

Äquivalenzdosen bei Opioid-toleranten und semitoleranten Patienten: Analyse der freigewählten Dosierungen bei Opioidabhängigen André Seidenberg, 1996

Die pharmakologischen Parameter für die diversifizierte Verordnung von Opioiden an Opioid-tolerante und semitolerante Patienten sind noch ungenügend gesichert. 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 gewählten Dosierungen beim Wechsel von einem Opioid zu einem andern werden analysiert. Abgeleitete Äquivalenzdosen für Methadon, Morphin und Heroin werden angegeben. Äquivalenzdosen und andere Probleme bei der diversifizierten Verordnung von Methadon, Morphin und Heroin werden diskutiert.

Verschiedene Faktoren scheinen das Behandlungsergebnis von opioidgestützten (Methadon-) Behandlungen zu beeinflussen (Rounsaville 1986, McLellan 1991). Hindernisse bei der Indikation der Behandlung (Eintrittsschwelle), individuelle psychosoziale Betreuung und Autonomie des Patienten insbesondere bei der Wahl der Dosis sind wesentliche Prädiktoren für das Verbleiben in der Behandlung und andere Erfolgsparameter (Brown 1982, Ball 1991, Joe 1991, D'Aunno 1992, Condelli 1993). Um eine grosse Zahl von opioidabhängigen Patienten in methadongestützte Behandlungen aufnehmen zu können und mit beschränkten Mitteln optimal zu versorgen wurden in der Poliklinik ZokL1¹ spezielle Strukturen erprobt, welche sich in der Schweiz an Tausenden von Patienten in mehreren Polikliniken und verschiedenen Städten bewähren (Seidenberg 1992, Christen 1994, Christen 1996).

Auch für die diversifizierte Verordnung von Opioiden (Methadon, Morphin und Heroin) hat sich die flexible Dosiswahl zur Erhöhung der Autonomie der opioidabhängigen Patienten bewährt. In der Poliklinik ZokL2 werden im Rahmen der eidgenössischen PROVE-Versuche² verschiedene Opioide einzeln und in Kombination an langjährig opioidabhängige Patienten verschrieben (Kranich 1994, Seidenberg 1995, 1996). Durch das computergestützte Verordnungs- und Abgabesystem CDDD haben die Patienten, innerhalb von jedesmal neu errechneten sicheren Grenzen, freie Wahl der Dosis, des Bezugszeitpunktes und teilweise der benutzten Opioide. Die Sicherheitsberechnung basierten auf den Angaben der Literatur und theoretischer Überlegungen (Seidenberg und Peng 1993, 1996).

Äquivalenzdosen für die diversifizierte Verordnung von Opioiden an Opioid-tolerante und semitolerante Patienten sind bisher nicht beschrieben. Frühere Angaben von Äquivalenzdosen für verschiedene Opioide beziehen sich auf die analgetische Wirkung und vorwiegend auf Erstdosen bei opioidintoleranten Patienten (Houde 1960, Berkowits 1975, Inturrisi 1984, Inturrisi 1987, Freye 1995).

Die erwünschten und unerwünschten Wirkungen der verschiedenen, in opioidgestützten Behandlungen verwendeten Opioide und Opioidzubereitungen sind jedoch ein heterogenes Bündel von Einzelwirkungen mit unterschiedlichen Charakteristiken. Die Vergleichbarkeit der Wirkungen ist aus vielen pharmakokinetischen und -dynamischen Gründen nicht gegeben.

Bei der Verordnung von Methadon wird angestrebt, Flash-Effekte von allenfalls zusätzlich konsumiertem Heroin zu unterdrücken. Die maximale Wirkung scheint bei etwa 100 mg Methadon pro Tag erreicht zu sein. Obwohl immer wieder behauptet (Dole 1966, Dole 1988, Joseph 1994), wird auch beim Konsum von Heroin die tägliche Dosis nicht unendlich ge-

¹ ZokL1: Zürcher Opiatkonsumlokal 1, Poliklinik der Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen, AruD

² PROVE = Projekt zur ärztlichen Verschreibung von Betäubungsmitteln. Eidgenössischer Versuchsplan des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) von 1994 bis 1996. Sogenannte Schweizerische Heroinversuche

steigert. Die Patienten steigern die Heroindosis kaum über 600 mg/d (Parry 1991, Seidenberg 1995). 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. Bei der Verordnung von Heroin wird ab etwa 300 mg/d fast vollständige Adaptation und subjektive opioide Sättigung erreicht. Aber erst ab etwa 600 mg/d reduziert sich der Flash-Effekt von injiziertem Heroin.

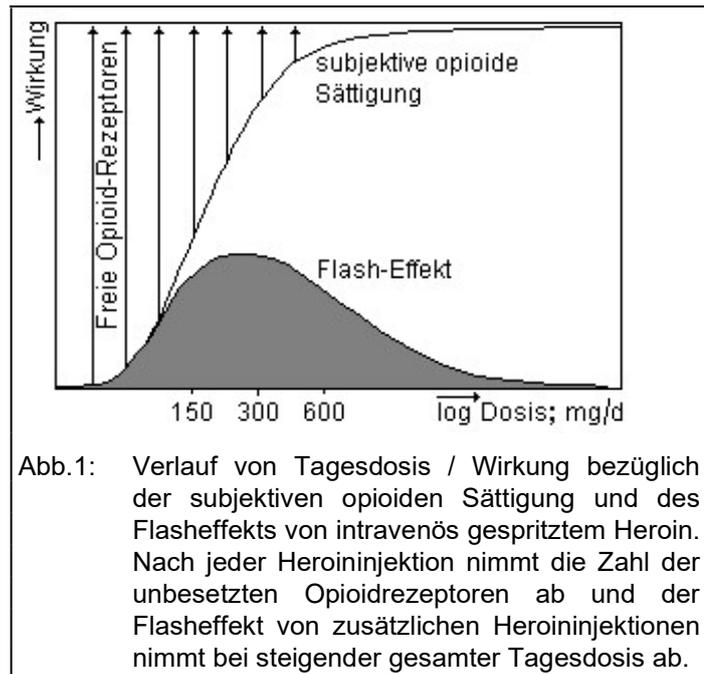
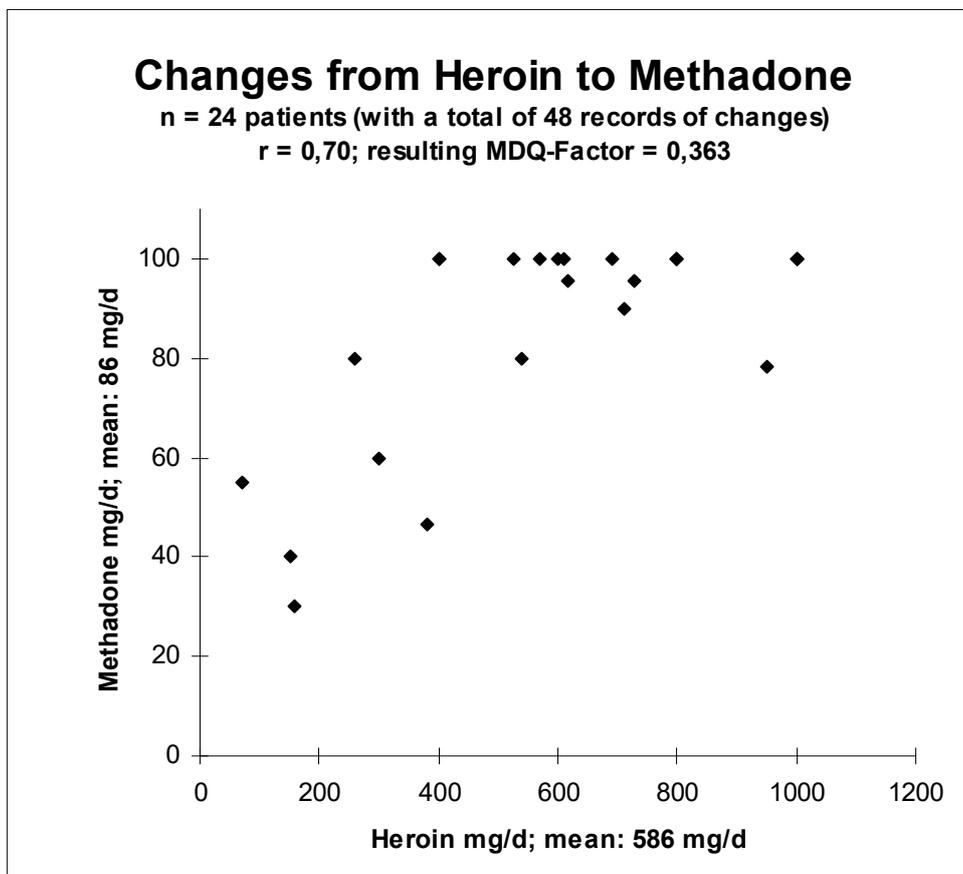


Abb.1: Verlauf von Tagesdosis / Wirkung bezüglich der subjektiven opioiden Sättigung und des Flasheffekts von intravenös gespritztem Heroin. Nach jeder Heroinjektion nimmt die Zahl der unbesetzten Opioidrezeptoren ab und der Flasheffekt von zusätzlichen Heroinjektionen nimmt bei steigender gesamter Tagesdosis ab.

Mit statistischen Auswertungen wurden die Wechsel von einem Opioid auf ein anderes überprüft. Für Wochenenden, Ferien und aus anderen Gründen wechselten die Patienten

beispielsweise von Heroin auf Methadon und in umgekehrter Richtung. Ausgewertet wurden nur Wechsel von einem einzelnen Opioid zu einem andern; kombinierte Bezüge verschiedener Opioiden und Opioidzubereitungen wurden nicht berücksichtigt. Die Annahmen für Äquivalenzdosen haben sich im Wesentlichen bestätigt.



Literatur:

- Ball JC, Ross A, 1991: The effectiveness of methadone maintenance treatment: Patients, programs services and outcomes. Springer Verlag, New York
- Brown BS, Watters JK, Ingelhart, AS, Atkins C, 1982: Methadone maintenance dosage levels and program extension. Am J Drug Alcohol Abuse 9:129-139
- Christen L, Christen S, Dobler-Mikkola A, Seidenberg A, 1994: Evaluation eines niedrighschwelligem 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: Psychosoziale, konsumdefinierte und serologische Daten in der Evaluation der Zürcher Methadonabgabe-Poliklinik der AruD 'ZokL1 1992-1996. Bundesamt für Gesundheit
- Condelli WS, 1993: Strategies for increasing retention in methadone programs. 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
- 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;1995: DDD-F, Diversifizierte Drogenverschreibung und Drogenabgabe an drogenabhängige Frauen in Zürich in der AruD-Poliklinik ZokL2, 2. Bericht über das 2. Halbjahr 1994
- Kranich Schneiter, Cornelia; Schmid, Peter; Seidenberg, André;1994: DDD-F, Diversifizierte Drogenverschreibung und Drogenabgabe an drogenabhängige Frauen in Zürich in der ARUD-Poliklinik ZokL2, 1. Bericht über die Zeit vom 29. November 1993 bis 31. Mai 1994
- McLellan A.T., Arndt I.O., et.al.: The Effect of Psychosocial Services in Substance Abuse Treatment, JAMA 1993, Vol 269, S.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, 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, über das 2. Halbjahr des 2. Betriebsjahres 1995 und die ersten Monate 1996, AruD, Zürich
- Seidenberg A, Bossy C, Gujer AR, 1992: Verminderung von Drogenproblemen durch ein niedrighschwelliges, wenig therapeutisch strukturiertes Methadonangebot. AruD, Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen, Zürich
- Seidenberg-Jenny M, Seidenberg A, 1992: Evaluationskonzept ZokL92, AruD
- Uchtenhagen A, 1983: Neuere Befunde zur Behandlung Drogenabhängiger in europäischen Ländern, Zürich, Polykopie
- 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.