

Im Rahmen der sogenannten Heroinversuche (Prove) wurden in der Schweiz Mitte der 90-er Jahre klinische Versuche auch mit der Verschreibung von Morphin bei Drogenabhängigen gemacht. Einige praktische und theoretische Fragen werden hier diskutiert.

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 hier diskutiert.

Prove-Versuche

In der Schweiz wurden im Auftrag des eidgenössischen Bundesamtes für Gesundheit unter dem Namen Prove (Uchtenhagen 1994) 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. Vor allem das ‚Flash‘-Erlebnis, das Maximum der opioiden Wirkungen, Äquivalenzdosen bei halb- und volltoleranten, opioidabhängigen Patienten sind wissenschaftlich wenig untersuchte Phänomene.

Im Rahmen der Prove-Versuche wurde in einigen beteiligten Polikliniken Morphin intravenös als injizierbare 4%-Lösung oder oral in Form von Retardtabletten verwendet. Bei den Morphin-Retardtabletten handelt es sich um ein kommerziell erhältliches Produkt welches Morphin als Pentasulphat enthält und durch eine spezielle Matrix eine verzögerte enterale Resorption bewirkt.

Im Laufe der ersten verordneten Morphinabgaben traten eine Reihe von Problemen bei intravenösen Injektionen von Morphin auf, die zu weiteren Abklärungen und speziellen Studien geführt haben. Es wurden erhebliche, vermutlich histaminvermittelte Nebenwirkungen unmittelbar nach Injektionen von Morphin bei opioidabhängigen PatientInnen festgestellt. Die Morphindosierungen, welche zu nesselieber- und urticaria-artigen Reaktionen führten, lagen deutlich über den analgetisch üblichen Verordnungen. Im Projekt Koda-1 in Bern (Hämmig 1997) wurden in einer Doppelblindstudie mit Cross-over Morphin- und Heroininjektionen bei opioidabhängigen PatientInnen in hohen Dosierungen verglichen. Empfehlungen für die Modalitäten der Verordnung von Morphin an Opioidabhängige können aufgrund der Erfahrungen in den Prove-Projekten formuliert werden.

Pharmakologie von Morphin

Morphin, oder Morphinum, ist ein Bestandteil von Opium, dem getrockneten Saft der Schlafmohnpflanze *Papaver Somniferum*, also ein Opiat und Morphin ist aufgrund seiner Wirkung ein typisches Opioid. Der deutsche Apotheker Sertürner hat 1806 Morphin als wichtigstes Alkaloid des Opiums isoliert. Morphin wirkt wie gewisse körpereigene Endorphine (Hughes 1975) genannte Substanzen an den Opioidrezeptoren (insbesondere am μ -Rezeptor) agonistisch. Aufgrund der bisherigen Literatur unterscheidet sich das Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum von Morphin, Heroin und Methadon kaum.

Morphin ist bekannt als ausgeprägter Histaminliberator in der Cutis. Die morphininduzierte Histaminfreisetzung scheint dosisabhängig und lässt sich durch Opioidantagonisten nicht unterdrücken. Morphininduzierte Histaminliberation scheint geschlechtsabhängig und wird bei Frauen öfter beobachtet. Da Heroin in vivo innert einiger Minuten zu 6-Monoacetyl-Morphin und weiter zu Morphin abgebaut wird, erklären sich die Unterschiede im Ausmass von histaminvermittelten Nebenwirkungen nach Heroin- bzw. Morphininjektionen am ehesten durch die unterschiedliche Kinetik. Bei oraler Verabreichung von Morphin und von Heroin treten kaum Histaminreaktionen auf.

Morphin bindet nur wenig an Plasmaproteine und ist kaum lipophil; es verteilt sich deswegen weniger schnell und ausgeprägt im Gehirn als Heroin oder Methadon. Seine Eliminationshalbwertszeit beträgt 3-4 Stunden, die Wirkungsdauer beträgt nach intravenöser Injektion 4-5 Stunden.

Morphin wird hauptsächlich mit Glucuronsäure und zu einem geringeren Teil mit Schwefelsäure konjugiert. Dabei entstehen die morphin-analog wirksamen Metabolite Morphin-6-Glucuronid und Morphin-6-Sulfat sowie das unwirksame Morphin-3-Glucuronid. Ueberraschenderweise ist das höchst wirksame Morphin-6-Glucuronid hirngängig, was für einen konjugierten Metaboliten mit seinen hydrophilen Eigenschaften eine Ausnahme darstellt.

Morphinverordnungen führen bei analgetisch behandelten, nicht opioidabhängigen PatientInnen extrem selten zu jatrogenen Opioidabhängigkeiten. In den 50-er Jahren sollen dagegen etwa 1% der schweizerischen Medizinalpersonen Morphinismus betrieben haben. Morphin ist eine Substanz, die gegenwärtig von Drogenabhängigen vergleichsweise selten missbräuchlich verwendet wird. Genaue Angaben zum aktuellen Missbrauch dieser Substanz liegen für die Schweiz jedoch nicht vor.

Morphinretard zur Substitution

Einige PatientInnen konnten in den Prove-Versuchsbehandlungen mit schluckbarem Morphin in Form von Retardtabletten befriedigend eingestellt werden. Es handelte sich fast ausschliesslich um PatientInnen, welche schon vor Programmeintritt keinen intravenösen, sondern nur pernasalen oder rauchend-inhalierenden Heroinkonsum pflegten oder/und PatientInnen, welche von DAM-Zigaretten (heroinhaltigen Zigaretten des Bundesamtes für Gesundheit, Sugaretten) auf Morphin-Retardtabletten umgestellt wurden.

Inwieweit peroral eingenommenes Morphin in Form von Retardtabletten im Vergleich zum Methadon Nebenwirkungen vermeidet, konnte in den schweizerischen Versuchen nicht abschliessend geklärt werden. Nach oraler Einnahme von Morphin-Retardtabletten traten die für Opioide typischen Nebenwirkungen eher seltener auf. Schweissausbrüche, Libidoverminderung, Schlafstörungen und das (unter Steady-State Methadonverordnung häufig beklagte) bequem lustlose Gefühl wie 'in Watte gepackt' oder 'unter einer Käseglocke' zu sein, scheinen unter Morphin-Retardtabletten seltener und weniger ausgeprägt. Morphinretard scheint zur Schmerzlinderung bei substituierten Opioidabhängigen mit Schmerzen jeder Genese besser geeignet als Methadon. Bei chronischen Schmerzzuständen müssen Methadonpatienten möglicherweise auf Opioide mit kürzerer Eliminationshalbwertszeit wie Morphin oder Heroin umgestellt werden. Eine schlüssige pharmakologische Erklärung für diese Effekte fehlt.

In der frauenspezifischen Poliklinik Zokl2 wurde bei Schwangeren allgemein angestrebt, spätestens im letzten Trimenon von Heroininjektionen oder Methadon auf Morphin-Retardtabletten umzustellen (Mino 1990). Es wurde vermutet, dass mit dem kurzwirkenden Opioid Morphin das postpartale Entzugssyndrom des Kindes möglicherweise geringer wäre als nach methadongestützter Behandlung. Diese Vermutung konnte bisher weder bestätigt noch falsifiziert werden (Geistlich 1996). Die Dissertationsschrift von Khooi Tin Khoo (1997) in Melbourne Australien und die Erfahrungen von Gabriele Fischer, Psychiatr.Univ.Spital Wien scheinen dagegen die Indikation stützen. In Einzelfällen gelingt es schwangere opioidabhängige PatientInnen in Behandlungen zu bringen und zu halten, welche methadongestützt vorhergescheitert waren.

Äquivalenzdosen und Wechsel von einem Opioid auf ein anderes

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 (Seidenberg 1998).

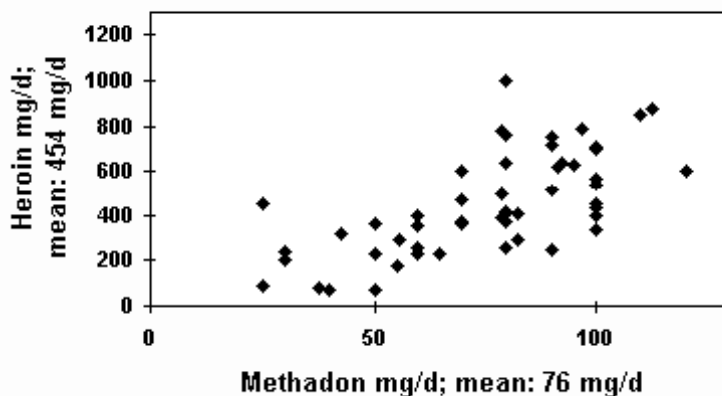
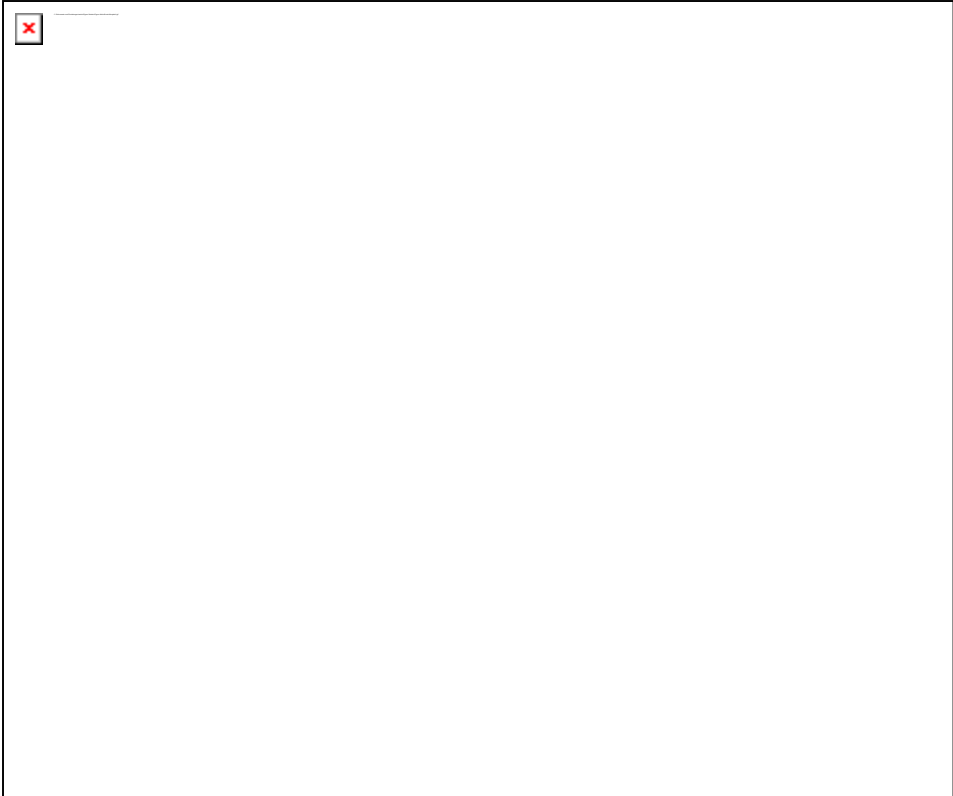


Fig.1: Substanzwechsel von Methadon zu Heroin: Tagesdosen vor und nach dem Wechsel
n = 54 Patienten mit total 158 registrierten Substanzwechseln
r = 0,67; p < 0,001
resultierender Umrechnungs-Äquivalenz-Faktor für die Tagesdosen Methadon / Heroin = 4.85

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.1 dargestellt.

Auch Substanzwechsel von und zu oralem Morphin sind beobachtet und ausgewertet worden. Für die Umrechnung von verordnetem Methadon, Heroin und Morphin wird die Einheit eines Methadontagesäquivalentes (MTQ) verwendet. Methadondosierungen sind für die meisten Ärzte bekannt und deswegen erscheint Methadon als Bezugsgröße praktisch.

Es wird davor gewarnt, die Angaben über Wirkungsstärken zur Neueinstellung und zum Vergleich mit illegal konsumiertem Heroin zu benutzen! Angaben der Patienten über ihren illegalen Heroinkonsum vor Behandlungsbeginn oder während Behandlungsunterbrüchen sind keine Grundlage zur sicheren Dosierung.



Wechsel des 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. ↔ Methadon p.o.	21	21	0.80	0.15 / 6.60
Heroin i.v. → Morphin p.o.	10	18	0.13	1.01
Morphin p.o. → Heroin i.v.	11	44	0.31	0.76

Bei täglich hochdosiertem Konsum kann für die Opioidagonisten Methadon, Heroin oder Morphin ohne weiteres volle Kreuztoleranz angenommen werden. Die vor Beginn der schweizerischen Prove-Versuche aus theoretischen Überlegungen postulierten Äquivalenzdosen für Opiode 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 langwirkenden auf kurzwirkende Opiode, also bei der Umstellung von Heroin auf Methadon beachtet 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.

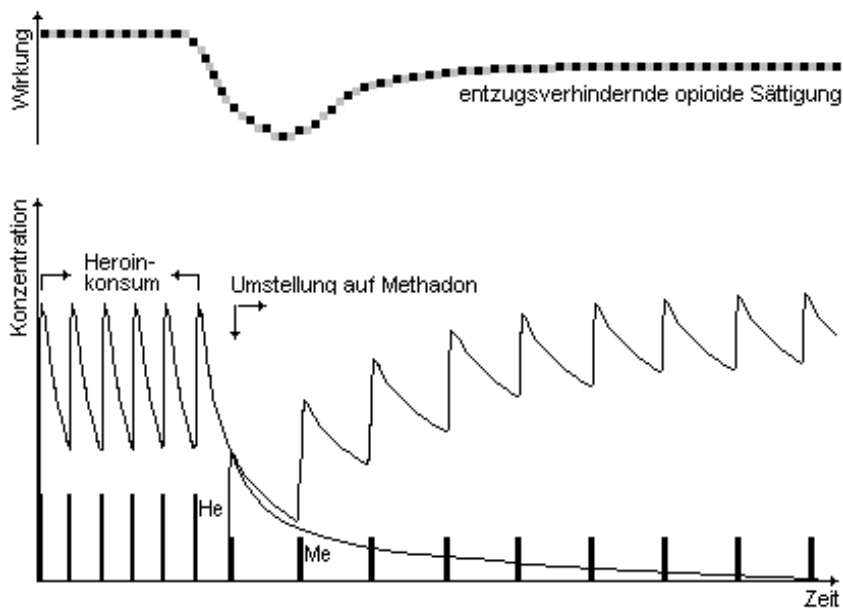


Fig.4: Verlauf der entzugsverhindernde opioide Sättigung bei Umstellung von Heroin auf Methadon. Ohne vorgängige Methadoneinnahme sackt die entzugsverhindernde opioide Sättigung an den ersten beiden Tagen nur mit Methadon unangenehm ab.

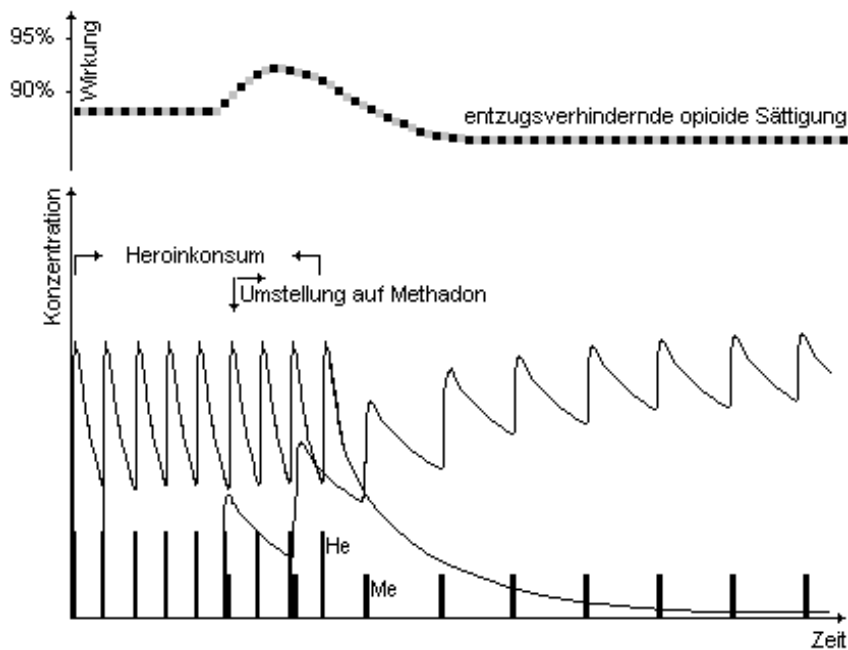


Fig.4: Verlauf der entzugsverhindernde opioide Sättigung bei Umstellung von Heroin auf Methadon. Besser: Vorgezogener Beginn mit Methadon → die entzugsverhindernde opioide Sättigung sackt nicht ab.

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. Für Umstellungen von retardiert aufgenommenem oralem Morphin auf Methadon muss die fehlende Kumulation von Methadon genau so beachtet werden. Umgekehrt werden Morphin Retardpräparate wegen der unverändert schnellen Eliminationshalbwertszeit nur wenig kumuliert. Die Wirkung von Morphin Retardpräparaten baut sich ohne wesentliche Kumulation innert Stunden und nicht erst innert Tagen auf.

Und nocheinmal: Bei Neueinstellungen in Opioid gestützte Behandlungen können die Angaben der Patienten über illegal konsumiertes Heroin nicht in der oben skizzierten Weise zur Dosisberechnung herangezogen werden.

Empfehlungen der Prove für Morphin gestützte perorale Behandlungen

Aufgrund der Erfahrungen hat eine ärztliche Arbeitsgruppe der Prove Behandlungsempfehlungen (Seidenberg 1996) formuliert, welche hier auszugsweise wiedergegeben sind.

- Die Morphin **Erstdosis/Anfangsdosis** beträgt 30 mg und kann am ersten Tag 2-3 mal eingenommen werden. Die Dosis kann täglich um 50% gesteigert werden. Nach der Einnahme einer Morphin-Retardtablette wird die Substanz verzögert resorbiert und die Wirkung der Einzeldosis ist nach 3 Stunden maximal.
- **Opioid-Volltoleranz** scheint mit oralem Morphinpentasulfat bei 600 bis 900 mg pro Tag erreicht zu werden. Obwohl die Aufteilung in 2 Dosen pro Tag genügt, wird eine Aufteilung auf drei tägliche Einnahme von vielen Patienten angestrebt. Die Eliminationshalbwertszeit dauert 3-4 Stunden; die Wirkung dauert 5-8 Stunden.
- Der **Tagesgang der opioiden Wirkung** wird von den Patienten sehr geschätzt. Bei Schmerzzuständen scheint eine bessere Wirkung erzielt zu werden als mit peroralem Methadon. Möglicherweise steht die als 'ceiling effect' beschriebene rasche Begrenzung der analgetischen Wirkung von Methadon, welche bei Morphinpentasulphat weniger beobachtet wird, mit dem Tagesgang der opioiden Wirkung zusammen. Der Tagesgang scheint sehr wesentlich auch zu einer Verminderung der Nebenwirkungen im Vergleich zum Steady-State-Methadon beizutragen. Profuse Schweissausbrüche, das Gefühl von 'in-Watte-gepackt-sein', Libido- und Potenz-Schwächen werden weniger häufig beobachtet.
- Aufgrund erster Erfahrungen bestätigt sich die theoretische Vermutung der geringeren Entzugssymptome mit Morphinpentasulfat. Peroral verabreichte Morphin-Retardpräparate könnten sich möglicherweise für **ambulante Entzüge** besonders eignen.

Indikation von Morphin Retardtabletten zur peroralen Verabreichung:

- Als **Basiskonsum** in Kombination (Mischverordnung) mit kurzwirkenden Opioiden wie intravenösem Heroin.
- Bei **schweren Schmerzzuständen** zur analgetischen Behandlung.
- Zur **Überbrückung** und zum **Entzug**.
- Als **Monosubstanz** in Erhaltungsbehandlungen und zwar beim Scheitern von anderen opioidgestützten Behandlungen; ein Scheitern beinhaltet hier insbesondere eine Unverträglichkeit von Methadon wegen erheblichen Beschwerden wie Depressionen, Gewichtsveränderungen, Schweissausbrüchen und Libidoverlust.
- Als **Monosubstanz bei Schwangeren** vor allem im letzten Trimenon. Die Empfehlung erfolgt mit Vorbehalt. Die Erfahrungen favorisieren Morphin-Retardtabletten gegenüber peroralem Methadon nicht.

Literaturangaben:

- Berkowits BA, Ngai SH, Yang JC, et.al.: The disposition of morphine in surgical patients. *Clinical Pharmacol* 1975, 17:629-635
- Freye E.: Opiode in der Medizin. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetica. Springer-Verlag, Berlin 1995, 3.Aufl.: 133
- Geistlich S, 1996: Schwangerschaftsverlauf und Entzugssymptome Neugeborener von Methadonpatientinnen und Patientinnen unter Morphinsubstitution, Dissertation Med. Fak. Universität Zürich
- Hämmig R., 1997: Randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie mit Crossover von hochdosiertem Heroin i.v. versus Morphin i.v. bei Opioidabhängigen in der Poliklinik Koda-1 in Bern, 2 Band Prove, BAG Bern
- Houde, RW, Wallenstein SL, Rogers A, 1960: The disposition of morphine in surgical patients. *Clinical Pharmacol Ther* 1:163-174
- Hughes J, 1975: Isolation of an endogenous compound from the brain with properties similar to morphine. *Brain Res* 1975, 88:295-308
- 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
- Khooi Tin Khoo 1997: The Effectiveness of three Treatment Regimens used in the Management of Neonatal Abstinence Syndrome, Dissertation Melbourne
- Mino A, 1990: Analyse scientifique de la littérature sur la remise contrôlée d'héroïne ou de la morphine, BAG / OSFP (Bundesamt für Gesundheit), Bern
- Seidenberg A und ärztliche Arbeitsgruppe Prove: Behandlungsempfehlungen für die ambulante medizinische Betreuung bei der ärztlichen Verschreibung von Opioiden. Ärztliche Arbeitsgruppe, Prove, im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, Bern 1996
- Seidenberg A, Honegger U.: Methadon, Heroin und andere Opiode - Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung, Verlag Hans Huber, Bern, 1998, ISBN 3-456-82908-6
- 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, 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, 1996: Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln, zweiter Zwischenbericht der Forschungsbeauftragten. Institut für Suchtforschung & Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich.