

1 Prinzipien der sicheren Opioidverordnung

André Seidenberg, Marco Peng, Roland Custer

Theorie eines pharmakokinetisch-dynamischen Dosierungsmodells und die Computerisierte Diversifizierte Drogenverschreibung und Drogenabgabe CDDD.

In: Rihs-Middel M, Lotti H, Seidenberg A: Aertzliche Verschreibung von Betäubungsmitteln: Praktische Umsetzung und wichtigste Ergebnisse, Bundesamt für Gesundheit, Verlag Hans Huber Bern, 2002, ISBN 3-456-82910-8

1.1 Zusammenfassung

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 Opiode, der aktuellen Toleranz zum Zeitpunkt des Konsums und von der Compliance des Patienten. Es wird ein mathematisches Modell für Dosis, Wirkung und Zeit entwickelt. 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.

Für die **Kumulation** ist die Halbwertszeit, Dosis und der Zeitpunkt des Konsums des verordneten Opioides massgebend. Die Ausbildung und das Verschwinden von **Opioidtoleranz** wird vom Konzentrationsverlauf der eingenommenen Opioiddosen über die Zeit bestimmt. Die Wirkung von Opioiden kann theoretisch in einem dreidimensionalen System als Relation von Wirkung, Dosis und Zeit beschrieben werden. Das im Folgenden algorithmisch entwickelte pharmakokinetisch-dynamische Dosierungsmodell kann jedoch nicht direkt praktisch angewendet werden, da die zugrundeliegenden Faktoren für die Toleranz nicht bekannt sind und sowohl Toleranz als auch Kumulation grossen, ungenügend untersuchten, interindividuellen Streuungen unterliegen.

1.2 Theorie eines pharmakokinetisch-dynamischen Dosierungsmodells

1.2.1 Kumulation

Für die Berechnung der kumulierten Konzentration sind schon seit langem pharmakokinetische Modelle bekannt.

$M = f * D$ Die Menge M einer Dosis (D) eines verabreichten Pharmakons ist durch den bioverfügbaren Anteil (f) bestimmt.

$M = V * C$ und die Menge M ist das Produkt aus Konzentration (C) und Verteilungsvolumen (V).

$M_{ss} = C_{ss} * V = \frac{f * D * V}{t}$ Im Steady-State kann die im Körper verbleibende (wirksame) Menge (M_{ss}) einer wiederholt verabreichten Substanz bei gleichbleibender Dosis und Dosisintervall (τ) aus bioverfügbarem Anteil (f), Verteilungsvolumen (V) und Clearance (Cl) berechnet werden.

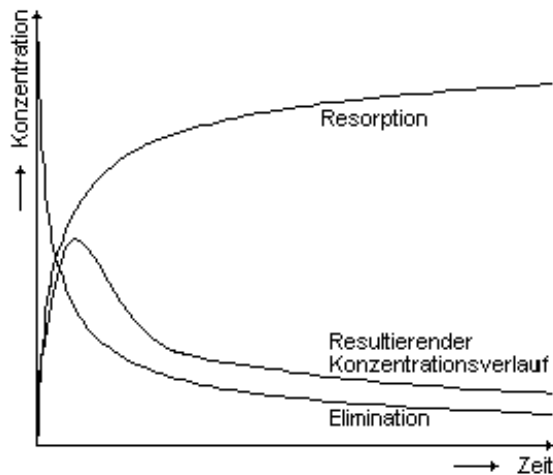


Abb.1: Der aus Resorption und Elimination resultierende Konzentrationsverlauf kann mit einer Bateman-Funktion beschrieben werden.

Resorption und Elimination beeinflussen gleichzeitig den Konzentrationsverlauf. Die Kurve wird zuerst durch die Resorption und später durch die Elimination bestimmt. Die **Bateman-Funktion**

$C = \frac{C_0 * k_i}{K_i - K_{el}} * (e^{-k_{el} * t} - e^{-k_i * t})$ beschreibt den Konzentrationsverlauf C nach einer einmaligen Dosis D ausgehend von der Konzentration C_0 .

Resorptionskonstante k_i , Eliminationskonstante k_{el} , Zeit t.

Für die Eliminationshalbwertszeit gilt: $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$. Die aktuelle kumulierte Konzentration eines Opioides lässt sich auch bei unregelmässiger Einnahme von verschiedenen grossen Dosen durch

Summation von Bateman-Funktionen berechnen: $C_t = \frac{1}{V} * f * \sum_{i=1}^n D_i * (\frac{1}{2^{t-t_i}} - \frac{1}{2^{\frac{k_i * (t-t_i)}{\ln 2}}})$

1.2.2 Wirkung und Toleranz

$W = w * M = w * f * D$ Die Wirkung W ist mit dem Wirkungsfaktor w proportional zur bioverfügbaren Menge M eines Pharmakons.

Äquivalenzdosen (vgl. Kapitel 1) sind Dosen mit gleicher Wirkung. Sie lassen sich nur für genau definierbare, identische Wirkungen angeben. Über Opioiden 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).

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**.

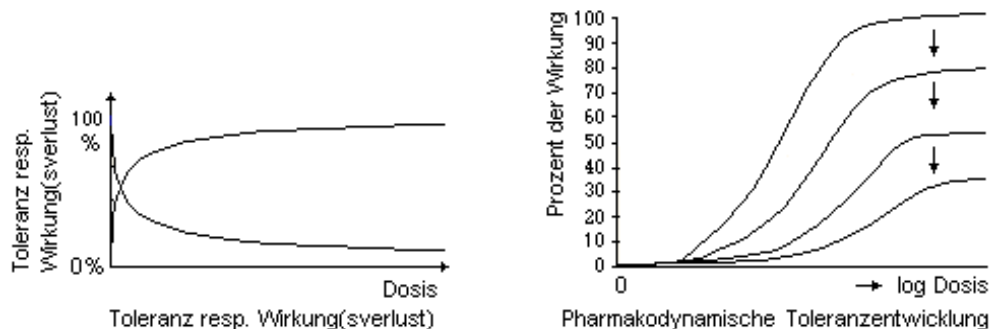


Abb.2a & 2b: Toleranz resp. Wirkungsverlust entwickelt sich dosisabhängig bei anhaltender Einnahme. Bei der pharmakodynamischen Toleranzentwicklung sinkt das Wirkungsmaximum (ceiling effect) in der Dosis-Wirkungsrelation.

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.

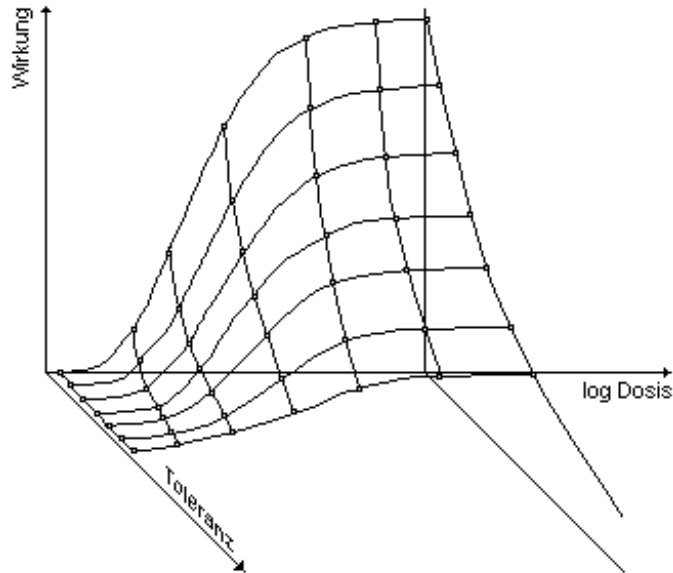


Abb.3: Toleranz-Dosis-Wirkung: Mit steigender Gesamtdosis sinkt bei anhaltendem Opioidkonsum das Wirkungsmaximum.

Opioide 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). Die **Expression** verschiedener Proteine und Peptide wird 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).

Die **Toleranz** \aleph ist die Wirkungsminderung, welche durch die einmalige Dosis D eines Pharmakons

ausgebildet wird: $\aleph = \frac{W_n}{W_t} = \frac{f \cdot w_n \cdot D}{f \cdot w_t \cdot D} = \frac{w_n}{w_t}$ Das hebräische Zeichen \aleph (Aleph) wurde im Anklang

an Adaptation gewählt. Für Sensitisierungsvorgänge gelten die dargestellten Überlegungen sinngemäss.

Bevor eine toleranzauslösende Substanz eingenommen wurde, in nüchternem Zustand, wird Toleranz definiert: $\aleph_n = 1$.

Wirkungsäquivalente Dosen: Wenn gleiche Wirkungen betrachtet werden, wenn die nüchterne Wirkung W_n gleich wie die Wirkung W_t zum Zeitpunkt t sein soll, muss die Dosis wegen der Toleranz angepasst werden. Wenn also die spätere Dosis D_t gleichstark wie die nüchtern verabreichte Dosis D_n wirken soll, gilt:

$$W_n = W_t \Leftrightarrow f \cdot w_n \cdot D_n = f \cdot w_t \cdot D_t \quad \Rightarrow w_n / w_t = D_t / D_n$$

$$\Rightarrow \aleph = D_t / D_n$$

1.2.3 Toleranzausbildung und Toleranzverlust

$\lambda_{el} = \frac{\ln 2}{\lambda_{1/2}} \Rightarrow e^{-\lambda_{el} \cdot t} = e^{-\ln 2 / \lambda_{1/2} \cdot t} \Rightarrow \frac{1}{e^{(\ln 2 / \lambda_{1/2}) \cdot t}} = \frac{1}{2^{t / \lambda_{1/2}}}$ λ_{el} ist die positive Konstante der Exponentialfunktion, mit welcher sich Toleranz λ vermindert. Die Halbwertszeit der Toleranz ist $\lambda_{1/2} = \ln 2 / \lambda_{el}$.

Die Toleranz λ ist proportional zur Differenz der beiden Exponentialausdrücke für Toleranzausbildung und Toleranzverlust: $\lambda \approx e^{-\lambda_{el} \cdot t} - e^{-(\lambda_{in} - \lambda_{el}) \cdot t}$

λ_{in} ist die positive Konstante der Bateman-Funktion, mit welcher sich Toleranz λ ausbildet. λ_{in} ist kurze Zeit nach Beginn einer Dosis konstant.

Die Steilheit des Toleranzaufbaus /- abbaus ist die Ableitung der Bateman-Funktion: $\lambda_{el} \cdot e^{-\lambda_{el} \cdot t} - (\lambda_{in} + \lambda_{el}) e^{-(\lambda_{in} - \lambda_{el}) \cdot t}$

Damit wir die Konstanten λ_{in} und λ_{el} bestimmen können, entwickeln wir mit beiden Summanden die Taylorreihe:

$$\lambda_{el} (1 - \lambda_{el} \cdot t + \frac{1}{2} \lambda_{el}^2 \cdot t^2 - \frac{1}{6} \lambda_{el}^3 \cdot t^3 \dots) + (\lambda_{el} + \lambda_{in}) (1 - (\lambda_{el} + \lambda_{in}) \cdot t + \frac{1}{2} (\lambda_{el} + \lambda_{in})^2 \cdot t^2 - \frac{1}{6} (\lambda_{el} + \lambda_{in})^3 \cdot t^3 \dots)$$

Ausmultipliziert und geordnet nach t-Potenzen ergibt das:

$$\lambda_{in} + \lambda_{el} - \lambda_{el} \cdot t - ((\lambda_{el} + \lambda_{in})^2 - \lambda_{el}^2) \cdot t^2 + \frac{1}{2} t((\lambda_{el} + \lambda_{in})^3 - \lambda_{el}^3) - \dots$$

Am Beginn der Wirkung, unmittelbar nach Applikation der Dosis ist praktisch $t = 0$ und der ganze Ausdruck wird gleich λ_{in} : Am Anfang ist die Toleranz $\lambda = \lambda_{in} \cdot t$

Am Anfang, bevor Toleranz abgebaut wird, gilt also $\lambda_{in} = \Delta \lambda / \Delta t$. Die Toleranz λ_x zum Zeitpunkt t_x kann anhand der Verminderung einer zweiten Wirkung (resp. Vergrößerung der zweiten Dosis für die gleiche Wirkung) gegenüber der Nüchternwirkung (resp. Nüchterndosis) bestimmt werden: $\lambda_x = D_{tx} / D_n$ $\lambda_{in} = (\lambda_x - \lambda_n) / \Delta t$; wobei die Nüchterntoleranz $\lambda_n = 1$. Damit kann Toleranz λ_t zu einem Zeitpunkt t am Anfang bestimmt werden.

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 λ_G für die Toleranzentwicklung λ ergibt sich eine nach links gerichtete Bateman-Funktion.

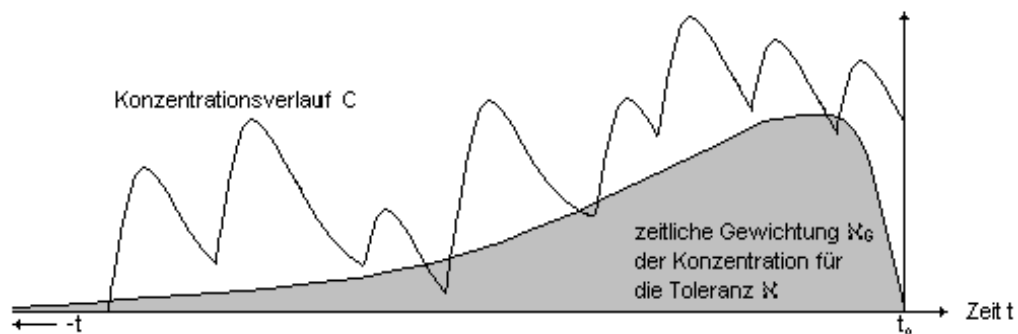


Abb.4: Durch die zeitliche Gewichtung λ_G der von jeder Einzeldosis bewirkten Konzentration in bezug auf die Entwicklung der Toleranz λ

$C_G = \lambda_G \cdot C$ wobei C_G die bezüglich Toleranz gewichtete Konzentration in Abhängigkeit von der

Zeit ist: $C_G(t) = \lambda_G(t) \cdot C(t) = (e^{-\lambda_{el} \cdot (t-t_1)} - e^{-(\lambda_{in} + \lambda_{el}) \cdot (t-t_1)}) \left(\frac{f}{V} \sum_{i=1}^n D_i \cdot \left(\frac{1}{2^{t-t_i}} - \frac{1}{2^{\frac{k_i \cdot (t-t_i)}{\ln 2}}} \right) \right)$

wobei $t > t_i$ für jeden einzelnen Summanden.

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.

$$G = \int_{t_1}^{t_0} C_G * dt = \int_{t_1}^{t_0} \aleph_G(t) * \left(\sum_{i=1}^n C_i(t) \right) dt = \sum_{i=1}^n \int_{t_1}^{t_0} \aleph_G(t) * C_i(t) dt$$

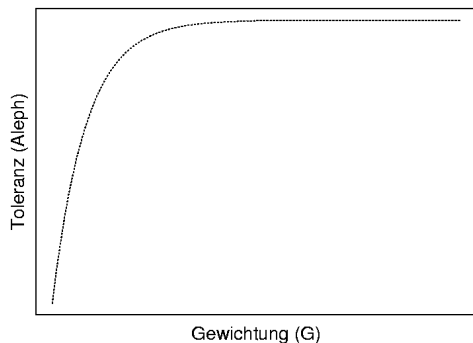


Abb.5: $\aleph(G)$ Die Toleranz in Abhängigkeit von G nähert sich einem Maximum, der Volltoleranz.

$$\aleph(G) = 1 + p_1 \cdot G + p_2 \cdot G^2 + p_3 \cdot G^3 + \dots$$

$\aleph(G)$ beschreibt die Toleranz als Funktion von G: $\aleph(G) = 1 + p_1 \cdot G + p_2 \cdot G^2 + p_3 \cdot G^3 + \dots$ Durch Messung von \aleph bei verschiedenen G kann $p_1, p_2, p_3 \dots$ bestimmt werden. In praxi werden ein oder zwei Messpunkte genügen.

$$W_t = \frac{W_n}{\aleph_i(G)} = \frac{f * w_n * d}{\aleph_i(G)}$$

W_n ist die initiale Wirkung; w_n ist der Wirkungsfaktor vor jeder Toleranzbildung. w_n muss initial definiert werden.

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

1.3 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.

Die **Bioverfügbarkeit** der verwendeten galenischen Zubereitungen ist bekannt. 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. 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 werden, wenn die Wirkung der vorangegangenen Opioidkonsumation voll sichtbar ist. Bei intravenös verordneten Injektionen muss grundsätzlich eine missglückte, d.h. paravenöse, Applikation und dadurch verzögerte Resorption angenommen werden. 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.

Tab.1: PROVE-Grenzparameter: Zweckmässige Regelgrössen zur Formulierung von Dosierungs-Richtlinien

Opioide	Ein-nahme-form	Sichere Erstdosis	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; Zweitdosis 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; Zweitdosis als Supplement evtl. bis 30 mg	10 mg/d	100 mg/d	½ h	24-36	≤ 2	1
Morphin	i.v.	15 mg; Zweitdosis 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
Morphin-salz	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% Vortags-Dosis	600 mg/d	3 h	5-8	3	6

1.4 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 Opiode sicher verordenbar.

Die Submüstertabelle 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.

1.5 CDDD

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 niedrighschwellige, hochschwellige oder gestufte Methadonprogramme) eingesetzt.

Abb. 6: CDDD-Datenstruktur im Anhang

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 ZokL1 (Zürcher Opiat-Konsum Lokal, Poliklinik für niedrighschwellige, methadongestützte Behandlungen der privaten Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen, ARUD) 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 eingblendet 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 Benützung 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 (vgl. Kapitel 1 im vorliegenden Band. 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.

1.5.1 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.

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.

1.6 Literaturangaben

- Ball JC, Ross A.: The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment, 236 Seiten, New York Springer Verlag 1991
- Ball JC: Opening the 'Black Box' of Drug Abuse Treatment Measurement and Evaluation of the Treatment Domain, NIDA Res Monogr 105: 468, 1991
- Berkowits BA, Ngai SH, Yang JC, et.al.: The disposition of morphine in surgical patients. Clinical Pharmacol 17: 629-635, 1975
- Codd EF: A relational model for large shared data banks. Comm ACM 13(6): 377-387, 1970
- Ebert H: Scharfer Datenmix: Einführung in die Kunst des richtigen Datenbankentwurfs. C't 9: 192-198, 1993
- Freye E: Opiode in der Medizin. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetica. Springer-Verlag, Berlin. 3.Aufl.: 133, 1995
- Grill E: Relationale Datenbanken: Ziele, Methoden, Lösungen. CW-Edition, München 1982
- Houde, RW, Wallenstein SL, Rogers A: The disposition of morphine in surgical patients. Clinical Pharmacol Ther 163-174, 1960

- Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clinical Pharmacol Ther* 41: 392-401, 1987
- 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* 310(19): 1213-1217, 1984
- Inturrisi CE: Role of opioid analgesics. *Am J Med* 77: 27-37, 1984
- Koob GF: Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *TIPS* 13:177-184, 1992
- Kosten TK, Morgan C, Kreek MJ: Beta Endorphin Levels during Heroin, Methadone, Buprenorphine and Naloxone Challenges. Preliminary Findings. *Biol Psychiatry* 32: 523-528, 1992
- Kuhar MJ, Pilotte NS: Neurochemical changes in cocaine withdrawal, *TIPS* 17: 260-264, 1996
- Nestler EJ, Under siege: the brain on opiates; minireview. *Neuron* 16: 897-900, 1996
- Nutt DJ: Addiction: Brain mechanisms and their treatment implications. *Lancet* 347: 31-36, 1996
- Peng M, Seidenberg A: Handbuch zum Programm CDDD, Polykopia Data Science, Zürich 1994/1995
- Seidenberg A, Honegger U: Opioidgestützte Behandlungen: Grundlagen und Empfehlungen für die medizinische Betreuung im Rahmen von ambulanten opioidgestützten Behandlungen, Verlag Hans Huber 1997 (in press)
- Seidenberg A und ärztliche Arbeitsgruppe PROVE: 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
- Seidenberg A: Äquivalenzdosen, Flash und Maximalwirkung, PROVE. 1997 (Kapitel 5 im vorliegenden Band)
- Smart D, Lambert DG: The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance. *TIPS* 17: 264-269, 1996
- 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)*, Denver, 1996
- Uchtenhagen A., Gutzwiller F., Dobler-Mikola A, Hättich A: Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln, Studienprotokoll der Begleitevaluation, (Prove-Gesamtforschungsplan), BAG Juni 1994

