

## **Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger**

### **– Kurzdarstellung des Forschungsdesigns –**

*Im Rahmen des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger erhalten Drogenabhängige, bei denen bisherige Drogentherapien nicht erfolgreich waren oder bei denen die Methadonsubstitution nicht befriedigend verläuft, versuchsweise injizierbares Heroin als Medikament; eine Kontrollgruppe bekommt parallel die Ersatzdroge Methadon. Beide Gruppen werden regelmäßig medizinisch betreut und erhalten eine psychosoziale Begleittherapie. Im folgenden werden die Grundzüge des Forschungsdesigns dargestellt.*

Die Therapiestudie zur Evaluation der Effekte der Heroinbehandlung erfolgt als klinische kontrollierte Vergleichsuntersuchung nach den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (GCP) sowie den Bestimmungen des Arzneimittel- (AMG) und des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG). Sie erstreckt sich über 24 Behandlungsmonate. Das Design soll den therapeutischen Wert, d. h. die Wirksamkeit der Heroinbehandlung bei definierten Zielgruppen im Vergleich zur etablierten therapeutischen Alternative, der Methadon-Substitution, überprüfen. Dies erfolgt im Rahmen eines integrierten Behandlungssettings, d. h. in einer kombinierten Behandlung aus medikamentöser/medizinischer Intervention und psychosozialer Begleittherapie.

Das Untersuchungsdesign ist Ergebnis einer intensiven Auseinandersetzung mit dem bisherigen Kenntnis- und Forschungsstand zur opiatgestützten Behandlung, den Anforderungen der Ausschreibung des Bundesministeriums für Gesundheit, den kritischen Anmerkungen der Gutachter zum Forschungsantrag sowie ergänzenden Ausführungen der beteiligten Zentren in zahlreichen Gesprächen. Der gewählte interdisziplinäre Ansatz wird den Anforderungen der Ausschreibung im Sinne einer (engeren) klinischen Arzneimittelprüfung *und* den darüber hinausgehenden Fragen der Therapie- und Versorgungsforschung gerecht.

Vereinfacht stellen sich für die Therapiestudie drei grundlegende Aufgaben:

- die Durchführung der klinischen Arzneimittelprüfung zur Überprüfung der Wirksamkeit der heroingestützten im Vergleich zur Methadonbehandlung,
- die Klärung der möglichen Indikationen für eine heroingestützte Behandlung (welche Gruppen von Heroinabhängigen profitieren am meisten?) und
- die Untersuchung der Machbarkeit und Wirksamkeit der unterschiedlichen medizinischen und psychosozialen Behandlungsbestandteile.

### **Problemhintergrund**

Die heroingestützte Behandlung begründet sich mit den Grenzen des bestehenden Versorgungssystems. Es erreicht einen Teil der Opiatabhängigen nur unzureichend – sie kommen nicht, werden nicht gehalten oder die Behandlung erbringt zu geringe Effekte. Die Heroinbehandlung gilt als „ultima ratio“, d. h., sie wäre als Ergänzung zum bisherigen Drogenhilfesystem (Abstinenztherapie, Substitutionsbehandlung) zu betrachten.

Auf der Basis unterschiedlicher Schätzverfahren kann auf eine realistische Größe von mindestens 120.000 Personen geschlossen werden, die in Deutschland regelmäßig Heroin konsumieren. Seit Ausweitung der Methadonsubstitution in der zweiten Hälfte der 90er Jahre beläuft sich die Anzahl von (Levo-)Methadonpatienten auf etwa 40.000 Patienten. Hinzu kommen ca. 4.000 Drogenabhängige, die mit Dihydrocodein oder Buprenorphin behandelt werden. Damit wären nach einer konservativen Schätzung der Prävalenzraten 35 % bis 40 % der bundesdeutschen Heroinabhängigen in einer Substitutionsbehandlung. Etwa 900 Drogenabhängige befinden sich in ambulanter Rehabilitation und knapp 10.000 Klienten in der stationären Entwöhnungsbehandlung.

Verschiedene bundesdeutsche Evaluationsstudien zur Methadonsubstitution haben – im Einklang mit internationalen Erfahrungen – gezeigt, dass die Methadonbehandlung eine wirkungsvolle Therapie der Heroinabhängigkeit ist. Aus diesen Untersuchungen geht auch hervor, dass etwa 10 % bis 20 % der Patienten nur gering von der Substitutionsbehandlung profitieren.

Die Risiken einer nicht behandelten Opiatabhängigkeit sind auf individueller, sozialer und gesellschaftlicher Ebene in der Regel extrem hoch. Insbesondere langjährig Opiatabhängige, die sich in keiner systematischen Behandlung befinden, haben ein überproportional hohes Mortalitätsrisiko und sind stark von z. T. chronischen Erkrankungen wie Hepatitis, HIV/Aids, anderen Infekten und psychiatrischen Störungen betroffen. Meistens ist ihre Lebenssituation zusätzlich von einer starken sozialen Marginalisierung und hoher Delinquenz gekennzeichnet. Durch bestehende Infektionen wird das soziale Umfeld gesundheitlich gefährdet. Auf gesellschaftlicher Ebene verursacht die Opiatabhängigkeit beträchtliche Kosten durch Kriminalität und Behandlung von Begleiterkrankungen. Die (regionale) Belastung durch offene Drogenszenen ist besonders in den Großstädten ein Problem, das von der Bevölkerung immer weniger toleriert wird.

Legt man die (eher konservative) Schätzung von 35.000 Methadonsubstituierten und mindestens 35.000 aktuell nicht therapeutisch Behandelten zu Grunde, dürfte sich die Zahl potentieller Patienten, die in der Bundesrepublik Deutschland für eine Heroinbehandlung in Frage kämen, auf mindestens 3.500 bis 7.000 Substituierte (entsprechend 10 % bis 20 %) sowie zusätzlich etwa 10.000 (entsprechend 30 %) sich nicht in Therapie befindliche Opiatabhängigen belaufen – insgesamt also 13.500 bis 17.000 Personen.

Die Heroinbehandlung rechtfertigt sich, wenn sich mit ihr die angestrebten Effekte in höherem Maße erreichen lassen als mit anderen, etablierten Therapien. Dies soll im bundesdeutschen Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung untersucht werden, indem die Behandlungsergebnisse mit denen einer bei einer Kontrollgruppe parallel durchgeführten Methadonbehandlung verglichen werden.

### **Zielsetzung**

Die Zielsetzung der Studie ist es zu prüfen, ob mit der medizinischen Verordnung von pharmakologisch reinem Heroin in einem strukturierten und kontrollierten Behandlungssetting für bestimmte Gruppen von Heroinabhängigen die Ziele eher erreicht werden, die sonst mit Standardbehandlungen der Suchttherapien verknüpft sind – Schadensminimierung, Integration ins Hilfesystem, Reduktion des illegalen Konsums und der entsprechenden Begleitprobleme, gesundheitliche, psychische und soziale Verbesserung, Kontrolle und Überwindung der Abhängigkeit.

Das Erkenntnisinteresse richtet sich vor allem auf drei Zielbereiche:

- Durch einen Arzneimittelvergleich soll die Wirksamkeit der Vergabe von i.v. Heroin im Vergleich zu oralem Methadon bei gleichgehaltenen therapeutischen Settings für die genannten Zielgruppen überprüft werden.
- Durch eine systematische Variation standardisierter psychosozialer Begleitung – Case Management mit integrierter Motivierender Gesprächsführung vs. Drogenberatung mit Psychoedukation – werden Therapieeffekte infolge spezifischer Settings evaluiert. Dies erhöht den Gehalt der Wirkungsanalyse einer Heroinverschreibung erheblich und stellt einen wesentlichen Teil des in der Ausschreibung geforderten Mehrwerts dar. Darüber hinaus haben diese Ergebnisse versorgungsrelevante Implikationen.
- Durch patienten- und versorgungsbezogene Teilstudien werden die Wirkungen einer ärztlichen Heroinverschreibung ausgeleuchtet. Dies betrifft insbesondere die Erwartungen an eine sinkende Kriminalität, die Integrierbarkeit der Heroinbehandlung in das bestehende Hilfesystem und die Kosteneffektivität im Rahmen einer ökonomischen Gesamtrechnung.

### **Zielgruppen**

Die Behandlung wendet sich an die Zielgruppe der behandlungsbedürftigen Heroinabhängigen, die vom bisherigen Drogenhilfesystem *therapeutisch nicht wirksam erreicht* wurden („Nicht-Erreichte“, abgekürzt: NE) oder die von *bisherigen Substitutionsbehandlungen mit Methadon nicht ausreichend profitierten* („Methadon-Substituierte“, abgekürzt: MS). Die Behandlungsbedürftigkeit ergibt sich aus der Länge der Drogenkarriere sowie gravierenden Formen gesundheitlicher, psychischer und sozialer Verelendung.

Die zentralen Zugangsbedingungen sind:

- Mindestalter von 23 Jahren,
- Opiatabhängigkeit von mindestens 5 Jahren,
- aktuelle Hauptdiagnose der Opiatabhängigkeit nach den Kriterien von ICD-10,

- aktueller täglicher vorwiegend intravenöser Heroinkonsum oder fortgesetzter Heroinkonsum unter der Substitutionsbehandlung,
- körperliche Krankheitssymptome, die einen schlechten Gesundheitszustand anzeigen *oder* aktuelle psychische Symptome bzw. Beeinträchtigungen,
- keine Teilnahme an einer suchttherapeutischen Behandlung (v. a. Substitution, ambulante oder stationäre Therapie) mindestens innerhalb der letzten 6 Monate, aber dokumentierte Vorerfahrung mit Drogentherapien *oder* negativer Verlauf einer gemäß den Leitlinien der Bundesärztekammer durchgeführten Substitutionsbehandlung und
- Wohnsitz bzw. gemeldeter Aufenthalt seit mindestens 12 Monaten in der betreffenden Stadt oder Region, die die Heroinbehandlung durchführt.

## Hypothesen

Ziel der Heroinbehandlung ist die Minderung individueller und sozialer Risiken, Folgen und Kosten, die mit der Nicht-Behandlung bzw. unzureichenden Behandlung von Opiatabhängigkeit verbunden sind.

Die zentrale Hypothese lautet: Die heroingestützte Behandlung ist eine therapeutisch sinnvolle Ergänzung des Drogenhilfesystems bei der Behandlung von spezifischen Zielgruppen von Heroinabhängigen. Die heroingestützte Behandlung führt bei den Patienten gegenüber der oralen Methadonsubstitution zu positiveren Effekten hinsichtlich

- der Verbesserung des gesundheitlichen Zustands,
- der Reduktion illegalen Drogenkonsums,
- des Rückgangs der Delinquenz,
- der Erhöhung der Erreichbarkeit und Haltekraft für die Therapie,
- der Loslösung aus dem Drogenkontext,
- der sozialen Stabilisierung im Sinne der Aufnahme neuer drogenfreier Kontakte, verbesserter Arbeitsfähigkeit, finanzieller Sicherung, Stabilisierung der Wohnsituation und
- der Aufnahme weiterführender Therapien.

Weitere *Hypothesen* lauten:

- Die Überlegenheit der Heroinbehandlung gegenüber der Methadonbehandlung kann tendenziell in beiden Zielgruppen (Methadon-Substituierte MS und Nicht-Erreichte NE) nachgewiesen werden.
- Die Wirkungen der Heroinbehandlung werden in unterschiedlichen psychosozialen Settings (Case Management mit integrierter Motivierender Gesprächsführung vs. Drogenberatung mit Psychoedukation) in ähnlichem Ausmaß erreicht. Je nach definierter Zielgruppe der Heroinbehandlung sowie der Phase und Intensität der Abhängigkeitskarriere können innerhalb der Behandlungsgruppen Unterschiede hinsichtlich der Adäquatheit des psychosozialen Verfahrens bestehen.
- Die heroingestützte Behandlung ist in einem der Behandlung mit oralem Methadon vergleichbaren Maße durchführbar und in das bestehende Versorgungssystem unter Akzeptanz von Öffentlichkeit, Umfeld und Betroffenen integrierbar.
- Die Heroinbehandlung ist kosteneffektiv (Vermeidung sozialer Kosten durch gesundheitliche Stabilisierung, Vermeidung gesellschaftlicher Kosten durch Rückgang von Kriminalität; Nutzen durch Rehabilitation).

## Untersuchungsgruppen

Die Studien*behandlung* erfolgt bei *beiden* Zielgruppen jeweils zur Hälfte mit

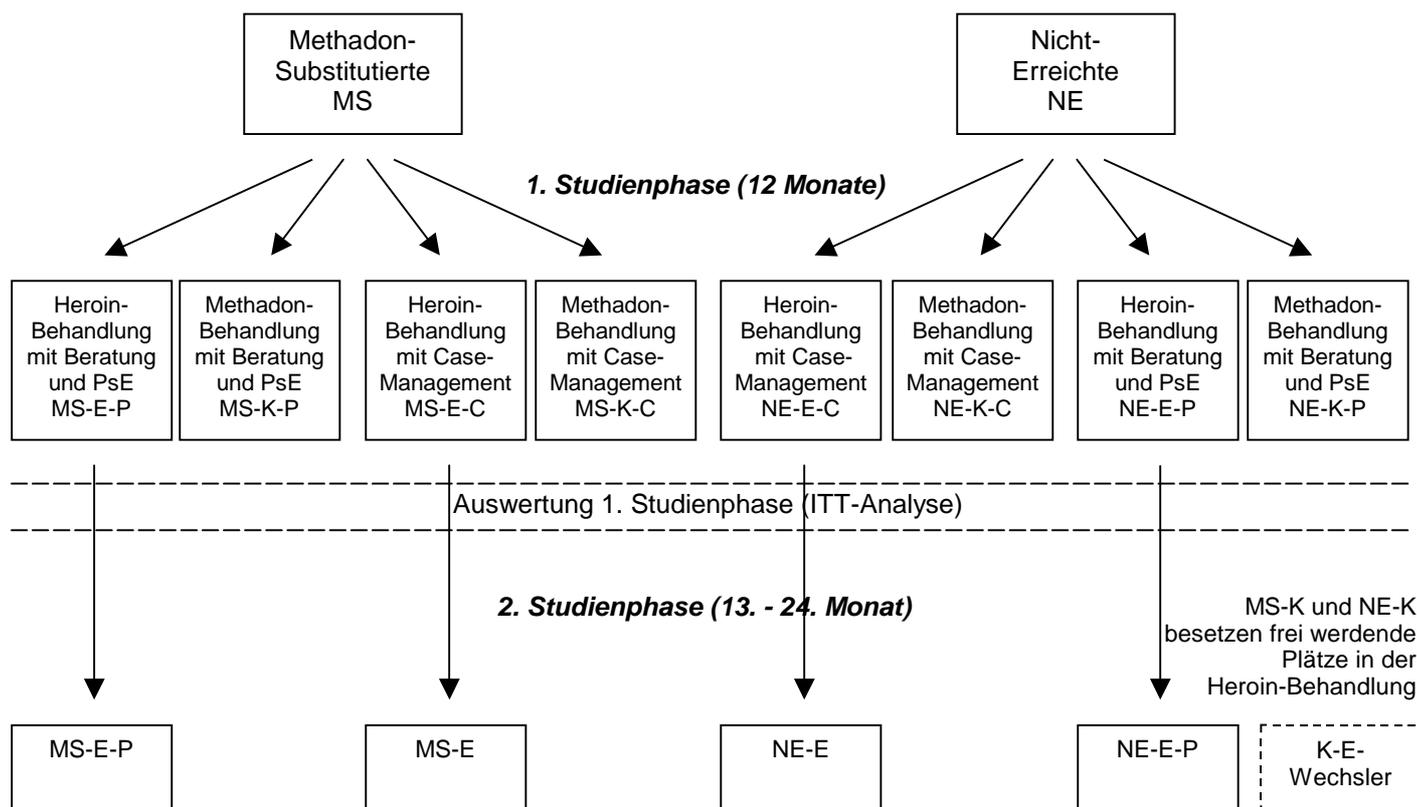
- i.v. Heroin (Experimentalgruppe) und
- oralem Methadon (Kontrollgruppe).

Darüber hinaus werden im Modellprojekt *zwei unterschiedliche Verfahren der psychosozialen Betreuung* Opiatabhängiger eingesetzt:

- Case Management als ein strukturiertes, nachgehendes Konzept der Betreuung mit hoher Kontaktdichte unter Einbezug der Methode der Motivierenden Gesprächsführung,
- Drogenberatung mit Psychoedukation durch eine fakultative Nutzung örtlicher Drogenberatung und ein zusätzliches Psychoedukationsprogramm von 12 Sitzungen über drei Monate hinweg in einem gruppentherapeutischen Setting mit nachfolgenden Auffrischungssitzungen.

Die 4 x 2-armige Studie wird multizentrisch, randomisiert und kontrolliert durchgeführt: Alle Behandlungen (Experimental- und Kontrollbehandlung) finden in einem kontrollierten und standardisierten Setting (Ausstattung, Vergabe, medizinische Behandlung, psychosoziale Betreuung) statt.

Untersuchungsgruppen in der 1. und 2. Studienphase:



Erläuterung der Abkürzungen:

E = Experimentalgruppe, ITT = Intention-to-Treat, K = Kontrollgruppe, MS = Methadon-Substituierte, NE = Nicht-Erreichte, PsE = Psychoedukation

### Ärztliche Behandlung

Die medizinische Behandlung beruht auf regelmäßigen Kontakten zum behandelnden Arzt, um den Therapieverlauf abzustimmen und Konsequenzen eventueller Komplikationen frühzeitig im Behandlungsprozess zu berücksichtigen. Ausführliche körperliche Untersuchungen und Blutbild erfolgen zu Behandlungsbeginn sowie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten. Der Behandlungsverlauf wird ferner über wöchentliche Urinanalysen kontrolliert.

Die Patienten der Experimental- (Heroin) und der Kontrollgruppen (Methadon) werden in *Ambulanzen* mit interdisziplinären Betreuungsteams behandelt. Patienten der Kontrollgruppe, die bisher mit Methadon substituiert wurden, müssen ggf. ihren substituierenden Arzt verlassen und in eine an der klinischen Prüfung beteiligte Einrichtung wechseln.

Die Verabreichung von Heroin erfolgt bis zu 3mal täglich während der jeweiligen Öffnungszeiten der Ambulanzen am Morgen, am Mittag und am Abend. Entsprechend der Schweizer und niederländischen Untersuchungen beträgt die Tageshöchstdosis i.v.-Heroin im Rahmen der Studie 1.000 mg, die Einzeldosis maximal 400 mg. Von Beginn an, d. h. *frühestens am 2. Behandlungstag*, wird eine zusätzliche Medikation von Methadon zur Nacht angeboten.

Die Verabreichung von Methadon p.o. für die Kontrollgruppe erfolgt einmal täglich. Die Patienten erhalten die Medikation als trinkfertige Einzeldosis in nicht i.v.-applizierbarer Form (in der Regel vermischt mit Fruchtsaft) und nehmen sie unter Sicht in der Ambulanz ein. Eine Tageshöchstdosis wird nicht vorgegeben; den Erfahrungen entsprechend muss mit Verordnungen zwischen 40 und 160 mg Methadon (in Einzelfällen bis zu 250 mg) täglich gerechnet werden.

### Psychosoziale Begleittherapien

Im Unterschied zum medikamentösen Bereich liegt ein Standard für die psychosoziale Begleitbehandlung Opiatabhängiger bisher weder hinsichtlich der Vorgehensweise noch hinsichtlich der Inten-

sität vor. Um den psychosozialen Teil der Behandlung zu untersuchen, werden daher im Modellprojekt zwei Verfahren, die sich in der Konzeption unterscheiden, eingesetzt und gegeneinander getestet. Beide Verfahren – Case Management mit integrierter Motivierender Gesprächsführung und Psychoedukation in Ergänzung zur Drogenberatung – werden soweit wie möglich standardisiert und manualisiert.

Bezüglich des Case Managements ist es möglich, an den Erfahrungen des Bundesmodellprojekts zu dieser Interventionsstrategie anzuknüpfen. Im Bundesmodellprojekt zeigte sich, dass bisher noch nicht vom Drogenhilfesystem erreichte, chronisch mehrfach beeinträchtigte Drogenabhängige angesprochen und in Betreuung gehalten werden konnten. Gleiches gilt für Drogenabhängige, die schon länger keine drogenspezifische Hilfe mehr nutzten. Die Motivierende Gesprächsführung ist ein Beratungskonzept zur Förderung von Veränderungsbereitschaft, das in den letzten Jahren bei Menschen mit problematischem Suchtmittelkonsum erprobt worden ist. Motivation wird dabei nicht als unveränderlicher Zustand begriffen, sondern unterliegt vielfältigen Veränderungen und Ambivalenzen. Aufgabe der Berater ist es, vorhandene Motivation zur Verhaltensveränderung zu unterstützen und auszubauen.

Positive Erfahrungen in der Therapie chronischer Erkrankungen insbesondere von Psychosen und chronischer körperlicher Erkrankungen kennzeichnen die Psychoedukation als Verfahren, das gut standardisierbar ist und bestehende vielfältige Behandlungsprogramme wirkungsvoll ergänzt. Praktische Erfahrungen im Rahmen der Methadonsubstitution in der Schweiz und den USA bestätigen diese Erwartung. Neben der Bearbeitung von Defiziten und Risiken bietet die Psychoedukation die Möglichkeit, eine Ressourcenorientierung und -aktivierung in den Programmen zu verankern. Sie böte so die Möglichkeit zur Integration bestehender Interventionsstrategien (z. B. von Selbsthilfekzepten und Angeboten örtlicher Drogenberatungsstellen).

### **Studienablauf und -dauer**

Die Dauer der klinischen Arzneimittelstudie beträgt 24 Monate. Es ist davon auszugehen, dass sich die Gesamtstudie organisatorisch über einen etwa 36-monatigen Zeitraum erstreckt.

Das Projekt beginnt mit der Anmeldephase, in der (nach positivem Screeningergebnis) die Termine zur Indikationsuntersuchung vergeben werden. Daran schließt sich eine Übergangsphase an, an deren Ende die randomisierte Zuweisung und der Behandlungsantritt stehen. Die Untersuchungen und Überprüfungen der Einschlusskriterien erstrecken sich etwa über einen 6- bis 9-monatigen Zeitraum.

Die Studie unterteilt sich in *zwei Phasen*: In den ersten 12 Monaten wird eine stratifizierte 4 x 2-armige randomisierte Kontrollgruppenstudie durchgeführt, die die Wirkungen der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung unter vergleichbaren Therapiesettings überprüft (1. Studienphase). In der unmittelbar anschließenden 2. Studienphase wird eine über 12 Monate laufende Follow-up-Studie durchgeführt, die die längerfristigen Effekte (Stabilisierung und Anbindung an das Drogenhilfesystem) sowie die in der Ausschreibung aufgeworfenen Fragen wie die Integration in das regionale Versorgungssystem oder die reguläre Beendigung der Heroinbehandlung bzw. Aufnahme weiterführender Therapien untersucht. Es werden alle Patienten der Experimentalgruppe (Heroin) in die 2. Studienphase übernommen. Bis auf eine zufällig ausgewählte Gruppe der Kontrollpatienten, denen die nach 12 Monaten frei gewordenen Plätze der Heroinbehandlung zur Verfügung gestellt werden, scheiden die Patienten der Kontrollgruppe (Methadon) aus der Studie aus und werden im Rahmen der gesetzlichen Krankenversorgung weiterbehandelt.

Darüber hinaus werden Spezialstudien zu kriminologischen, versorgungsrelevanten (Gesundheitsökonomie, Implementierung, Kooperation), kognitiv-motorischen und neuropsychologischen Fragestellungen durchgeführt, die in den 24-monatigen Gesamtablauf integriert sind.

Nach 24 Monaten ist die klinische Prüfung beendet. Eine Weiterbehandlung der Patienten ist in jedem Fall gesichert. Da sie aus heutiger Sicht nach Abschluss der Studie kein Heroin mehr bekommen können, werden sie, wenn sie dies möchten, auf ein anderes Opioid wie beispielsweise Methadon umgestellt. Erbringt die Auswertung der Hauptzielkriterien zum Ende der 1. Studienphase jedoch einen signifikanten Überlegenheitsnachweis von Heroin gegenüber der Kontrollbehandlung mit Methadon, so können Patienten, bei denen die Heroinbehandlung erfolgreich verlaufen ist und die dies wünschen, nach den 24 Monaten im Rahmen einer Anschlussstudie unter bestimmten Bedingungen mit Heroin weiterbehandelt werden. Diese Behandlung erfolgt auf der Basis eines separaten Studienprotokolls, in dem die Einschlusskriterien und Durchführungsbestimmungen geregelt sind.

**Studienleiter:**

Prof. Dr. Michael Krausz, Stellvertretender Direktor des Zentrums für Psychosoziale Medizin, Psychiatrie und Psychotherapie, Direktor des Zentrums für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)

**Studiengruppe:**

Prof. Dr. Dieter Naber (Hamburg)

Prof. Dr. Peter Raschke (Hamburg)

Prof. Dr. Jürgen Berger (Hamburg)

Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi (Greifswald)

Dr. Peter Degkwitz (Hamburg)

Dr. Christian Haasen (Hamburg)

Prof. Dr. Dr. Uwe Koch (Hamburg)

Prof. Dr. Arthur Kreuzer (Giessen)

Prof. Dr. J.-M. Graf v. d. Schulenburg (Hannover)

PD Dr. Andreas Plettenberg (Hamburg)

Prof. Dr. Klaus Püschel (Hamburg)

Martin Schmid (Frankfurt/M.)

Prof. Dr. Achim Schmoltdt (Hamburg)

Martina Schu (Köln)

Dr. Uwe Verthein (Hamburg)

Dr. Rebecca Löbmann, Dr. Peter Wetzels (Hannover)

Prof. Dr. Irmgard Vogt (Frankfurt/M.)