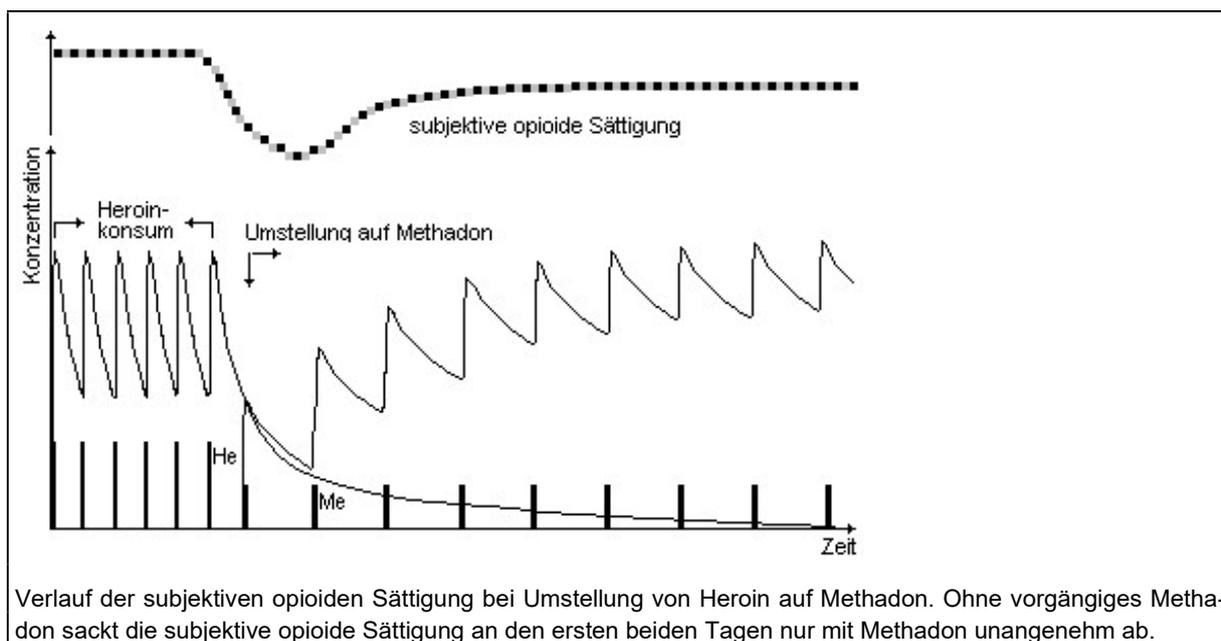
Verlauf von Tagesdosis / Wirkung bezüglich der subjektiven opioiden Sättigung und des Flasheffekts von intravenös gespritztem Heroin. Nach jeder Heroinjektion nimmt die Zahl der unbesetzten Opioidrezeptoren ab und der Flasheffekt von zusätzlichen Heroinjektionen nimmt bei steigender gesamter Tagesdosis ab.

Obwohl immer wieder behauptet (Dole 1966, Dole 1988, Joseph 1994), wird auch beim Konsum von Heroin die tägliche Dosis nicht unendlich gesteigert. Die Patienten erhöhen ihre Heroinosis kaum über 600 mg/d (Parry

1991). Bei freier Dosiswahl, erreichen die Patienten im ZokL2 nach 6 Wochen die durchschnittliche maximale Tagesdosis von 429 mg/d und reduzieren diese im weiteren Verlauf um durchschnittlich 82 mg/d (Seidenberg 1995). In der Poliklinik KODA1 in Bern wurden ähnliche Dosisverläufe beobachtet (Hämmig 1996).

Bei der Verordnung von Heroin wird ab etwa 300 mg/d fast vollständige Adaptation und subjektive opioide Sättigung erreicht; weitere Steigerungen der Tagesdosis erzeugen kaum noch zusätzliche Wirkungen. Aber erst ab etwa 600 mg/d reduziert sich der Flash-Effekt von injiziertem Heroin. Das Wirkungsmaximum von gespritztem Heroin und anderen kurz und rasch wirkenden Opioidzubereitungen kann deshalb nicht auf einfache Weise angegeben werden.

Beim Wechsel von flash-auslösenden, kurz und rasch wirkenden Opioidzubereitungen (wie spritzbarem Heroin) zu lang und langsam wirkendem, geschlucktem Methadon kann nur die subjektive opioide Sättigung, nicht aber der Flasheffekt ersetzt werden.

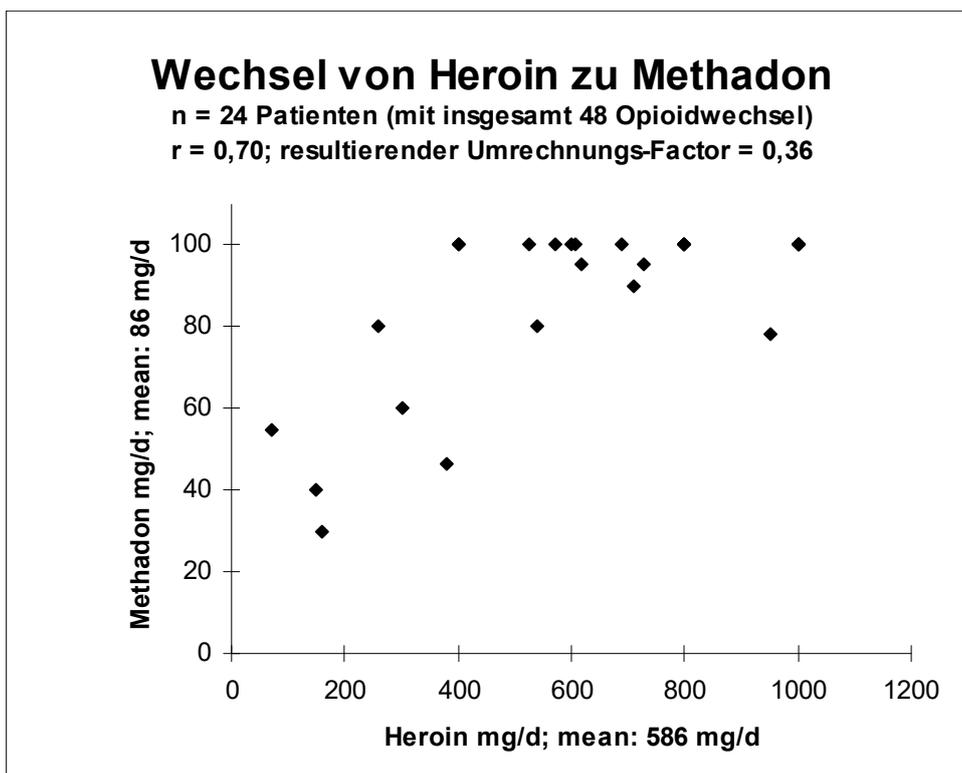


Äquivalenzdosen sind Dosen mit gleicher Wirkung. Sie lassen sich nur für genau definierbare, identische Wirkungen angeben. Über Opiode sind nur Äquivalenzangaben für die analgetische Wirkung von Erstdosen bei opioidintoleranten Patienten bekannt (Houde 1960, Berkowits 1975, Inturrisi 1984, Inturrisi 1987, Freye 1995). Die präzise Vergleichbarkeit ist aus vielen Gründen nicht gegeben (Seidenberg 1997). Freye (1991) hat darauf hingewiesen, dass opioidinduzierte Atemdepression und Analgesie durch verschiedene Opioidrezeptor-Subtypen vermittelt werden könnten.

Für die diversifizierte Verordnung von Opioiden an opioidabhängige Patienten sind Äquivalenzangaben vor allem bezüglich Euphorie- und Atemdepressionswirkung relevant. Äquivalenzdosen für die Wirkung von verschiedenen Opioiden bei opioid-toleranten und semitoleranten Patienten sind von den verschiedenen Projekten der PROVE-Versuche aufgrund der praktischen Erfahrungen angegeben und benutzt worden:

Umrechnungs-Faktoren für Opioid-Tagesgesamt Dosen: Praktische Annahmen dreier PROVE-Projekte	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
Morphinsalz	-	6-9	9

In der Poliklinik ZokL2 haben die Patienten freie Dosiswahl innerhalb von Grenzen, welche bei jedem Opioidbezug durch ein computergestütztes System jedesmal neu errechnet wird. Die Heroindosis wird nicht unendlich gesteigert; nach 6 Wochen wird eine Maximaldosis erreicht. Die von den Patienten in der Poliklinik ZokL2 von 1994 bis 1996 bei freier Dosiswahl gewählten Dosen beim Wechsel von einem Opioid auf ein anderes wurden statistisch ausgewertet. Die Patienten wechselten beispielsweise für Wochenenden, Ferien und aus anderen Gründen von Heroin auf Methadon und in umgekehrter Richtung. Ausgewertet wurden nur Wechsel von einem einzelnen Opioid zu einem andern; kombinierte Bezüge verschiedener Opioide und Opioidzubereitungen wurden nicht berücksichtigt.



Opioidwechsel	n (Patienten)	Anzahl Wechsel	Korrelation r	resultierender Umrechnungsfaktor
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

Opioidwechsel welche in beide Richtungen erfolgten	n (Patienten)	Anzahl Wechsel	Korrelation	resultierender Umrechnungsfaktor
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

Unsere theoretischen Überlegungen und praktischen Annahmen für Äquivalenzdosen haben sich im Wesentlichen bestätigt.

Praktische Annahmen für Dosierungs-Richtlinien

Praktisch müssen für die pharmakokinetisch und pharmakodynamisch sichere Verordnung von Opioiden Annahmen getroffen werden. Für die PROVE-Versuche des Bundesamtes für Gesundheit wurden behelfsmässige, praktische Äquivalenzdosis-Richtwerte, Grenzparameter und Muster für Opioid-Verordnungen formuliert (Seidenberg 1996) und im EDV-gestützten System CDDD implementiert.

PROVE-Grenzparameter: Zweckmässige Regelgrössen zur Formulierung von Dosierungs-Richtlinien

Opioid	Ein-nah-me-form	Sichere Erst-dosis	Maximale Steigerung der Einzel-Dosis	Maximal-wirkung erreicht	Wartezeit bis zum nächsten Opioid-konsum	Halb-werts-zeit in Stunden	Max. Anzahl tägl. Bezüge	MTQ-Faktor
Heroin	i.v.	15 mg; Zweit-dosis und weitere Erst-Tages-Dosen evtl. bis 30 mg	Bei >2 Inj./Tag: 50% der gesamten Vortages-Dosis oder bei 2 Inj./Tag: 150% der letzten Dosis	600 mg/d	½ h	5-8	≤ 9	3
	per inhal.	100 mg	Für 100 mg - DAM-Zigaretten sind keine Beschränkungen nötig	--	--	5-8	≤ 21	36
Methadon	p.o.	30 mg (evtl. Supplement von 20 mg am 1.Tag)	10 mg/d	100 mg/d	3 h	24-36	≤ 1	1
	i.v.	15 mg; Zweit-dosis als Supplement evtl. bis 30 mg	10 mg/d	100 mg/d	½ h	24-36	≤ 2	1
Morphin	i.v.	15 mg; Zweit-dosis und weitere Erst-Tages-Dosen evtl. bis 30 mg	Bei >2 Inj./Tag: 50% der gesamten Vortages-Dosis oder bei 2 Inj./Tag: 150% der letzten Dosis	450 mg/d	½ h	5-8	≤ 9	4.5
Morphinsalz	p.o. ret.	30 mg 3*30 mg am ersten Tag	Bei >2 Dosen /Tag: 50% der gesamten Vortages-Dosis oder bei 2 Dosen /Tag: 100% Vortages-Dosis	600 mg/d	3 h	5-8	3	6

Die **Bioverfügbarkeit** der verwendeten galenischen Zubereitungen ist bekannt¹. Ebenso finden sich in der toxikologischen Literatur Angaben über minimale tödliche Dosen von Opioiden, so dass sichere Grenzen für **Erstdosen** angegeben werden können. Für die **Dosissteigerungen** mussten Annahmen getroffen werden, welche sich einerseits auf die Erfahrungen in der Verordnung und Abgabe von Methadon und andererseits auf theoretische Annahmen über Halbwertszeit, Toleranzausbildung und Toleranzverluste stützten. Die **Resorption**(skonstanten) von Opioiden sind bekannt. Die nächste Opioiddosis darf erst abgegeben

¹ Im Verlauf der PROVE-Versuche hat sich gezeigt, dass frühere Angaben teilweise revidiert werden mussten. Der inhalierbare Rauch von Heroin-imprägnierten DAM-Zigaretten enthält nur 2.2% Heroin, 5.5% 6MAM und 3.2% Morphin (Stalder 1996). Aus DAM-Zigaretten werden nur etwa 10% Heroin bioverfügbar.

werden, wenn die Wirkung der vorangegangenen Opioidkonsumation voll sichtbar ist.² Für praktische Äquivalenzdosisangaben wurde Methadon als Referenzwert definiert, da Methadon und seine praktische Anwendung für die meisten Ärzte am besten bekannt sein dürfte. Die verwendeten Faktoren (MTQ-Faktor) für die wirkungsäquivalente Umrechnung wurden aufgrund der genannten Literaturangaben eingesetzt und laufend aufgrund der Erfahrungen modifiziert. Durch die verschiedenen Halbwertszeiten der verwendeten Opioide ergeben sich unterschiedliche Dosisintervalle oder Einnahmemuster; die Äquivalenzdosisangaben beziehen sich deshalb auf normierte Dosisintervalle (Methadon einmal täglich, Heroin dreimal täglich) und wurden als Tagesäquivalente (MTQ, Methadontagesäquivalent) formuliert. Die **Anzahl** der täglichen Konsumationen, **Ort des Konsums** und weitere Ordnungsparameter ergaben sich aus Kontrollnotwendigkeiten und Faktoren, welche von der Compliance der Patienten abhängen.

Relationale Datenbank:

Für die Praxis drängt sich ein transparentes und modifizierbares Computersystem für die Verordnung auf. Hierzu ist es notwendig, die behelfsmässigen, praktischen Äquivalenzdosis-Richtwerte, die Grenzparameter und Muster für Opioid-Verordnungen als **Datenfelder** gemäss den Regeln der **relationalen Datenbanktheorie** (Codd 1970, Date 1977, Grill 1982, Ebert 1993) zur Normalisierung der Datenfelder darzustellen. In einem Datenfeld werden eindeutige Entitäten, wie Geburtsdatum, Identifikationsnummer, Dosis etc., eingesetzt und in Tabellen gruppiert.

Die Datenfelder müssen eindeutig formuliert sein und Redundanzen der Datenfelder und die Verknüpfung der Datenfelder in den verschiedenen Tabellen der Datenbanken müssen vermieden werden. Die Verknüpfung erfolgt über Schlüssel (Identifikationsnummern).

Für jeden Patienten werden in der Verordnungstabelle die Gültigkeitsdauer von Verordnungen und die Referenzierung auf ein vorgegebenes Verordnungsmuster eingetragen. Das Verordnungsmuster He0v (Heroin i.v., Stufe 0) gestattet den Konsum von spritzfertigem Heroin, was in der Tabelle Submuster für Heroin i.v. bei He0v beschrieben ist. Für das Verordnungsmuster He0v sind aber in der Tabelle der Submuster auch die Bedingungen für den Konsum von heroinhaltigen Zigaretten, von Methadon p.o. und allenfalls auch von Morphin ret. Tabl. festgehalten. Dadurch wird Kombinationskonsum verschiedener Opioide sicher verordenbar.

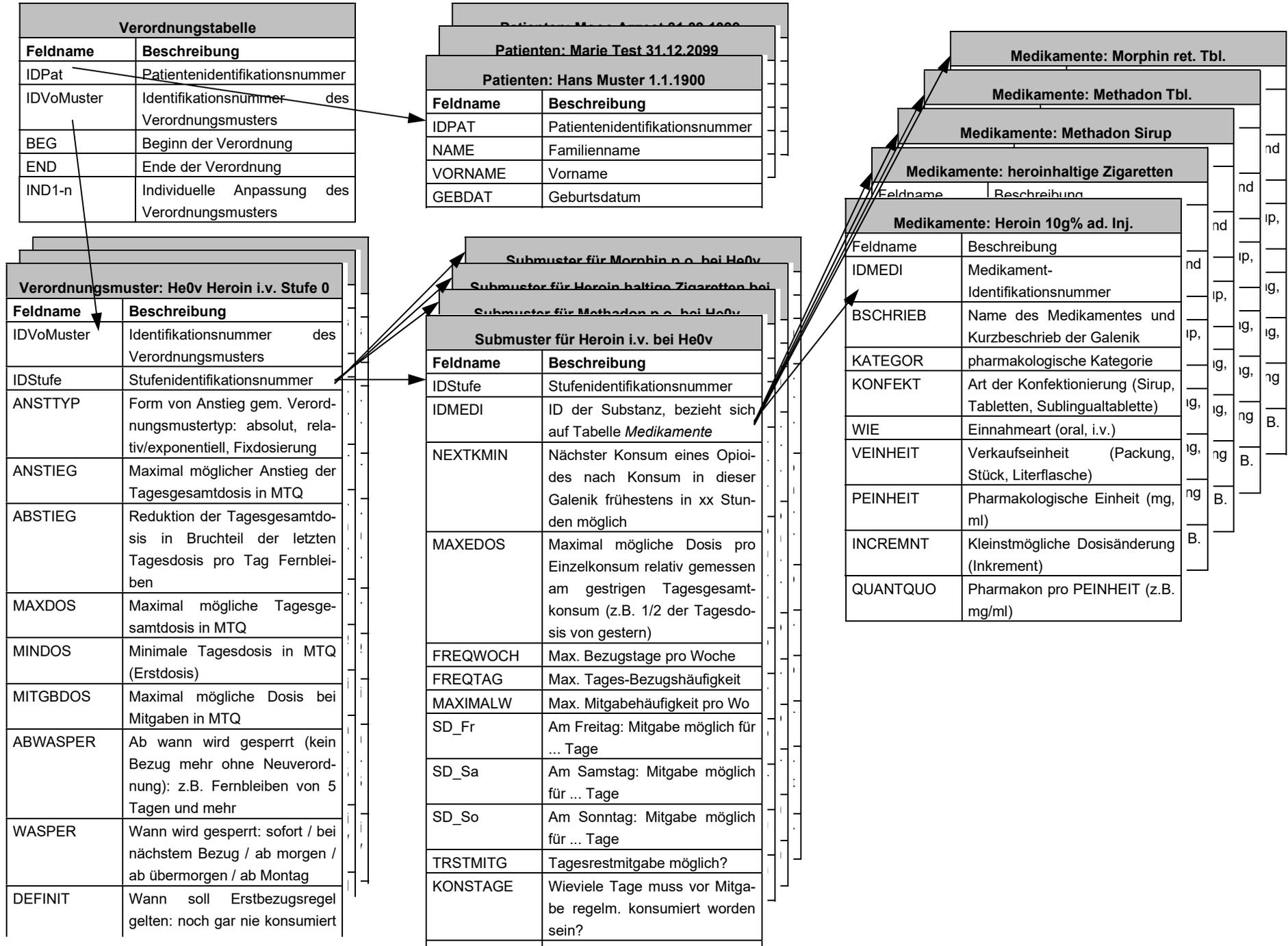
Die Submustertabelle verweist auf die Medikamentendatei. Diese muss neben den galenischen auch Daten für die Preisberechnung enthalten.

Analog werden auch die Konsumationsereignisse und alle anderen Daten des Programms sorgfältig strukturell analysiert und in Feldern von Tabellen geordnet. Bei der Abgabe eines Medikamentes werden der Zeitpunkt der Abgabe, Zeitpunkt des Konsums, die Form der Abgabe (Mitgabe für einen Ganzen Tag, Tagesrestmitgabe, Sichtkonsum, externer Konsum), die Applikationsform, Abgabeperson und Daten für die Buchhaltung festgehalten.

CDDD: computerisierte diversifizierte Drogenverschreibung und Drogenabgabe

Als technische Unterstützung der Verordnung und Abgabe von Opioiden und anderen Substanzen wurde das System CDDD, computerisierte diversifizierte Drogenverschreibung und Drogenabgabe, entwickelt. Das EDV-gestützte System CDDD gewährleistet eine gefahrenarme diversifizierte Drogenverschreibung und Drogenabgabe, die Erfassung und Darstellung aller betrieblich oder evaluatorisch notwendigen Daten. Das Programm wurde eigens für die PROVE-Versuche entwickelt, wird aber auch in anderen Polikliniken für opioidgestützte Behandlungen (insbesondere niedrighwellige, hochschwellige oder gestufte Methadonprogramme) eingesetzt.

² Für intravenös verordnete Injektionen muss grundsätzlich eine missglückte, d.h. paravenöse, Applikation angenommen werden.



CDDD erfasst die Patientenstammdaten, Patientenadressen, Adressen von Bezugspersonen, ärztliche Verordnungen, zuständigen Arzt / Therapeuten, Daten über den Bezug von Opioiden und anderen verordneten Medikamenten (Zeit, Dosis, Konsumform, Ort des Konsums/Bezugsmodus, Nachtrag des wirklichen Konsumzeitpunktes bei Mitgaben), Behandlungsdaten, Labordaten, Geldverkehr, Warenbuchhaltung/Betäubungsmittelkontrolle. Das System wurde aufgrund der Erfahrungen in der Poliklinik ZokL1³ konzipiert und programmiert. Das ganze System von Hardware und Software ist modular und flexibel aufgebaut. Es führt auch computerungewohnte BenutzerInnen mit selbsterklärenden Menüs einheitlich durch alle Funktionen. Hilfeinformationen sind eingeblendet oder direkt aufrufbar. Die Programmbasis Access für Windows macht für geübte Benutzer die Datenquellen und Programmstruktur vollständig transparent und ermöglicht eine selbstständige Weiterverarbeitung der Daten (beispielsweise Auswertungen für Statistik und Graphiken mit Excel). Die Programmarchitektur ist offen für Weiterentwicklungen. Das Programm kann während der Benutzung von Deutsch in die französische Version umgeschaltet werden; Programmübersetzungen in andere Sprachen sind mit geringem Aufwand möglich.

Den verschiedenen Sicherheitsaspekten (Betäubungsmittelverwaltung, pharmakologische Gefahren, Datenschutz) wird grosse Aufmerksamkeit gegeben. Die verschiedenen Programmfunktionen können hierarchisch Passwort-geschützt aufgerufen werden. Abgabefunktionen, Verordnungen, Funktionen der Leitenden Ärztin oder Arzt (Verordnungsmuster, Feiertagsregelungen etc.), Evaluation können durch individuelle Passwörter geschützt und nur einem befugten Personenkreis im Betrieb zugänglich gemacht werden. Bei allen Vorgängen, welche Sicherheitsaspekte berühren, hält das Programm fest, wer die Datenmutation vorgenommen hat.

Dosis-Schemen

Das CDDD-System beinhaltet zwei Arten von Verordnungsmustern und individuellen Verordnungen von Opioiden:

- Bei **Fixdosis-Schemen** werden bei der Verordnung fixe Dosierungen für jeden Zeitpunkt vorgegeben. Wenn Dosisanpassungen notwendig werden, kann durch das Personal eine andere Dosis eingegeben werden. Bei opioidgestützten Behandlungen muss vor allem beim Fernbleiben durch Auslassen von verordneten Opioiddosen schon nach zwei bis drei Tagen ein relevanter Toleranzverlust befürchtet werden.
- Bei den **kinetisch-dynamischen Verordnungsschemen** ergibt die Verordnung einen Sicherheitsrahmen. Die Verordnungsmuster und die individuelle Verordnung enthält dabei Grenzparameter. Bei jeder Opioidabgabe errechnet das System aus den Daten der vorangegangenen Bezüge und aus den verordneten Grenzparametern die aktuell noch sichere Dosis. Toleranzverluste und kleine Dosisanpassungen können mit den kinetisch-dynamischen Verordnungsschemen berücksichtigt werden, ohne dass dafür Neuverordnungen notwendig sind. Unautorisierte Verordnungsänderungen durch das Personal werden vermieden/verhindert. Den Patienten wird die grösstmögliche Autonomie bei gleichzeitiger Optimierung der sicherheitsrelevanten Aspekte gewährt.

Für die einzelne oder kombinierte Verordnung von Opioiden sind vielfältige pharmakodynamische und -kinetische Faktoren zu berücksichtigen (Seidenberg 1997). Daten über Äquivalenzdosen, Toleranzverläufe und sogar Halbwertszeiten sind unsicher und unterliegen einer grossen interindividuellen Streuung. Zudem sind vielfältige Interaktionen zu berücksichtigen.

Für die einfache und transparente Verordnung mit kinetisch-dynamischen Verordnungsschemen hat sich bewährt, den gesamten Vortages-Opioidkonsum als Mass für die Toleranz und Opioidbedarf zu nehmen. Der Vortages-Opioidkonsum wird auf die für einen Tag benötigte wirkungsäquivalente Dosis Methadon umgerechnet: Die Einheit MTQ (**Methadon-Tagesäquivalent**) entspricht der Dosis eines Opioides, welche, adäquat auf einen Tag verteilt, der Wirkung von einem Milligramm Methadon entspricht. Für Kumulation und Toleranz wurden Schätzparameter in die Dosis-Berechnungen des Programmes CDDD eingeführt.

³ ZokL1 = Poliklinik für niedrigschwellige, methadongestützte Behandlungen der privaten Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen (AruD)

Eine kinetisch-dynamische Verordnungsstruktur kann sicher praktiziert werden. Allein 1995 wurden in der Poliklinik ZokL2 der ARUD in Zürich mit dem Computersystem CDDD 110'000 Opioiddosen abgegeben. Schwere Zwischenfälle sind ausgeblieben. Es mussten in den ersten zweieinhalb Betriebsjahren keine Beatmungen vorgenommen werden.

Unterdosierungen können Patienten zum vorzeitigen Behandlungsabbruch und illegalen Konsumationen führen. Toleranzverluste nach mehrtägigem Fernbleiben des Patienten bedingen eine ärztliche Neuverordnung aber provozieren auch oft unauthorisierte Dosierungen durch das Abgabepersonal. Deswegen ist bei Opioiden eine kinetisch-dynamische Verordnung möglicherweise sicherer als starre Fixverordnungen. Sofortige Anpassungen an veränderte Konsumfrequenzen und Dosierungen sind am besten durch ein computergestütztes System mit einer kinetisch-dynamischen Struktur möglich.

Je grösser die Autonomie der Patientinnen und Patienten betreffend Konsumbedingungen in Methadonprogrammen gestaltet wurde, desto grösser waren die Erfolge in medizinischer und sozialer Hinsicht (Ball 1991). Die kinetisch-dynamische Opioidverordnung ermöglicht opioidgestützte Behandlungen sicher und mit einem Optimum an selbstständiger Verfügungsgewalt für den Patienten.

Literaturangaben:

- Ball JC, Ross A: The effectiveness of methadone maintenance treatment: Patients, programs services and outcomes. Springer Verlag, New York, 1991
- Ball JC: Opening the 'Black Box' of Drug Abuse Treatment Measurement and Evaluation of the Treatment Domain, NIDA Res Monogr 1991, 105: 468
- Berkowitz BA, Ngai SH, Yang JC, et.al.: The disposition of morphine in surgical patients. *Clinical Pharmacol* 1975, 17:629-635
- Codd EF: A relational model for large shared data banks. *Comm ACM* 1970, 13(6): 377-387
- Date CJ: An Introduction to database systems. 2th ed, Addison-Wesley, Reading Mass. 1977
- Dole VP, Nyswander ME, Kreek MJ: Narcotic blockade. *Arch Intern Med* 1966, 118:304-309
- Dole VP: Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *JAMA* 1988;260: 3025-3029
- Ebert H: Scharfer Datenmix: Einführung in die Kunst des richtigen Datenbankentwurfs. C't 1993, 9: 192-198
- Freye E: Opiode in der Medizin. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetica. Springer-Verlag, 1995, Berlin. 3.Aufl.: 133
- Grill E: Relationale Datenbanken: Ziele, Methoden, Lösungen. CW-Edition, Münschen 1982
- Hämmig R, Mühlheim B, Genge K: 5. Zwischenbericht der Versuche der ärztlichen Verschreibung von Betäubungsmitteln in der Stadt Bern Projekt KODA-1 für die Zeit vom 1.12.1995 bis 30.6.1996, Verein Versuch kontrollierte Drogenverschreibung Vkd 1996 Bern
- Houde, RW, Wallenstein SL, Rogers A: The disposition of morphine in surgical patients. *Clinical Pharmacol Ther* 1960, 1:163-174
- Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clinical Pharmacol Ther* 1987, 41:392-401
- Inturrisi CE, Max MB, Foley KM, Schultz M, Shin S, Houde RW: The pharmacokinetics of heroin in patients with chronic pain. *N Engl J M* 1984, 310/19:1213-1217
- Inturrisi CE: Role of opioid analgesics. *Am J Med* 1984, 77: 27-37
- Joseph H: Methadone maintenance treatment and clinical issues. In *Methadone treatment works: A compendium for methadone maintenance treatment*. CDRWG Monograph Nr.2, Dec.1994: 22-36
- Koob GF: Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *TIPS* 1992, 13:177-184
- Kosten TK, Morgan C, Kreek MJ: Beta Endorphin Levels during Heroin, Methadone, Buprenorphine and Naloxone Challenges. Preliminary Findings. *Biol Psychiatry* 1992, 32: 523-528
- Kuhar MJ, Pilotte NS: Neurochemical changes in cocaine withdrawal, *TIPS* 1996, 17:260-264
- Nestler EJ, 1996: Under siege: the brain on opiates; minireview. *Neuron* 16:897-900
- Nutt DJ: Addiction: Brain mechanisms and their treatment implications. *Lancet* 1996, 347:31-36
- Parry A: Taking Heroin Maintenance seriously: the Politics of Tolerance, *Lancet* 8. Feb. 1992, 339(8789), 350-51
- Seidenberg A, Peng M, Custer R: Prinzipien der sicheren Opioidverordnung - Theorie eines pharmakokinetisch-dynamischen Dosierungsmodells und die computerisierte diversifizierte Drogenverschreibung und Drogenabgabe CDDD, wird vom Bundesamt für Gesundheit 1997 veröffentlicht
- Seidenberg A: 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 1995
- Seidenberg A: Diversifizierte Drogenverschreibung und Drogenabgabe an drogenabhängige Frauen in Zürich in der AruD-Poliklinik ZokL2, 4. Bericht, über das 2. Halbjahr des 2. Betriebsjahres 1995 und die ersten Monate 1996, AruD Zürich 1996
- Seidenberg A: Opioidgestützte Behandlungen: Behandlungsempfehlungen für die ambulante medizinische Betreuung bei der ärztlichen Verschreibung von Betäubungsmitteln, PROVE. Im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, Bern und Zürich 1996

- Smart D, Lambert DG: The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance. TIPS 1996, 17: 264-269
- Stalder AB, Lehmann TE, Bourquin DF, Hämmig RB, Brenneisen RM: In vitro and in vivo smoking experiments with diacetylmorphine cigarettes, Proceedings congress Soc Forens Toxicol (SOFT), 1996, Denver