

**Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten
Behandlung Opiatabhängiger –
eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie**

Klinischer Studienbericht zum
Abschluss der Follow-up Phase
gemäß Studienprotokoll Nr. ZIS-HV9-0701 vom 23. Juli 2001,
und Amendments Nr. ZIS-HA9/1 bis ZIS-HA9/16

LKP:

Prof. Dr. Dieter Naber
Direktor des Zentrums für Psychosoziale Medizin, Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor des Zentrums für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
Tel.: 040 / 42803 2201, Fax: 040 / 42803 2999
Email: naber@uke.uni-hamburg.de

Klinische Projektleitung:

Prof. Dr. Christian Haasen
Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitäts-Klinikums Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
Tel.: 040 / 42803 7901, Fax: 040 / 42803 8351
Email: haasen@uke.uni-hamburg.de

Autoren:

Uwe Verthein, Silke Kuhn, Christian Haasen

Hamburg, Januar 2008

Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)



Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Erklärungen	3
Zusammenfassung	5
1. Einleitung	9
1.1 Wissenschaftliche Ergebnisse zur heroingestützten Behandlung	10
2. Zielsetzung, Studienplan, Methodik.....	13
2.1 Studienziel, Hypothesen.....	13
2.2 Beschreibung des Studiendesigns	14
2.2.1 Patienten der Follow-up Phase	15
2.2.2 Studiendauer und Verlauf.....	15
2.2.3 Dokumentation und Untersuchungen.....	16
2.3 Auswahl der Studienpopulation	18
2.3.1 Einschlusskriterien	18
2.3.2 Ausschluss von Patienten von der Studienbehandlung.....	19
2.4 Studienbehandlung	19
2.4.1 Beschreibung der ärztlichen Behandlung.....	20
2.4.2 Beschreibung der psychosozialen Betreuung.....	20
2.4.3 Prüfsubstanz	20
2.4.4 Dosierung der Prüfsubstanz	21
2.4.5 Begleitbehandlungen.....	21
2.5 Variablen	21
2.5.1 Wirksamkeitsvariablen.....	22
2.5.2 Sicherheitsvariablen	22
2.5.3 Compliance.....	23
2.6 Qualitätssicherung der Daten	24
2.7 Statistische Analysen.....	25
2.8 Ethische und rechtliche Aspekte	26
2.8.1 Ethikkommissionen.....	26
2.8.2 Durchführung der Studie nach ethischen Grundsätzen und der Deklaration von Helsinki	26
2.8.3 Aufklärung und Einwilligung des Patienten	26
2.8.4 BtMG.....	26
2.8.5 Haftung und Versicherung	27
2.9 Studienleitung und Koordination	27
3. Untersuchungsgruppen.....	29
3.1 Aufteilung der Studienpatienten.....	29
3.2 Behandlungsdauer und Haltequote.....	31
3.3 Teilnahme an den Untersuchungen	37

3.4	Beschreibung der Patienten zu Behandlungsbeginn	40
4.	Die aktuelle Situation der Patienten zum Ende der Studienbehandlung	43
4.1	Die gesundheitliche Situation zum Studienende	45
4.2	Das Konsumverhalten zum Studienende.....	47
4.3	Die soziale Situation der Diamorphinpatienten zum Studienende.....	49
5.	Die Wirkungen der Diamorphinbehandlung über vier Jahre	52
5.1	Die Entwicklung des Gesundheitszustands unter den Diamorphinpatienten.....	57
5.2	Die Entwicklung der sozialen Situation und des Legalverhaltens	64
5.3	Konsum von Alkohol und Drogen	74
5.4	Diamorphindosis, Wirkungen und Nebenwirkungen.....	81
6.	Einflussfaktoren für den Behandlungsverlauf.....	88
6.1	Prädiktoren für die Behandlungs-Compliance	88
6.2	Einflussfaktoren für eine soziale Integration unter der Diamorphinbehandlung	92
7.	Sicherheitsanalysen der Follow-up Patienten über vier Jahre.....	104
7.1	Unerwünschte Ereignisse (UEs).....	104
7.1.1	Erfassung der UE-Meldungen	104
7.1.2	Beschreibung der Unerwünschten Ereignisse	105
7.1.3	Unerwünschte Ereignisse klassifiziert nach ICD-10.....	108
7.1.4	Analyse der UEs auf Symptomebene.....	115
7.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs).....	116
7.2.1	Safety Board	117
7.2.2	Beschreibung der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse.....	117
7.2.3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert nach ICD-10	119
7.2.4	Todesfälle	122
8.	Schlussfolgerungen	128
9.	Literatur	138

Abkürzungen und Erklärungen

Aids: Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMG: Arzneimittelgesetz
AP: Alkalische Phosphatase
ASI: Addiction Severity Index
BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMGS: Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung
BMI: Body-Mass-Index
BtMG: Betäubungsmittelgesetz
CGI: Clinical Global Impression
CIDI: Composite International Diagnostic Interview
CRF: Case Report Form
CS: Composite Scores
EK: Ethik-Kommission
EKG: Elektrokardiogramm
EuropASI: European Addiction Severity Index
GCP: Good Clinical Practice
GSI: Global Severity Index
HA: Haaranalyse
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HZK: Hauptzielkriterium
ICD: International Classification of Diseases
ICH: International Conference on Harmonization
KI: Konfidenz-Intervall
LDH: Laktatdehydrogenase
LOCF: Last Observation Carried Forward
LogReg: Logistische Regression
OR: Odds-Ratio
OTI-HSS: Opiate Treatment Index Health-Symptoms-Scale
P1: 1. Studienphase
P2: 2. Studienphase
SCL-90-R: Symptom-Check-List (revised)
SOP: Standard Operating Procedure
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE: Unerwünschtes Ereignis
UK: Urinkontrolle
WHO: World Health Organization

Zusammenfassung

Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger ist ein vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG), den Bundesländern Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Hessen sowie den Städten Hannover, Frankfurt, Köln, Bonn, Karlsruhe und München gemeinsam durchgeführtes und finanziertes Projekt. Die beteiligten Partner sind auf Grundlage einer Kooperationsvereinbarung Auftraggeber der Studie. Im Sommer 2001 wurde das Studienprotokoll von der Hamburger Ethikkommission positiv begutachtet und vom BfArM die Erlaubnis zur Durchführung des Modellprojekts erteilt. Im März 2002 trat der erste Patient die Diamorphinbehandlung an. Im ersten Halbjahr 2007 schieden die Patienten sukzessive aus der Studie aus, so dass diese zum 30. Juni 2007 beendet wurde.

Das multizentrische Projekt teilte sich in drei Studienphasen ein. In der ersten Phase, die über 12 Monate durchgeführt wurde, handelte es sich um eine 4 x 2-armige randomisierte Studie. Zwei Stichprobenstrata, die Zielgruppen „Methadon-Substituierte“ (Heroinabhängige, die von bisherigen Methadonbehandlungen nicht hinreichend profitierten) und „Nicht-Erreichte“ (Heroinabhängige, die vom Drogenhilfesystem therapeutisch nicht wirksam erreicht wurden) wurden auf jeweils vier Gruppen randomisiert. Diese vier Gruppen unterschieden sich nach medikamentöser Behandlung (Diamorphin vs. Methadon) und Art der psychosozialen Betreuung (Psychoedukation/Drogenberatung vs. Case Management/Motivational Interviewing). Im Ergebnis stellte sich eine signifikante Überlegenheit der Diamorphin- gegenüber der Methadonbehandlung heraus (Haasen et al. 2007a), wobei die Zielgruppenzugehörigkeit und die Art der psychosozialen Betreuung keinen Einfluss auf das Hauptergebnis hatten. In der ebenfalls 12-monatigen zweiten Studienphase konnten die längerfristigen Wirkungen sowie die Stabilisierung der im ersten Jahr eingetretenen Effekte unter der Diamorphinbehandlung aufgezeigt werden (Verthein et al. in press). Darüber hinaus wurden die positiven Wirkungen der heroingestützten Therapie bei Patienten nachgewiesen, die nach einem Jahr von Methadon auf Diamorphin wechselten (Verthein et al. 2008).

Der vorliegende Studienbericht beschließt die klinische Studie des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung. Er beschreibt die langfristigen Veränderungen bei den Patienten der Anschlussbehandlung mit Diamorphin im Rahmen der Follow-up Phase. Die Patienten, die sich zum Ende der 2. Studienphase noch in der Diamorphinbehandlung befanden, konnten in die Follow-up Phase übertreten. Dies betraf 348 Patienten, von denen 276 von Beginn an mit Diamorphin behandelt wurden (79,3%). Die übrigen 72 Patienten wechselten ein Jahr zuvor von Methadon auf Diamorphin (20,7%). Die Haltequote der Diamorphinbehandlung, inklusive der Methadon-Diamorphin-Wechsler, liegt nach 29 Monaten bei 52,1%. (Auf die Berechnung für einen größeren Zeitraum wurde verzichtet, da nicht alle Wechsler aufgrund ihres Eintrittsdatums in die Diamorphinbehandlung die Möglichkeit hatten, über längere Zeit an der Behandlung teilzunehmen.) Inklusiv der Wechsler haben 593 Patienten im Rahmen der Studie jemals mit der Diamorphinsubstitution begonnen. 248 Patienten sind in der Studienbehandlung bis zum Ende des Modellprojekts verblieben (41,8%). Dies entspricht 71,3% aller Patienten die in die Follow-up Phase eintraten. Ihre durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt 1.440 Tage bzw. knapp vier Jahre. 41,5% der aus der Dia-

morphinbehandlung Ausgeschiedenen hatten im Anschluss eine andere Suchtbehandlung aufgenommen oder wurden vom Substitutionsmittel entzogen. Überwiegend begannen sie eine Substitution mit Methadon oder Buprenorphin (28,9%), 12,6% wechselten in eine anschließende Abstinenztherapie bzw. beendeten die heroingestützte Behandlung regulär, indem sie vom Diamorphin (und ggf. vom zusätzlich gegebenen Methadon) herunterdosiert wurden. Bezogen auf alle Diamorphinpatienten der Studie entspricht dies einem Viertel, dass die Behandlung zwischenzeitlich positiv beendete. Im Durchschnitt geschieht dies nach gut 18 Monaten. Dem gegenüber verlassen Patienten mit negativem Behandlungsende, also jene, die der Behandlung fernbleiben oder aus disziplinarischen Gründen abbrechen, bereits nach durchschnittlich 14 Monaten die Therapie.

Um die langfristigen Wirkungen der Diamorphinbehandlung in der Follow-up Phase zu beurteilen, wurden zwei Auswertungsstrategien verfolgt. Zum einen wurde in einer Querschnittsbetrachtung die aktuelle Situation aller 248 noch zum Studienende in der Diamorphinbehandlung verbliebenen Patienten analysiert. Zum anderen wurde eine Verlaufsanalyse unter jenen durchgeführt, die mindestens vier Jahre in der Studienbehandlung verblieben – es handelt sich um 156 Patienten –, um die langfristigen Wirkungen longitudinal beschreiben zu können.

Insgesamt stellt sich die aktuelle Situation der Patienten zum Ende des Modellprojekts nach durchschnittlich knapp vier Jahren Diamorphinbehandlung vergleichsweise gut dar. Der körperliche und psychische Gesundheitszustand haben sich verbessert und zum Ende der Studienbehandlung stabilisiert. Eine Minderheit der Patienten in der heroingestützten Behandlung nimmt noch Straßenheroin oder Kokain; und wenn, dann nur in sporadischen Abständen. Cannabis ist die am häufigsten konsumierte Substanz. Risikoverhalten im Zusammenhang mit intravenösem Konsum wird praktisch ganz aufgegeben. Auch die soziale Lage der Patienten hat sich gefestigt. Vor allem die Wohn- und Arbeitssituation sowie das Delinquenzverhalten haben sich zum Ende der Studie unter der heroingestützten Behandlung deutlich verbessert.

Im Mittelpunkt dieses Studienberichts stehen die Wirkungen der vierjährigen Diamorphinbehandlung. 156, entsprechend 31%, aller ursprünglich in die Diamorphinsubstitution aufgenommenen Patienten (ausgenommen der Methadon-Heroin-Wechsler) verblieben mindestens vier Jahre in der Studienbehandlung. Die durchschnittliche Tagesdosis Diamorphin nimmt (mit Ausnahme des Behandlungsbeginns) über den gesamten Zeitraum kontinuierlich ab, von durchschnittlich 506 mg im ersten auf 420 mg im vierten Behandlungsjahr. Die mittlere Tagesdosis des den Diamorphinpatienten zusätzlich verordneten Methadons steigt hingegen im Zeitverlauf. Bezogen auf alle Diamorphinabgabetape ergibt sich eine Tagesdurchschnittsdosis von 7,3 mg Methadon im ersten und 10,0 mg im vierten Jahr. Auch die begleitende psychosoziale Betreuung wird über den gesamten Zeitraum stark (zu Anteilen zwischen 80% und 100%) in Anspruch genommen. Im Durchschnitt haben die Patienten etwa 14-tägige Kontakte zum Drogenberater bzw. Case Manager.

Der Gesundheitszustand der Diamorphinpatienten verbessert sich in der Regel schnell, innerhalb der ersten Behandlungsmonate. Auch im weiteren Verlauf gehen die körperlichen Symptome zurück, der Allgemeinzustand stabilisiert und der Ernährungszustand verbessert sich, so dass langfristig von anhaltenden Wirkungen der heroingestützten Behandlung auf den somatischen Zustand der Patienten gesprochen werden kann. Der psychische Zustand verbessert sich zunächst deutlich und stabilisiert sich dann auf einem zufrieden stellenden Niveau. Zieht

man die ärztliche Beurteilung heran, werden die Patienten nach vier Jahren noch im Durchschnitt als psychisch „leicht“ bis „mäßig“ krank eingeschätzt. Mehr als ein Viertel hat noch einen psychischen Belastungswert oberhalb der Norm.

Besonders deutliche positive Veränderungen werden im Konsumverhalten erzielt. Wenngleich sich der stärkste Rückgang des Gebrauchs von Straßenheroin, Kokain und Crack sowie des intravenösen Konsums innerhalb des ersten Behandlungsjahres vollzieht, zeigen sich auch im weiteren Verlauf positive Wirkungen. Die 30-Tages-Prävalenzraten von Straßenheroin, Kokain, Crack und i.v.-Konsum nehmen während des vierjährigen Behandlungszeitraums kontinuierlich ab. In Bezug auf Kokain – Urinalysen auf Straßenheroin wurden ab dem 2. Behandlungsjahr nicht mehr durchgeführt – wird dies durch die Laboranalysen bestätigt. Anhand der Urinkontrollen ist darüber hinaus ein kontinuierlicher Rückgang des Cannabis- und Benzodiazepingebrauchs festzustellen. Der Anteil an von Straßenheroin und Kokain abstinenten Patienten erhöht sich kontinuierlich; von 50% nach einem Jahr, über gut 60% nach zwei und drei Behandlungsjahren, auf 70% zum 4-Jahres-Zeitpunkt. Von denen, die nach vier Jahren noch Straßenheroin oder Kokain konsumieren, tut knapp die Hälfte dies mindestens einmal pro Woche. Insgesamt kann der Diamorphinbehandlung hinsichtlich der Konsumreduktion somit eine langfristige Wirksamkeit bescheinigt werden.

Die Entwicklung einer stabilen sozialen Situation benötigt in der Regel Zeit. Im Rahmen der Follow-up Phase zeigt sich, dass sich die Wohn- und Arbeitssituation sowie das Delinquenzverhalten über mehrere Jahre positiv entwickeln. Der Anteil an Patienten mit stabiler Wohnsituation steigt innerhalb von vier Jahren von 77% auf 95%. Die partnerschaftliche Situation der Langzeitpatienten ändert sich langfristig kaum. Bei Patienten mit eigenen Kindern sind diese etwa zur Hälfte beim anderen Elternteil untergebracht, was allerdings nur für die Väter gilt. Nur ein Fünftel der Väter und Mütter lebt mit ihren Kindern zusammen, was sich ebenfalls im Langzeitverlauf nur wenig (um 5,2%) erhöht. Insbesondere von den Müttern sind die Kinder überwiegend fremd untergebracht. Wenngleich sich die Freizeitgestaltung im Gesamtzeitraum kontinuierlich positiv entwickelt, verbessern sich die sozialen Kontakte im 3. und 4. Behandlungsjahr nicht weiter. Für einen Teil der Diamorphinpatienten bleibt die Einsamkeit ein großes Problem. Hier dürften Kontakte zu „alten“ Szenebekannten oder zu Mitklienten näher liegen, als dass es gelingt, sich einen neuen, außerhalb des Drogenkontextes befindlichen Bekanntenkreis zu erschließen.

Die Arbeitssituation entwickelt sich unter der Diamorphinbehandlung ausgesprochen positiv. Das gilt nicht nur für die ersten beiden Jahre, sondern auch im 3. und 4. Behandlungsjahr nimmt der Anteil an aktuell arbeitenden Patienten zu: von knapp 13% zu Beginn auf 40% nach vier Jahren. Unter den arbeitsfähigen Patienten steigt der Anteil an Erwerbstätigen sogar von 29% auf 68%. Die mehrfach tägliche Diamorphinapplikation scheint der Aufnahme einer Arbeitstätigkeit nicht im Wege zu stehen. Allerdings haben viele nur Teilzeitbeschäftigungen oder „1-Euro-Jobs“ bzw. öffentlich geförderte Arbeitsplätze; Arbeitsangebote, die den Möglichkeiten und Bedürfnissen der meisten Diamorphinpatienten offensichtlich entsprechen. Auch in der Reduktion der Kriminalität ist die Diamorphinbehandlung langfristig wirksam. Innerhalb des ersten Jahres fällt der Rückgang kriminellen Verhaltens am deutlichsten aus. In den Folgejahren ergibt sich noch eine leichte Besserung, wobei sich die justitielle Belastung auf sehr niedrigem Niveau bewegt. Der Anteil an sozial gut integrierten Patienten nimmt im 4-Jahres-Verlauf beständig zu. Definiert man anhand der Merkmale Wohnsituation, Arbeit

und Abstinenz illegaler Aktivitäten einen Zustand stabiler sozialer Integration, so erhöht sich der Anteil sozial integrierter von 15,4% nach einem auf 33,1% nach vier Jahren. Aus der Analyse von Einflussfaktoren ergibt sich als bestimmendes Merkmal, dass mit einer gelungenen sozialen Integration nach vier Jahren Diamorphinbehandlung im Zusammenhang steht, die Arbeitsfähigkeit. Je stärker es gelingt, Patienten so zu stabilisieren, dass sie prinzipiell in der Lage sind, einer beruflichen Tätigkeit nachzugehen, desto eher ist ein sozial rehabilitativer Effekt der Diamorphinsubstitution zu erwarten.

Bezüglich der Arzneimittelsicherheit kommt es nach einer deutlichen Abnahme von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen im zweiten Behandlungsjahr zur Stabilisierung der Anzahl von UEs und SUEs in den Folgejahren. Dies hängt zum einen mit dem im ersten Behandlungsjahr stark verbesserten Gesundheitszustand der Patienten zusammen. Zum anderen dürfte auch ein vertrauterer Umgang mit den Patienten und den zu verabreichenden Medikamenten auf Seiten der Ärzte und des Pflegepersonals bei der Identifikation unerwünschter Ereignisse eine Rolle spielen. Die Mortalität ist während der Follow-up Phase auf einem vergleichsweise niedrigen Stand. Im mehr als dreijährigen Gesamtzeitraum der Follow-up Phase ereigneten sich weitere sechs Todesfälle. Kein Todesfall stand in einem kausalen Zusammenhang mit der Prüfmedikation.

Mit den Ergebnissen der Follow-up Phase des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung wurden erstmalig Erkenntnisse über den kontinuierlichen Verlauf einer mindestens vierjährigen Diamorphinbehandlung gewonnen. Dabei werden die Resultate aus den beiden vorangegangenen Studienphasen untermauert. Die Diamorphinbehandlung erweist sich hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verringerung bzw. Abstinenz des Konsums harter Drogen sowie der verbesserten sozialen Integration langfristig als ausgesprochen erfolgreiche Therapie schwerstabhängiger Heroinkonsumenten.

Angesichts der mittlerweile mehrfach nachgewiesenen wissenschaftlichen Evidenz der positiven Effekte der Diamorphinbehandlung ist es unverständlich, dass die erforderlichen gesundheitspolitischen Schritte zur Schaffung der gesetzlichen Voraussetzungen für die Einführung dieser Behandlungsform in Deutschland nach wie vor blockiert werden. Solche Verzögerungen sind für die Betroffenen – Patienten wie Mitarbeiter der Behandlungseinrichtungen – ethisch unverantwortlich. Die langfristigen Ergebnisse der Follow-up Phase sprechen nachdrücklich dafür, die Diamorphinbehandlung als Regelversorgungsleistung in der Behandlung schwer beeinträchtigter Heroinabhängiger zuzulassen.

1. Einleitung

Im Sommer 2001 wurde das Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung auf Grundlage des zuvor ausgearbeiteten Studienprotokolls (Krausz et al. 2001) von der Hamburger Ethikkommission positiv votiert. Daraufhin erfolgte der Erlaubnis des BfArM, die Studie nach § 3 Abs. 2 des BtMG durchführen zu können. Kurz darauf wurde die Rekrutierungsphase mit dem Screening potentiell geeigneter Heroinkonsumenten begonnen, so dass im März 2002 der erste Patient in Bonn mit der Diamorphinbehandlung beginnen konnte. Nacheinander eröffneten die Studienorte Karlsruhe, München, Hannover, Köln und Hamburg im Sommer 2002 ihre Behandlungszentren. Frankfurt folgte als siebtes Studienzentrum im Februar 2003. Die Rekrutierungsphase wurde zum Ende des Jahres 2003 abgeschlossen. Insgesamt wurden 1.032 Studienteilnehmer randomisiert. Bis Ende 2004 hatten alle Patienten das erste Behandlungsjahr durchlaufen. Mit der Erstellung des klinischen Studienberichts im Sommer 2005 (und Revision im Januar 2006) wurde die 1. Studienphase, die den Kontrollgruppenvergleich zwischen Diamorphin- und Methadonbehandlung enthält, abgeschlossen (Naber & Haasen 2006; Haasen et al. 2007a; Verthein et al. 2008). Es konnte die signifikante Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Reduktion illegalen Drogenkonsums nachgewiesen werden. Im August 2006 wurde die fachliche Prüfung des vom Arzneimittelhersteller eingereichten Zulassungsantrags vom BfArM mit positivem Ergebnis abgeschlossen. Da jedoch das Inverkehrbringen und die Anwendung dieses Arzneimittels derzeit gegen § 25 Abs. 2 Nr. 7 AMG verstoßen würde (weil die hierfür notwendige Gesetzesänderung noch nicht vorgenommen wurde), ruht vorerst die weitere Bearbeitung des Zulassungsantrags.

Zum Ende des Jahres 2005 wurde die zweite Studienphase des Modellprojekts, in der die längerfristigen Effekte der Diamorphinbehandlung im Mittelpunkt standen, beendet. Diese wurden im 2. Studienbericht im Sommer 2006 ausführlich dargestellt. Es zeigten sich weitere Verbesserungen sowie Stabilisierungseffekte im Gesundheitszustand und beim Drogenkonsum im 2. Behandlungsjahr. Ferner konnten Patienten, die nach der ersten Studienphase von Methadon auf Diamorphin wechselten zu den 2-Jahres-Heroinpatienten aufschließen und vergleichbar positive Wirkungen erzielen (Verthein et al. 2008). Eine wissenschaftliche Publikation zu den längerfristigen Effekten der Diamorphinbehandlung wird in Kürze erscheinen (Verthein et al. in press).

Im Mittelpunkt des vorliegenden Berichts steht die Analyse der Follow-up Phase, die auf Basis der Studienplan-Amendments ZIS-HA9/11 vom 15.1.2004, ZIS-HA9/12 vom 1.3.2004, ZIS-HA9/15 vom 13.3.2006 und ZIS-HA9/16 vom 22.11.2006 durchgeführt wurde. Dabei geht es wiederum um die langfristigen Wirkungen der heroingestützten Behandlung bezüglich der gesundheitlichen und psychosozialen Stabilisierung und der Reduktion des Beikonsums. Die Follow-up Phase, und damit das Modellprojekt insgesamt, wurde zum 30. Juni 2007 beendet. Die Studiendurchführung erfolgte weiterhin nach den Leitlinien „Guter Klinischer Praxis“ (Good Clinical Practice GCP) (ICH 1996).

Die nach dem 30.6.2007 in der Heroinbehandlung verbliebenen Patienten konnten auf Antrag der beteiligten Städte bzw. Einrichtungsträger „im öffentlichen Interesse“ nach § 3 Abs. 2 des BtMG weiterbehandelt werden.

Der vorliegende Studienbericht beschließt das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung. Für die erfolgreiche Durchführung des wissenschaftlichen Projekts möchten wir uns bei allen teilnehmenden Patienten sowie den Prüfarzten und Mitarbeitern in den Behandlungszentren noch einmal bedanken. Ein großer Dank geht auch an die Monitore sowie an die Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats und des Safetyboards. Darüber hinaus sei den Mitarbeiterinnen des Projektträgers, der DLR, gedankt, die über den gesamten Zeitraum das Modellprojekt professionell koordinierten. Und schließlich bedanken wir uns beim Bundesministerium für Gesundheit (BMG), den Bundesländern Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Hessen sowie den Städten Hamburg, Hannover, Frankfurt, Köln, Bonn, Karlsruhe und München, die das Projekt finanziell unterstützten und sich für den Fortbestand der Diamorphinbehandlung engagiert einsetzten.

1.1 Wissenschaftliche Ergebnisse zur heroingestützten Behandlung

Erfahrungen mit der heroingestützten Behandlung für Opiatabhängige liegen mittlerweile aus zahlreichen Ländern vor. Nicht nur die bekannten Studien aus Großbritannien (Hartnoll et al. 1980; Metrebian et al. 1998), der Schweiz (Perneger et al. 1998; Uchtenhagen et al. 2000; Rehm et al. 2001; Güttinger et al. 2002; 2003) und den Niederlanden (van den Brink et al. 2003; Blanken et al. 2005), sondern auch die Ergebnisse aus den beiden Studienphasen des bundesdeutschen Modellprojekts (Hassen et al. 2007a; Verthein et al. 2008) sowie der spanischen Heroinstudie (March et al. 2006) konnten die hohe Wirksamkeit der Diamorphin- im Vergleich zur Methadonbehandlung belegen. In den Niederlanden wurde Diamorphin sowohl als Injektionslösung wie auch als rauchbare Form im Dezember 2006 als Arzneimittel zugelassen und kann seitdem im Rahmen der Regelversorgung Opiatabhängiger eingesetzt werden.

Im bundesdeutschen Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung, der bisher größten randomisierte Kontrollgruppenstudie mit 1.015 Patienten, wurde die Frage geprüft, ob mit der Verordnung von Diarmorphin in einem strukturierten Behandlungssetting bei Heroinabhängigen, die von einer Methadonbehandlung nicht hinreichend profitierten oder vom therapeutischen System nicht erreicht werden, größere Effekte hinsichtlich der gesundheitlichen Stabilisierung sowie der Verringerung des Konsums illegaler Drogen erzielt werden als durch die Methadonbehandlung. Sowohl im gesundheitlichen Bereich (Diamorphin: 80,0%, Methadon: 74,0%) als auch hinsichtlich der Verringerung des illegalen Drogenkonsums (Diamorphin: 69,1%, Methadon: 55,2%) ergaben sich unter der heroingestützten Behandlung statistisch signifikant höhere Responseraten. Die 12-Monats-Haltequote der Diamorphinbehandlung lag mit 67,2% deutlich (und signifikant) über der bei den Methadonpatienten mit 38,7%. In der 2. Studienphase des deutschen Modellprojekts wurden die längerfristigen Effekte der Diamorphinbehandlung über 2 Jahre untersucht. 434 Patienten traten in die 2. Studienphase ein, 344 erhielten Diamorphin für ein weiteres Jahr, und 90 Patienten wechselten von Methadon auf Diamorphin. Die über zwei Jahre mit Diamorphin Behandelten erzielten weitere Verbesserungen im Gesundheitszustand und einen stetigen Rückgang im Kokainkonsum. Der bereits während der ersten Studienphase reduzierte bzw. annähernd aufgegebene Konsum von Straßenheroin blieb stabil auf einem sehr geringen Niveau (im Durchschnitt an einem Tag inner-

halb des 24. Monats). Risikoverhalten wie Spritzentausch oder das gemeinsame Nutzen von Spritzutensilien wurde nach 2 Jahren vollständig aufgegeben. Die Haltequote der 2-Jahres-Heroinpatienten betrug 54,8% nach 24 Monaten (Verthein et al. in press). Patienten der (ehemaligen) Kontrollgruppe, die von Methadon auf Diamorphin wechselten, verbesserten unter der heroingestützten Behandlung ihren Gesundheitszustand deutlich, auch der illegale Drogenkonsum wurde erheblich reduziert. Insgesamt ist zu erkennen, dass diese Patientengruppe gegenüber den 2-Jahres-Heroinpatienten aufholt und einen vergleichbar positiven Zustand erreicht (Verthein et al. 2008). Die Ergebnisse der 2. Studienphase unterstützen und erhärten die positiven Wirkungen des randomisierten Vergleichs der 1. Phase. Damit wurden die wissenschaftlichen Voraussetzungen, die Diamorphinbehandlung in die Regelversorgung für Opiatabhängige aufzunehmen, geschaffen.

Über die bereits genannten Publikationen hinaus sind weitere Artikel in wissenschaftlichen Fachzeitschriften erschienen (und in Arbeit), die einerseits die Ergebnisse des Modellprojekts vertiefen und andererseits auf besondere Aspekte (z. B. die Zielgruppenstratifizierung) eingehen (Degkwitz et al. 2007; Löbmann & Verthein 2007; Haasen et al. 2007b; Verthein & Farnbacher 2008).

In den Jahren 2006 und 2007 wurden darüber hinaus alle Spezialstudien, die im Rahmen des deutschen Modellprojekts durchgeführt wurden, abgeschlossen. Diese Studien sind mittlerweile als ausführliche Darstellung in den Bänden 2 und 3 der dreibändigen Publikation zum Modellprojekt erschienen (Kuhn et al. 2007; 2008; Claes & von der Schulenburg 2008; Buhk et al. 2007; Löbmann et al. 2008).

Wie bereits in Teilen des Berichts zur zweiten Studienphase (Haasen et al. 2006) stehen im vorliegenden Studienbericht speziell die Langzeiteffekte der heroingestützten Behandlung im Zentrum der Analysen. Die bisher einzige wissenschaftlich publizierte Langzeituntersuchung zur heroingestützten Behandlung ist die 6-Jahres Follow-up Studie von Güttinger et al. (2002; 2003) aus der Schweiz. Von 366 Patienten waren nach 6 Jahren noch 148 (40,4%) in der Diamorphinbehandlung. 175 (47,8%) Personen hatten die Behandlung zwischenzeitlich verlassen, die übrigen 43 (11,7%) Patienten verstarben (davon 5 Personen während der Behandlung). Vier Fünftel der Patienten wurden im Durchschnitt 6,3 Jahre nach ihrem (ersten) Behandlungsantritt nachbefragt. Es zeigte sich, dass unter den Behandlungsbeendern 24,3% eine abstinenzorientierte Therapie aufnahmen und weitere 21,6% in eine Methadonsubstitution wechselten. Den Patienten gelang es, die sich nach 12 bis 18 Monaten eingestellten positiven Veränderungen (Rehm et al. 2001) über einen längeren Zeitraum zu stabilisieren. Auffällig ist, dass Patienten, die die Diamorphinbehandlung (nach durchschnittlich 2,4 Jahren Therapiedauer) in der Zwischenzeit verlassen hatten, bezüglich ihrer Lebenssituation und der Verringerung des Konsums illegaler Drogen ähnlich positive Entwicklungen zeigten wie jene, die auch nach 6 Jahren noch in der heroingestützten Behandlung verblieben. Hier wird einerseits deutlich, dass es vielen Patienten gelingen kann, innerhalb von zwei bis drei Jahren ihre Lebenssituation in einem Ausmaß zu stabilisieren, das ihnen den Verzicht auf eine weitere Teilnahme an der Diamorphinbehandlung ermöglicht. Andererseits zeigt sich, dass es erforderlich ist, einer Gruppe von Patienten diese Behandlungsform über einen längeren Zeitraum anzubieten, damit sie langfristig profitieren können.

Ebenfalls aus der Schweiz stammt eine jüngere Untersuchung zur Inzidenz der Heroinabhängigkeit (Nordt & Stohler 2006). Anhand des Substitutionsregisters der Stadt Zürich aus den

Jahren 1991 bis 2005 und der darin enthaltenen fallbezogenen Informationen zu Erstkonsumalter und Substitutionsbehandlungsdaten sowie Schätzungen zur Anzahl unbehandelter Heroinkonsumenten konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der Heroinabhängigkeit zwischen 1975 (80 Fälle) und 1990 steil anstieg (850 Fälle). In den Folgejahren fiel die Inzidenz bis auf 150 neue Konsumenten im Jahr 2002 kontinuierlich ab. Die Autoren interpretieren diese Entwicklung unter anderem als Ergebnis der Politik der Schadensminimierung und mittelbaren Effekt der Substitutionsbehandlung. Die konsequente „Medizinalisierung“ des Heroinproblems, die in Zürich frühzeitig die Diamorphinvergabe umfasste, habe nicht zu einer wachsenden Zahl von Konsumenten und einer Verlängerung der Abhängigkeit beigetragen, sondern das Image und die Attraktivität von Heroin (als „Looser-Droge“) entmystifiziert.

Eine aktuelle Übersicht über die laufenden und abgeschlossenen Studien zur heroingestützten Behandlung findet sich bei Fischer et al. (2007). Neben den bereits zitierten Untersuchungen aus der Schweiz, den Niederlanden, Spanien und dem bundesdeutschen Modellprojekt wird auch die kanadische Studie vorgestellt, die seit 2006 in Montreal und Vancouver durchgeführt wird. An der randomisierten Kontrollgruppenstudie, die injizierbares Diamorphin und orales Methadon im Vergleich zu oralem Methadon allein untersucht, nehmen insgesamt 246 Patienten teil. Zudem werden die Effekte von injizierbarem Hydromorphon (Dilaudid®) in Kombination mit oralem Methadon gegenüber der alleinigen oralen Methadongabe untersucht (Schechter et al. 2006 nach Fischer et al. 2007). Die Studiendauer beträgt 12 Monate, erste Ergebnisse werden in 2008 vorliegen. Auch die laufende britische Studie wird beschrieben, deren Ergebnisse aber erst in 2009 erwartet werden. Es handelt sich um eine dreiarmlige randomisierte Studie, in der die Wirkungen von intravenösem Diamorphin mit denen von oralem und injizierbarem Methadon über einen 6-Monats-Zeitraum verglichen werden (Lintzeris et al. 2006). 150 Patienten werden an der Studie teilnehmen. Darüber hinaus wird auf eine zweite spanische Studie Bezug genommen, die in Barcelona von 2004 bis 2006 durchgeführt wurde. Hier wurden die Effekte von oral verabreichtem Heroin sowie Morphin im Vergleich zu oralem Methadon untersucht (Colom 2005 nach Fischer et al. 2007). Diese Studie fand im stationären Setting statt, Ergebnisse sind bisher allerdings noch nicht veröffentlicht worden.

Auch in Belgien ist mittlerweile die Entscheidung über den Beginn des Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung gefallen. Es wird zunächst in Lüttich stattfinden und soll bei erfolgreichem Verlauf auch in anderen Städten eingeführt werden. Auch in dieser Untersuchung wird als Vergleichsbehandlung die Methadonsubstitution herangezogen. Es ist geplant, 200 Patienten in die Studie einzuschließen, Ergebnisse werden voraussichtlich in 2010 vorliegen (Ville de Liège 2007).

2. Zielsetzung, Studienplan, Methodik

Die Durchführung der heroingestützten Behandlung basiert auf dem Studienprotokoll vom Juli 2001, das im Sommer 2001 von der Hamburger Ethikkommission und dem BfArM genehmigt wurde (Krausz et al. 2001), Ferner wurden in mehreren Studienplan-Amendments Spezifikationen und Korrekturen des Studienablaufs vorgenommen (Naber & Haasen 2006). Zum Ende des Jahres 2005 hatten alle Patienten die 2. Phase der Hauptstudie abgeschlossen. Bereits im März 2004 traten die ersten Patienten in die Follow-up Phase über, die auf Basis der Studienplan-Amendments ZIS-HA9/11, ZIS-HA9/12, ZIS-HA9/15 und ZIS-HA9/16 durchgeführt wurde.¹ In diesen Amendments sind die Zielsetzungen, Durchführungsbestimmungen, Untersuchungsmethoden, Zeitplan und statistische Analysen der Follow-up Phase ausführlich beschrieben.

2.1 Studienziel, Hypothesen

Im Rahmen der Follow-up Phase des Bundesmodellprojekts zur heroingestützten Behandlung steht die langfristige Entwicklung der während der ersten beiden Jahre eingetretenen Veränderungen im gesundheitlichen und sozialen Bereich sowie im Konsumverhalten im Mittelpunkt. Im Einzelnen geht es um die Integration ins Hilfesystem, die Reduktion des illegalen Konsums und der entsprechenden Begleitprobleme, die gesundheitliche, psychische und soziale Verbesserung und Stabilisierung sowie die Überwindung der Abhängigkeit.

Das Bundesmodellprojekt folgt der generellen Hypothese, dass die heroingestützte Behandlung eine therapeutisch sinnvolle Ergänzung des Suchthilfeangebots für so genannte Schwerstabhängige darstellt. Die Ergebnisse der Hauptstudie zeigten eine statistisch signifikante Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung hinsichtlich des Gesundheitszustands sowie der Reduktion des illegalen Drogenkonsums. Darüber hinaus konnten sich die innerhalb des 1. Jahres eingetretenen positiven Veränderungen im 2. Behandlungsjahr stabilisieren bzw. weiter verbessern (Verthein et al. 2008).

In der Follow-up Phase geht es bezüglich der nachfolgend genannten Kriterien um Entwicklungen im weiteren Verlauf seit dem Ende der 2. Studienphase (nach 24 Behandlungsmonaten):

- langfristige Stabilisierung des körperlichen und/oder psychischen Gesundheitszustands,
- Reduktion des Konsums von Straßenheroin, Kokain, Benzodiazepinen, Amphetaminen und Alkohol (bis hin zur Abstinenz),
- Organisation von Ausstiegsprozessen aus dem Drogenkontext,
- Stabilisierung der sozialen und beruflichen Integration/Rehabilitation,
- Rückgang delinquenten Verhaltens,

¹ Das Amendment ZIS-HA9/11 regelte die Follow-up Phase zunächst nur zeitlich befristet bis zur Zulassungsentscheidung des BfArM, die während der ersten Jahreshälfte 2006 erwartet wurde. Im weiteren Verlauf stellte sich heraus, dass die Arzneimittelzulassung sowie insbesondere der politische Entscheidungsprozess längere Zeit in Anspruch nehmen würden, so dass in den nachfolgenden Amendments der Studienzeitraum noch einmal schrittweise bis Ende Juni 2007 verlängert wurde.

- Haltekraft und reguläre Beendigung der Heroinbehandlung bzw. Wechsel in andere (medikamentöse oder abstinenzorientierte) Therapieformen,
- Auftreten von substanzbedingten Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen,
- drogenbedingte Mortalität.

Für die Untersuchung der Arzneimittelsicherheit (unerwünschte Ereignisse) und Nebenwirkungen des Diacetylmorphins werden die Safetydaten über den gesamten Follow-up Zeitraum ausgewertet. Aufgetretene Todesfälle werden ausführlich beschrieben und bezüglich eines möglichen Zusammenhangs mit der Studienbehandlung analysiert.

2.2 Beschreibung des Studiendesigns

In der Follow-up Phase des Modellprojekts werden die aus der 2. Studienphase bekannten Untersuchungsgruppen fortgeführt und im Verlauf betrachtet. Es handelt sich um vier Arme der ehemaligen Experimentalgruppe (Diamorphinbehandlung), die sich durch das Zielgruppenstratum (Methadon-Substituierte, MS vs. Nicht-Erreichte, NE) und die Art der psychosozialen Betreuung (Psychoedukation/Drogenberatung, PE vs. Case Management, CM) unterscheiden. Aufgrund der geringen Unterschiede zwischen den genannten Untergruppen werden die Patienten der Diamorphinbehandlung in der Regel gemeinsam ausgewertet (Haasen et al. 2007b; Kuhn et al. 2007; 2008; Verthein et al. 2008). Für die Analyse der Haltekraft wird die Gruppe der „Wechsler“ zunächst gesondert betrachtet, wobei es sich um Patienten handelt, die nach der 1. Studienphase von der Methadon- (ehemalige Kontrollgruppe) in die Diamorphinbehandlung übertraten (siehe Abbildung 2.1). Bei weiteren Analysen werden ihre Behandlungsdaten unter Diamorphin in die Gesamtdaten integriert.

Abbildung 2.1

Untersuchungsgruppen der Follow-up Phase des Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger

Diamorphinbehandlung				Diamorphin- behandlung
MS-Stratum		NE-Stratum		
Beratung/ PE	Case Management	Beratung/ PE	Case Management	
				Methadon- Heroin- Wechsler

Die Studienbehandlung in der Follow-up Phase umfasst die tägliche Vergabe intravenös applizierbaren Heroins, begleitende Untersuchungen durch das ärztliche Personal sowie die regelmäßige psychosoziale Betreuung in Form von Case Management oder Psychoedukation/Drogenberatung. Diamorphin kann bis zu dreimal täglich abgegeben werden (morgens, mittags, abends), zusätzlich besteht die Möglichkeit, am Abend eine Dosis Methadon zur Nacht zu erhalten. Die heroingestützte Behandlung wird in den speziell eingerichteten Drogenambulanzen fortgeführt.

2.2.1 Patienten der Follow-up Phase

Alle Patienten, die die 24-monatige Studie zur heroingestützten Behandlung (1. und 2. Studienphase) bis zum Ende durchlaufen haben, konnten auf Wunsch in die Anschlussbehandlung der Follow-up Phase eintreten. D. h., um die Aufrechterhaltung der Diamorphinbehandlung zu rechtfertigen, musste das Kriterium der *regulären Beendigung der Hauptstudie* erfüllt sein. Patienten, die nicht in die Anschlussbehandlung einwilligten, wurden außerhalb der wissenschaftlichen Studie im Rahmen der GKV mit einer anderen (medikamentengestützten) Therapie weiterbehandelt, oder deren Suchtbehandlung war mit dem Ende der Studienbehandlung abgeschlossen.

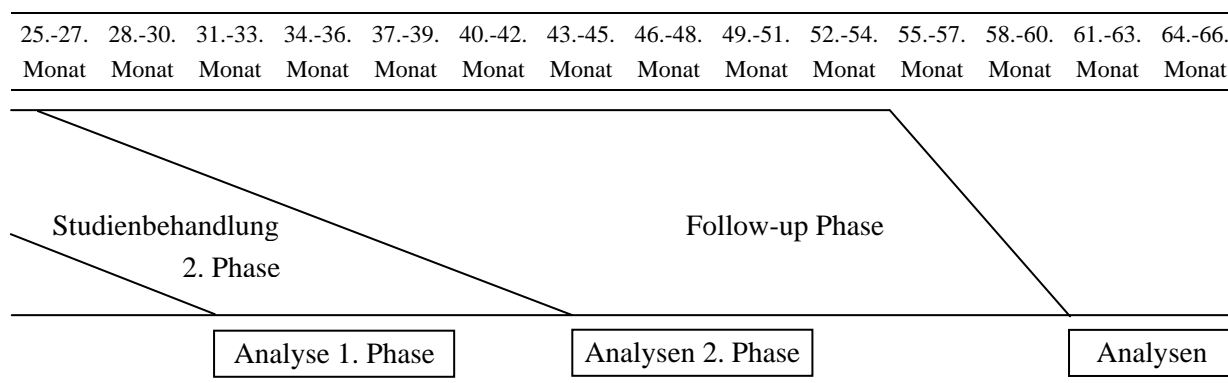
Von 434 Patienten, die in die 2. Studienphase eintraten – 344 Patienten der Diamorphinbehandlung und 90, die aus der Methadonkontrollgruppe wechselten (siehe Verthein et al. 2008) – nahmen 348 Studienteilnehmer die Anschlussbehandlung auf (80,2%). Die übrigen 86 Patienten schieden während der 2. Phase aus der Studienbehandlung aus.

2.2.2 Studiendauer und Verlauf

Die Dauer der Follow-up Phase betrug – je nachdem, wann der Patient die 2. Studienphase beendete – zwischen 12 und 48 Monate. Sie erstreckte sich organisatorisch über einen Zeitraum von etwa drei Jahren (siehe Abbildung 2.2).

Abbildung 2.2

Organisatorischer Ablauf der Follow-up Phase des Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger innerhalb eines Gesamtzeitraums von 66 Monaten



Der erste Patient (in Bonn) trat im März 2004 in die Follow-up Phase ein, der letzte begann die Follow-up Behandlung im Januar 2006 (in Hamburg).² Mit der nächst fälligen 6-Monats-Untersuchung im 1. Halbjahr 2007 wurde für jeden Patienten die Studienteilnahme beendet (siehe Abbildung 2.3), so dass die Studie gemäß Studienplan-Amendment ZIS-HA9/16 am 30. Juni 2007 abgeschlossen werden konnte.

² Aufgrund des verspäteten Beginns im Studienzentrum Frankfurt wäre zu erwarten, dass der letzte Patient, der die Anschlussbehandlung aufnahm, aus Frankfurt käme. Das ist jedoch nicht der Fall, da sich der Eintritt in die jeweilige Studien- bzw. Behandlungsphase am Zeitpunkt des Behandlungsbeginns orientiert. Tatsächlich wurden im Studienzentrum Hamburg die letzten Patienten (Ende Dezember 2003) in das Modellprojekt aufgenommen.

Abbildung 2.3

Beginn und Verlauf der Follow-up Phase der Weiterbehandlung mit Diamorphin

1. Qrt 2004	2. Qrt 2004	3. Qrt 2004	4. Qrt 2004	1. Qrt 2005	2. Qrt 2005	3. Qrt 2005	4. Qrt 2005	1. Qrt 2006	2. Qrt 2006	3. Qrt 2006	4. Qrt 2006	1. Qrt 2007	2. Qrt 2007
Bonn – Beginn März 2004											Ende 1. Halbj. 2007		
Karlsruhe – Beginn Mai 2004											Ende 1. Halbj. 2007		
München – Beginn Juli 2004											Ende 1. Halbj. 2007		
Hannover – Beginn August 2004											Ende 1. Halbj. 2007		
Köln – Beginn August 2004											Ende 1. Halbj. 2007		
Hamburg – Beginn August 2004											Ende 1. Halbj. 2007		
Frankfurt – Beginn Februar 2005											Ende 1. Halbj. 2007		

Im Rahmen der Follow-up Phase mussten die Daten von sechs Erhebungswellen (T₃₂ bis T₆₀) bearbeitet und ausgewertet werden. Die CRF-Seiten mit den Untersuchungsdaten gingen laufend während der Beendigung der Studie zwischen März und August 2007 bei der Studienleitung ein. Die Dateneingabe erfolgte ebenfalls begleitend und wurde (aufgrund des erheblich größeren Datenvolumens zum Studienende am 30.6.2007) im Oktober 2007 abgeschlossen. Datenbereinigungen und -exporte sowie Plausibilitätsprüfungen und Rohdatenabgleiche (die ggf. zu letzten Queries führten) wurden im November beendet.³ Mit der Integration der letzten nachgelieferten Dosisdaten konnte Ende November der endgültige Datensatz (für den gesamten Studienzeitraum) fertig gestellt werden. Die Überprüfung der Safetydaten (unerwünschte Ereignisse) erstreckte sich um weitere vier Wochen, so dass dieser Datensatz im Dezember 2007 abgeschlossen wurde.

2.2.3 Dokumentation und Untersuchungen

Die Erhebung der Daten und Dokumentation des Behandlungsverlaufs erfolgte in der Follow-up Phase vorwiegend über die Prüfarzte in den Studienzentren. Um den Untersuchungsaufwand grundlegend zu verringern, wurde der während der ersten beiden Studienjahre praktizierte 3-Ebenenansatz („Prüfarzt-CRF“, Dokumentation der psychosozialen Begleittherapie, „CRF-Extern“) aufgegeben. Elemente der zuvor extern durchgeführten Erhebungen, insbesondere die auf den EuropASI (Kokkevi & Hartgers 1995; Gsellhofer et al. 1999) basierenden Informationen zur Lebenssituation und zum Drogenkonsum, wurden in die prüfärztlichen Untersuchungen integriert. Sie wurden im persönlichen Interview im Rahmen der Gesamtuntersuchung erhoben. Das CRF-Manual wurde entsprechend überarbeitet. Auch die vom Patienten selbst auszufüllenden Fragebögen (z. B. SCL-90-R) wurden im Rahmen des jeweiligen Untersuchungstermins bearbeitet. Darüber hinaus erfolgte weiterhin eine interne Dokumentation der psychosozialen Begleittherapie (PSB). Die Inanspruchnahme der PSB wurde nach wie vor im CRF eingetragen. Im Einzelnen wurden die folgenden Untersuchungsbereiche dokumentiert, bzw. es kamen die folgenden Untersuchungsinstrumente zum Einsatz:

- Anamnese: v. a. cutane Infektionen (Abszesse), sonstige Infektionskrankheiten

³ Datenbereinigungen, das Ersetzen von missing data und die Korrektur von unplausiblen Daten wurden (unabhängig von Queries) nach der Self-evident-corrections Guideline für die Follow-up Phase vom Dezember 2006 durchgeführt, die von allen Studienzentren unterzeichnet wurde (siehe auch Abschnitt 2.6).

- Körperliche Untersuchung: AZ (Karnofsky-Index), EZ, Vitalparameter, aktuelle Erkrankungen/Beeinträchtigungen
- Psychischer Status: Allgemeinbefinden, GAFS, Depressivität, Angstzustände, Suizidalität
- Opiate Treatment Index OTI-Gesundheitsskala (Darke et al. 1991)
- Beurteilung der Arbeitsfähigkeit
- Symptom-Checkliste SCL-90-R (Franke 1995)
- Blutuntersuchung: Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten
- Differenzielles Blutbild: Neutrophile (Stäbchen), Lymphozyten, Monozyten, CRP
- Klinische Chemie: Natrium, Kalium, Harnstoff, Serum Kreatinin, Glukose, GOT, GPT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, γ -GT, LDH, CHE, Gesamtprotein
- Immunologie, Serologie: Hbs-Ag, anti-Hbc-IgM, anti-Hbc-IgG, anti-HCV (wenn in einer der vorgehenden Untersuchungen positiv, konnte Titerbestimmung entfallen), HIV ELISA, wenn positiv HIV Immunoblot
- EKG: Auffälligkeiten im Befund, z. B. QT-Verlängerungen
- Registrierung der täglichen Abgabemengen von Heroin bzw. Methadon, Dokumentation von Verordnungen weiterer Medikamente
- Urinstatus: Nachweis von Methadon, Opiaten, Kokain, Benzodiazepinen, Amphetaminen, Cannabis
- Interview zur aktuellen Lebenssituation und zum Drogenkonsummuster angelehnt an EuroASI (Gsellhofer et al. 1999, McGahan et al. 1986), modifizierte Fassung
- Dokumentation unerwünschter Ereignisse (UAW, UE und SUE).

Die wöchentlichen Urinproben wurden mittels Teststreifen in der Behandlungsstelle auf Drogenkonsum untersucht. Für die serologischen Analysen von Blut- und Urinproben wurden die örtlichen Laborgemeinschaften einbezogen.

Die prüfärztlichen Untersuchungen wurden in einem 6-monatigen Rhythmus fortgeführt. Dabei ist die Anzahl der in der Follow-up Phase durchgeführten Untersuchungen je nach individueller Behandlungsdauer verschieden. Bei einigen wenigen Patienten gab es bis zum Zeitpunkt T₆₀ Nachuntersuchungen. Alle 12 Monate, zu den Zeitpunkten T₃₆, T₄₈, und T₆₀, wurde das gesamte Untersuchungsinstrumentarium eingesetzt, um für eine Behandlungsdauer von 3 bzw. 4 Jahren aussagekräftige Ergebnisanalysen vornehmen zu können. Die Untersuchungsbereiche und -zeitpunkte der Follow-up Phase sind in Abbildung 2.4 dargestellt. Die T₂₄-Untersuchung zum Ende der 2. Studienphase markierte die Ausgangserhebung für den Follow-up Zeitraum.

Abbildung 2.4

Zeitpunkte der Untersuchungen/Erhebungen im Rahmen der Follow-up Phase zur heroingestützten Behandlung. (T₂₄) = Abschlussuntersuchung der Hauptstudie. T₃₀-T₆₀ = 6-monatige Nachuntersuchungen

	(Hauptstudie)	Follow-up Phase, Weiterbehandlung mit Diamorphin					
	(T ₂₄)	T ₃₀	T ₃₆ ^{a)}	T ₄₂	T ₄₈	T ₅₄	T ₆₀
Aufklärung, Einwilligung	X						
Ein-, Ausschlusskriterien	X						
<i>Dokumentation Prüfarzt:</i>							
Inanspruchnahme PSB	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese	X	X	X	X	X	X	X
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X
OTI-Gesundheitsskala	X		X		X		X
Psychischer Status	X	X	X	X	X	X	X
SCL-90-R	X		X		X		X
Blutuntersuchung, Diff. BB	X	X	X	X	X	X	X
Klinische Chemie	X	X	X	X	X	X	X
Immunologie, Serologie	X		X		X		X
EKG	X		X		X		X
UK	X	1mal pro Monat					
EuropASI (modifiziert)	X		X		X		X
<i>Dokumentation der PSB:</i>							
Tätigkeiten, Inhalte	X	begleitend zur PSB					

^{a)} Zum Untersuchungszeitpunkt T₃₆ sollten auch die Behandlungsabbrecher und Beender in die Untersuchungen einbezogen werden.

2.3 Auswahl der Studienpopulation

Die Diamorphinbehandlung richtet sich an langjährig intravenös konsumierende Opiatabhängige, die vom therapeutischen System der Drogenhilfe nicht erreicht wurden oder von bisherigen Behandlungen (v. a. der Substitution) nicht ausreichend profitierten. In die Weiterbehandlung im Rahmen der Follow-up Phase wurden ausschließlich Patienten aufgenommen, die die ersten beiden Phasen des Modellprojekts regulär beendeten.

2.3.1 Einschlusskriterien

Zur Untersuchung der längerfristigen Wirkungen der Diamorphinbehandlung konnten Studienpatienten in die Follow-up Phase aufgenommen werden, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Reguläre Beendigung der 2. Studienphase des Modellprojekts der heroingestützten Behandlung
- Aktuelle Hauptdiagnose der Opiatabhängigkeit nach den Kriterien von ICD-10
- Bei für den Prüfarzt erkennbarem Fehlen einer medizinischen Grundlage für die Weiterbehandlung: positive Entscheidung in Abstimmung mit der regionalen Expertenkommission

- Freiwilligkeit und Fähigkeit, den Bedingungen der Behandlung zu folgen (bzgl. Compliance, Behandlungsdokumentation, Evaluation)
- Schriftliche Einwilligung, den Bedingungen der Behandlung zu folgen.

2.3.2 *Ausschluss von Patienten von der Studienbehandlung*

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig, d. h., der Patient konnte jederzeit seine Einwilligung zur Behandlung (und der weiteren Studienteilnahme) zurückziehen. Patienten, bei denen mindestens eines der nachfolgenden Merkmale zutraf, wurden aus der Studienbehandlung ausgeschlossen:

- Patienten mit schwerwiegenden somatischen Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Diamorphinbehandlung auftreten und bei denen die Behandlungsführung nach Meinung des Prüfarztes und des Safety-Boards nicht verantwortbar ist
- Patienten, bei denen aufgrund abnormer Veränderungen der Laborwerte nach Entscheidung des Safety-Boards die Behandlungsführung zu große gesundheitliche Risiken birgt
- Patienten, die über einen Zeitraum von einem Monat (oder länger) aufgrund selbst verursachter Bedingungen oder ohne Angabe von Gründen der Behandlungsstelle ferngeblieben sind und die Einnahme der Studienmedikation unterbrochen haben
- Patienten, die nach dem Urteil des Prüfarztes den Bedingungen des Modellprojekts, d. h. der Teilnahme am therapeutischen und wissenschaftlichen Programm, nicht weiter folgen wollen oder können
- bei Gewalt, Gewaltandrohung gegen Projektmitarbeiter oder andere Patienten
- bei Drogenhandel in den Räumen der Vergabestelle
- bei Diebstahl, Weitergabe oder Verkauf abgegebener Substanzen.

Wurden Patienten während der Diamorphinbehandlung vorübergehend inhaftiert oder ins Krankenhaus eingewiesen, konnten sie danach wieder in die Studienbehandlung eintreten, sofern dies vom Prüfarzt für erforderlich gehalten wurde. Hierbei war zu beachten, ob während des Haft- oder Krankenhausaufenthalts eine Substitutionsbehandlung vorgenommen wurde. Kam es zum endgültigen Ausscheiden aus der Diamorphinbehandlung, musste dies in dem dafür vorgesehen CRF-Bogen dokumentiert werden.

Patienten, die aus der heroingestützten Behandlung ausschieden, d. h. ausgeschlossen wurden, abbrachen, in eine andere Therapieform wechselten oder die Behandlung regulär beendeten, indem sie sich entziehen oder „ausschleichen“ ließen, wurde auf Wunsch eine alternative Behandlung angeboten bzw. vermittelt (z. B. Methadonsubstitution, Buprenorphinbehandlung, Vermittlung in ambulante oder stationäre Entgiftung mit anschließender Möglichkeit der Aufnahme einer ambulanten oder stationären Abstinenztherapie).

2.4 **Studienbehandlung**

Die Diamorphinbehandlung erfolgte weiterhin in speziellen Ambulanzen, was durch die Studienanforderungen (GCP) einerseits sowie durch die Sicherheitsanforderungen und der Wirtschaftlichkeit der Einrichtungen andererseits begründet ist. Die Ambulanzmitarbeiter entsprachen den in §§ 5 und 6 des BtMG formulierten Anforderungen. Die psychosoziale Betreuung

erfolgte weiterhin durch Mitarbeiter der Behandlungsstelle oder in einer anderen in der ambulanten Drogentherapie erfahrenen Einrichtung.

2.4.1 *Beschreibung der ärztlichen Behandlung*

Das Setting der ärztlichen Behandlung der Studienpatienten beruhte auf mindestens wöchentlichen Kontakten zum behandelnden Arzt. Ausführliche körperliche Untersuchungen und Blutbild erfolgten alle 6 Monate. Der Behandlungsverlauf wurde ferner über monatliche Urinalanalysen kontrolliert (qualitative Nachweise).

Diamorphin wurde bis zu 3-mal am Tag abgegeben. Patienten, die unter dem Einfluss von Alkohol, Barbituraten oder Benzodiazepinen standen, konnte die Diamorphindosis verweigert werden. Bei Verdacht auf übermäßigen Alkoholkonsum („Fahne“) wurde beim Patienten zuvor eine Atemluftkontrolle vorgenommen. Nach § 5 (1) BtMG waren die (leitenden) Prüfarzte verantwortlich für die Einhaltung der betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften.

2.4.2 *Beschreibung der psychosozialen Betreuung*

Das Setting der psychosozialen Betreuung (PSB) beruhte auf regelmäßigen Kontakten zum betreuenden Case Manager bzw. Drogenberater, um die psychosozialen Behandlungsschritte abzustimmen und Konsequenzen eventueller Komplikationen frühzeitig im Behandlungsprozess zu berücksichtigen. Die psychosoziale Betreuung wurde prozessbegleitend dokumentiert. Auch während der Anschlussbehandlung erfolgte die PSB in zwei Varianten:

- *Case Management mit integrierter Motivierender Gesprächsführung.* Case Management ist konzipiert als ein strukturiertes, personenzentriertes, nachgehendes Konzept der Betreuung mit flexibler, bedarfsorientierter Gestaltung, in das die Beratungsmethode des „Motivational Interviewing“ einbezogen wird (vgl. Wendt 1997; Oliva et al. 2001; Miller & Rollnick 1999).
- *Drogenberatung mit Psychoedukation.* Fortführung der etablierten Drogenberatung mit einem ergänzenden Psychoedukationsprogramm in wöchentlichen Gruppentherapiesitzungen auf der Basis eines manualisierten Behandlungsprogramms (vgl. Kieserg & Hornung 1996; Farnbacher et al. 2002; Basdekis-Josza 2006).

Es handelt sich somit um zwei voneinander verschiedene Settings, die unter vergleichbaren ärztlich-medizinischen Behandlungsbedingungen fortgeführt wurden. Die Kontaktfrequenz zum Case Manager bzw. Drogenberater orientierte sich dabei am individuellen Bedarf des Patienten, jedoch sollte eine Mindestfrequenz von zwei Kontakten pro Monat nicht unterschritten werden.

2.4.3 *Prüfsubstanz*

Als Prüfsubstanz wurde die DIAPHIN Injektionslösung der Firma DiaMo GmbH & Co KG mit Sitz in D-72793 Pfullingen eingesetzt. Eine Ampulle enthält 10 g Diacetylmorphin Hydrochlorid und H₂O (entsprechend 8,71 g wasserfreie Base) als lyophilisiertes Pulver. Zur Zubereitung der Injektionslösung wird der Wirkstoff unter aseptischen Bedingungen mit Hilfe einer Spritze mit 93 ml bzw. 93 g sterilem Wasser versetzt. Zum Erhalt einer homogenen Lösung (100 mg/ml) muss der Inhalt gut geschüttelt werden. Das Datum der Lösungsherstellung

wird auf der Etiketle notiert. Die individuellen Dosen werden erst unmittelbar vor Abgabe an den Patienten zubereitet. Dazu wird die Lösung unter sterilen Bedingungen aus dem Gefäß in die entsprechenden Spritzen aufgezogen.

Die Trockensubstanz wird bei Raumtemperatur (15-25 °C), die rekonstituierte Lösung im Kühlschrank (2-8 °C, vor Licht geschützt) aufbewahrt. Die Lösung ist im Kühlschrank zwei Wochen haltbar.

2.4.4 Dosierung der Prüfsubstanz

Im Rahmen der Follow-up Phase erfolgte die Abgabe von Diamorphin in den Ambulanzen bis zu 3mal täglich am Morgen, am Mittag und am Abend. Die Tageshöchstdosis i.v.-Diamorphin betrug 1.000 mg, die maximale Einzeldosis 400 mg. Die durchschnittliche Diamorphintagesdosis über den gesamten Zeitraum der 1. Studienphase betrug 442 mg, die der 2. Phase lag (unter den über 2 Jahre mit Diamorphin Behandelten) bei 425 mg. Methadon zur Nacht konnte während der Abend-Öffnungszeiten vor Ort eingenommen oder als trinkfertige Einzeldosis in nicht i.v.-applizierbarer Form (in der Regel vermischt mit Fruchtsaft) mitgenommen werden. Die Tageshöchstdosis zusätzlich verordneten d,l-Methadons sollte 60 mg nicht überschreiten. Bezogen auf alle Diamorphinbehandlungstage betrug die zusätzliche Methadontagesdosis im 1. und im 2. Studienjahr etwa 8 mg (Verthein et al. 2008).

Umstellungen von Methadon p.o. auf Diamorphin i.v. wurden während der Follow-up Phase kaum noch vorgenommen. Lediglich in Einzelfällen nach Phasen einer kurzen Unterbrechung der Diamorphinsubstitution (z. B. bei Krankenhausaufenthalten) wurden Neu- bzw. Wieder-Einstellungen auf eine Diamorphinerhaltungsdosis notwendig. Aufdosierungsschemata sind im Studienprotokoll und Studienberichten eingehend beschrieben (Krausz et al. 2001; Verthein et al. 2008). Für Praxisbeispiele wurde auf die Erfahrungen aus der Schweiz zurückgegriffen (Seidenberg & Honegger 1998; Bundesamt für Gesundheit 2000).

2.4.5 Begleitbehandlungen

Der Behandlung von Begleiterkrankungen wie z. B. Infektionen oder Abszessen wurden im Rahmen der Studie keine Beschränkungen auferlegt. Eine Ausnahme bildete die Behandlung mit antiretroviralen Substanzen, bei der aufgrund der Beeinflussung des Metabolisierungsprozesses eine (ggf. nach Plasmaspiegelbestimmung) mögliche Dosisanpassung der Studienmedikation vorzunehmen wäre.

2.5 Variablen

Im Rahmen der Anschlussbehandlung während der Follow-up Phase erfolgte eine kontinuierliche Dokumentation von Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen. Darüber hinaus wurden Angaben zu Patienten-Charakteristika wie Geschlecht, Alter, Dauer der Opiatabhängigkeit, Anzahl der Vorbehandlungen, aktuelle soziale Situation (Wohnen, Arbeit, Familienstatus/Partnerschaft) mittels angemessener statistischer Kenndaten dokumentiert.

2.5.1 Wirksamkeitsvariablen

Die Erhebung der Wirksamkeitsvariablen im Verlauf der Follow-up Phase ist in Abbildung 2.5 dargestellt. Dabei stehen gesundheitsbezogene (somatisch und psychisch) und Konsumparameter (Drogen und Alkohol) im Vordergrund. Die soziale Situation wurde im Rahmen der prüfärztlichen Untersuchungen anhand von Variablen zur Wohn-, Arbeits- und Einkommenssituation sowie zu sozialen Kontakten und zum Freizeitverhalten (nach EuropASI, Kokkevi & Hartgers 1995) erhoben.

Abbildung 2.5

Zeitpunkte der Untersuchungen und Erhebungen von Wirksamkeitsvariablen in der Follow-up Phase über drei Jahre

Untersuchungen/Variablen	T ₃₀	T ₃₆	T ₄₂	T ₄₈	T ₅₄	T ₆₀
Gesundheit: körperlicher Befund	X	X	X	X	X	X
Gesundheit: OTI-HSS		X		X		X
Gesundheit: psychischer Status	X	X	X	X	X	X
Gesundheit: SCL-90-R		X		X		X
Drogenkonsum: UKs	wöchentlich					
Lebenssituation: EuropASI (ergänzt)	(X) ^{a)}	X	(X) ^{a)}	X	(X) ^{a)}	X
Konsumverhalten: EuropASI	X	X	X	X	X	X
Delinquenz: EuropASI		X		X		X

^{a)} Zu den Untersuchungszeitpunkten T₃₀, T₄₂ und T₅₄ wurden nur wenige Merkmale der sozialen Situation erhoben.

Der Summenscore der OTI-HSS (Gesundheitsskala) und der GSI-Score (Global Severity Index) der SCL-90-R wurden von der Studienleitung berechnet. Die UKs wurden anhand qualitativer oder semi-quantitativer Nachweise vor Ort als positiv oder negativ bewertet. Alle weiteren Skalen und Fragebogenscores (z. B. ASI-Composite Scores nach McGahan et al. 1986) wurden zentral von der Studienleitung ausgewertet.

2.5.2 Sicherheitsvariablen

Auch in der Follow-up Phase wurden als Sicherheitsvariablen unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Nebenwirkungen konsequent erfasst. Die Nebenwirkungen – wie die Hauptwirkungen – wurden quantitativ erhoben. Dabei wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt routinemäßig die folgenden Wirkungen und Nebenwirkungen bezogen auf die letzten 24 Stunden erfasst:

Rauschbedingte Wirkungen:

- „Flash“, „Kick“ (Ausprägung, Dauer)
- High-Gefühl, Euphorie (Ausprägung, Dauer)

Unerwünschte Wirkungen:

- Histaminerge Wirkungen (jeweils Ausprägung/Intensität):
Juckreiz, Brennen, Hitzegefühl, Schweißausbruch, Kribbeln, nadelstichtartige Schmerzen, Quaddeln, Ödeme, Kopfschmerz, Bronchospasmus

- Cholinerge Wirkungen (jeweils Ausprägung/Intensität):
Miosis, Obstipation, abdominale Schmerzen, Bradykardie
- Intoxikationszeichen/Zwischenfälle (Auftreten):
Bradypnoe, Apnoe, Zyanose, Muskelspasmen, Krampfanfall, Lungenödem, Bewusstseinsverlust, Hypotonie.

Die im Rahmen der Studie durchgeführten Kontrollen des Blutbilds wurden auf normabweichende Werte überprüft (Sicherheitslabor). Solche Veränderungen wurden im CRF dokumentiert und den unerwünschten Ereignissen (UE) und ggf. den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zugerechnet. Darüber hinaus wurden im Rahmen der in Abbildung 2.6 dargestellten Untersuchungen sicherheitsrelevante Daten erhoben, die ggf. als unerwünschte Ereignisse dokumentiert aber auch separat ausgewertet wurden. Die Beurteilung des Schweregrads und des Zusammenhangs zur Prüfsubstanz von UEs und SUEs wurde durch die Prüfarzte vorgenommen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden darüber hinaus mit dem Safety-Board diskutiert.

Abbildung 2.6

Zeitpunkte der sicherheitsrelevanten Untersuchungen in der Follow-up Phase

Untersuchungen	T₃₀	T₃₆	T₄₂	T₄₈	T₅₄	T₆₀
Anamnese	X	X	X	X	X	X
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X
OTI-Gesundheitsskala		X		X		X
Diff. Blutbild	X	X	X	X	X	X
Klin. Chemie	X	X	X	X	X	X
Immunologie, Serologie		X		X		X
EKG		X		X		X
Rauschbedingte Wirkungen	X	X	X	X	X	X

Der Großteil der erhobenen Sicherheits- und Wirksamkeitsvariablen ist bereits in Evaluationsstudien zu Suchtbehandlungen sowie allgemein in klinischen Prüfungen verwendet worden (vgl. Krausz et al. 2001). Bis auf wenige Ausnahmen handelt es sich um standardisiert (oder mindestens strukturiert) erfasste und dokumentierte Merkmale, die entweder nach vorgegebenem Schema oder – bei kategorialen, qualitativen Daten – als Einzelinformation ausgewertet werden.

2.5.3 Compliance

Die Compliance der Studienteilnehmer wurde zum einen über die Durchführung ärztlicher Visiten und Vergabeterminen sowie zum anderen über die Teilnahme an der Psychosozialen Betreuung erhoben. Abbrüche oder reguläre Beendigungen der Diamorphinbehandlung wurden von den Prüfarzten im CRF dokumentiert.

Die Haltequote der Studienbehandlung definiert sich aus dem Anteil der bis zum Ende der Follow-up Phase in der Behandlung verbliebenen Patienten, d. h. den regulären Beendern im Verhältnis zur Gesamtzahl aller jemals eingeschlossenen Patienten. Dabei wird zwischen der Haltequote unter Berücksichtigung aller randomisierten Diamorphinpatienten (N=515) im

Vergleich zu den Methadon-Heroin-Wechslern (N=90) und der Haltequote allein unter der Diamorphinbehandlung (inklusive der Wechsler, Gesamt-N=605) unterschieden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Haltequoten nur bis zu einer Dauer berechnet werden, innerhalb der es allen Studienpatienten möglich war, an der Behandlung bis zum Studienende teilzunehmen.

2.6 Qualitätssicherung der Daten

Die Qualität der Daten und Dokumentation wird durch eine Reihe von Qualitätssicherungsmaßnahmen sowie Routineverfahren in der Datenverarbeitung gewährleistet. Die Durchführung der prüfärztlichen Untersuchungen ist im CRF-Manual ausführlich beschrieben. Es wurde ein unabhängiges Monitoring durchgeführt. Vorgehen und Handhabung der CRF-Kontrolle (Quelldatenabgleich, Vollständigkeitsprüfung) sind in den Monitoring-Conventions beschrieben.

Die Verarbeitung der Daten unterliegt einer aufwändigen Kontrolle. So wurden anhand der Liste der so genannten *kritischen Variablen* (als Bestandteil der Monitoring-Conventions) Plausibilitätskontrollen durchgeführt und fehlende Werte überprüft. Zu unplausiblen und fehlenden Daten der kritischen Variablen wurden Rückfragen an die Studienzentren gestellt (Queries). Etwaige Datenkorrekturen wurden mittels einer Programmsyntax korrigiert, die Rohdaten bleiben unverändert. Auf diese Weise bleibt der gesamte Datenverarbeitungsprozess reproduzierbar, und alle Veränderungen sind dokumentiert. Datenbereinigungsprozesse und logische Ersetzungen (self evident corrections) wurden in einer Self-evident-corrections Guideline dargestellt und ebenfalls in einer Programmsyntax dokumentiert. Daten, die nicht den „kritischen Variablen“ zuzuordnen sind, wie Labordaten sowie Angaben zu gerätemedizinischen Untersuchungen wurden auf fehlende und unplausible Werte untersucht und mit den CRF-Einträgen abgeglichen, ohne jedoch Rückfragen an die Studienzentren vorzunehmen. Etwaige Korrekturen wurden nach der Self-evident-corrections Guideline durchgeführt. Die Datenverarbeitung, Sicherung und Dokumentation erfolgt nach der SOP Nr. 26/04 „EDV“ des ZIS der Universität Hamburg.

Von allen an der Studie beteiligten Analyselabors und rechtsmedizinischen Instituten liegen gültige Ringversuchszertifikate vor. Alle Studienzentren sowie die zentrale Studienleitung (ZIS) in Hamburg wurden von der Firma Verdandi im Zeitraum 2002 bis 2003 auditiert. Das Datenmanagement der Studienleitung wurde im Frühjahr 2004 separat auditiert. Aufgetretene Mängel („Auditfindings“) sind in Absprache mit der Auditorin zeitnah behoben worden. In beiden Auditberichten wurde der Studienleitung eine gute Durchführungsqualität bescheinigt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften gemeldet (siehe auch SOP 25/03 des ZIS). Sämtliche SUEs wurden in regelmäßigen Abständen mit dem Safetyboard beraten (siehe Abschnitt 7.2).

Die Studienleitung arbeitet nach den Standardarbeitsanweisungen (SOPs) des Zentrums für interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg.

2.7 Statistische Analysen

Die für die Hauptstudie, dem randomisierten Vergleich von Diamorphin- und Methadonbehandlung, erforderliche Fallzahlberechnung wurde im Studienbericht (Verthein et al. 2008) sowie im statistischen Analyseplan (Verthein et al. 2005) ausführlich beschrieben. Die für die ITT-Auswertung der 1. Studienphase zugrunde liegende Patientenstichprobe hatte einen Umfang von $N=1.015$ (vgl. Naber & Haasen 2006). 515 Patienten wurden in die Diamorphinbehandlung randomisiert, wodurch sich zugleich die Gesamtzahl von Behandlungsplätzen für die 2. Studienphase und die Anschlussbehandlung definierte. Die Erwartung, dass alle während der 1. Studienphase frei gewordenen Diamorphinplätze zum Beginn der 2. Phase durch Patienten aus der Kontrollgruppe wieder belegt würden, hatte sich nicht bestätigt. Mit 434 Patienten wurden 84,3% aller zur Verfügung stehenden Diamorphinbehandlungsplätze (wieder) besetzt.

Im Rahmen der Follow-up Phase wurde, wie schon in der 2. Studienphase, auf eine Methadon-Kontrollgruppe verzichtet, da die vergleichenden Effekte bereits in der 1. Studienphase abschließend untersucht wurden. Im Mittelpunkt stehen die langfristigen Wirkungen der Diamorphinbehandlung. Dies betrifft insbesondere die Nachhaltigkeit der in der Hauptstudie erreichten Fortschritte der Patienten sowie langfristige Verbesserungen der gesundheitlichen und sozialen Situation.

Die langfristigen Wirkungen der Diamorphinbehandlung und der psychosozialen Begleittherapie werden zu 6-monatlichen Untersuchungszeitpunkten analysiert. Der Schwerpunkt liegt dabei auf den Zeitpunkten T_{36} und T_{48} , zu denen ein umfangreicheres Erhebungsinstrumentarium eingesetzt wurde (siehe Abschnitt 2.2.3). Die Auswertung der Wirkungen beruht zum einen auf den intraindividuellen Veränderungen bzw. der deskriptiven Darstellung von Stabilisierungsprozessen. Zum anderen sind im Rahmen von Wirksamkeitsanalysen Gruppenvergleiche vorgesehen, um mögliche Einflussfaktoren auf die langfristigen Veränderungen herauszuarbeiten. Im Mittelpunkt des Interesses stehen hierbei die Analyse von Patienten mit unterschiedlicher Compliance (Beender vs. Abbrecher) sowie der Vergleich zwischen sozial/beruflich integrierten und den von der Behandlung diesbezüglich bisher weniger profitierenden Patienten. Der Vergleich des Therapieverlaufs zwischen den Zielgruppen „Nicht-Erreichte“ (NE) und „Methadon-Substituierte“ (MS) ist bis auf wenige Ausnahmen nicht mehr Gegenstand der Analysen, da sich sowohl hinsichtlich der Gruppencharakteristika als auch bezüglich der Behandlungseffekte keine nennenswerten Differenzen ergeben haben (Degkwitz et al. 2007; Haasen et al. 2007b). Im Rahmen der Langzeitanalysen wird die aus der Hauptstudie entstandene Gruppe der Methadon-Heroin-Wechsler entsprechend ihrer kürzeren Behandlungsdauer mit Diamorphin der Gesamtgruppe zugeordnet, wobei als Behandlungsbeginn der Zeitpunkt des Substitutionsmittelwechsels gezählt wird.

Bei der Hauptanalyse der Follow-up Phase geht es um die deskriptive Untersuchung der unter Abschnitt 2.1 genannten Zielkriterien. Dabei wird besonderes Augenmerk auf die langfristigen Ziele wie die soziale Stabilisierung, die Aufnahme einer Arbeit, der Übergang in weitergehende Behandlungen oder das Erreichen der Abstinenz von harten Drogen gelegt. In einem zweiten Schritt werden die genannten Gruppenvergleichsanalysen hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren vorgenommen.

Die Auswertungen werden in der Regel als „On-Treatment“-Analysen durchgeführt, wobei davon ausgegangen wird, dass die Anzahl der Diamorphinpatienten kontinuierlich abnimmt. Die statistischen Analysen erfolgen entsprechend der Skalenniveaus der Variablen bzw. der gebildeten Indizes im Rahmen bivariater oder multivariater Analysen. Dies geschieht bei Häufigkeitsvergleichen mit dem Chi²-Test, beim Vergleich metrischer Merkmale mittels T-Test (ggf. nach vorheriger Absicherung der Normalverteilung) und Varianzanalysen. Verlaufsanalysen mit abhängigen Daten werden anhand von T-Tests (für abh. Stichproben), Messwiederholungsmodellen sowie bei kategorialen Daten mittels McNemar- und Cochran-Test durchgeführt. Die dabei ermittelten p-Werte werden im Sinne einer explorativen Datenanalyse deskriptiv interpretiert. Für multivariate Analysen zur Prüfung von Einflussfaktoren wird die Logistische Regression verwendet.

2.8 Ethische und rechtliche Aspekte

2.8.1 Ethikkommissionen

Das Studienprotokoll (Nr. ZIS-HV9-0701, Krausz et al. 2001) und die Amendments wurden sowohl von der für die Studienleitung (und das Studienzentrum Hamburg) zuständigen Hamburger Ethikkommission (Primärvotum) als auch allen weiteren Ethikkommissionen in den sechs anderen Studienzentren begutachtet und positiv votiert (Naber & Haasen 2006).

2.8.2 Durchführung der Studie nach ethischen Grundsätzen und der Deklaration von Helsinki

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der gültigen Version der Deklaration von Helsinki (angenommen durch die 18. Generalversammlung des Weltärztebunds in Helsinki, Finnland, im Juni 1964 und ergänzt durch die 29. Generalversammlung in Tokio, Japan, im Oktober 1975, 35. Generalversammlung in Venedig, Italien, im Oktober 1983, 41. Generalversammlung in Hongkong im September 1989, 48. Generalversammlung in Somerset West, Republik Südafrika im Oktober 1996 und die 52. Generalversammlung in Edinburgh am 7. Oktober 2000) durchgeführt.

2.8.3 Aufklärung und Einwilligung des Patienten

Vor Aufnahme in die Anschlussbehandlung der Follow-up Phase hat jeder Patient schriftlich eingewilligt, an der Studie weiterhin teilzunehmen, nachdem er vorher über Ziele, Art, Umfang und Risiken der Untersuchung in verständlicher Form mündlich und mittels der Patienten-Information aufgeklärt wurde. Der Übergang in die Follow-up Phase wurde vom Prüfarzt dokumentiert und an die Studienleitung gemeldet.

2.8.4 BtMG

Heroin war in Deutschland zum Zeitpunkt der Studiendurchführung keine verschreibungsfähige Substanz. Nach § 3 Abs. 2 BtMG war der Einsatz nur „ausnahmsweise zu wissenschaftlichen oder anderen im öffentlichen Interesse liegenden Zwecken“ möglich. Um Heroin zur Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger verwenden zu können, muss es in Anlage III des §

1 (1) BtMG (verkehrs-fähige und verschreibungsfähige Betäubungsmittel) aufgenommen werden. Den leitenden Prüfarzten in jedem Zentrum wurde von der Bundesopiumstelle eine BtM-Nummer ausgestellt, die dazu berechtigt, im Rahmen der Follow-up Phase am Verkehr mit Betäubungsmitteln teilzunehmen.

2.8.5 *Haftung und Versicherung*

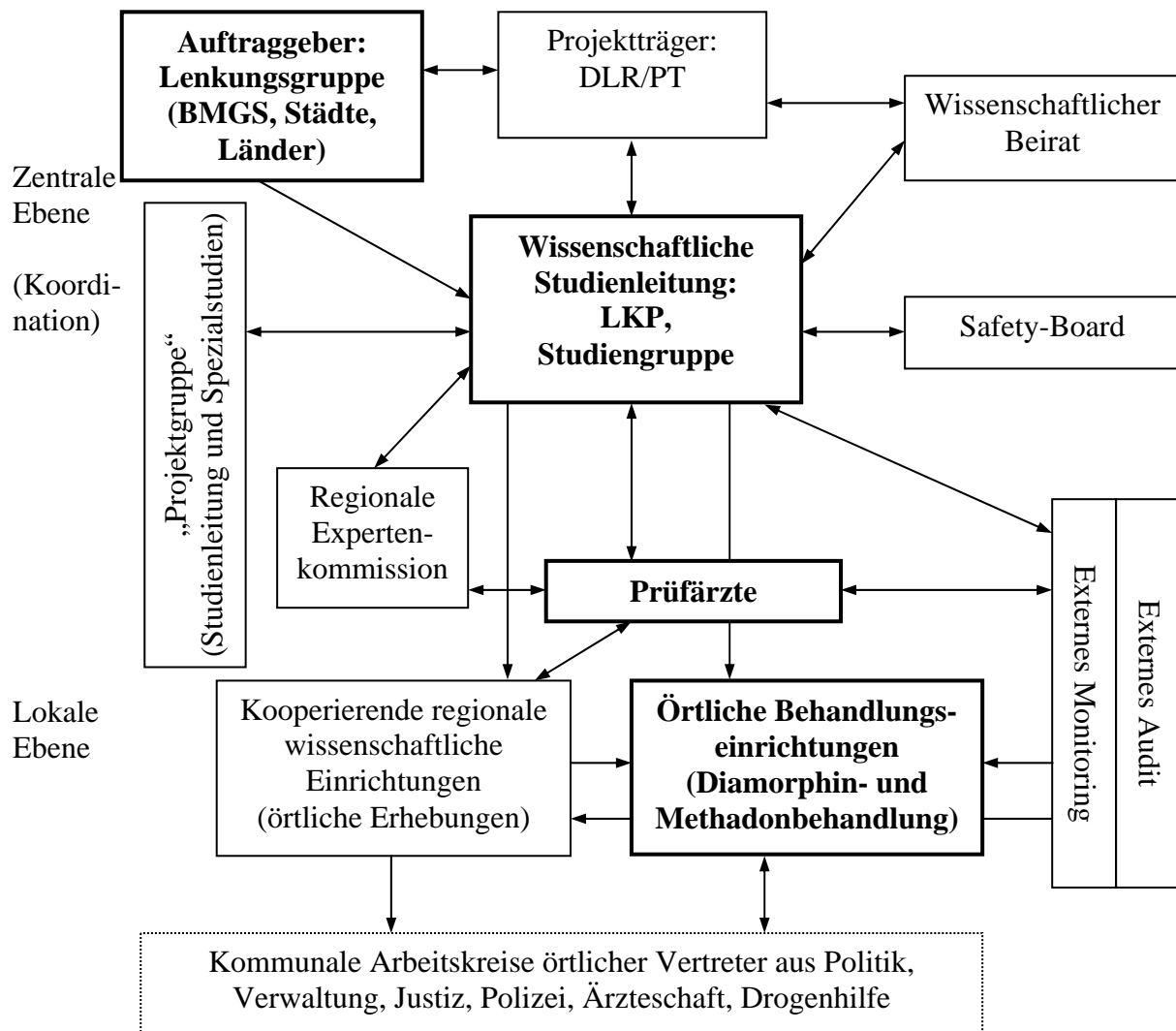
Vom Studienleiter wurde für alle Untersuchungsteilnehmer eine Probandenversicherung abgeschlossen. Die Obliegenheiten des Patienten im Rahmen des Versicherungsschutzes sind in der Patienten-Information aufgeführt.

2.9 Studienleitung und Koordination

Die Durchführung des Modellprojekts als multizentrische klinische Prüfung mit integrierten Spezialstudien erforderte ein hohes Maß an Koordination und Kooperation (siehe Abbildung 2.7). Dies erforderte eine Qualitätssicherung über geeignete Schulungsmaßnahmen sowie eine enge Kooperation und Abstimmung mit den Prüfarzten, den Verantwortlichen des Case Managements und der psychoedukativen Intervention sowie der Leitung der Behandlungseinrichtungen. Die Koordination wurde von der Studienleitung übernommen und im Rahmen der regelmäßigen Zusammenkünfte mit der Projektgruppe abgestimmt. Darüber hinaus bedurfte es einer engen Kooperation mit dem externen Monitoring. Aufgrund der hohen wissenschaftlichen Bedeutung der Studie wurde ein Wissenschaftlicher Beirat mit nationalen und internationalen Experten eingerichtet, der die Projektdurchführung konsultativ begleitete. Im Rahmen der verbindlichen Kooperation mit dem Projektträger DLR, dem BMG und den beteiligten Städten und Bundesländern wurde der Gesamttablauf der Studie in der „Lenkungsgruppe“ organisiert und begleitet.

Abbildung 2.7

Kooperation unter den Beteiligten des Bundesmodellprojekts zur heroingestützten Behandlung



3. Untersuchungsgruppen

Die Auswahl der Patienten sowie die Ein- und Ausschlusskriterien für die Hauptstudienphase sind eingehend beschrieben und publiziert worden (Degkwitz et al. 2007; Haasen et al. 2007a; Verthein et al. 2008). Die Rekrutierung wurde stratifiziert nach den Zielgruppen „Methadon-Substituierte“ (MS) und „Nicht-Erreichte“ (NE) durchgeführt und wurde zum 31. Dezember 2003 beendet. Insgesamt wurden 1.032 Heroinabhängige in die Studie eingeschlossen, womit die Patientenzahl über der errechneten Mindestfallzahl von N=964 lag (siehe Naber & Haasen 2006). Von den ursprünglich 1.015 Studienpatienten der ITT-Analyse (1. Studienphase) traten 434 in die 2. Studienphase über (42,8%). 344 Patienten setzten die Heroinbehandlung fort, und 90 Patienten wechselten direkt aus der Methadon- in die Diamorphinbehandlung. Damit konnten zu Beginn der 2. Studienphase insgesamt 84,3% der 515 Diamorphinbehandlungsplätze (wieder) besetzt werden.

3.1 Aufteilung der Studienpatienten

Insgesamt 348 Patienten traten in die Anschlussbehandlung der Follow-up Phase ein. Darunter befinden sich 276, die von Beginn an mit Diamorphin behandelt wurden (79,3%). Die übrigen 72 Patienten wechselten ein Jahr zuvor von Methadon auf Diamorphin (20,7%). Die Verteilung auf die Studienzentren verhält sich ähnlich der Anzahl der ursprünglich angebotenen Behandlungsplätze. Hamburg ist mit insgesamt 101 Patienten nach wie vor das größte Studienzentrum, gefolgt von Frankfurt, Köln, Bonn und Hannover (siehe Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1

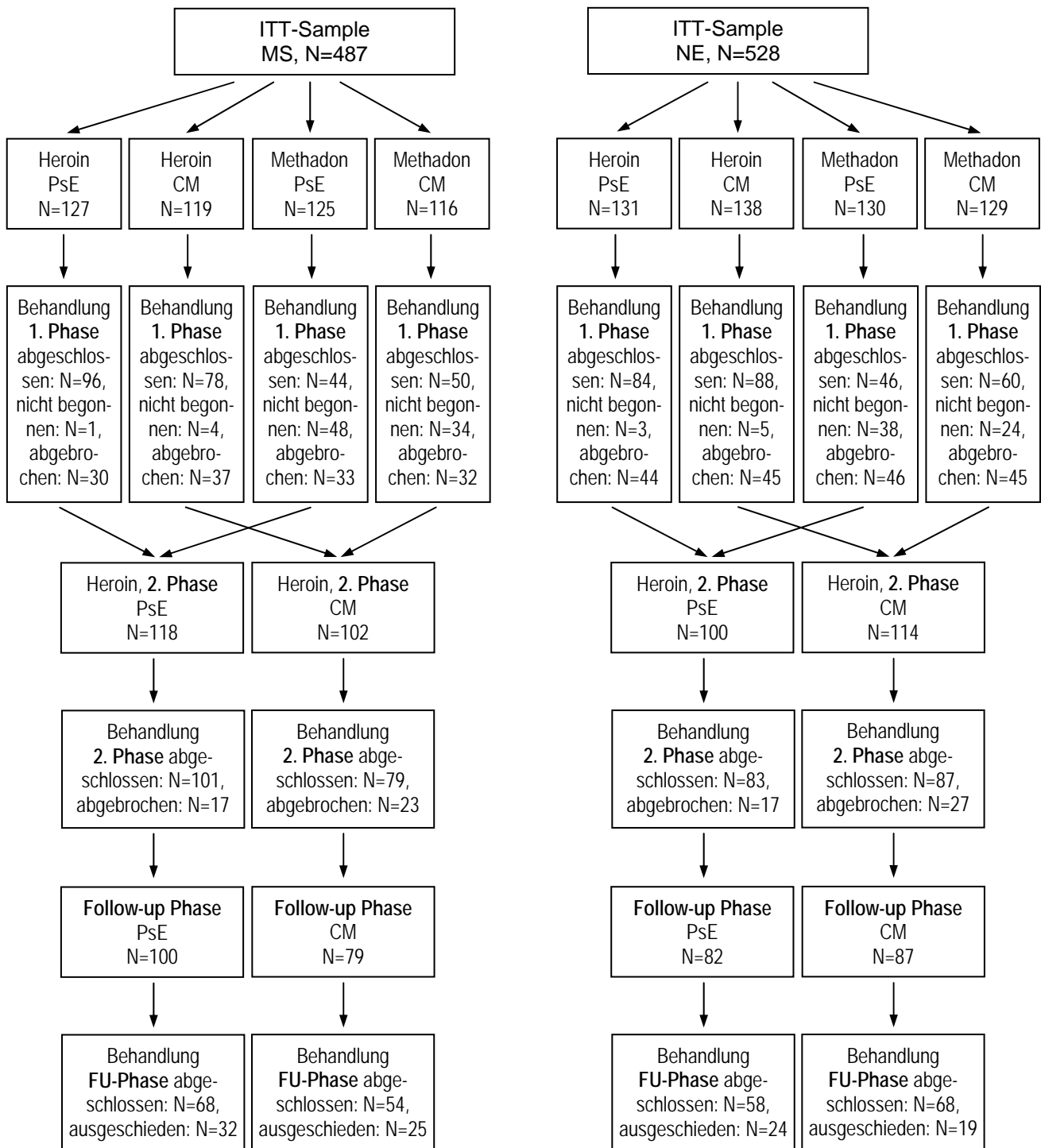
Patientenzahlen der Follow-up Phase in den sieben Studienzentren

	Diamorphin seit Studienbeginn	Methadon-Diamorphin-Wechsler	Gesamt
Hamburg	87	14	101
Hannover	34	8	42
Frankfurt	60	14	74
Köln	33	14	47
Bonn	36	8	44
Karlsruhe	11	8	19
München	15	6	21
Gesamt	276	72	348

Ausgehend von den Strata der Ausgangsstichprobe der 1. Studienphase ergaben sich unter Berücksichtigung der Aufteilung nach Art der psychosozialen Betreuung in der 2. Studienphase und in der Follow-up Phase vier annähernd gleich große Untergruppen (siehe Abbildung 3.1). Mit N=179 entstammen 51,4% der Patienten der Follow-up Phase dem ursprünglichen MS-Stratum, 169 lassen sich dem NE-Stratum zuordnen (48,6%).

Abbildung 3.1

Studienpatienten der 1., 2. und Follow-up Phase pro Stratum (MS und NE)



Insgesamt haben 248 Patienten die Studienbehandlung der Follow-up Phase vollständig bis zum Studienende im ersten Halbjahr 2007 durchlaufen. Dies entspricht 71,3% aller 348 Patienten, die in die Follow-up Phase eintraten.

3.2 Behandlungsdauer und Haltequote

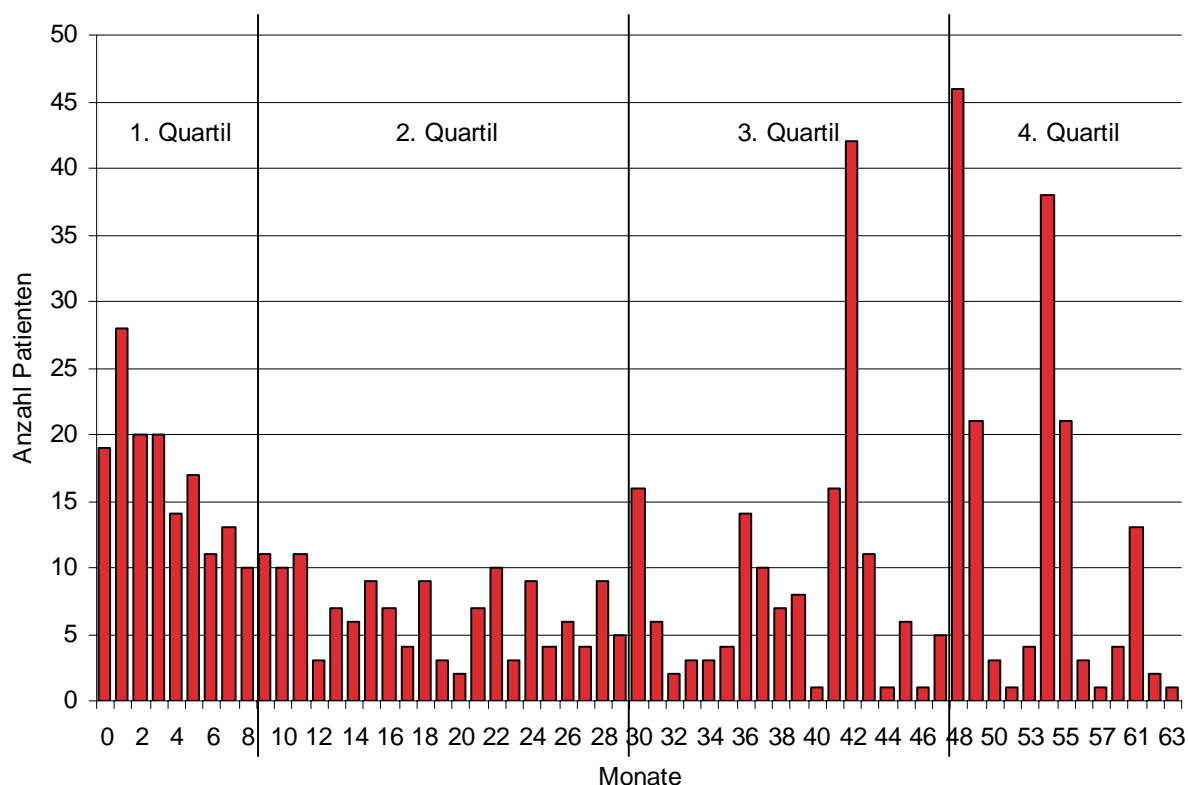
Im Rahmen der Follow-up Phase hat jeder Patient eine unterschiedliche Behandlungsdauer, da die Rekrutierung schrittweise über einen längeren Zeitraum (bis Ende 2003) erfolgte und die Studienbehandlung mit der letzten 6-Monats-Untersuchung im ersten Halbjahr 2007 endete. Im Mittelpunkt der Analysen der Follow-up Phase stehen alle 605 Patienten – 515 Patienten der Diamorphingruppe und 90 Methadon-Heroin-Wechsler – die jemals mit Diamorphin behandelt oder in die entsprechende Gruppe randomisiert wurden. Insofern erfolgt die Berechnung der Behandlungsdauer auf zwei Arten: Zum einen wird unabhängig von der Untersuchungsgruppenzugehörigkeit der 1. Studienphase die Gesamtbehandlungsdauer seit Studieneintritt (bzw. Randomisierung) für die Diamorphingruppe und die Methadon-Heroin-Wechsler berechnet. Zum anderen wird die Gruppe der Wechsler mit der Diamorphingruppe zusammengefasst, wobei nur die Dauer der Diamorphinbehandlung berücksichtigt wird – der Eintritt in die Diamorphinbehandlung erfolgt somit zum Zeitpunkt des Substitutionsmittelwechsels.

Die Gesamtbehandlungsdauer (inkl. der Methadonkontrollgruppenbehandlung) für alle Patienten liegt bei durchschnittlich 929 (± 611) Tagen, d. h. bei mehr als 30 Monaten. Die Patienten der Diamorphingruppe (seit Studienbeginn, N=515) befanden sich im Durchschnitt 870 (± 621) Tage (ca. 29 Monate), die Gruppe der Wechsler 1.262 (± 413) Tage in der Studienbehandlung (ca. 41 Monate). Die um etwa ein Jahr längere Dauer der Methadon-Heroin-Wechsler erklärt sich daraus, dass diese 90 Patienten durchgängig die 1. Studienphase durchlaufen haben (mussten), um in die Diamorphinbehandlung überzutreten. Diese Gruppe zeichnet sich somit durch das selektive Merkmal aus, dass keine Abbrüche innerhalb der ersten 12 Monate auftreten konnten, was zu der insgesamt längeren Behandlungsdauer führt.

Wird allein die Zeit der Diamorphintherapie betrachtet, so liegt die Behandlungsdauer für alle 605 Patienten bei durchschnittlich 871 (± 621) Tagen, was etwa 29 Monaten entspricht. Da die ersten 12 Monate der Methadon-Heroin-Wechsler nicht in die Berechnung eingehen – ihre Behandlungsdauer verkürzt sich somit um etwa ein Jahr –, verschwinden die zuvor dargestellten Unterschiede: auch bei ihnen sind es mit durchschnittlich 877 (± 416) Tagen etwa 29 Monate. Dies deutet darauf hin, dass die Wechsler nach Beginn der Heroinbehandlung ein ähnliches Ausscheidungsmuster aufweisen, wie die von Beginn an mit Diamorphin behandelten. Die Verteilung der Behandlungsdauer in Monaten ist in Abbildung 3.2 dargestellt. Die längste Diamorphinbehandlung im Rahmen der Studie dauerte 63 Monate. Unterteilt man die Dauer in Quartile, verbleibt das erste Viertel nicht länger als 8 Monate in der Diamorphinbehandlung, nach 29 Monaten ist die Hälfte ausgeschieden. Drei Viertel kommen auf eine Dauer von 30 bis 47 Monate, ein Viertel ist mindestens 48 Monate in Therapie. Aufgrund des 6-monatigen Untersuchungsrythmus ergeben sich zu den Monaten 42, 48 und 54 größere Gruppen, da zu diesen Zeitpunkten die Patienten ihre jeweilige Abschlussuntersuchung hatten.

Abbildung 3.2

Verteilung und Quartile der Diamorphinbehandlungsdauer über 63 Monate (N=605)

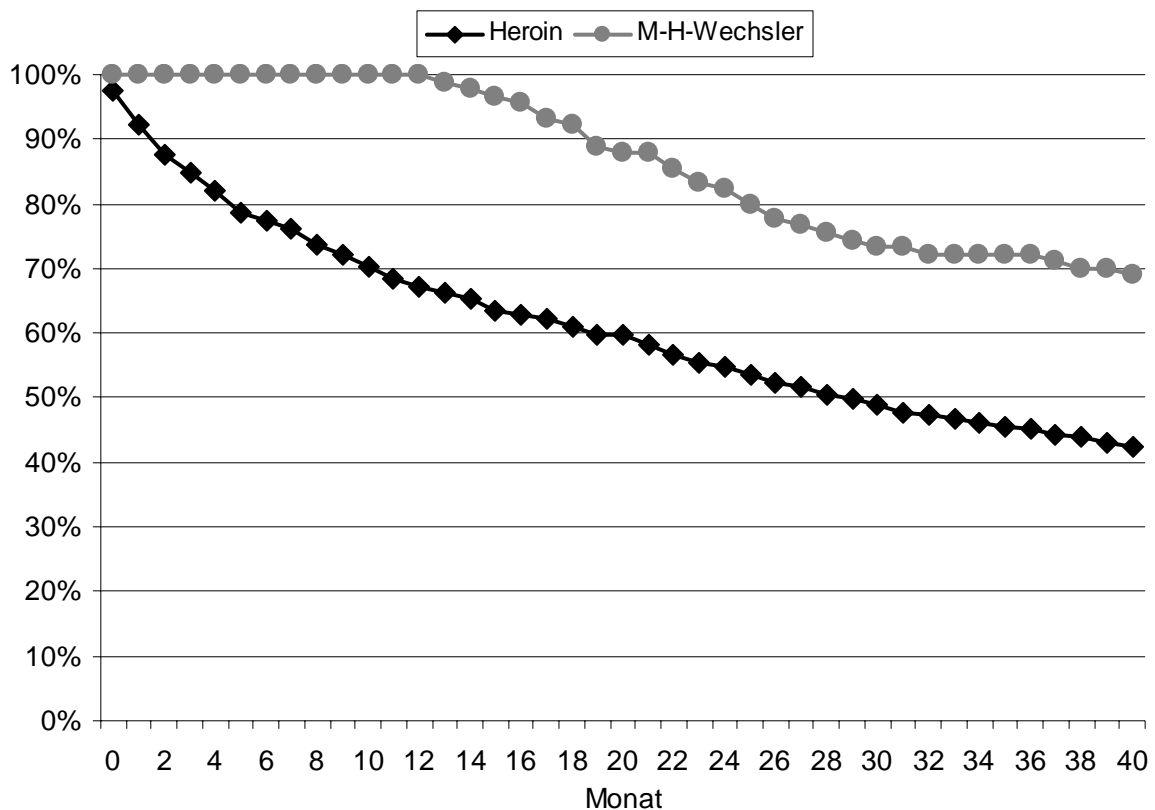


Um verzerrende Effekte bei der Berechnung der Haltquote zu vermeiden, ist es sinnvoll, die Rate nur für einen Behandlungszeitraum zu bestimmen, der von allen Studienpatienten mindestens in Anspruch genommen werden konnte. Die kürzeste Behandlungsdauer eines Patienten, der die Follow-up Phase vollständig durchlaufen hat, liegt bei 1.246 Tagen, also bei über 40 Monaten. Insofern ist nachfolgend die Haltequote über 40 Monate dargestellt für alle Patienten, die jemals in die Diamorphinbehandlung eintraten.⁴ Betrachtet man zunächst die Diamorphingruppe getrennt von den Methadon-Heroin-Wechslern, so befinden sich von der erstgenannten Gruppe noch 42,3% nach 40 Monaten in der Studienbehandlung. Unter den Wechslern liegt der entsprechende Anteil bei 68,9% (siehe Abbildung 3.3). Insgesamt, über beide Gruppen betrachtet, haben 46,3% über mindestens 40 Monate an der Studienbehandlung teilgenommen.

⁴ Es wäre auch möglich, die Haltequote über den angegebenen Mindestzeitraum hinaus zu berechnen. Diese würde dann aber auf wechselnden Patientenzahlen beruhen – jeweils diejenigen, die in Abhängigkeit vom Eintrittsdatum eine bestimmte Behandlungsdauer überhaupt hätten erreichen können –, was zu Interpretationsschwierigkeiten führen kann. (Für Beispiele solcher auf wechselnden Patientengruppen beruhende Haltequoten, siehe Raschke 1994).

Abbildung 3.3

Haltequote der Diamorphinpatienten (N=515) und Methadon-Heroin-Wechsler (N=90) über 40 Monate

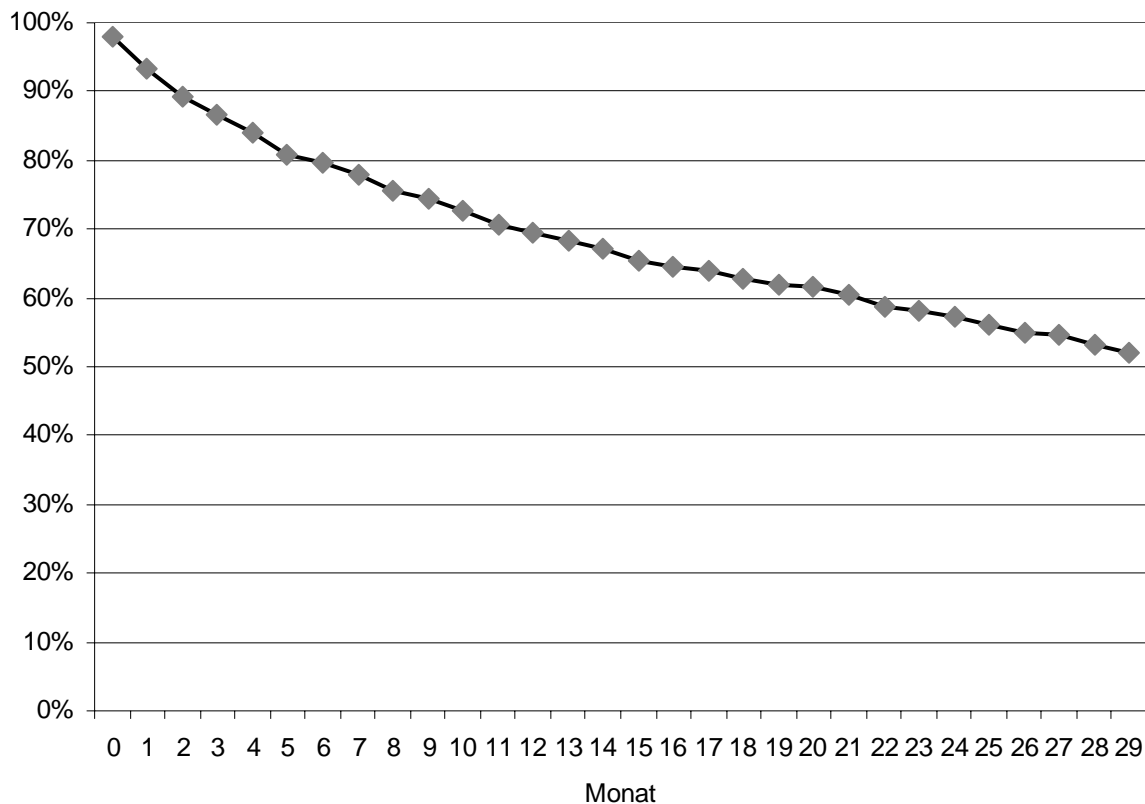


Bezogen auf die im Rahmen der Studie praktizierte Diamorphinbehandlung wird eine eingehende Analyse der Haltekraft der Follow-up Phase unter Einbezug (bzw. Integration) der Methadon-Heroin-Wechsler vorgenommen. Damit werden nachfolgend die 90 Patienten, die zunächst für 12 Monate Methadon erhielten, wiederum erst ab dem Zeitpunkt des Wechsels des Substitutionsmittels berücksichtigt. Auch hier besteht wieder das Problem, dass die Haltequote nur für einen bestimmten Zeitraum exakt bestimmt werden kann, zu dem alle Patienten die Möglichkeit hatten, in der Diamorphinbehandlung zu verbleiben.⁵ Dies war nach 910 Tagen der Fall; die kürzeste Zeit, in der ein Patient die Studienbehandlung vollständig durchlief. Somit ist nachfolgend die Haltequote der Diamorphinbehandlung über 29 Monate dargestellt. In Abbildung 3.4 ist ersichtlich, dass nach 29 Monaten noch über die Hälfte der Studienpatienten in der Behandlung verblieben (52,1%). 593 Patienten nahmen die Diamorphinbehandlung auf (98,0%). Nach 12 Monaten beträgt die Haltequote 69,4% und nach 24 Monaten 57,4%. Damit liegen diese Werte etwas über denen der Patientengruppe, die von Beginn an mit Diamorphin behandelt wurden (siehe oben) und deren Ergebnisse im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Berichts zur 2. Studienphase standen (vgl. Haasen et al. 2006; Verthein et al. 2008).

⁵ Siehe die vorherige Fußnote.

Abbildung 3.4

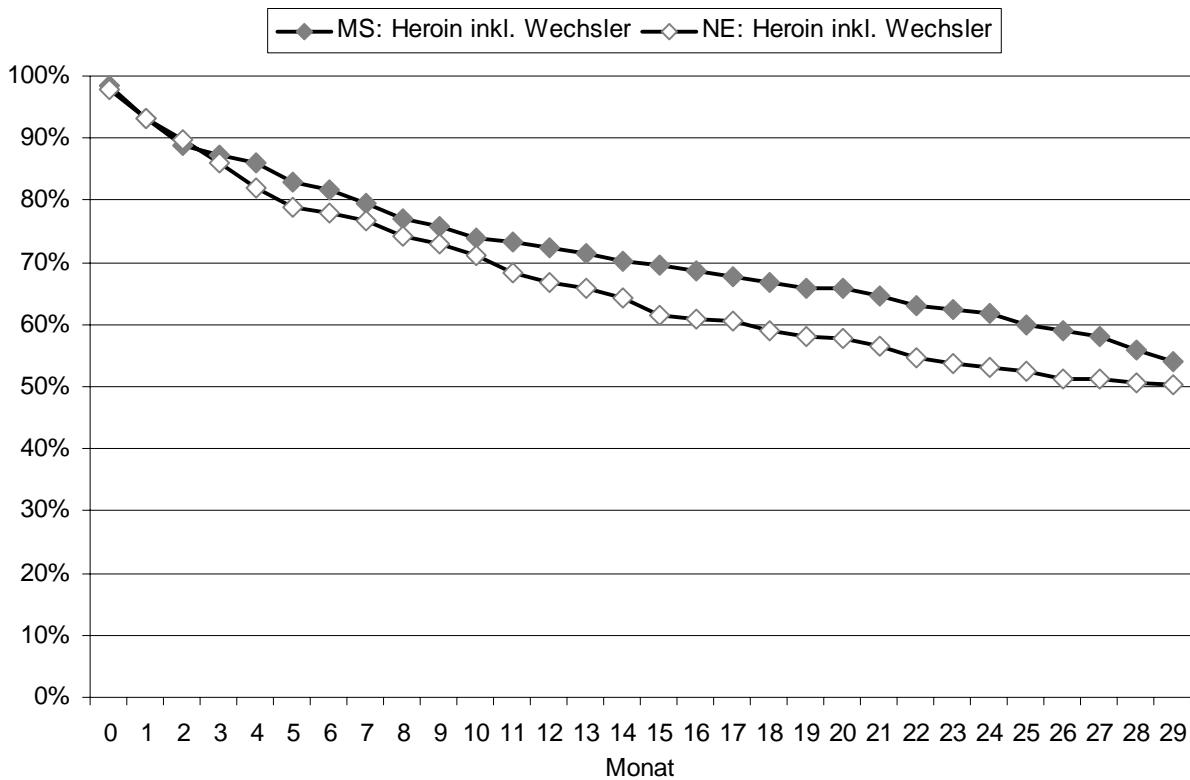
Haltequote der Diamorphinbehandlung unter Einbezug der Methadon-Heroin-Wechsler über 29 Monate (N=605)



Die nach 24 Monaten noch vorhandene (statistisch signifikante) Differenz zwischen den Zielgruppenstrata (Methadon-Substituierte, MS vs. Nicht-Erreichte, NE) lässt sich im längerfristigen Verlauf nicht mehr beobachten. Die Haltequoten nähern sich im 3. Behandlungsjahr wieder an (siehe Abbildung 3.5). Die leichten Unterschiede im Verlauf, die zum 29-Monats-Zeitpunkt 53,9% beim MS- gegenüber 50,3% beim NE-Stratum betragen, erreichen keine statistische Signifikanz (Kaplan-Meier: Log Rank=1,21, $p=0,270$). Die zuvor vermutete stärkere Belastung der NE-Patienten (also jenen, die sich vor der Diamorphinbehandlung nicht in einer Suchttherapie befanden), die zu einer geringeren Compliance beitragen könnte, dürfte sich langfristig nicht ungünstig auf den Verbleib in der Diamorphinbehandlung auswirken. Die Vermutung, dass diese Annäherung der Haltequoten in den Strata durch die Methadon-Heroin-Wechsler bedingt sein könnte, die ja vor Beginn der Diamorphinbehandlung bereits ein Jahr mit Methadon substituiert wurden und deren NE-Gruppe somit (entgegen der ursprünglichen Intention) eine Vorbehandlung erhalten hatte (N=43, entsprechend 47,8% der Wechsler), bestätigt sich nicht. Auch allein unter den Patienten, die von Beginn an mit Diamorphin behandelt wurden (N=515), lässt sich im längerfristigen Verlauf kein statistischer Unterschied zwischen den Zielgruppenstrata mehr feststellen (Kaplan-Meier: Log Rank=2,32, $p=0,127$). In der Gruppe der Wechsler (N=90) ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (Kaplan-Meier: Log Rank=1,42, $p=0,233$), so dass sich langfristig kein Zusammenhang zwischen Zielgruppe und Haltekraft der Diamorphinbehandlung feststellen lässt.

Abbildung 3.5

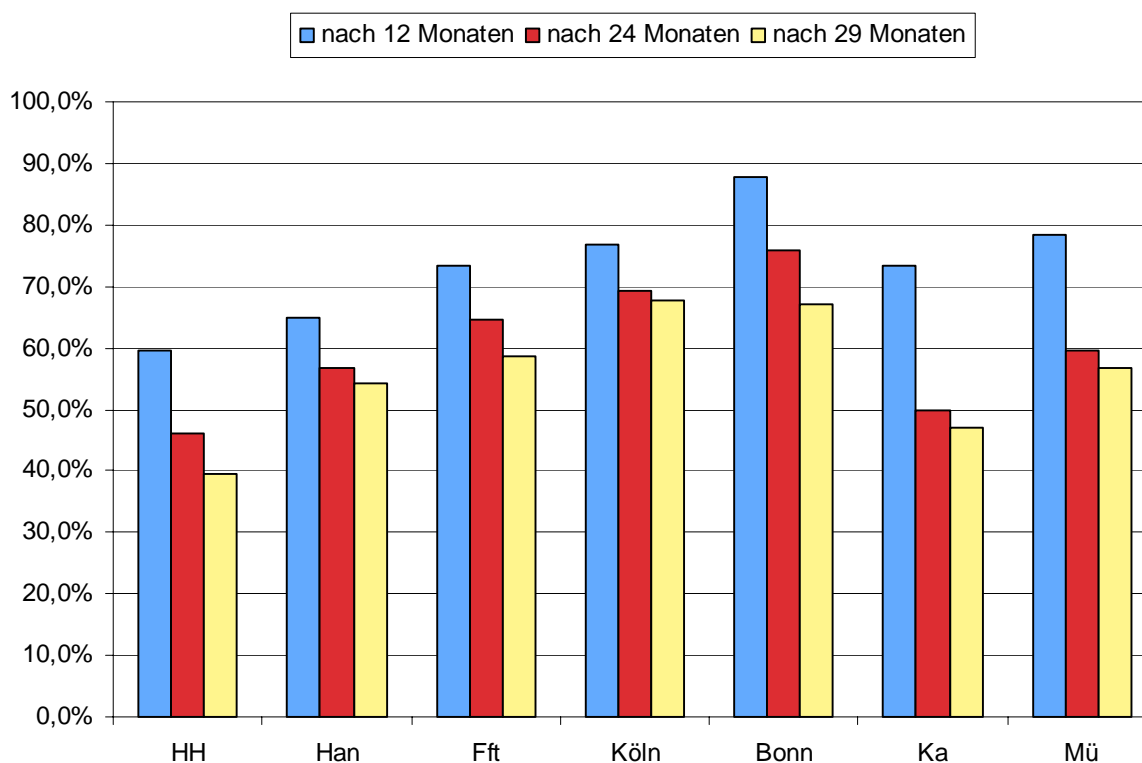
Haltequote der Diamorphinbehandlung unter Einbezug der Methadon-Heroin-Wechsler über 29 Monate, getrennt nach Stratum (N=605)



Die Haltequote ist in den Studienzentren verschieden. In Hamburg ist die Haltequote am geringsten (siehe Abbildung 3.6). Dies ist zu allen drei abgebildeten Zeitpunkten – nach 12, 24 und 29 Monaten – der Fall. Auch in Karlsruhe liegt die Rate an Patienten, die die Diamorphinbehandlung vollständig durchliefen, unter dem Durchschnitt. Köln und Bonn haben mit mehr als 67% nach wie vor die höchsten Beenderraten, auch in Frankfurt ist die 29-Monats-Haltequote vergleichsweise hoch. Es fällt auf, dass es in den kleineren Studienzentren Karlsruhe und München sowie in Bonn, hier aber auf deutlich höherem Niveau, nach 12 und nach 24 Monaten einen gleich großen Rückgang der Haltekraft gibt. In den anderen Zentren nimmt die Haltequote im Behandlungsverlauf weniger deutlich ab. Hier dürften sich selektive Effekte bemerkbar machen, dass es Patienten, die mit den Eingangs- und Durchführungsbestimmen im ersten Behandlungsjahr zurechtkamen, zunehmend einfacher gelingt, auch langfristig der Diamorphinbehandlung zu folgen.

Abbildung 3.6

Haltequote der Diamorphinbehandlung unter Einbezug der Methadon-Heroin-Wechsler über 29 Monate pro Studienzentrum (N=605)



Von 348 Patienten, die in die Follow-up Phase eintraten, sind genau 100 Patienten zwischenzeitlich aus der Studienbehandlung ausgeschieden (28,7%). Dies geschah nach durchschnittlich 1.107 (± 275) Tagen bzw. gut 36 Monaten. Die Gesamtdauer der Follow-up Phase beträgt für alle Patienten durchschnittlich 666 (± 274) Tage, was etwas weniger als 22 Monaten entspricht. Der Ausscheidungszeitpunkt für alle vorzeitigen Beender liegt damit im Durchschnitt 371 (± 255) Tage, also etwa ein Jahr nach Beginn der Anschlussbehandlung der Follow-up Phase.

Betrachtet man diese Merkmale für alle 605 Patienten, die jemals mit der Diamorphinbehandlung begannen bzw. in die Heroingruppe randomisiert wurden, inklusive der Wechsler, deren Behandlungsdauer sich dadurch um etwa ein Jahr verkürzt (siehe oben), so haben insgesamt 357 Patienten die Studienbehandlung bis zum Ende der Follow-up Phase im ersten Halbjahr 2007 vorher verlassen (59,0%). Wie bereits erwähnt, bezieht sich diese Ausscheidungsquote auf einen durchschnittlichen Gesamtbehandlungszeitraum von knapp 29 Monaten. Die Abbrecher schieden im Durchschnitt nach 476 Tagen (± 424) aus (knapp 16 Monate), die Studienbeender (N=248) kamen auf eine Durchschnittsbehandlungsdauer von 1.440 (± 237) Tagen (gut 47 Monate bzw. knapp vier Jahre). Analysiert man die Gründe für das Ausscheiden aus der Diamorphinbehandlung, steht die Aufnahme einer anderen medikamentösen Suchtbehandlung – in der Regel die Methadonsubstitution – an erster Stelle (siehe Tabelle 3.2). Zählt man den Wechsel in eine Abstinenztherapie bzw. die reguläre Beendigung der Diamorphinbehandlung (Ausschleichen) hinzu, sind es insgesamt 41,5% der Ausscheider,

die im gesamten Studienzeitraum in eine andere Suchtbehandlung wechselten. Bezogen auf alle 605 Diamorphinpatienten (inklusive derjenigen, die die Behandlung nicht antraten) entspricht dies einem Viertel, auf das diese Form des positiven Behandlungsendes zutrifft (24,5%). Wird die Diamorphintherapie positiv beendet, geschieht dies nach durchschnittlich 554 (± 438) Tagen bzw. gut 18 Monaten. Dem gegenüber verlassen die negativen Abbrecher bereits nach durchschnittlich 422 (± 406) Tagen (bzw. 14 Monaten) die Therapie. Ein Viertel der Abbrüche ist dadurch bedingt, dass die Patienten der Diamorphinbehandlung (zu lange) fernblieben. Bezogen auf alle 605 Patienten macht dies einen Anteil von 14,0% aus. Aus disziplinarischen Gründen wurde ein Zehntel der Abbrecher ausgeschlossen, was 6,0% aller Diamorphinpatienten entspricht.

Tabelle 3.2

Gründe für das Ausscheiden aus der Diamorphinbehandlung (N=357)

Grund des Ausscheidens	Anzahl	Prozent
Ausschlusskrit.: Fernbleiben/Unterbrechung/Inhaftierung	85	23,8%
Ausschlusskrit.: Patient kann/will nicht teilnehmen	16	4,5%
Ausschlusskrit.: Gewalt, Gewaltandrohung	12	3,4%
Ausschlusskrit.: Diebstahl/Drogenhandel/Weitergabe von Medikation	24	6,7%
anderes Ausschlusskriterium	3	0,8%
Teilnahme verweigert	10	2,8%
Abstinenztherapie/reguläre Beendigung	45	12,6%
andere medikamentöse Suchtbehandlung	103	28,9%
Nebenwirkungen/SUEs	3	0,8%
Ortswechsel	10	2,8%
Patient verstorben	12	3,4%
andere Gründe	34	9,5%

3.3 Teilnahme an den Untersuchungen

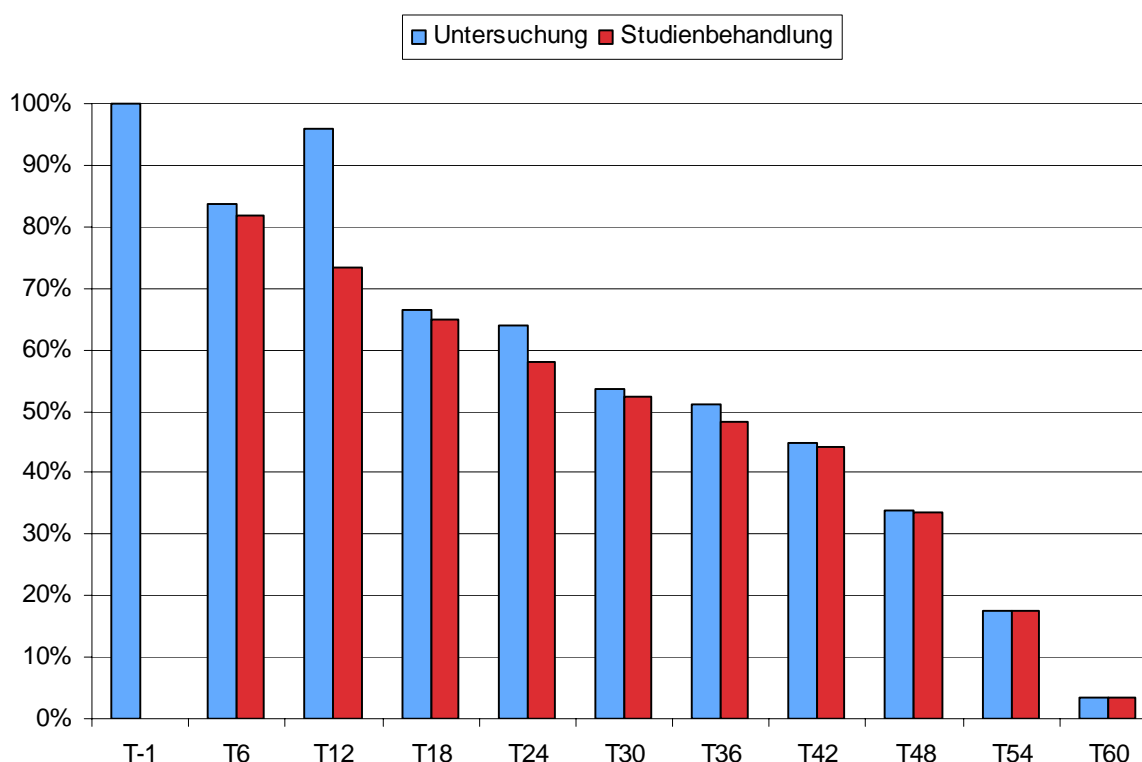
Von 580 Patienten liegen zum 12-Monats-Zeitpunkt (T_{12}) prüfärztliche Untersuchungen vor. Bezogen auf alle 605 Patienten entspricht dies 95,9%. Nach 24 Monaten wurden mit 388 Patienten knapp zwei Drittel nachuntersucht (64,1%). Die Erreichungsquote nimmt im weiteren Verlauf kontinuierlich ab (siehe Abbildung 3.7); nach 36 Monaten ist es noch gut die Hälfte (51,2%), nach 48 Monaten ein Drittel (33,9%).⁶ Abgesehen vom 12-Monats-Zeitpunkt, zu dem besondere Anstrengungen unternommen wurden, möglichst alle jemals randomisierten Patienten wieder zu erreichen (vgl. Naber & Haasen 2006), verlaufen Untersuchungsrate und Behandlungsteilnahme parallel, wobei die Anzahl an Untersuchungen immer etwas über dem Anteil an sich aktuell in Behandlung befindlichen Patienten liegt. Dies hängt damit zusam-

⁶ Laut Studienprotokoll bzw. Amendment ZIS-HA9/11 war es vorgesehen, zum Zeitpunkt T_{36} möglichst alle Patienten, die in die Follow-up Phase eintraten, wieder zu erreichen (siehe Abschnitt 2.2.3). Von den 348 Patienten der Follow-up Phase konnten 310 bzw. 89,1% zum 36-Monats-Zeitpunkt nachuntersucht werden. Davon befanden sich 292 Patienten noch in der Diamorphinbehandlung (83,9%).

men, dass in die anstehenden 6-Monats-Untersuchungen auch immer noch einige Patienten einbezogen wurden, die gerade die Studienbehandlung verlassen, aber noch Kontakt zur Einrichtung hatten (z. B. über die begleitende psychosoziale Betreuung). In jedem Falle konnten jeweils alle aktuell mit Diamorphin Behandelten in die laufenden Untersuchungen einbezogen werden. Zum Zeitpunkt T₆₀ waren (in Bonn und Karlsruhe) noch 21 Patienten in der Diamorphinbehandlung, die alle an der entsprechenden Untersuchung teilnahmen.

Abbildung 3.7

Teilnahme an den prüfärztlichen Untersuchungen und an der Diamorphinbehandlung über alle Erhebungszeitpunkte (N=605)

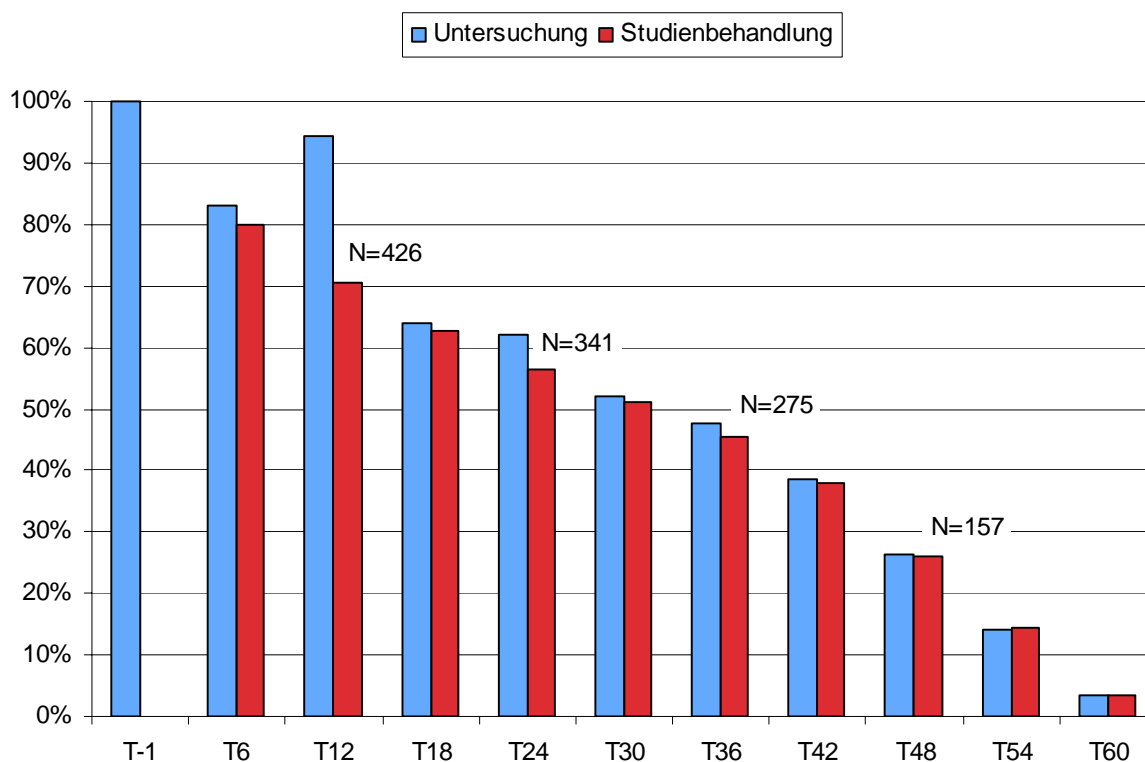


Für die Analyse der Behandlungseffekte werden – analog zur Darstellung der Haltequote (vgl. Abbildung 3.4) – die Methadon-Heroin-Wechsler um ein Jahr zeitversetzt betrachtet. Da diese Patienten erst ein Jahr später (zum Abschluss der 1. Studienphase) mit der Diamorphinbehandlung begannen, stellt die 12-Monats-Untersuchung ihren Ausgangspunkt für den Eintritt in die heroingestützte Therapie dar. Die nachfolgenden Untersuchungszeitpunkte werden für die Wechslergruppe somit jeweils um ein Jahr, also zwei Erhebungspunkte, nach vorne verschoben. Unter Berücksichtigung dieser Verschiebung bzw. Angleichung der Behandlungszeiträume ergeben sich die in der folgenden Abbildung 3.8 dargestellten Teilnahmequoten. Auf den ersten Blick erkennt man, dass sich die Teilnahmequoten von denen in der vorherigen Abbildung 3.7 dargestellten nicht zeitlich angeglichenen kaum unterscheiden. Dies war, nachdem auch die Haltequoten zwischen der Diamorphin- und der Wechslergruppe nur geringfügig voneinander abweichen (siehe oben), zu erwarten. Lediglich zu den beiden letzten Untersuchungszeitpunkten T₅₄ und T₆₀ können die Werte der Wechsler nicht mehr durch spä-

tere Erhebungen ersetzt werden, so dass sich hier die Teilnahmeraten leicht verringern. Ferner ist in Abbildung 3.8 die Anzahl an Patienten angegeben, die sich zu den jeweiligen Zeitpunkten in der Diamorphinbehandlung befinden. Zum 12-Monats-Zeitpunkt (der bei den Wechslern T_{24} entspricht) befinden sich 426, nach 24 Monaten 341 Patienten in der Behandlung. Zum Untersuchungszeitpunkt T_{36} werden noch 275 Patienten mit Diamorphin behandelt, nach vier Jahren (T_{48}) ist die Zahl an Studienpatienten auf $N=157$ gesunken.

Abbildung 3.8

Teilnahme an den prüfärztlichen Untersuchungen und an der Diamorphinbehandlung über alle Erhebungszeitpunkte unter Berücksichtigung der um ein Jahr verschobenen Zeitpunkte bei den Methadon-Heroin-Wechslern ($N=605$)



Die zeitlichen Abstände zwischen den wissenschaftlichen Untersuchungen zum Ein-, Zwei-, Drei- und Vierjahreszeitpunkt sind in Tabelle 3.3 dargestellt. Mit Ausnahme des Zeitabstands zwischen der Baseline-Untersuchung zu T_{-1} , die z. T. einige Wochen vor Behandlungsbeginn stattfand (vgl. Verthein et al. 2008), und T_{12} liegen praktisch alle Durchschnittswerte in dem erwarteten 12-monatlichen Zeitrahmen. Dies trifft auch zu, wenn die Daten der Diamorphin-Gruppe um jene der Methadon-Heroin-Wechsler um 12 Monate versetzt ergänzt werden.

Tabelle 3.3

Zeitlicher Abstand zwischen den Untersuchungszeitpunkten T₋₁, T₁₂, T₃₆ und T₄₈ in Tagen. Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern), nur durchgeführte prüfärztliche Untersuchungen. Unter „Gesamt“ sind die Werte um 12 Monate zeitversetzt zusammengefasst

	Diamorphingruppe	M-H-Wechsler	Gesamt
T-1 – T12	433 (±101)		427 (±97)
T12 – T24	370 (±29)	391 (±54)	371 (±28)
T24 – T36	371 (±24)	371 (±24)	370 (±24)
T36 – T48	359 (±27)	361 (±17)	359 (±27)
T48 – T60	360 (±11)	323 ^{a)}	

a) Standardabweichung nicht berechenbar, da N=1.

3.4 Beschreibung der Patienten zu Behandlungsbeginn

Von den bisher genannten 605 Studienteilnehmern haben N=593 die Diamorphinbehandlung begonnen (vgl. Abschnitt 3.2). Da es in diesem Bericht um die Analyse der Langzeiteffekte unter der heroingestützten Therapie geht, wird nachfolgend nur noch auf die Patienten Bezug genommen, die mit der Diamorphinbehandlung angefangen haben.

Zunächst ist festzustellen, dass sich die Patienten hinsichtlich Zielgruppenstratum und Art der psychosozialen Betreuung nach wie vor etwa hälftig aufteilen und sich in dieser Zusammensetzung nicht von den Untersuchungsgruppen der 1. und 2. Studienphase unterscheiden (vgl. Verthein et al. 2008). 48,6% der Patienten entstammen dem Zielgruppenstratum der Methadon-Substituierten (MS), 51,4% sind den Nicht-Erreichten (NE) zuzuordnen. Ähnlich ist das Verhältnis der beiden PSB-Arten: 49,6% erhalten Psychoedukation mit Drogenberatung, und 50,4% werden mit Case Management und Motivational Interviewing betreut.

Nachfolgend werden die Patienten anhand demographischer Daten und weiteren Patientencharakteristika zu Studienbeginn (T₋₁) vorgestellt, wobei in die Gesamtbetrachtung die Gruppe der Methadon-Heroin-Wechsler mit ihrer Situation zu T₁₂, dem Zeitpunkt des Übertritts in die Diamorphinbehandlung eingeht (siehe Tabelle 3.4).

Aufgrund der 12-monatigen Vorbehandlung als Kontrollgruppe im Rahmen des Modellprojekts fällt zunächst der bessere Ausgangszustand der Methadon-Heroin-Wechsler ins Auge. Dies bezieht sich zum einen auf die Wohn- und Arbeitssituation sowie die Verwicklung in illegale Aktivitäten. Zum anderen ist es v. a. der körperliche und psychische Gesundheitszustand der sich in der Gruppe der Wechsler vor Beginn der Diamorphinbehandlung besser darstellt. Hier machen sich die positiven Effekte der unmittelbar vorangegangenen Kontrollgruppenbehandlung besonders bemerkbar (vgl. Haasen et al. 2007a; Verthein et al. 2008). Auch der Konsum von Heroin und Kokain innerhalb des zurückliegenden Monats sowie der gemeinsame Gebrauch von Spritzen und Spritzutensilien sind vor dem Umstieg auf Diamorphin unter den Wechslern geringer ausgeprägt.

Tabelle 3.4

Patientencharakteristika zu Beginn der Diamorphinbehandlung getrennt nach Diamorphin-
gruppe (Zustand bei T₁) und Methadon-Heroin-Wechslern (Zustand bei T₁₂). Die Standard-
abweichung ist in Klammern angegeben

Merkmal	Diamorphin (T-1)	Wechsler (T12)	Gesamtgruppe^{a)}
Geschlecht, Anteil männlich	79,7%	83,3%	80,3%
Alter, Jahre	36,1 (6,6)	38,0 (7,0)	36,4 (6,7) *
Soziale Situation			
Stabile Wohnsituation	68,5%	84,4%	70,9% **
Feste Partnerschaft	33,9%	37,8%	37,1%
Kinder	38,7%	34,4%	38,1%
Abgeschlossene Berufsausbildung	46,0%	50,0%	46,6%
Arbeit letzte 30 Tage	13,9%	25,6%	15,7% **
Jemals verurteilt	97,1%	94,4%	96,7%
Jemals in U- oder Strafhaft	73,9%	77,6%	74,4%
Illegale Geschäfte letzte 30 Tage	73,7%	45,5%	69,3% ***
Körperlicher Gesundheitszustand			
OTI Gesundheitsskala (0-50)	18,7 (5,2)	11,2 (6,6)	17,6 (6,1) ***
Karnofsky-Index (0-100)	71,7 (12,8)	72,4 (12,6)	71,8 (12,7)
Ernährungszustand BMI	22,7 (3,5)	23,6 (4,0)	22,9 (3,6) *
HIV positiv	8,6%	10,1%	8,9%
HCV positiv	80,1%	87,8%	81,3%
Abszesse der Haut	6,3%	8,0%	6,5%
EKG pathologischer Befund	20,3%	21,3%	20,4%
Echokardiographie pathologischer Befund	17,9%	20,3%	18,2%
Psychischer Gesundheitszustand			
GSI-Wert, SCL-90-R (T-Wert)	69,0 (10,9)	62,4 (13,4)	68,0 (11,5) ***
GSI-Wert, SCL-90-R (Rohwert, 0-4)	1,13 (0,63)	0,80 (0,51)	1,08 (0,62) ***
GAFS (0-100)	53,8 (11,5)	56,9 (13,3)	54,3 (11,8) *
Suizidversuch bisher	41,6%	42,5%	41,7%
Globaler klinischer Eindruck (CGI, 0-7)	4,6 (1,0)	4,3 (1,0)	4,5 (1,0) *
Drogenkonsum			
Beginn regelmäßigen Heroinkonsums, Alter	20,0 (5,3)	20,0 (5,5)	20,0 (5,3)
Beginn regelmäßigen Kokainkonsums, Alter	22,3 (7,6)	23,3 (6,9)	22,5 (7,5)
Heroinkonsum letzte 30 Tage ^{b)}	96,0%	74,4%	92,7% ***
Kokainkonsum letzte 30 Tage ^{b)}	75,1%	58,9%	72,7% **
Benzodiazepingebrauch letzte 30 Tage	56,6%	53,3%	57,6%
Alkoholkonsum (schädlich) letzte 30 Tage	14,5%	20,0%	15,3%
Mehrfachkonsum letzte 30 Tage	87,0%	87,8%	87,2%
Intravenöser Konsum letzte 30 Tage	96,8%	79,5%	94,2% ***
Drogen-Überdosis bisher	71,6%	80,7%	73,0%
Gemeinsame Nutzung von Spritzen	10,9%	3,8%	9,9%
Gemeinsame Nutzung von Spritzenutensilien	20,4%	6,4%	18,5% **
Suchtbehandlungen			
Ambulante Entgiftung bisher	31,2%	39,3%	32,4%
Stationäre Entgiftung bisher	85,1%	93,3%	86,3% *
Substitutionsbehandlung bisher (inkl. Studie)	88,6%	100,0%	90,3% **
Psychosoziale Betreuung bisher (inkl. Studie)	49,1%	100,0%	57,0% ***
Ambulante drogenfreie Therapie bisher	10,3%	8,4%	10,0%
Stationäre drogenfreie Therapie bisher	58,2%	62,5%	58,8%
Therapeutische WG bisher	24,6%	27,1%	25,0%
Keine dieser Behandlungen bisher	1,8%	-	1,5%
N	503	90	593

a) Signifikanzen im Gruppenvergleich (Chi²-Test, T-Test): * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

b) Heroinkonsum einschließlich Speedballs (Heroin & Kokain). Kokain einschließlich Crack und Speedballs.

Die Gesamtsituation der Patienten stellt vor Beginn der Diamorphinbehandlung trotz Einbezug der 90 Wechsler, die nach 12 Monaten direkt aus der Methadonbehandlung kamen, nach wie vor als stark belastet dar. 29% lebten vor Behandlungsbeginn in instabilen Wohnverhältnissen (Pensionen, obdachlos, Institution), gut ein Drittel hatte einen festen Partner und 38% haben eigene Kinder. Knapp die Hälfte verfügt über eine abgeschlossene Berufsausbildung, und die aktuelle Arbeitssituation stellte sich vergleichsweise schlecht dar: Nur 16% der Patienten hatten während des letzten Monats vor Beginn der Diamorphinbehandlung gearbeitet. Fast alle wurden bisher gerichtlich verurteilt, drei Viertel waren jemals in Strafhaft. Knapp 70% waren innerhalb der letzten 30 Tage in illegale Geschäfte verwickelt.

Der Gesundheitszustand der Patienten zu Studienbeginn ist insgesamt schlecht. Sowohl die durchschnittlich 18 Symptome auf der OTI-Gesundheitsskala (Darke et al. 1991; 1992) als auch durchschnittlich 72 Punkte im Karnofsky-Index deuten auf starke gesundheitliche Beeinträchtigungen hin. 81% waren mit dem Hepatitis C Virus infiziert, und 9% waren HIV-positiv. Auch der psychische Zustand der Untersuchungsgruppe kann zu Studienbeginn als sehr schlecht bezeichnet werden. Durchschnittlich 68 Punkte (T-Wert) im Global Severity Index der SCL-90-R verweisen auf eine hohe psychische Belastung (Franke 1995). In der Fremdbeurteilung anhand der Global Assessment of Functioning Scale (GAFS), erreichten die Patienten nur einen durchschnittlichen Wert von 54 Punkten. Entsprechend fiel die klinische globale Beurteilung des Vorliegens einer psychischen Erkrankung von „mäßig“ bis „deutlich krank“ aus. Zwei Fünftel der Studienpatienten hatten bereits (mindestens) einen Suizidversuch hinter sich.

Fast alle Patienten konsumierten intravenös Heroin und 73% Kokain innerhalb des letzten Monats vor der Baseline-Untersuchung (T₋₁ bzw. T₁₂ bei den Wechslern). Über die Hälfte gebrauchte (verschriebene oder nicht verschriebene) Benzodiazepine, Mehrfachkonsum stellte die Regel dar. Knapp drei Viertel hatten schon mal eine Drogen-Überdosis.

Bei praktisch allen Patienten liegen Erfahrungen mit bisherigen Suchtbehandlungen vor. Unabhängig von den Wechslern, die sich definitionsgemäß (im Rahmen der Studie) zu 100% über ein Jahr in der Methadonsubstitution mit psychosozialer Betreuung befanden, waren insgesamt 90% zuvor jemals in Substitutionsbehandlung. 86% waren früher in stationärer Entgiftungsbehandlung, Erfahrungen mit stationärer Langzeittherapie hatten 58% der Diamorphinpatienten.

Die Gruppe aller 593 jemals mit Diamorphin behandelten Patienten ist in ihrer Ausgangslage somit den ursprünglich am Modellprojekt teilnehmenden Studienpatienten vergleichbar (siehe Degkwitz et al. 2007; Verthein et al. 2008). Es handelt sich um eine Gruppe „schwerstabhängiger“ Heroinkonsumenten, die starke gesundheitliche Beeinträchtigungen und einen hochfrequenten polyvalenten Konsum von Heroin, Kokain und Benzodiazepinen aufweist.

4. Die aktuelle Situation der Patienten zum Ende der Studienbehandlung

Das Bundesmodellprojekt zur heroingestützten Behandlung wurde im ersten Halbjahr 2007 beendet. Jeder Patient trat mit der in diesem Zeitraum folgenden 6-Monats-Untersuchung aus der Studie aus und konnte nach § 3 Abs. 2 des BtMG zu einem im öffentlichen Interesse liegenden Zweck mit Diamorphin weiterbehandelt werden. Seit Behandlungsbeginn im ersten Studienzentrum Bonn im März 2002 liegen somit über fünf Jahre Erfahrungen mit dieser Form der Suchttherapie vor. Aufgrund des versetzten Beginns in allen sieben Zentren und der sukzessiven Rekrutierung bis Ende 2003 blicken die Studienpatienten auf verschiedene Behandlungszeiten zurück (vgl. Abschnitte 3.2 und 3.3). Die Ergebnisse der Hauptstudie, die die ersten zwei Behandlungsjahre umfasst, wurden ausführlich beschrieben und diskutiert (vgl. Haasen et al. 2007a; Verthein et al. 2008). Im vorliegenden Bericht zum weiteren Behandlungsverlauf im Rahmen der Follow-up Phase werden Langzeitverläufe unter der Diamorphintherapie über vier Jahre untersucht (siehe Kapitel 5).

Zunächst soll in diesem Kapitel jedoch die aktuelle Situation zu Studienende beschrieben werden. Die öffentliche Diskussion in den Medien zum (ungewissen) Fortgang der Diamorphinbehandlung für Opiatabhängige in Deutschland verweist regelmäßig auf die in den einzelnen Studienzentren erreichten Effekte. Dabei werden in Vor-Ort-Besuchen – z. T. mit Hilfe von Schilderungen von Einzelschicksalen – auch immer wieder die nur langfristig zu erreichenden rehabilitativen Erfolge im sozialen und beruflichen Sektor betont. Die gesundheitliche Stabilisierung, bei der gerade zu Behandlungsbeginn die deutlichsten Wirkungen zu beobachten waren, und die Veränderungen im Beikonsum stehen mittlerweile weniger im Mittelpunkt, da sie quasi als notwendige implizite Voraussetzungen für weitere Schritte in Richtung Lebensqualität erachtet werden. In diesen in der Hauptstudie zentralen Wirkungskriterien ließen sich allerdings auch längerfristig weitere Verbesserungen erzielen (Verthein et al. 2008), wobei die Aufrechterhaltung eines gesundheitlich stabilen Zustands bei dieser speziellen Patientengruppe eine Herausforderung darstellt und zugleich auf Behandlungswirkungen wie auch – bei Einzelnen – auf nach wie vor bestehenden Behandlungsbedarf hinweist. Insofern wird auch in diesem Abschnitt auf den gesundheitlichen Bereich und die Konsumsituation der Diamorphinpatienten eingegangen. Nachfolgend geht es in einer Querschnittsbetrachtung um die Lebenssituation der bis zum Studienende in der Diamorphinbehandlung verbliebenen Patienten.

248 Patienten (entsprechend 41,8% aller 593 Behandlungsbeginner) durchliefen die Studienbehandlung inklusive der Follow-up Phase vollständig.⁷ Ihre durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt 1.440 (± 237) Tage bzw. knapp vier Jahre (vgl. Abschnitt 3.2). Unter den Beendern⁸ befinden sich 194 Patienten der Diamorphingruppe (78,2%) und 54 aus der Gruppe der Wechsler (21,8%). Zieht man die ursprünglichen Gruppengrößen als Vergleichsmaßstab heran, so verbleiben 38,6% der Behandlungsbeginner und 60,0% der in die Diamorphinbe-

⁷ Für eine Beschreibung der Ausgangscharakteristika dieser Gruppe zu T₁ im Vergleich zu den übrigen Diamorphinpatienten wird auf Abschnitt 6.1 verwiesen.

⁸ Das Wort „Beender“ wird in diesem Kapitel für Patienten gebraucht, die die Studie vollständig durchlaufen haben, sich also zum Studienende noch in der Diamorphinbehandlung befinden (und nicht zwischenzeitlich ausgeschieden sind).

handlung gewechselten Patienten bis zum Ende in der Studienbehandlung. Somit ist festzustellen, dass die Methadon-Heroin-Wechsler die Follow-up Phase zu einem größeren Anteil vollständig durchlaufen. Dies dürfte zum einen mit der intensiven Vorbehandlung und der daraus resultierenden Stichprobenselektivität sowie zum anderen mit dem um ein Jahr verspäteten Eintritt in die Diamorphintherapie (und der damit kürzeren Behandlungsdauer) zu tun haben. Die ursprünglichen Zielgruppenstrata sind unter den Studienbeendern gleichermaßen vertreten (MS: 49,2%, NE: 50,8%).

Gemäß der Verteilung aller Diamorphinpatienten in den Studienzentren (vgl. Abschnitt 3.1) kommen die meisten Beender aus Hamburg, wobei überwiegend nach der 42-Monats-Untersuchung und der 4-Jahres-Erhebung (T₄₈) die Studie abgeschlossen wurde (siehe Tabelle 4.1). Insgesamt wurde das Studienende am häufigsten zu den Zeitpunkten T₄₈ und T₅₄ vollzogen. In den Zentren Bonn und Karlsruhe erreichten einige Patienten ihre Abschlussuntersuchung nach 60 Monaten.

Tabelle 4.1

Letzte Untersuchung zum Studienende im ersten Halbjahr 2007 pro Studienzentrum. Anzahl Studienbeender (N=248)

	T42	T48	T54	T60	Gesamt
Hamburg	29	24	12	-	65
Hannover	-	6	21	-	27
Frankfurt	26	26	-	-	52
Köln	-	21	19	-	40
Bonn	-	9	11	15	35
Karlsruhe	-	-	7	6	13
München	-	3	13	-	16
Gesamt	55	89	83	21	248

Im Folgenden werden der Gesundheitszustand, das Konsumverhalten und die soziale Situation der Diamorphinpatienten zum jeweilig letzten Untersuchungszeitpunkt dargestellt. Es werden somit die Informationen aus den vier in Tabelle 4.1 aufgeführten Zeitpunkten zusammengeführt.⁹ Dabei wird nicht zwischen Diamorphingruppe und Methadon-Heroin-Wechslern unterschieden; deren um ein Jahr kürzere Behandlungsdauer bleibt in der Querschnittsbetrachtung somit unberücksichtigt.

Die Patienten, die bis zum Studienende in der Diamorphinbehandlung verblieben, nahmen überwiegend bis zum Schluss an der psychosozialen Betreuung teil. 122 Patienten folgten der Psychoedukation mit individueller Drogenberatung (49,2%), 112 Patienten wurden durch Case Manager betreut (45,2%). Nur 14 befanden sich zum Schluss nicht mehr in Begleitbetreuung (5,6%). Bezogen auf die ursprüngliche randomisierte Verteilung der PSB-Arten im Modellprojekt haben zwischenzeitlich 5 Personen aus dem Case Management in die Psychoe-

⁹ Einige Merkmale wie z. B. die OTI-Gesundheitsskala, die SCL-90-R oder die ASI Composite-Scores wurden in der Follow-up Phase nur jahresweise, d. h. zu T₃₆, T₄₈ und T₆₀ erhoben (vg. Abschnitt 2.5.1). Um bei Patienten, die zu T₄₂ ihre letzte Untersuchung hatten, dennoch den letzten Zustand umfassend darstellen zu können, wird bei diesen Variablen auch auf die Daten von T₃₆ zurückgegriffen.

duktion gewechselt, 6 Psychoedukations-Patienten gingen den umgekehrten Weg und folgten zum Studienende der Betreuung durch Case Manager. Dies war in erster Linie darauf zurückzuführen, dass es nicht mehr in allen Zentren möglich war (aufgrund von strukturellen Veränderungen), beide Betreuungsformen für alle Patienten gleichberechtigt anzubieten. Zudem spielten im Einzelfall Vorlieben für den einen oder anderen Betreuer eine Rolle, die dazu führten, die PSB-Art zu wechseln. Im Durchschnitt hatten die Patienten knapp vier Betreuungskontakte pro Monat. Dieser Wert beruht vornehmlich auf wenige hochfrequent Betreute, die mehr als zehn (im Einzelfall bis zu über 30) Kontakte im Monat hatten (5,1%). Die Hälfte der Diamorphinpatienten kam am Schluss nur auf 1-2 Kontakte pro Monat (47,6%), wurden also 14-tägig oder monatlich betreut. Im Vergleich der beiden PSB-Arten ergeben sich im Durchschnitt nur geringe Unterschiede in der Kontaktfrequenz (Psychoedukation: 3,8; Case Management: 3,9 Kontakte), wobei die besonders intensiv Betreuten (mehr als 14 Kontakte im Monat) ausschließlich durch Case Management begleitet wurden.

Von den Patienten, die bis zum Studienende an der Diamorphinbehandlung teilnahmen, sind wiederum vier Fünftel männlich (79,4%) und ein Fünftel weiblich (20,6%). Die Geschlechterverteilung unterscheidet sich somit nicht von allen jemals mit Diamorphin behandelten Studienpatienten. Zum Studienende sind die Patienten im Durchschnitt 41,5 ($\pm 6,6$) Jahre alt. Die Frauen sind mit durchschnittlich 39,3 ($\pm 7,3$) Jahren deutlich jünger als die Männer, deren mittleres Alter am Schluss bereits 42,0 ($\pm 6,3$) Jahre beträgt.

Um den Vergleich mit der Situation zu Studienbeginn zu erleichtern, werden nachfolgend jene Merkmale aufgeführt, die auch in der Beschreibung des Ausgangszustands im Abschnitt 3.4 dargestellt sind. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass es sich bei den Studienbeendern um eine ausgewählte Patientengruppe handelt, so dass der Vergleich zur Ausgangssituation nur überblicksartig vorgenommen werden kann.¹⁰ Für eine eingehende Verlaufsbeschreibung der unter der Diamorphinbehandlung eingetretenen Veränderungen wird auf Kapitel 5 verwiesen.

4.1 Die gesundheitliche Situation zum Studienende

Der Gesundheitszustand der Patienten hat sich unter der Diamorphinbehandlung außerordentlich verbessert. Diese bereits während der ersten beiden Studienphasen zu beobachtende Erkenntnis gilt auch zum Studienende nach durchschnittlich fast vier Jahren in der heroingestützten Behandlung (vgl. Abschnitt 3.2).

Mit einem durchschnittlichen Wert von 6,1 Symptomen auf der OTI-Gesundheitskala befinden sich die Diamorphinpatienten zu Studienende in einem vergleichsweise guten körperlichen Gesundheitszustand (siehe Tabelle 4.2). Wenn Symptome genannt werden, handelt es sich in der Regel um allgemeine Beschwerden wie Abhusten von Schleim (53,2%), Schlafstörungen (48,4%), Vergesslichkeit (30,2%), Kopfschmerzen (29,8%) sowie opiatbedingte Symptome wie unregelmäßige Menstruation (52,9% der Frauen), Atemnot (27,8%), Nachtschweiß (26,2%) und Obstipation (22,6%), die innerhalb des letzten Monats gehäuft auftraten. Die Hälfte der Patienten weist höchstens noch 5 Symptome auf (52,4%). Bei nur 8,5% treten min-

¹⁰ Siehe hierzu auch Abschnitt 6.1.

destens 13 Symptome der OTI-Gesundheitsskala auf, ein Belastungsscore, der zu den ursprünglichen Einschlusskriterien der heroingestützten Behandlung zählte.

Der Karnofsky-Index, der den körperlichen Allgemeinzustand auf einer Skala zwischen 0 und 100 beschreibt, liegt bei knapp 82 Punkten (Median: 85 Punkte). Patienten mit Werten um 80 sind in der Lage normale Aktivitäten mit Anstrengung zu verrichten, bei „einigen Symptomen oder Anzeichen von Krankheit“. Der Allgemeinzustand von einem Fünftel der Diamorphinpatienten liegt bei höchstens 70 Punkten (21,0%), womit stärkere (körperliche) Beeinträchtigungen beschrieben werden, bei denen der Patient zwar für sich selbst sorgen kann, jedoch in der Regel nicht in der Lage ist, „normale Aktivitäten durchzuführen oder aktiv zu arbeiten“. In der direkten Beurteilung der Arbeitsfähigkeit durch die Prüfärzte wird nur einem Drittel die Arbeitsfähigkeit bescheinigt (31,0%). Die Hälfte ist nur eingeschränkt arbeitsfähig (51,2%), 17,7% werden als nicht arbeitsfähig eingestuft (was in etwa mit der Bewertung des Allgemeinzustands nach Karnofsky korrespondiert). Der Ernährungszustand, gemessen am Body-Mass-Index (BMI), liegt mit durchschnittlich 25,8 Punkten im normalen bis oberen Bereich (bei Personen ab 35 Jahren). Hier ist gegenüber dem Ausgangszustand eine deutliche Zunahme erkennbar. Ein Zehntel hat Werte von unter 20, die auf Untergewichtigkeit schließen lassen (10,1%). Probleme mit dem Ernährungszustand treten eher in anderer Richtung auf. Ein Fünftel (19,0%) hat BMI-Werte von über 30, 6,5% sogar von über 35, was auf adipöse Beschwerden hindeutet.

7,1% der der Diamorphinpatienten sind HIV-positiv. Ihr Gesundheitszustand stellt sich schlechter dar, als der der übrigen Patienten. Sie haben mehr Symptome auf der OTI-Gesundheitsskala (im Durchschnitt 8,8), und der Allgemeinzustand ist mit einem mittleren Karnofsky-Wert von nur 64,6 deutlich reduzierter. Auch im Ernährungszustand (BMI: 23,6) spiegelt sich die gesundheitlich schlechtere Situation der HIV-positiven Patienten wider. Darüber hinaus werden 58,8% der HIV-positiven Patienten als nicht arbeitsfähig beurteilt, bei den nicht von HIV Betroffenen sind es nur 15,2%. Die überwiegende Mehrheit ist (nach wie vor) Hepatitis C infiziert. Hier kommt es darauf an, möglichst schon im Rahmen der Diamorphinbehandlung den Betroffenen eine adäquate HCV-Behandlung zu ermöglichen, um Folgeschäden soweit wie möglich vorzubeugen.

Tabelle 4.2

Körperlicher Gesundheitszustand der Diamorphinpatienten zum Studienende anhand ausgewählter Merkmale

Körperlicher Gesundheitszustand	Wert	gültiges N
OTI Gesundheitsskala (0-50), Mittelwert	6,1 ($\pm 4,4$)	248
Karnofsky-Index (0-100), Mittelwert	81,7 ($\pm 12,3$)	248
Ernährungszustand BMI, Mittelwert	25,8 ($\pm 5,3$)	248
HIV positiv	7,1%	241
HCV positiv	83,0%	241
Abszesse der Haut, aktuell	3,7%	241
EKG, pathologischer Befund	9,8%	184

Die psychische Gesundheit der Diamorphinpatienten ist, wenngleich gegenüber Behandlungsbeginn deutlich verbessert, auch zum Ende der Studie eingeschränkt. Der mittlere Global Severity Index der SCL-90-R, der das Ausmaß globaler psychischer Belastung innerhalb der letzten Woche beschreibt, liegt zwar mit knapp 56 Punkten im Normbereich (siehe Tabelle 4.3). Der Anteil an Patienten, die mehr als 60 Punkte, und damit mindestens eine relevante bzw. „deutlich messbare“ psychische Beeinträchtigung aufweisen, ist mit 28,9% allerdings noch sehr hoch. Werte zwischen 70 und 80 Punkten, die eine „hohe bis sehr hohe“ psychische Belastung anzeigen, liegen bei einem Zehntel der Diamorphinpatienten vor (10,6%). Das psychosoziale Funktionsniveau, das mit der GAFS erhoben wurde, ist mit einem Durchschnittswert von knapp 69 Punkten nach wie vor relativ niedrig. In der Beschreibung der GAFS-Skalenwerte wird die psychische Gesamtsituation der Diamorphinpatienten – im Durchschnitt – durchaus treffend charakterisiert: Es liegen „leichte Symptome“ vor oder „leichte Schwierigkeiten bezüglich der sozialen oder beruflichen Anpassungsfähigkeit“, wobei „einige wichtige zwischenmenschliche Beziehungen“ vorhanden sind.

Drei Patienten unternahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienende einen Suizidversuch. Bei zwei dieser Patienten lagen Hinweise auf eine psychische Erkrankung vor. Sie werden nach dem globalen klinischen Eindruck (CGI) von den Prüfarzten als „deutlich“ bzw. „extrem“ psychisch erkrankt eingestuft. Insgesamt liegt der Schweregrad der psychischen Erkrankung nach dem globalen klinischen Eindruck mit durchschnittlich 3,7 Punkten in einem Bereich, der als „leicht“ bis „mäßig“ krank bezeichnet wird. Knapp ein Fünftel ist nach dieser globalen Beurteilung „deutlich“ bis „extrem“ psychisch erkrankt (19,4%).

Tabelle 4.3

Psychischer Gesundheitszustand der Diamorphinpatienten zum Studienende anhand ausgewählter Merkmale

Psychischer Gesundheitszustand	Wert	gültiges N
GSI, SCL-90-R (T-Wert), Mittelwert	55,9 ($\pm 14,7$)	247
GSI, SCL-90-R (Rohwert, 0-4), Mittelwert	0,57 ($\pm 0,47$)	247
GAFS (0-100), Mittelwert	68,7 ($\pm 11,3$)	248
Suizidversuch letzte 6 Monate	1,4%	207
Globaler Klinischer Eindruck (CGI, 0-7), Mittelwert	3,7 ($\pm 1,1$)	247

4.2 Das Konsumverhalten zum Studienende

Auch der Konsum von Alkohol und Drogen hat sich bis zum Ende des Modellprojekts nach durchschnittlich knapp vier Jahren Behandlungsdauer deutlich verändert. Gut die Hälfte der Diamorphinpatienten trinkt während des letzten Monats vor Studienende Alkohol, ein Zehntel in gesundheitsschädlichem Ausmaß (siehe Tabelle 4.4). Straßenheroin innerhalb der letzten 30 Tage wird von einem Achtel der Patienten konsumiert, allerdings handelt es sich hier um extrem seltene Ereignisse – in der Regel ein- oder zweimal –, was an der mittleren Anzahl von 0,6 Konsumtagen deutlich wird. Wird als Definition von Regelmäßigkeit ein Konsum an mindestens zehn Tagen, d. h. an jedem dritten Tag zugrunde gelegt, sind es noch vier Patien-

ten, die in dieser Häufigkeit Straßenheroin gebrauchen (1,6%). Kokain wird insgesamt an durchschnittlich 1,6 Tagen im zurückliegenden Monat gebraucht. Ein Viertel der Patienten hat Kokain überhaupt konsumiert. Auch hier überwiegt der sporadische Konsum; die meisten nahmen Kokain an nur einem (8,1%), zwei (3,6%) oder drei Tagen (2,8%) im letzten Monat vor Studienende. Es gibt eine Minderheit, die noch regelmäßig konsumiert: 15 Patienten nahmen an zehn oder mehr Tagen Kokain (6,0%). Analog zum Konsum von Straßenheroin (und Kokain) hat sich auch der intravenöse Konsum verringert, der noch bei einem Achtel der Patienten hin und wieder praktiziert wird.

Zu den nach wie vor am häufigsten gebrauchten Substanzen zählen Benzodiazepine, die zum Großteil im Rahmen der Behandlung verschrieben werden (vgl. Verthein et al. 2008), und Cannabis. Cannabis ist auch die Substanz, die am häufigsten regelmäßig konsumiert wird: 28,6% nehmen es an mindestens jedem dritten Tag, mehr als die Hälfte von ihnen (16,9%) sogar täglich.

Tabelle 4.4

Konsum von Alkohol und Drogen innerhalb der letzten 30 Tage zum Studienende. Prozentanteil, Durchschnittswert und Median der Anzahl an Konsumtagen (N=248)

Konsum letzte 30 Tage	Prozentanteil	Mittelwert	Median
Alkohol, jeglicher Gebrauch	56,5%	9,4 ($\pm 12,0$)	2
Alkohol, schädlicher Gebrauch	10,5%	2,2 ($\pm 7,5$)	0
Straßenheroin (inkl. „Speedballs“)	12,5%	0,6 ($\pm 2,6$)	0
Kokain (inkl. Crack und „Speedballs“)	26,2%	1,6 ($\pm 4,8$)	0
Benzodiazepine	39,5%	7,2 ($\pm 11,9$)	0
Cannabis	44,8%	7,6 ($\pm 11,5$)	0
Mehrfachkonsum	48,8%	9,1 ($\pm 12,4$)	0
intravenöser Konsum	13,3%	0,6 ($\pm 2,3$)	0

In der öffentlichen Diskussion steht immer wieder die „Abstinenzfrage“ im Mittelpunkt. Wenngleich aus politischer Richtung damit meistens die Frage nach Abstinenz von verschriebenen Substanzen (Diamorphin, Methadon), also das Behandlungsende gemeint sein dürfte, ist die Abstinenz von harten illegalen Drogen wie Straßenheroin und Kokain/Crack auch bei den Behandlungsteilnehmern von zentralem Interesse. Im letzten Monat vor Studienende blieben über zwei Drittel der Diamorphinpatienten ohne Konsum von Straßenheroin oder Kokain (68,5%). Im Vergleich zu den 2-Jahres-Ergebnissen (vgl. Verthein et al. 2008) ist dies eine ausgesprochen hohe Abstinenzrate, die den langfristigen Erfolg der Diamorphinsubstitution in dem zentralen Kriterium der Konsumreduktion unterstreicht. Der Anteil an Patienten, die mindestens wöchentlich, also an vier oder mehr Tagen im letzten Monat Kokain oder Straßenheroin konsumieren, liegt jetzt bei 15,3% und hat sich gegenüber dem 2-Jahres-Zeitpunkt (20,7%) ebenfalls reduziert.

Urinkontrollen (UKs) wurden im Rahmen der Follow-up Phase einmal monatlich vorgenommen. Da ein einzelnes Ergebnis wenig Aussagekraft besitzt, soll an dieser Stelle das zurückliegende Halbjahr betrachtet werden, also der Zeitraum, in dem (bis zu) sechs Urinkontrollen durchgeführt wurden. Mindestens eine positive UK auf Kokain liegt bei gut einem Viertel der

Diamorphinpatienten vor (27,5%). Dies korrespondiert mit den Selbstangaben bzgl. des letzten Monats (siehe oben), wenngleich hier unterschiedliche Zeiträume verglichen werden.¹¹ Positiv auf Benzodiazepine wurden mehr als die Hälfte der Patienten getestet (53,8%). Hier ergeben sich Unterschiede zu den Patientenangaben der letzten 30 Tage, nach denen der Anteil niedriger liegt.¹² Zehn Personen, entsprechend 4,0%, hatten (mindestens) eine positive UK auf Amphetaminkonsum.¹³ Bei gut der Hälfte der Patienten wurden Cannabinoide im Urin nachgewiesen (52,6%). Dieser auf sechs Monate bezogene Wert liegt wiederum etwas höher als der aus den Angaben zu den letzten 30 Tagen.¹⁴ Insgesamt unterstreichen auch die objektiven Ergebnisse aus den Urinkontrollen den deutlichen Rückgang im Drogenkonsum. Lediglich Cannabis ist bei einem Teil der Patienten (nach wie vor) eine häufig und regelmäßig gebrauchte Droge, deren Konsum für die Betroffenen zur Gewohnheit geworden ist. Mit dem Rückgang des Drogenkonsums und der damit einher gehenden Veränderung der Lebenssituation ist unmittelbar die Reduktion des riskanten Konsumverhaltens verbunden. Der schon nach zwei Behandlungsjahren zu beobachtende Rückgang beim Spritzen teilen und gemeinsamen Benutzen von Spritzutensilien (vgl. Verthein et al. 2008) bleibt auch zum Ende der Studienbehandlung stabil. Nur noch eine Person hat überhaupt innerhalb der letzten sechs Monate Spritzen oder Utensilien (Löffel, Filter) mit anderen Konsumenten gemeinsam benutzt (0,4%). Das mit den illegalen Konsumbedingungen verbundene Risikoverhalten wurde unter der Diamorphinbehandlung somit praktisch vollständig aufgegeben.

4.3 Die soziale Situation der Diamorphinpatienten zum Studienende

Die Lebenslage langjährig Heroinabhängiger ist gekennzeichnet durch instabile soziale Verhältnisse im Bereich Wohnen, Arbeit/Ausbildung, soziale Kontakte und finanzielle Verhältnisse. Ferner wird durch die kriminalisierten Lebensbedingungen und der justitiellen Belastungen eine marginalisierte Situation erzeugt, in der kaum freundschaftliche Beziehungen Bestand haben und der Alltag überwiegend im entsolidarisierten Kontext der Drogenszene gelebt wird. Auch im sozialen Bereich konnten während der ersten beiden Jahre der Diamorphinbehandlung schon Erfolge erzielt werden, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt waren als im gesundheitlichen Bereich und im Konsumverhalten (vgl. Verthein et al. 2008).

¹¹ Dem Vergleich zwischen 30-Tages- (Patientenangaben) und 6-Monats-Zeitraum (UKs) liegt die Annahme zugrunde, dass das Ein-Monats-Zeitfenster einen repräsentativen Zeitraum für das letzte halbe Jahr abbildet. Bei sich kurzfristig ereignenden Veränderungen innerhalb der letzten sechs Monate ist dieser Vergleich nicht aussagekräftig. Da sich aber nach längerer Behandlungszeit (im Durchschnitt knapp vier Jahre) vergleichsweise stabile Verhaltensmuster ergeben haben dürften, fallen die Unschärfen beim Vergleich dieser beiden Zeiträume nicht zu stark ins Gewicht; zumal die Alternative, nur eine UK mit der 30-Tages-Prävalenz in Beziehung zu setzen, noch weniger aussagekräftig wäre. Es wurde aber auch nach dem Konsum in den letzten sechs Monaten gefragt. Nach den Selbstangaben ergibt sich beim Kokainkonsum mit 27,4% eine volle Übereinstimmung zu den UK-Ergebnissen.

¹² Nach den Selbstangaben sind es bezogen auf die letzten sechs Monate 41,1%, also auch ein niedrigerer Wert als nach den UKs.

¹³ Dies korrespondiert mit den Angaben der Patienten, nach denen es mit 2,4% ähnlich selten zum Konsum von Amphetaminen kommt.

¹⁴ Der 6-Monats-Wert nach den Selbstangaben liegt mit 45,6% etwas näher an dem UK-Ergebnis.

Zum Ende des Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung leben fast alle in der Diamorphinsubstitution verbliebenen Patienten in stabilen Wohnverhältnissen (94,8%, siehe Tabelle 4.5).¹⁵ Unter den 13 Personen mit instabiler Wohnsituation waren sieben in Notunterkünften untergebracht, zwei in Institutionen (Krankenhaus), zwei wohnten vorübergehend bei Freunden/Bekanntem und zwei lebten in Pensionen/Hotels. Einen festen Partner hat ein Drittel der Diamorphinpatienten, die Mehrheit von ihnen lebt mit ihrem Partner zusammen (70,2%, entsprechend 23,8% aller Patienten). 42,3% haben eigene Kinder, aber nur von wenigen leben die Kinder im gemeinsamen Haushalt (17,1%, Gesamtanteil: 7,3%). Überwiegend sind die Kinder beim anderen Elternteil (41,9%), bei Pflegeeltern (12,4%) oder Großeltern/Verwandten (6,7%) untergebracht.

Der Anteil an Diamorphinpatienten mit abgeschlossener Berufsausbildung beträgt in der Gruppe der Studienbeender 47,4%. Zwei Patienten hatten innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienende eine Ausbildung abgeschlossen. Deutlich angestiegen gegenüber dem Beginn der heroingestützten Behandlung ist der Anteil an Patienten, die aktuell arbeiten. Mit 38,7% ist es vielen Studienteilnehmern gelungen, zum Ende des Modellprojekts ein selbständiges Einkommen aus Arbeit zu sichern. Dabei handelt es sich in der Regel um Teilzeitbeschäftigungen (57,3%), gut ein Viertel ist ganztags tätig (27,1%). Andere arbeiten als arbeitslos Gemeldete in Beschäftigungsprogrammen oder Ein-Euro-Jobs (12,5%). Besonders deutlich gestaltet sich der Zusammenhang zur Arbeitsfähigkeit (vgl. Verthein & Farnbacher 2008). Patienten, die vom Prüfarzt als arbeitsfähig eingeschätzt werden, haben zu 61,0% eine Arbeit. Unter denen, die nur eingeschränkt arbeitsfähig sind, arbeiten 34,6% zum Abschluss der Studie. Von den Patienten, die als nicht arbeitsfähig eingeschätzt werden, geht immerhin noch ein Zehntel einer Beschäftigung nach (11,4%), wobei es sich hier überwiegend um Teilzeitarbeit oder Jobs handelt.

Die Kriminalität und justitiellen Konflikte haben unter der Diamorphinbehandlung deutlich abgenommen (vgl. Löbmann et al. 2008). Innerhalb der letzten sechs Monate vor Ende des Modellprojekts kam es noch bei 14,6% zu Verurteilungen, wobei es sich überwiegend um Geldstrafen (9,7%) oder Bewährungsstrafen handelt (2,0%). Vier Patienten befanden sich innerhalb des zurückliegenden halben Jahres in U- oder Strafhaft (1,6%). Eine Person wurde aufgrund von BtM-Delikten, eine weitere wegen Beschaffungsdelikten inhaftiert. Bei einem Patienten ging es um ordnungswidriges Verhalten, der übrige kam aufgrund nicht näher bezeichneter Delikte in Haft. Aktuelles delinquentes Verhalten, das nach Standard des EuropASI als Verwicklung in illegale Aktivitäten innerhalb der letzten 30 Tage erhoben wird, liegt bei noch 7,4% der Patienten vor.

¹⁵ Als stabil werden die Kategorien „eigene Wohnung“, Wohnung des Partners“, „bei Eltern/Verwandten“ und „WG/Zimmer“ zusammengefasst.

Tabelle 4.5

Soziale und justitielle Situation der Diamorphinpatienten zum Studienende

	Anteil	gültiges N
Stabile Wohnsituation	94,8%	248
Feste Partnerschaft	33,9%	248
Kinder	42,3%	248
Arbeit letzte 30 Tage	38,7%	248
Verurteilungen letzte 6 Monate	14,6%	246
Inhaftierungen letzte 6 Monate	1,6%	247
Illegale Geschäfte letzte 30 Tage	7,4%	244

Definiert man das Erreichen einer stabilen sozialen Integration anhand eines „Cut-offs“, lassen sich die Merkmale Wohnsituation, Arbeit und Kriminalität (auf Basis der vorhandenen Informationen aus den prüfärztlichen Untersuchungen) heranziehen. Sozial integrierte Patienten sollten zum Studienende in einer stabilen Wohnsituation leben, aktuell arbeiten, nicht in illegale Aktivitäten verwickelt sein und kein Einkommen aus illegalen Quellen (z. B. Dealen) oder Prostitution beziehen. Folgt man dieser Merkmalskombination, befinden sich etwas weniger als ein Drittel der Diamorphinpatienten zum Ende der Studie in einer sozial integrierten Lebenssituation (29,0%).

Insgesamt stellt sich die aktuelle Situation der Patienten zum Ende des Modellprojekts nach durchschnittlich knapp vier Jahren Diamorphinbehandlung vergleichsweise gut dar. Der körperliche und psychische Gesundheitszustand haben sich verbessert und zum Ende der Studienbehandlung stabilisiert. Eine Minderheit der Patienten in der heroingestützten Behandlung nimmt noch Straßenheroin oder Kokain; und wenn, dann nur in sporadischen Abständen. Cannabis ist die am häufigsten konsumierte Substanz. Risikoverhalten im Zusammenhang mit intravenösem Konsum wird praktisch ganz aufgegeben. Auch die soziale Lage der Patienten hat sich gefestigt. Vor allem die Wohn- und Arbeitssituation sowie das Delinquenzverhalten haben sich unter der heroingestützten Behandlung deutlich verbessert.

5. Die Wirkungen der Diamorphinbehandlung über vier Jahre

Im vorliegenden Kapitel steht die Entwicklung der Lebenssituation der Patienten, die über mindestens vier Jahre mit Diamorphin behandelt wurden und an der 4-Jahres-Untersuchung teilnahmen (T₄₈), im Mittelpunkt. Damit wird die langfristige Wirksamkeit ausschließlich anhand der in der Studienbehandlung verbliebenen Patienten longitudinal beschrieben. Da es nur einen Patienten aus der Gruppe der Methadon-Heroin-Wechsler gibt, der bis Untersuchungszeitpunkt T₄₈ (bzw. bis zur ein Jahr späteren T₆₀-Erhebung) in der Diamorphinbehandlung war (siehe Abschnitte 3.2 und 3.3), erfolgt die Längsschnittanalyse nur unter den Patienten, die von Beginn an mit Diamorphin behandelt wurden. Eine mögliche Beeinflussung der Verlaufsergebnisse durch die im Rahmen des Modellprojekts erfolgte einjährige Methadonbehandlung ist somit ausgeschlossen.¹⁶ Wie schon die Darstellung der 2-Jahres-Verläufe im Rahmen der Auswertung der 2. Studienphase des Modellprojekts (siehe Verthein et al. 2008) ist diese 4-Jahres-Analyse, auch im internationalen Vergleich, von besonderer Bedeutung. Mit Ausnahme der schweizer 6-Jahres-Katamnese (Güttinger et al. 2002; 2003) liegen bisher keine vergleichbaren Studien zu den langfristigen Effekten der heroingestützten Behandlung vor.

Die Analysen basieren in der Regel auf den im Ein-Jahres-Abstand erfolgten Untersuchungen, die im Vergleich zu den zwischenzeitlichen 6-Monats-Erhebungen deutlich ausführlicher waren (siehe Abschnitt 2.2.3). Im Unterschied zum vorherigen Kapitel, in dem die Situation aller Studienbeender beschrieben ist und nicht alle Patienten eine vierjährige Studiendauer mit Diamorphinbehandlung erreichten, stellt die hier beschriebene Gruppe somit eine homogene Auswahl an Patienten mit besonders langer Behandlungserfahrung dar.

Wie bereits erwähnt (siehe Abschnitt 3.3), befinden sich 157 Patienten zum Zeitpunkt T₄₈ noch in der Diamorphinbehandlung. Ein Patient entstammt der Wechsler-Gruppe, so dass sich die Stichprobe der 4-Jahres-Verlaufsanalyse auf N=156 reduziert. Damit ist gut ein Viertel aller jemals mit Diamorphin substituierten Patienten über diesen langen Zeitraum in der Studienbehandlung verblieben (26,3%). Bezogen auf die ursprüngliche Diamorphingruppe (N=503) – ohne die Wechsler, die in den nachfolgenden Analysen unberücksichtigt bleiben – ist es knapp ein Drittel (31,0%). Die Verteilung nach Zielgruppenstratum ist wiederum hälftig: 50,6% sind aus der Gruppe der zuvor mit Methadon Substituierten (MS), 49,4% zählen zur Gruppe der Nicht-Erreichten (NE). Auch die Art der psychosozialen Betreuung ist unter den 4-Jahres-Patienten etwa gleich verteilt: 51,9% werden mit Psychoedukation und Drogenberatung betreut, 48,1% erhalten Unterstützung durch einen Case Manager. Insofern weicht die Verteilung der strukturellen Merkmale nicht wesentlich von der Gesamtstichprobe aller jemals mit Diamorphin behandelten Patienten ab (siehe Abschnitt 3.4 sowie Verthein et al. 2008). Veränderungen im Zeitverlauf gibt es hingegen in der Verteilung der Langzeitpatienten auf die Studienzentren. In Bonn sind nach vier Jahren noch mehr als die Hälfte aller Behandlungsbeginner dabei, in Hamburg sind es nur noch 15,2% (siehe Tabelle 5.1). Mit jeweils

¹⁶ Auch aus untersuchungsökonomischen Gründen bietet es sich an, den Wechsler-Patienten in den Analysen unberücksichtigt zu lassen. Es hätte für jede Variable zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine Ersetzung der um ein Jahr verschobenen Werte stattfinden müssen. Darüber hinaus wären bei der Erhöhung der Untersuchungsgruppe um N=1 keine inhaltlichen Abweichungen im Gesamtergebnis zu erwarten.

einem Drittel haben auch Hannover und München einen überdurchschnittlich hohen Anteil an Langzeitpatienten.¹⁷

Tabelle 5.1

Anzahl an Langzeitpatienten, die bis zum Untersuchungszeitpunkt T₄₈ in der Diamorphinbehandlung verblieben, und Prozentanteil an Behandlungsbeginnern (inklusive Methadon-Heroin-Wechslern) pro Studienzentrum

	Anzahl Diamorphinpatienten	Anteil aller Behandlungsbeginner
Hamburg	32	15,2%
Hannover	24	32,4%
Frankfurt	22	19,1%
Köln	29	18,6%
Bonn	30	51,7%
Karlsruhe	7	20,6%
München	12	32,4%
Gesamt	156	26,3%

Zunächst erfolgt die Darstellung der 4-Jahres-Untersuchungsgruppe zu Studienbeginn (zu T₋₁) im Vergleich zu den übrigen, zuvor ausgeschiedenen Patienten der Diamorphinbehandlung (siehe Tabelle 5.2). Da die Methadon-Heroin-Wechsler in der Verlaufsanalyse keine Rolle spielen, wird hier – im Gegensatz zum vorangegangenen Kapitel – nur die Gesamtgruppe aller ursprünglichen Diamorphinpatienten berücksichtigt, die mit der Studienbehandlung begonnen haben (N=503).

Es zeigt sich, dass die Patienten, die über mindestens vier Jahre in der Diamorphinbehandlung verbleiben, im Großen und Ganzen der ursprünglichen in den Heroinarms randomisierten Stichprobe so genannter Schwerstabhängiger entsprechen. Deutlichere Abweichungen von den aus der Behandlung zwischenzeitlich ausgeschiedenen Patienten bestehen in der Wohnsituation und der Verwicklung in illegale Aktivitäten. Die Langzeitpatienten leben vor Behandlungsbeginn in stabileren Wohnverhältnissen und gehen zu einem geringeren Anteil illegalen Geschäften nach (siehe Tabelle 5.2). Ferner ist ihr körperlicher Gesundheitszustand leicht besser, sie haben im Durchschnitt zwei Symptome weniger auf der OTI-Gesundheitskala. Ein weiterer Unterschied besteht in der Biographie des Drogenkonsums: Die 4-Jahres-Patienten fangen durchschnittlich 2 Jahre später an, regelmäßig Heroin zu konsumieren. Der Beginn des Kokainkonsums erfolgt im Mittel sogar knapp drei Jahre später als unter den Patienten mit kürzerer Behandlungsdauer. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Langzeitpatienten um 1,5 Jahre älter sind, so dass sich die Dauer der Drogenkarriere in etwa entsprechen dürfte. Der spätere Einstieg in den Kokainkonsum bei den Langzeitpatienten korrespondiert mit einem deutlich geringeren Anteil an aktuellen Kokainkonsumenten. Hierin (wie auch in der stabileren Wohnsituation) ist zugleich ein Einflussfaktor für eine längere Teilnahme an der Diamorphinbehandlung zu sehen, wie schon die Analysen zu Beendern und

¹⁷ An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die Anzahl (und der Anteil) an Langzeitpatienten über vier Jahre nicht gleichbedeutend mit der Anzahl an Studienbeendern (vgl. Kapitel 4, Tabelle 4.1) ist. Die Länge der Diamorphinbehandlung wird in erster Linie durch den Rekrutierungszeitpunkt bestimmt.

Abrechnen der 1. Studienphase des Modellprojekts zeigen konnten (siehe Verthein et al. 2008 sowie Abschnitt 6.1 im vorliegenden Bericht).

Tabelle 5.2

Charakteristika der 4-Jahres-Patienten im Vergleich zur Restgruppe aller jemals mit Diamorphin Substituierten zu Beginn der Studienbehandlung (T₋₁). Die Standardabweichung ist in Klammern angegeben

Merkmal	4-Jahres-Patienten	Restgruppe	Gesamtgruppe^{a)}
Geschlecht, Anteil männlich	78,8%	80,1%	79,7%
Alter, Jahre	37,1 (6,4)	35,6 (6,7)	36,1 (6,6) *
Soziale Situation			
Stabile Wohnsituation	77,4%	64,5%	68,5% **
Feste Partnerschaft	32,7%	34,4%	33,9%
Kinder	41,3%	37,6%	38,7%
Abgeschlossene Berufsausbildung	42,6%	47,5%	46,0%
Arbeit letzte 30 Tage	12,8%	14,5%	13,9%
Jemals verurteilt	98,7%	96,4%	97,1%
Jemals in U- oder Strafhaft	69,3%	76,0%	73,9%
Illegale Geschäfte letzte 30 Tage	67,4%	76,4%	63,7% *
Körperlicher Gesundheitszustand			
OTI Gesundheitsskala (0-50)	17,4 (5,0)	19,3 (5,2)	18,7 (5,2) ***
Karnofsky-Index (0-100)	72,8 (12,7)	71,2 (12,8)	71,7 (12,8)
Ernährungszustand BMI	22,8 (3,7)	22,7 (3,5)	22,7 (3,5)
HIV positiv	6,5%	9,6%	8,6%
HCV positiv	79,2%	80,5%	80,1%
Abszesse der Haut	5,8%	6,4%	6,3%
EKG pathologischer Befund	22,5%	19,3%	20,3%
Echokardiographie pathologischer Befund	21,5%	16,1%	17,9%
Psychischer Gesundheitszustand			
GSI-Wert, SCL-90-R (T-Wert)	68,6 (11,3)	69,2 (10,7)	69,0 (10,9)
GSI-Wert, SCL-90-R (Rohwert, 0-4)	1,11 (0,61)	1,15 (0,64)	1,14 (0,63)
GAFS (0-100)	52,6 (11,1)	54,4 (11,6)	53,8 (11,5)
Suizidversuch bisher	44,0%	40,5%	41,6%
Globaler klinischer Eindruck (CGI, 0-7)	4,6 (0,9)	4,6 (1,0)	4,6 (1,0)
Drogenkonsum			
Beginn regelmäßigen Heroinkonsums, Alter	21,2 (5,8)	19,4 (4,9)	20,0 (5,3) ***
Beginn regelmäßigen Kokainkonsums, Alter	24,3 (7,3)	21,6 (7,6)	22,3 (7,6) **
Heroinkonsum letzte 30 Tage ^{b)}	96,8%	95,7%	96,0%
Kokainkonsum letzte 30 Tage ^{b)}	61,5%	81,3%	75,1% ***
Benzodiazepingebrauch letzte 30 Tage	57,1%	56,4%	56,6%
Alkoholkonsum (schädlich) letzte 30 Tage	16,7%	13,5%	14,5%
Mehrfachkonsum letzte 30 Tage	87,7%	86,7%	87,0%
Intravenöser Konsum letzte 30 Tage	96,8%	96,8%	96,8%
Drogen-Überdosis bisher	66,2%	74,1%	71,6%
Gemeinsame Nutzung von Spritzen	9,1%	11,7	10,9%
Gemeinsame Nutzung von Spritzenutensilien	15,6%	22,5%	20,4%
Suchtbehandlungen			
Ambulante Entgiftung bisher	35,6%	29,3%	31,2%
Stationäre Entgiftung bisher	86,2%	84,6%	85,1%
Substitutionsbehandlung bisher	88,2%	88,8%	88,6%
Psychosoziale Betreuung bisher	51,4%	48,1%	49,1%
Ambulante drogenfreie Therapie bisher	10,3%	10,2%	10,3%
Stationäre drogenfreie Therapie bisher	56,8%	58,8%	58,2%
Therapeutische WG bisher	23,7%	25,0%	24,6%
Keine dieser Behandlungen bisher	0,6%	2,3%	1,8%
N	156	347	503

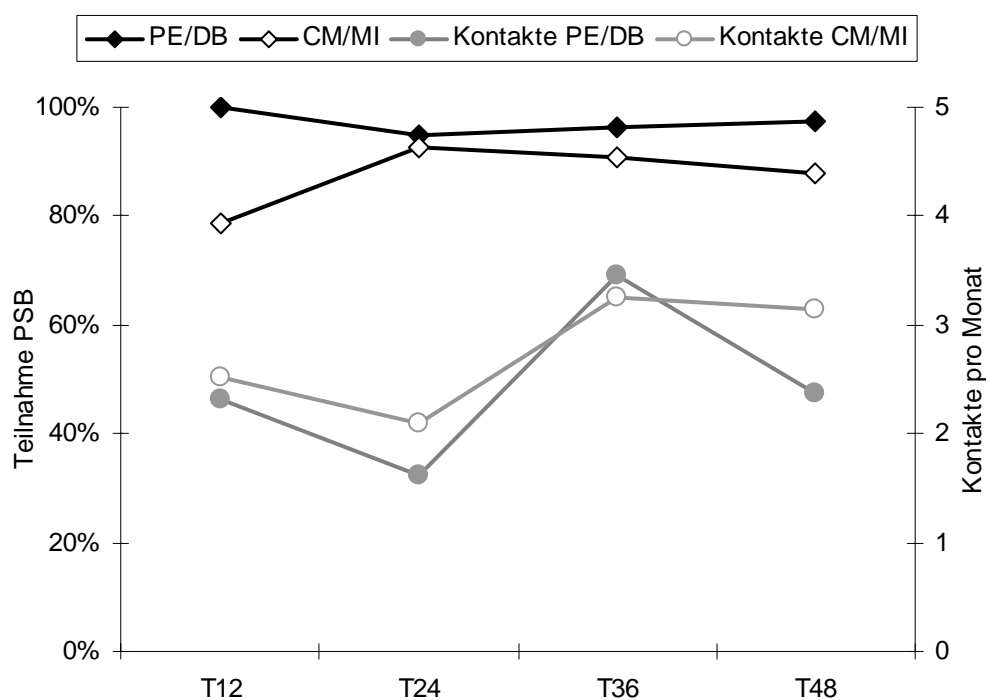
a) Signifikanzen im Gruppenvergleich (Chi²-Test, T-Test): * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

b) Heroinkonsum einschließlich Speedballs (Heroin & Kokain). Kokain einschließlich Crack und Speedballs.

Die heroingestützte Behandlung erfolgte auch im langfristigen Verlauf in der Kombination aus ärztlicher und psychosozialer Betreuung (PSB). Die PSB wurde nach wie vor entweder in Form von psychoedukativen Gruppen ergänzt durch Drogenberatung (PE/DB) oder als Case Management mit Motivierender Gesprächsführung (CM/MI) angeboten. Die differenziellen Wirkungen der beiden Formen psychosozialer Betreuung sowie deren Inanspruchnahme und Akzeptanz während des ersten Behandlungsjahres sind im Rahmen der Spezialstudie zur Binneevaluation ausführlich untersucht worden (siehe Kuhn et al. 2007; 2008). An dieser Stelle soll in Kürze das Inanspruchnahmeverhalten im Verlauf über vier Jahre dargestellt werden. Zunächst fällt auf, dass die Teilnahme an der PSB unter den Langzeitpatienten über den gesamten Zeitraum außerordentlich hoch ist. Zwischen 80% und 100% der Diamorphinpatienten nehmen zu den jährlichen Untersuchungszeitpunkten an der PSB teil (siehe Abbildung 5.1). Case Management wird geringfügig weniger in Anspruch genommen als die Kombination aus Drogenberatung und Psychoedukation.

Abbildung 5.1

Inanspruchnahme der psychosozialen Betreuung bei den Diamorphinpatienten über vier Jahre, prüfärztliche Angaben (N=156)



Bei Betrachtung der Betreuungsintensität, d. h. der Anzahl an Gesprächskontakten pro Monat, zeigen sich leicht wechselnde Kontaktfrequenzen (vgl. Abbildung 5.1, rechte Skala), wobei sich im Durchschnitt eine tendenziell ansteigende Kontakthäufigkeit ergibt.¹⁸ Im Durchschnitt

¹⁸ Die in der Abbildung 5.1 ersichtliche Erhöhung der Kontaktfrequenz zu T₃₆ dürfte u. a. auf die Umstellung der Erfassung dieser Merkmale in der Follow-up Phase zurückzuführen sein. In der 1. und 2. Studienphase, bis zum Zeitpunkt T₂₄, wurden die Betreuungsfrequenzen aus den Angaben der Betreuer in den separaten PSB-Bookletts errechnet. Während der Follow-up Phase wurde die Betreuungsfrequenz von den Prüfärzten erfragt und musste direkt ins CRF eingetragen werden.

haben die Diamorphinpatienten zwischen zwei und drei Kontakte pro Monat mit ihrem Drogenberater oder Case Manager, so dass sich im Behandlungsverlauf eine etwa 14-tägige Betreuungsfrequenz ergibt, die sich bedarfsgerecht in der Intensität anpasst.

Nachfolgend werden die gesundheitliche Entwicklung (Kapitel 5.1), die soziale Stabilisierung (Kapitel 5.2) und die langfristige Veränderung des Drogenkonsums (Kapitel 5.3) über vier Jahre analysiert. Im Abschnitt 5.4 werden Dosis, Wirkungen und Nebenwirkungen beschrieben.

5.1 Die Entwicklung des Gesundheitszustands unter den Diamorphinpatienten

Die Einschlusskriterien des Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung wurden so formuliert, dass nur schwerst Heroinabhängige, deren Situation durch starke körperliche und psychische Beeinträchtigungen sowie soziale Marginalisierung geprägt ist, in die Studienbehandlung einbezogen wurden. Vier Fünftel der 4-Jahres-Patienten waren zu Behandlungsbeginn mit dem Hepatitis C-Virus infiziert (79,2%), 6,5% waren HIV-positiv.¹⁹ Dabei fällt die hohe somatische Komorbidität auf: Alle HIV-infizierten Heroinpatienten sind zugleich Träger des HCV-Virus. Aktuell zur Baseline-Untersuchung (T₁) hatten 5,8% Abszesse der Haut, bezogen auf die letzten 12 Monate erhöht sich dieser Anteil um weitere 18,2%.

Die körperliche Symptomatik, die mit der OTI-Gesundheitsskala erhoben wurde, ist bereits im vorangegangenen Kapitel unter den Patienten, die zum Ende der Studie in der Diamorphinbehandlung verblieben, beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.1). In Abbildung 5.2 ist der Symptomverlauf über alle Untersuchungszeitpunkte für die 4-Jahres-Patienten noch einmal anschaulich dargestellt. Es ist erkennbar, dass sich die größten Fortschritte im ersten Jahr unter der Diamorphinbehandlung ergeben. Im weiteren Verlauf nimmt das Ausmaß der Verbesserung ab, und der Gesundheitszustand stabilisiert sich mit durchschnittlich 6,1 Punkten im vierten Jahr auf einem normalen Niveau. Das Ergebnis der Messwiederholungsanalyse zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung über die Zeit (Pillai-Spur=0,822, df=4, p<0,001). Die Innersubjektkontraste verweisen auf eine signifikante Änderung während des ersten Jahres (T₁ bis T₁₂). Wenngleich sich eine leichte kontinuierliche Verbesserung auch in den Folgejahren ergibt, sind die Unterschiede zwischen den benachbarten Untersuchungszeitpunkten im 2., 3. und 4. Behandlungsjahr (T₁₂ zu T₂₄, T₂₄ zu T₃₆, T₃₆ zu T₄₈) statistisch nicht signifikant.²⁰

Zugleich verbessert sich der Ernährungszustand der Patienten. Liegt der Body-Mass-Index (BMI) vor Behandlungsbeginn noch bei durchschnittlich 22,8 Punkten, so erhöht er sich nach vier Jahren auf einen Wert von 26,0 Punkten (siehe Abbildung 5.2). Auch diese positive Ent-

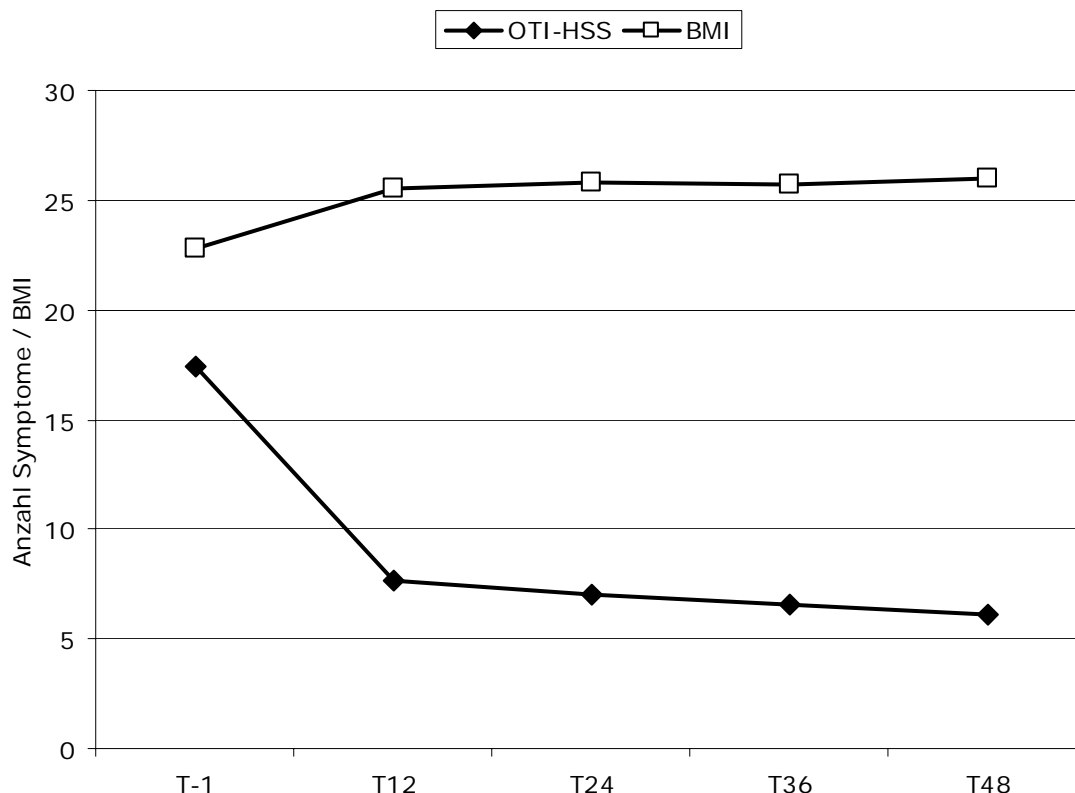
¹⁹ Im Vergleich zu Hamburger Daten aus den 90er Jahren ist die HIV-Rate der Studienpatienten leicht erhöht (vgl. Heinemann et al. 1999; Kalke & Raschke 1999). In einer Studie unter Konsumraumnutzern in Frankfurt aus dem Jahr 2004 gaben 10% der Befragten an, HIV-positiv zu sein (Schmid & Vogt 2005). Die Hepatitis C-Rate liegt im Vergleich zu anderen epidemiologischen Daten dagegen im oberen Bereich (Simon et al. 2005).

²⁰ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt zwischen den Untersuchungszeitpunkten: T₁ zu T₁₂: F=444,9, p<0,001; T₁₂ zu T₂₄: F=2,8, p=0,096; T₂₄ zu T₃₆: F=1,5, p=0,221; T₃₆ zu T₄₈: F=2,4, p=0,121.

wicklung erweist sich im Zeitverlauf als statistisch signifikant (Pillai-Spur=0,555, $df=4$, $p<0,001$).²¹

Abbildung 5.2

Veränderung des körperlichen Gesundheitszustands nach OTI-Gesundheitskala und des Ernährungszustands anhand des Body-Mass-Index (BMI) bei den Diamorphinpatienten über vier Jahre (N=156)



Auch die Bewertung des körperlichen Allgemeinzustands durch die Prüfarzte, gemessen anhand des Karnofsky-Index, bestätigt die positive gesundheitliche Entwicklung. Durchschnittlich 72,8 Punkte vor Beginn der Heroinbehandlung (T₋₁) bedeuten, dass die Patienten für sich selbst sorgen konnten, deren Arbeitsfähigkeit oder Verrichtung „normaler“ Aktivitäten aber deutlich eingeschränkt war. Nach einem Jahr steigt der Wert auf 80,9 Punkte, und stabilisiert sich in den Folgejahren auf diesem Niveau (siehe Abbildung 5.3). Nach vier Jahren liegt der Karnofsky-Index im Mittel bei 80,7 („normale Aktivitäten ohne Anstrengung möglich, einige Symptome oder Anzeichen von Krankheit“). Auch diese Veränderung ist in der Messwiederholungsanalyse statistisch signifikant (Pillai-Spur=0,359, $df=4$, $p<0,001$).²²

²¹ Innersubjekttraste im Zeiteffekt: T₋₁ zu T₁₂: $F=157,2$, $p<0,001$; T₁₂ zu T₂₄: $F=2,0$, $p=0,161$; T₂₄ zu T₃₆: $F=0,5$, $p=0,493$; T₃₆ zu T₄₈: $F=3,2$, $p=0,078$.

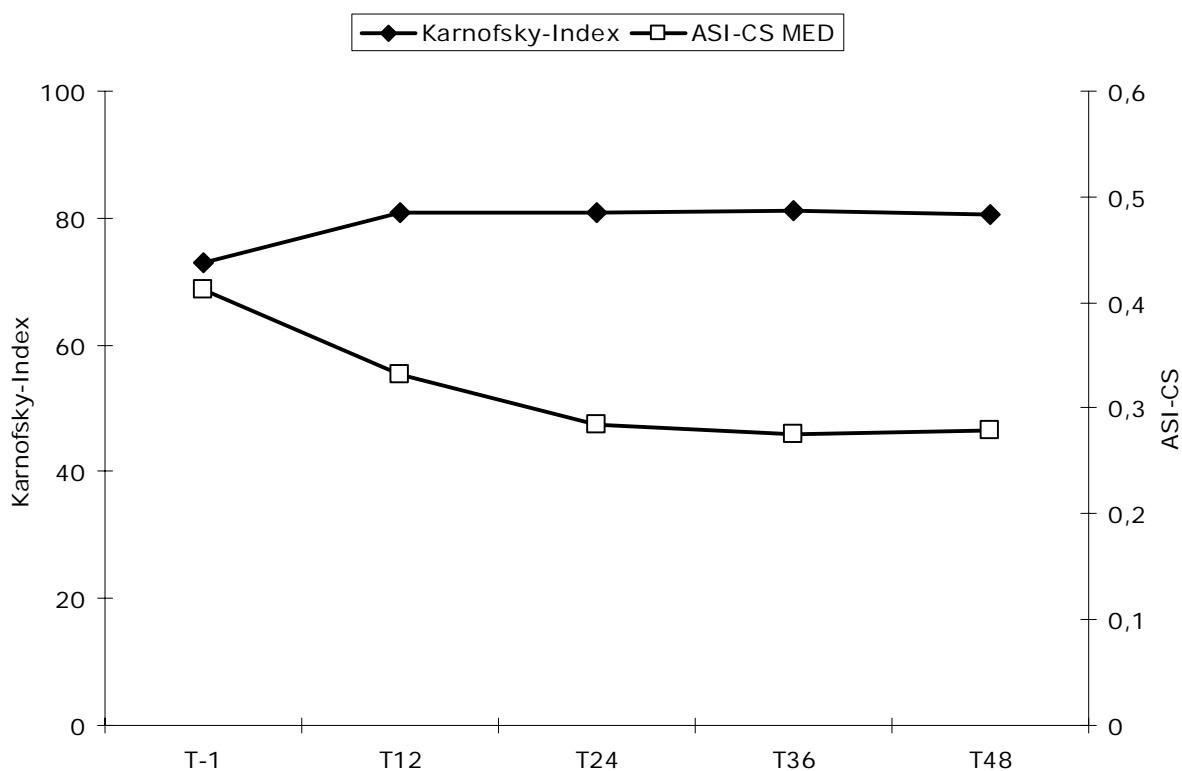
²² Innersubjekttraste im Zeiteffekt: T₋₁ zu T₁₂: $F=80,8$, $p<0,001$; T₁₂ zu T₂₄: $F=0,1$, $p=0,715$; T₂₄ zu T₃₆: $F=0,0$, $p=0,861$; T₃₆ zu T₄₈: $F=0,5$, $p=0,480$.

Die auf Basis der ärztlichen Erhebungen berechneten ASI-Composite-Scores zeigen ebenfalls die positive gesundheitliche Entwicklung an.²³ Die Durchschnittswerte verbessern sich von 0,41 auf 0,33 nach 12 und 0,28 Punkte nach 24, 36 und 48 Monaten (siehe Abbildung 5.3). In der Messwiederholungsanalyse ergibt sich auch hier ein signifikant positiver Zeiteffekt (Pillai-Spur=0,143, df=4, $p < 0,001$).²⁴

Insgesamt weisen somit alle Ergebnisse zur Entwicklung der körperlichen Gesundheit der Diamorphinpatienten in die gleiche Richtung. Es zeigt sich eine deutliche Verbesserung während des ersten Behandlungsjahres mit positiver Stabilisierung (oder teilweise geringfügigen Verbesserung) des Gesundheitszustands im weiteren Verlauf.

Abbildung 5.3

Der körperliche Allgemeinzustand nach Karnofsky-Index und nach EuropASI-Composite-Score (MED) bei den Diamorphinpatienten über vier Jahre (N=156)



Bezüglich der Veränderung der psychischen Symptomatik können die Werte zur globalen psychischen Beeinträchtigung (GSI) der SCL-90-R, zum psychosozialen Funktionsniveau (GAFS) und zum globalen klinischen Eindruck (GCI) herangezogen werden. In Abbildung 5.4 ist veranschaulicht, dass sich hinsichtlich der genannten Kriterien über den 4-Jahres-Behandlungszeitraum eine kontinuierliche Verbesserung ergibt. Der Global Severity Index der

²³ Die Composite Scores (CS) erfassen das Ausmaß von Problemen in den mittels EuropASI erhobenen Lebensbereichen auf einer Skala von 0 bis 1, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Belastung bzw. Behandlungsbedürftigkeit entspricht (McGahan et al. 1986, Gsellhofer et al. 1999).

²⁴ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: T₋₁ zu T₁₂: $F=3,7$, $p=0,057$; T₁₂ zu T₂₄: $F=2,3$, $p=0,131$; T₂₄ zu T₃₆: $F=0,1$, $p=0,733$; T₃₆ zu T₄₈: $F=0,0$, $p=0,919$.

SCL-90-R verringert sich von durchschnittlich 1,11 Punkten zu T₁ auf 0,54 Punkte zum 4-Jahreszeitpunkt (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,485, df=4, p<0,001).²⁵ Die GSI-Rohwerte entsprechen standardisierten T-Werten von 68,6 Punkten zu T₁ und 54,7 Punkten zu T₄₈. Die psychische Beeinträchtigung der Diamorphinpatienten war mit knapp zwei Standardabweichungen über dem Normwert (50 Punkte) zu Behandlungsbeginn deutlich ausgeprägt und nahm im Vierjahresverlauf auf einen Durchschnittswert in Nähe des Normbereichs ab. Vor Beginn der heroingestützten Behandlung hatten mehr als drei Viertel einen als Norm abweichend klassifizierten Wert von mindestens 60 Punkten (79,5%). Dieser Anteil halbiert sich nach vier Jahren auf 38,6%.

Der globale klinische Eindruck der behandelnden Ärzte verbessert sich von einem Mittelwert von 4,6 („mäßig krank“ – „deutlich krank“) kontinuierlich auf 3,5 („leicht krank“ – „mäßig krank“) nach vier Jahren (siehe Abbildung 5.4) (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,386, df=4, p<0,001).²⁶ Und ebenfalls ist eine deutlich positive Entwicklung beim psychosozialen Funktionsniveau festzustellen: Der relativ niedrige durchschnittliche GAFS-Wert von 52,6 Punkten zu T₁ erhöht sich nach 48 Monaten auf 68,4 Punkte, die auf „leichte“ psychische Symptome oder „leichte Schwierigkeiten hinsichtlich der sozialen oder beruflichen Leistungsfähigkeit“ verweisen (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,667, df=4, p<0,001).²⁷

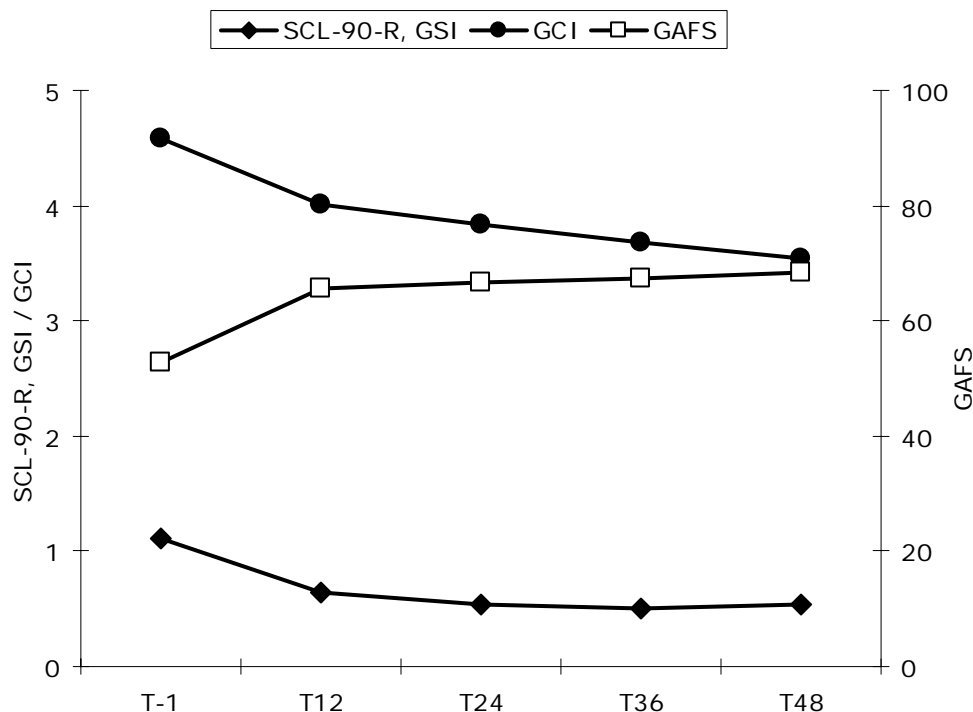
²⁵ Innersubjekttraste im Zeiteffekt: T₁ zu T₁₂: F=100,4, p<0,001; T₁₂ zu T₂₄: F=12,2, p<0,01; T₂₄ zu T₃₆: F=0,5, p=0,469; T₃₆ zu T₄₈: F=0,9, p=0,337.

²⁶ Innersubjekttraste im Zeiteffekt: T₁ zu T₁₂: F=39,8, p<0,001; T₁₂ zu T₂₄: F=5,1, p<0,05; T₂₄ zu T₃₆: F=5,2 p<0,05; T₃₆ zu T₄₈: F=7,8, p<0,01.

²⁷ Innersubjekttraste im Zeiteffekt: T₁ zu T₁₂: F=194,1, p<0,001; T₁₂ zu T₂₄: F=2,3, p=0,129; T₂₄ zu T₃₆: F=0,6 p=0,445; T₃₆ zu T₄₈: F=2,0, p=0,154.

Abbildung 5.4

Veränderung des psychischen Gesundheitszustands nach dem Global Severity Index (GSI) der SCL-90-R, der GAFS und dem Globalen Klinischen Eindruck (GCI) bei den Diamorphanpatienten über vier Jahre (N=156)



Schaut man auf psychische Symptome wie Depressivität und Ängstlichkeit (die im Rahmen der SCL-90-R erhoben wurden), ist ein deutlicher Rückgang zu Behandlungsbeginn und im 2. Behandlungsjahr zu erkennen (siehe Abbildung 5.5). Im weiteren Verlauf stabilisiert sich die psychische Symptomatik (bei leichter statistisch nicht signifikanter Verschlechterung im 4. Behandlungsjahr). Die langfristige Verbesserung des psychischen Zustands über vier Jahre erweist sich für beide Symptome als statistisch signifikant (Messwiederholungsanalysen: Depressivität: Pillai-Spur=0,520, $df=4$, $p<0,001$; Ängstlichkeit: Pillai-Spur=0,384, $df=4$, $p<0,001$).²⁸ Die Werte im ASI-Composite-Score zum psychischen Status (PSY) verbessern sich kontinuierlich: von durchschnittlich 0,23 zu T₋₁ auf 0,07 zu T₄₈ (siehe Abbildung 5.5, rechte Skala) (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,436, $df=4$, $p<0,001$).²⁹

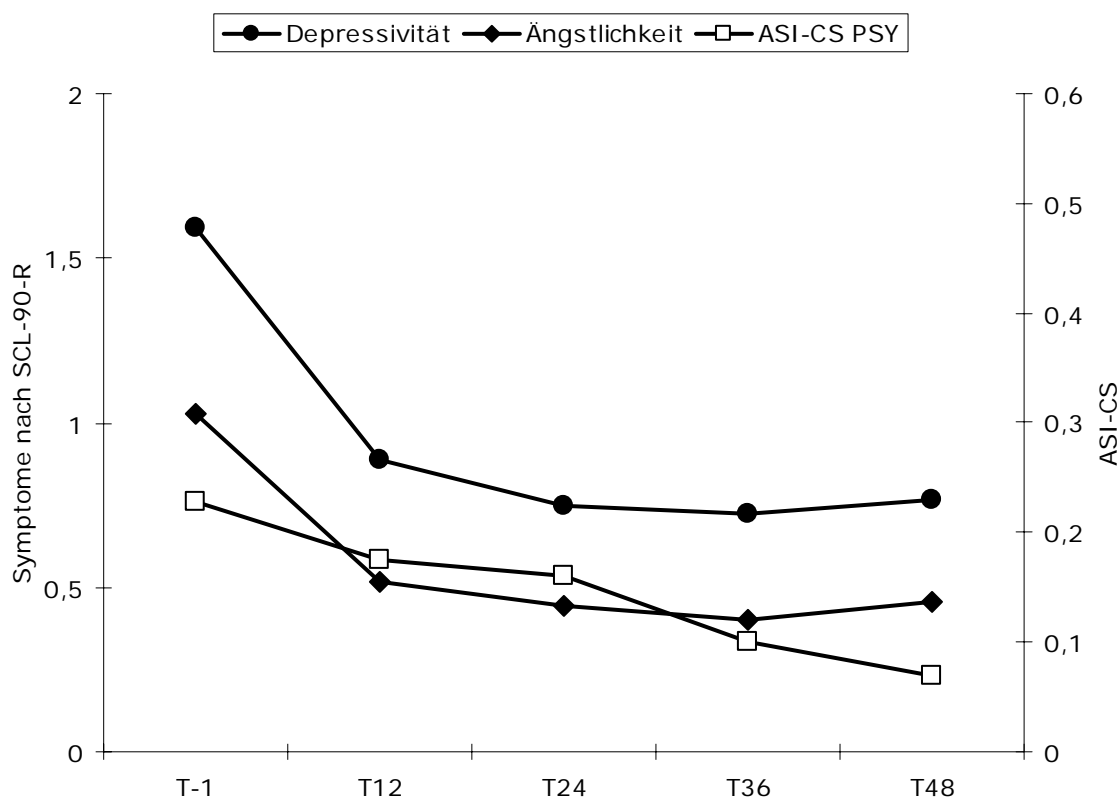
Auch bezüglich der psychischen Symptomatik zeigen die Untersuchungsergebnisse somit einheitlich in eine positive Richtung. Einer deutlichen Verbesserung während der ersten beiden Jahre folgt langfristig eine Phase der Stabilisierung im 3. und 4. Jahr.

²⁸ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: Depressivität: T₋₁ zu T₁₂: $F=111,8$, $p<0,001$; T₁₂ zu T₂₄: $F=8,9$, $p<0,01$; T₂₄ zu T₃₆: $F=0,2$, $p=0,659$; T₃₆ zu T₄₈: $F=0,6$, $p=0,439$; Ängstlichkeit: T₋₁ zu T₁₂: $F=70,7$, $p<0,001$; T₁₂ zu T₂₄: $F=4,8$, $p<0,05$; T₂₄ zu T₃₆: $F=1,8$, $p=0,176$; T₃₆ zu T₄₈: $F=2,0$, $p=0,156$.

²⁹ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: T₋₁ zu T₁₂: $F=8,1$, $p<0,01$; T₁₂ zu T₂₄: $F=0,5$, $p=0,482$; T₂₄ zu T₃₆: $F=4,6$, $p<0,05$; T₃₆ zu T₄₈: $F=2,2$, $p=0,139$.

Abbildung 5.5

Veränderung von Depressivität und Ängstlichkeit anhand SCL-90-R sowie im EuropASI-Composite-Score (PSY) bei den Diamorphinpatienten über vier Jahre (N=156)



44% der Langzeitpatienten hatten in ihrem bisherigen Leben vor Studienbeginn einen Suizidversuch unternommen. Darunter waren 5 Personen, die in dem 12-Monatszeitraum vor der Eingangsuntersuchung (T₁) versucht hatten, sich das Leben zu nehmen (3,3%). Innerhalb der vier Jahre Diamorphinbehandlung wurden insgesamt acht weitere Suizidversuche bekannt: einer während des 1. und einer während des 2. Jahres, sowie fünf im 3. und einer im 4. Behandlungsjahr. Dabei handelt es sich um verschiedene Personen. Bei allen Patienten, die während der Diamorphinbehandlung einen Suizidversuch unternahmen, war vor Behandlungsbeginn die Depressivität besonders ausgeprägt.³⁰ Vier dieser Patienten hatten bereits zuvor in ihrem Leben einen Selbstmordversuch verübt. Die psychische Beeinträchtigung nach GSI (SCL-90-R, T-Wert) lag bei den Vieren mit 68-80 Punkten im überdurchschnittlichen Bereich, so dass bei diesen Patienten eine depressive Grundstörung vermutet werden kann.

Betrachtet man die Lifetime-Prävalenz psychischer Störungen nach ICD-10, so trat bei 57,1% der 4-Jahres-Patienten mindestens eine Störung aus dem F2-, F3-, F4-, oder F5-Spektrum auf. Diese erhebliche Komorbiditätsbelastung steht im Einklang mit Ergebnissen aus Studien, die sich mit diesem Thema speziell befassten (z. B. Krausz et al. 1998). In der Fachliteratur wurde darüber hinaus die Bedeutung der Komorbidität, sofern sie konkret als psychische Beeinträchtigung erlebt wird, für den Behandlungsverlauf oder den Fortgang der „Abhängig-

³⁰ Bei fünf Patienten bestand zum Zeitpunkt T₁ eine affektive Störung (12-Monats-Prävalenz), zwei von ihnen hatten zusätzlich eine Angststörung.

keitskarriere“ hervorgehoben (Cacciola et al. 2001; Verthein et al. 2005). Schaut man auf die aktuelle Komorbidität innerhalb des letzten Jahres vor Behandlungsbeginn,³¹ hatte fast die Hälfte der Langzeitpatienten eine F2-, F3-, F4-, oder F5-Störung (47,4%). Dabei dominierten mit 32,1% die affektiven Störungen (F3) sowie mit 28,8% die neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen (F4, meistens Angststörungen). Eine schizophrene oder wahnhaftige Störung (F2) trat nur bei einem Patienten innerhalb dieses Zeitraums auf (0,7%), Verhaltensstörungen mit körperlichen Auffälligkeiten (F5, in der Regel Essstörungen) wurden bei zwei Patienten diagnostiziert (1,4%).

Wie in Tabelle 5.3 zu erkennen ist, sind die Patienten mit aktueller F3- oder F4-Störung bei Behandlungsbeginn über die gesamten vier Jahre stärker von psychischen Beeinträchtigungen betroffen als Patienten ohne psychiatrische Zusatzdiagnose. Dennoch nimmt bei allen Patientengruppen die psychische Belastung im Behandlungsverlauf deutlich ab. Wenngleich diese bei den psychiatrisch komorbiden Patienten während der vier Jahre höher bleibt, wirkt sich die Teilnahme an der heroingestützten Behandlung insgesamt positiv auf den Symptomverlauf aus.

³¹ Die standardisierte Diagnostik psychischer Störungen nach ICD-10 anhand des CIDI wurde zum Zeitpunkt T₁, also nach einem Monat in der Diamorphenbehandlung vorgenommen.

Tabelle 5.3

12-Monats-Prävalenz von F3- oder F4-Störungen am Beginn der Studienbehandlung (nach einem Monat zu T₁) und psychische Symptome nach SCL-90-R (Mittelwerte über 5 Zeitpunkte) sowie ASI-CS-Werte bei den 4-Jahres-Diamorphinpatienten^{a)}

SCL-90-R	Zeitpunkt	F3-Störung	F4-Störung	keine Störung
GSI	T-1	1,35	1,21	0,90
	T12	0,83	0,76	0,45
	T24	0,66	0,60	0,42
	T36	0,60	0,54	0,42
	T48	0,63	0,55	0,46
Depressivität	T-1	1,96	1,66	1,35
	T12	1,24	0,95	0,66
	T24	0,96	0,85	0,57
	T36	0,92	0,78	0,55
	T48	0,91	0,74	0,65
Ängstlichkeit	T-1	1,19	1,20	0,82
	T12	0,68	0,70	0,34
	T24	0,55	0,57	0,32
	T36	0,51	0,47	0,31
	T48	0,51	0,51	0,38
ASI-Composite-Score (PSY)	T-1	0,32	0,31	0,14
	T12	0,27	0,20	0,11
	T24	0,23	0,18	0,10
	T36	0,10	0,14	0,05
	T48	0,08	0,07	0,05

^{a)} Da bei nur einem Patienten eine F2- und bei zweien eine F5-Störung auftrat, bleiben die Werte in dieser Tabelle unberücksichtigt.

5.2 Die Entwicklung der sozialen Situation und des Legalverhaltens

Viele Heroinabhängige, insbesondere die so genannten Schwerstabhängigen, befinden sich in einer sozial marginalisierten Lebenslage. Ihre Situation ist in der Regel gekennzeichnet von schlechten Wohnverhältnissen, Arbeitslosigkeit, unregelmäßigem Einkommen, Schulden, eingeschränkten sozialen Kontakten, entsolidarisierten und kriminalisierten Lebensbedingungen sowie dem Beschaffungsstress und polizeilichem Verfolgungsdruck. Unterstützung bei sozialen Problemen finden die Heroinabhängigen meistens nur durch Mitarbeiter der (niedrigschwelligen) Drogenhilfe bzw. von Substitutionseinrichtungen.

Fortschritte in der Verbesserung der sozialen Situation brauchen in der Regel Zeit. Bei den Diamorphinpatienten, die über vier Jahre in der Studienbehandlung verblieben, können im Zeitverlauf bedeutsame positive Veränderungen in Richtung einer Stabilisierung der sozialen Lebenslage festgestellt werden. So hat sich die Wohnsituation zum 24-Monatszeitpunkt deutlich verbessert: Waren es zu Behandlungsbeginn (T₋₁) noch 77,4% mit stabiler Wohnsitua-

tion,³² so stieg der Anteil nach 24 Monaten auf 93,6% und nach weiteren zwei Jahren (zu T₄₈) auf 95,4%. Im statistischen Längsschnittvergleich sind die positiven Veränderungen innerhalb der vier Behandlungsjahre signifikant (Cochran-Test: Q=59,0, df=4, p<0,001). Damit leben nach vier Jahren nur noch wenige in einer prekären Wohnsituation (4,6%). Dem entsprechend steigt auch die subjektive Zufriedenheit der Patienten. Zu Behandlungsbeginn sind nur 37,8% mit ihrer Wohnsituation zufrieden, nach 24 Monaten erhöht sich dieser Anteil auf 49,7%. Nach 48 Monaten sind 60,8% der Diamorphinpatienten mit ihrer Wohnsituation zufrieden. Viele Langzeitheroinabhängige haben nur wenig verlässliche soziale Kontakte außerhalb der Drogenszene. Auch das Bestehen einer festen Partnerschaft ist unter den jüngeren wie auch älteren Heroinpatienten nicht die Regel, meistens ist der Partner ebenfalls drogenabhängig oder hat seinen Lebensmittelpunkt im Umfeld der Drogenszene. Vor Behandlungsbeginn (T₁) waren es insgesamt nur 32,7%, die einen festen Partner hatten. Dieser Anteil bleibt innerhalb des vierjährigen Behandlungszeitraums mehr oder weniger stabil. Nach zwei Jahren sind es 34,6% und nach vier Jahren 35,9%, die in fester Partnerschaft leben (Cochran-Test: Q=1,1, df=4, p=0,900). Verbessert hat sich allerdings die Zufriedenheit mit der Beziehungssituation. Waren zu Behandlungsbeginn noch 37,8% mit ihrer Beziehungssituation zufrieden, so steigt dieser Anteil auf 53,8% nach zwei Jahren und stabilisiert sich auf diesem Niveau für weitere zwei Jahre (54,2%). Dabei handelt es sich in der Regel um jene Patienten, die in einer festen Partnerbeziehung leben.

41,0% der Diamorphinpatienten haben zu Behandlungsbeginn eigene Kinder. Dieser Anteil bleibt im Behandlungsverlauf praktisch konstant, zum 48-Monats-Zeitpunkt sind es zwei Patienten mehr (42,3%). Dabei sind es über den gesamten Zeitraum prozentual gleich viele Männer und Frauen, die eigene Kinder haben.³³ Am Beginn der Heroinbehandlung lebten nur 14,3% der Mütter und 14,6% der Väter mit ihren Kindern zusammen (gesamt: 14,5%). Daran ändert sich im Verlauf der Diamorphinbehandlung nur wenig. Nach 24 Monaten sind es ebenfalls 14,5% (Mütter: 14,3%, Väter: 14,6%) und nach 48 Monaten 19,7% der Eltern (Mütter: 21,4%, Väter: 19,2%), die mit ihren Kindern im gemeinsamen Haushalt leben. Von der Mehrzahl der Patienten – und dies betrifft allein die Väter – sind deren Kinder nach wie vor beim anderen Elternteil, also der Mutter untergebracht (siehe Tabelle 5.4). Von jeweils 7,6% der Patienten leben ihre Kinder nach vier Jahren Behandlung bei Adoptiv- bzw. Pflegeeltern oder bei den Großeltern bzw. anderen Verwandten. Wenngleich sich der Anteil mit eigenen Kindern zwischen Frauen und Männern nicht unterscheidet, war bzw. ist die Frage der Unterbringung vor allem ein Problem der Mütter. Wohnen die Kinder der Väter überwiegend beim anderen Elternteil, ist der Aufenthaltsort von Kindern der mit Diamorphin behandelten Mütter unterschiedlich. Sowohl zu Behandlungsbeginn als auch nach mehrjähriger Diamorphinbehandlung leben deren Kinder überwiegend bei Adoptiv- oder Pflegeeltern, bei den Großeltern oder sind anderweitig untergebracht (siehe Tabelle 5.4). Dies deutet darauf hin, dass bei elterlichen Problemen von weiblichen Heroinabhängigen die Unterbringung ihrer Kinder eher administrativ geregelt wird, während bei heroinabhängigen Vätern ihr Kind mehrheitlich in der Obhut der Mutter verbleibt.

³² Zur Definition der „stabilen Wohnsituation“ siehe Abschnitt 4.3.

³³ Anteil mit Kindern zu T₁: Männer: 40,7%, Frauen: 42,4%; zu T₂₄: Männer: 41,5%, Frauen: 42,4%; zu T₄₈: Männer: 42,3, Frauen: 42,4.

Tabelle 5.4

Aufenthaltort der Kinder der Heroinpatienten zu Behandlungsbeginn (T₋₁), nach 24 (T₂₄) und nach 48 Monaten (T₄₈)^{a)}

Aufenthaltort der Kinder		Väter	Mütter	Gesamt
mit Patient	T-1	-	7,1%	1,6%
	T24	8,3%	14,3%	9,7%
	T48	-	21,4%	4,5%
mit Patient und Partner	T-1	14,6%	7,1%	12,9%
	T24	6,3%	-	4,8%
	T48	19,2%	-	15,2%
beim anderen Elternteil	T-1	68,8%	-	53,2%
	T24	68,8%	-	53,2%
	T48	57,7%	-	45,5%
bei Großeltern/Verwandten	T-1	2,1%	21,4%	6,5%
	T24	6,3%	21,4%	9,7%
	T48	3,8%	21,4%	7,6%
bei Adoptiv-/Pflegeeltern	T-1	10,4%	35,7%	16,1%
	T24	4,2%	28,6%	9,7%
	T48	3,8%	21,4%	7,6%
im Heim	T-1	-	-	-
	T24	2,1%	-	1,5%
	T48	-	7,1%	1,6%
woanders	T-1	4,2%	28,6%	9,7%
	T24	4,2%	35,7%	11,3%
	T48	15,4%	28,6%	18,2%

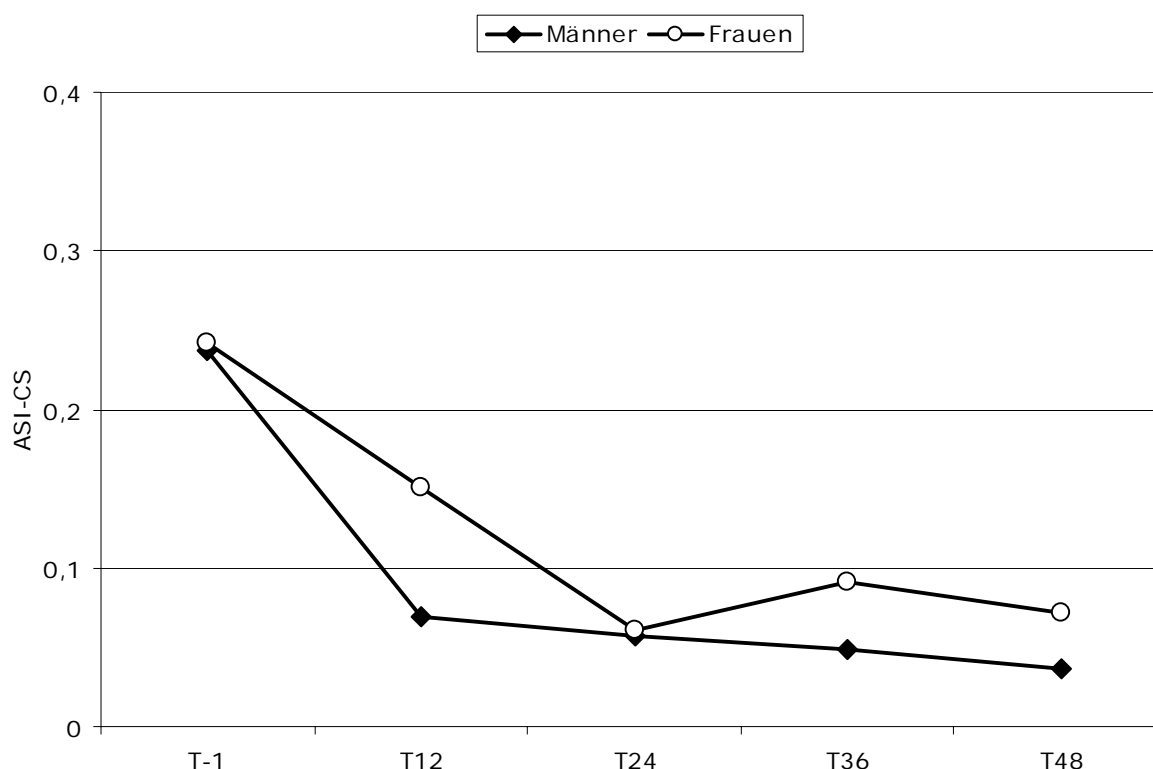
^{a)} T₋₁: N=62; T₂₄: N=62; T₄₈: N=66.

Insgesamt betrachtet verbessert sich die familiäre Beziehungssituation während der Heroinbehandlung. Der entsprechende ASI-Composite-Score verringert sich von durchschnittlich 0,24 zu Studienbeginn auf 0,06 nach zwei Jahren. Zum Ende des 4. Behandlungsjahres sinkt er noch einmal leicht auf 0,04 Punkte (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,488, df=4, p<0,001).³⁴ Aus Abbildung 5.6 wird deutlich, dass sich die familiäre Beziehungssituation bei den Männern positiver entwickelt als bei den Frauen. Das Problem der Unterbringung der eigenen Kinder, das vermehrt die mit Diamorphin behandelten Mütter betrifft (siehe oben), dürfte hier einen Einfluss haben.

³⁴ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: T₋₁ zu T₁₂: F=59,8, p<0,001; T₁₂ zu T₂₄: F=5,5, p<0,05; T₂₄ zu T₃₆: F=0,0, p=0,863; T₃₆ zu T₄₈: F=2,1, p=0,148.

Abbildung 5.6

Veränderung im EuropASI-Composite-Score zur Familiären Beziehungssituation (FAM) bei den Diamorphinpatienten über vier Jahre (N=153)



Wenngleich es seit Beginn der Diamorphinbehandlung vielen Patienten gelungen ist, eine Arbeit (wieder) aufzunehmen, bleibt die Reintegration in einen geregelten Arbeitsprozess das Hauptproblem für langjährig Drogenabhängige. Hier dürften die meisten Therapieformen an ihre Grenzen stoßen, da aufgrund der generellen Arbeitsmarktsituation die Chancen einer beruflichen Wiedereingliederung insgesamt gering sind. Bei einem Großteil der Diamorphinpatienten wären die Voraussetzungen, eine geregelte Beschäftigung aufzunehmen zumindest formal gegeben: 46,2% verfügen zu Behandlungsbeginn über einen Hauptschulabschluss, ein Viertel hat Mittlere Reife (26,9%) und ein Zehntel hat Abitur (5,8%) oder erwarb die Fachhochschulreife (3,8%). 17,3% haben keinen Schulabschluss, womit diese Rate gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht ist. Im Durchschnitt verbrachten die Heroinpatienten 9,6 Jahre in Allgemeinbildenden Schulen. 42,6% der Langzeitpatienten verfügen über eine abgeschlossene Berufsausbildung. Dabei handelt es sich zu drei Vierteln um eine betriebliche Lehre (77,4%, Gesamtanteil aller Patienten: 30,8%) und zu 19,4% um schulische Ausbildungen (Gesamtanteil: 7,7%). Einen universitären oder Fachhochschulabschluss haben 3,2% der Patienten (Gesamtanteil: 1,3%).

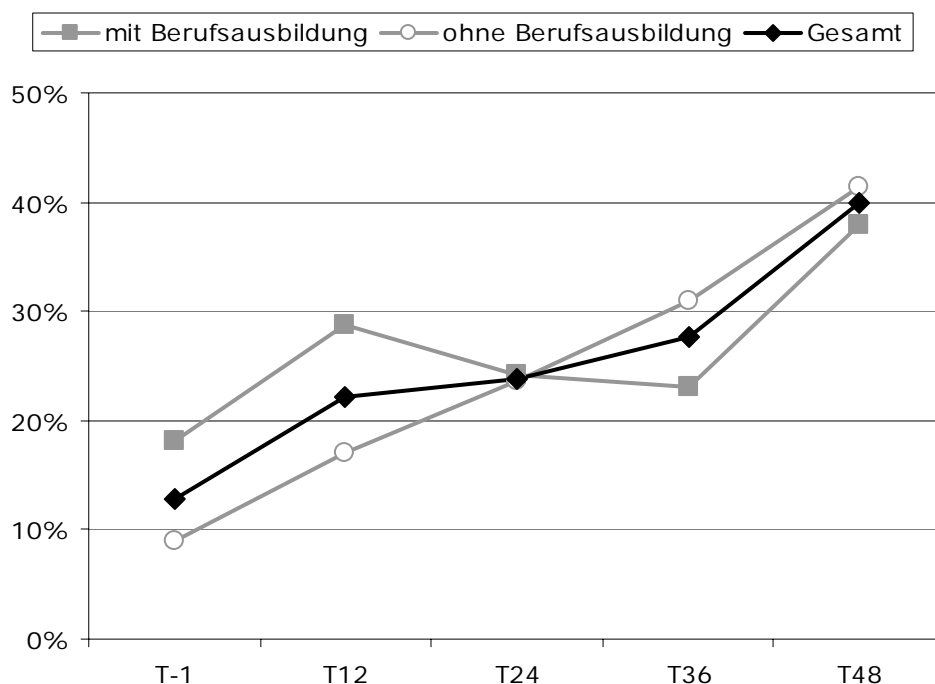
Zu Behandlungsbeginn (T₁) gingen nur 12,8% aktuell, d. h. innerhalb der letzten 30 Tage, einer festen Arbeit nach. Dieser Anteil erhöht sich im Behandlungsverlauf deutlich (siehe Abbildung 5.7). Nach 24 Monaten hat ein Viertel eine Arbeit aufgenommen (23,7%), nach 48 Monaten sind es mit 39,9% dreimal so viele Patienten, die arbeiten, wie zu Behandlungsbeginn. Somit ist es gelungen, 27,1% der Studienpatienten innerhalb von vier Jahren in eine

Arbeitstätigkeit zu vermitteln (Cochran-Test: $Q=38,8$, $df=4$, $p<0,001$). Dabei spielt es für die Aufnahme einer Arbeit kaum eine Rolle, ob der Patient auf eine abgeschlossene Berufsausbildung verweisen kann (siehe Abbildung 5.7). Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass es in den letzten Jahren eine Reihe von arbeitsmarktpolitischen Änderungen gegeben hat, die v. a. den 2. Arbeitsmarkt betreffen, der gerade bei den eingeschränkten beruflichen Möglichkeiten Drogenabhängiger eine größere Rolle spielt. Die Einführung von „1-Euro-Jobs“ oder die ausgeweiteten Möglichkeiten „geringfügiger Beschäftigung“ dürften es Patienten ohne Ausbildungsabschluss zunächst erleichtert haben, eine regelmäßige Beschäftigung aufzunehmen.

Die außerordentlich positive Entwicklung der beruflichen Integration ist ein Beispiel dafür, dass sich soziale Veränderungen bei langjährig Drogenabhängigen erst zu einem späteren Zeitpunkt der Substitutionsbehandlung einstellen. Die (zwei- bis dreimal tägliche) Einnahme des Diamorphins behindert die Ausübung einer beruflichen Tätigkeit offensichtlich kaum, bzw. sie kann an die (beruflichen) Bedürfnisse der Patienten angepasst werden.

Abbildung 5.7

Aktuelle Arbeitstätigkeit der Diamorphinpatienten im Behandlungsverlauf über vier Jahre in Abhängigkeit vom Ausbildungsabschluss (N=156)



Nicht nur die schwierige Arbeitsmarktsituation, sondern auch der angegriffene Gesundheitszustand der Heroinpatienten und die teilweise jahrelange suchtbedingte „Abstinenz“ vom Arbeitskontext begrenzen die Möglichkeiten, über adäquate Arbeitsangebote (wieder) einer geordneten Beschäftigung nachzugehen. So „bescheinigen“ die behandelnden Ärzte zu Beginn der Heroinbehandlung nur etwa einem Fünftel der Patienten eine vollständige Arbeitsfähigkeit (21,8%). Die Mehrheit war nur eingeschränkt (46,8%), die übrigen 31,4% nicht arbeitsfähig. Dieser Zustand verbesserte sich insbesondere im ersten Jahr der Diamorphinbehand-

lung deutlich auf 39,9% (zu T₁₂), nahm jedoch im weiteren Verlauf wieder ab (35,7% zu T₂₄, 27,6% zu T₃₆). Mit 25,8% nach vier Jahren (T₄₈) blieb der Anteil Arbeitsfähiger aber über dem Niveau vor Behandlungsbeginn (Friedman-Test: $\chi^2=52,0$, $df=4$, $p<0,001$). Die Arbeitsmöglichkeiten der Patienten müssen unter diesem Gesichtspunkt differenziert bewertet werden. Betrachtet man die vollständig Arbeitsfähigen, so zeigt sich, dass von ihnen nach 24 Monaten 36,4% und nach 48 Monaten sogar 67,5% einer Beschäftigung nachgehen (siehe Tabelle 5.5). Auch unter den eingeschränkt arbeitsfähigen Patienten ist diesbezüglich ein deutlicher Anstieg festzustellen. Bei Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustands nicht arbeitsfähig sind, ändert sich die Arbeitssituation hingegen kaum.

Tabelle 5.5

Aktuelle Arbeitssituation in Abhängigkeit von der Arbeitsfähigkeit der Diamorphinpatienten zu Behandlungsbeginn (T₋₁), nach 24 (T₂₄) und nach 48 Monaten (T₄₈)^{a)}

		nicht arbeitsfähig	eingeschränkt arbeitsfähig	arbeitsfähig	Gesamt^{b)}
Arbeit letzte 30 Tage	T-1	6,1%	9,6%	29,4%	12,8% **
	T24	11,1%	18,5%	36,4%	24,0% **
	T48	7,4%	37,2%	67,5%	39,9% ***

a) T₋₁: N=156; T₂₄: N=154; T₄₈: N=153. Die Abweichung im Gesamtwert zu T₂₄ gegenüber den obigen Angaben im Text resultiert daraus, dass die Arbeitsfähigkeit von 2 Patienten nicht erhoben wurde und sich dadurch die Untersuchungsgruppe leicht verkleinert.

b) χ^2 -Test: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

Entsprechend der positiven Entwicklung der Arbeitssituation ändert sich auch die Einkommensstruktur bei den Diamorphinpatienten. Die Erwerbstätigkeit gewinnt als Haupteinkommensquelle jedoch nicht an Bedeutung. Es sind eher staatliche Transferleistungen, die nach vier Jahren (zu T₄₈) mit insgesamt 80,4% nach wie vor an erster Stelle stehen (siehe Tabelle 5.6).³⁵ Dies deutet darauf hin, dass es sich bei den Arbeitsverhältnissen der Diamorphinpatienten überwiegend um Teilzeitbeschäftigungen sowie zusätzlich geförderte Arbeitsplätze handelt. Darüber hinaus fällt der deutliche Rückgang bei illegalen Geldquellen auf. Gegenüber der Zeit zu Behandlungsbeginn sank der Anteil an Patienten, die ihren Lebensunterhalt hauptsächlich aus illegalen Quellen bestreiten von 23,7% auf 2,0% nach vier Jahren. Insofern spiegelt sich auch in der Entwicklung der Einkommensstruktur eine verbesserte Integration der Heroinpatienten während des Behandlungsverlaufs wider. Auch der entsprechende ASI-Composite-Score zur ökonomischen Situation entwickelt sich signifikant positiv, wenngleich die Durchschnittswerte mit 0,91 zu T₋₁, 0,85 zu T₂₄ und 0,77 zu T₄₈ eine nach wie vor hohe Problembelastung in diesem Bereich anzeigen (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,130, $df=4$, $p<0,001$).³⁶

³⁵ Die Verschiebung von Sozialhilfeleistungen zur Arbeitslosenunterstützung zwischen T₁₂ und T₂₄ dürfte in erster Linie auf die zwischenzeitliche Neuregelung der Sozialgesetze („Hartz IV“) zurückzuführen sein.

³⁶ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: T₋₁ zu T₁₂: $F=2,1$, $p=0,147$; T₁₂ zu T₂₄: $F=0,5$, $p=0,468$; T₂₄ zu T₃₆: $F=0,8$, $p=0,378$; T₃₆ zu T₄₈: $F=9,0$, $p<0,01$.

Tabelle 5.6

Haupteinkommensquelle der Diamorphinpatienten zu Behandlungsbeginn (T₁), nach 24 (T₂₄) und nach 48 Monaten (T₄₈)

Einkommensquelle	T-1	T24	T48
Erwerbstätigkeit	6,4%	9,6%	4,6%
Arbeitslosenunterstützung	19,9%	44,2%	45,1%
Sozialhilfe	30,8%	35,9%	35,3%
Rente, Pension, Krankengeld	4,5%	7,7%	10,5%
Partner, Angehörige, Freunde	4,5%	0,6%	2,6%
Dealen	18,6%	-	1,3%
andere illegale Einkünfte	5,1%	-	0,7%
Prostitution, Zuhälterei	3,8%	1,3%	-
Kredit, Ersparnisse	-	0,6%	-
Betteln	3,2%	-	-
Anderes	3,2%	-	-
N	156	156	153

Am Beginn dieses Abschnitts wurde bereits darauf hingewiesen, dass auch nach vier Jahren nur gut ein Drittel der Diamorphinpatienten einen festen Partner hat. Mit ihrem Partner zusammen leben (zu T₄₈) nur 25,5%, die Mehrzahl der Studienteilnehmer lebt allein (58,8%). Dies hat sich während der vierjährigen Behandlungsdauer kaum geändert. Auch der Anteil an Patienten, die mit Personen zusammen leben, die Alkohol- und/oder Drogenprobleme haben, ändert sich im 4-Jahres-Verlauf nicht. Waren es vor Behandlungsbeginn noch 30,9%, lag dieser Anteil nach vier Jahren immer noch bei 29,7% (McNemar: T₁ bis T₄₈: $\chi^2=0,1$, N=122, p=0,735). Es zeigt sich somit, dass ein Teil der Patienten alltägliche soziale Kontakte nach wie vor zu Personen mit Drogen- oder Alkoholproblemen hat.

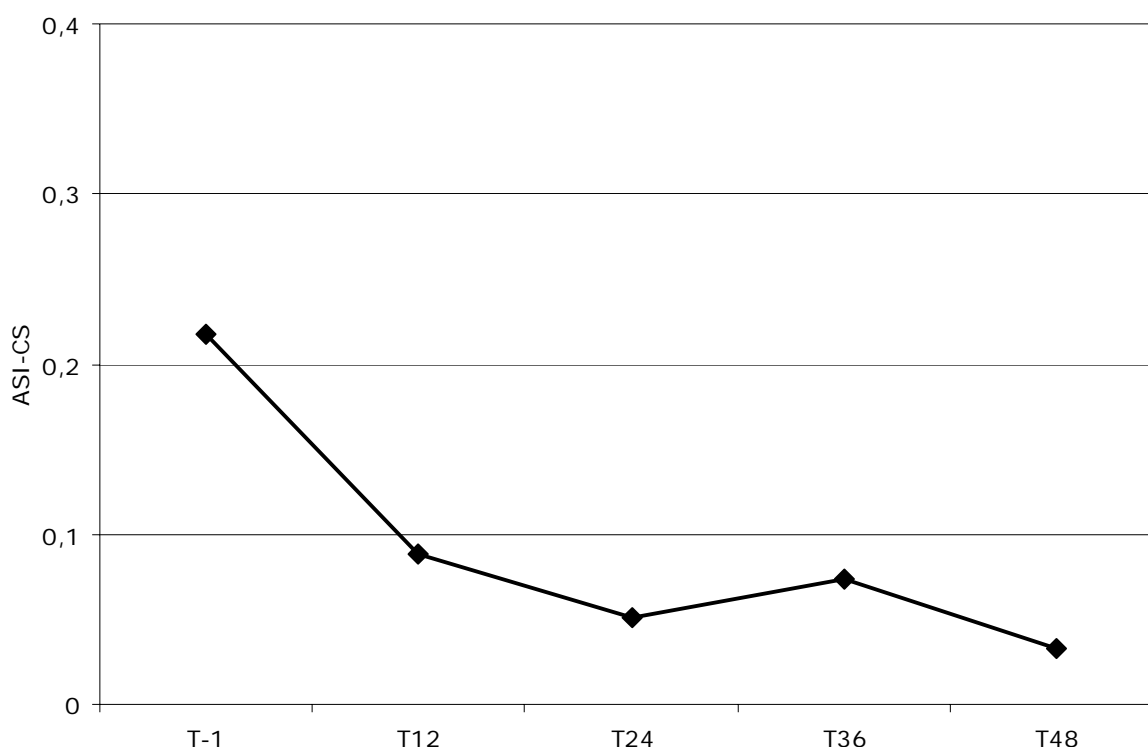
Die überwiegende Mehrheit gibt an, gute Freunde bzw. Personen zu haben, auf die man sich „im Ernstfall“ verlassen kann. Dieser Anteil steigt von 81,3% zu Studienbeginn auf 89,1% nach 24 Monaten leicht an und stabilisiert sich bei 87,5% nach vier Jahren. Bei jeweils zwei Dritteln der Patienten sind es jedoch höchstens 1 bis 3 Personen, bei denen es sich überwiegend nicht um Drogenkonsumenten handelt (T₁: 57,6%, T₂₄: 60,9%, T₄₈: 53,3%). Für die Studienteilnehmer ohne verlässliche Freunde (12,5% zu T₄₈) dürfte ihre soziale Situation von starker Einsamkeit und Isolation geprägt sein. Auch der Freundeskreis der Langzeitpatienten erweiterte sich im Verlauf der Diamorphinbehandlung nicht. Die Anzahl „guter Freunde“ blieb mit durchschnittlich 1,8 zu Behandlungsbeginn und 1,7 nach 48 Monaten stabil.

Die Anzahl an Patienten, die ihre Freizeit größtenteils mit Familienangehörigen oder Freunden/Bekanntem *ohne* Alkohol- oder Drogenprobleme verbringen, erhöht sich. Zu Studienbeginn waren es nur 18,1%, im Verlauf der Behandlung erhöht sich der Anteil auf 30,3% nach zwei Jahren und stabilisiert sich bei 29,1% nach vier Jahren (Cochran-Test: Q=20,7, df=4, p<0,001). Dennoch bleibt auch zum Ende der vierjährigen Behandlungsphase ein Großteil, der seine Freizeit überwiegend allein verbringt (41,7%). Insofern ist nicht zu übersehen ist, dass einigen Patienten die vollständige Lösung vom sozialen Drogenkontext Schwierigkeiten bereitet und bei vielen Patienten Probleme mit vermehrter Einsamkeit bestehen.

Der ASI-Composite-Score, der auf die Problembelastung im Bereich sozialer Beziehungen (außerhalb der Familie) verweist, verbessert sich während der Behandlung allerdings kontinuierlich (siehe Abbildung 5.8). Zu Studienbeginn lag der Wert bei durchschnittlich 0,22 Punkten, nach 24 Monaten bei 0,05 und nach 48 Monaten bei 0,03 Punkten. In der Messwiederholungsanalyse zeigt sich ein signifikant positiver Zeiteffekt über den vierjährigen Behandlungszeitraum (Pillai-Spur=0,525, $df=4$, $p<0,001$).³⁷

Abbildung 5.8

Veränderung im EuropASI-Composite-Score zur Beziehungssituation mit der sozialen Umgebung bei den Diamorphinpatienten über vier Jahre (N=153)



Das Freizeitverhalten entwickelt sich im Behandlungsverlauf insgesamt positiv. Zu Behandlungsbeginn gaben 59,1% der Heroinpatienten Freizeitbeschäftigungen an, nach 24 Monaten sind es 70,5% und zum 4-Jahres-Zeitpunkt 75,0% (Cochran-Test: $Q=15,7$, $df=4$, $p<0,01$). Die durchschnittliche Anzahl an Hobbys und Freizeitaktivitäten hat sich von 1,4 zu T₋₁ auf 1,6 zu T₂₄ und schließlich auf 1,9 zu T₄₈ erhöht. Dabei werden v. a. Hobbys wie Lesen, ins Kino gehen, Musik machen und Musik hören, Computer spielen, Malen bzw. Zeichnen sowie sportliche Aktivitäten wie Radfahren, Schwimmen und Laufen genannt. Entsprechend der gestiegenen Freizeitaktivitäten verringert sich der Anteil an Patienten, die sich oft langweilen, von 52,6% zu Studienbeginn über 36,5% nach zwei auf 22,5% nach vier Jahren (Cochran-Test: $Q=67,5$, $df=4$, $p<0,001$). Fragt man die Patienten danach, ob sie damit zufrieden seien, wie sie ihre Freizeit verbringen, ergibt sich ein ähnlich positiver Trend. Danach äußern sich

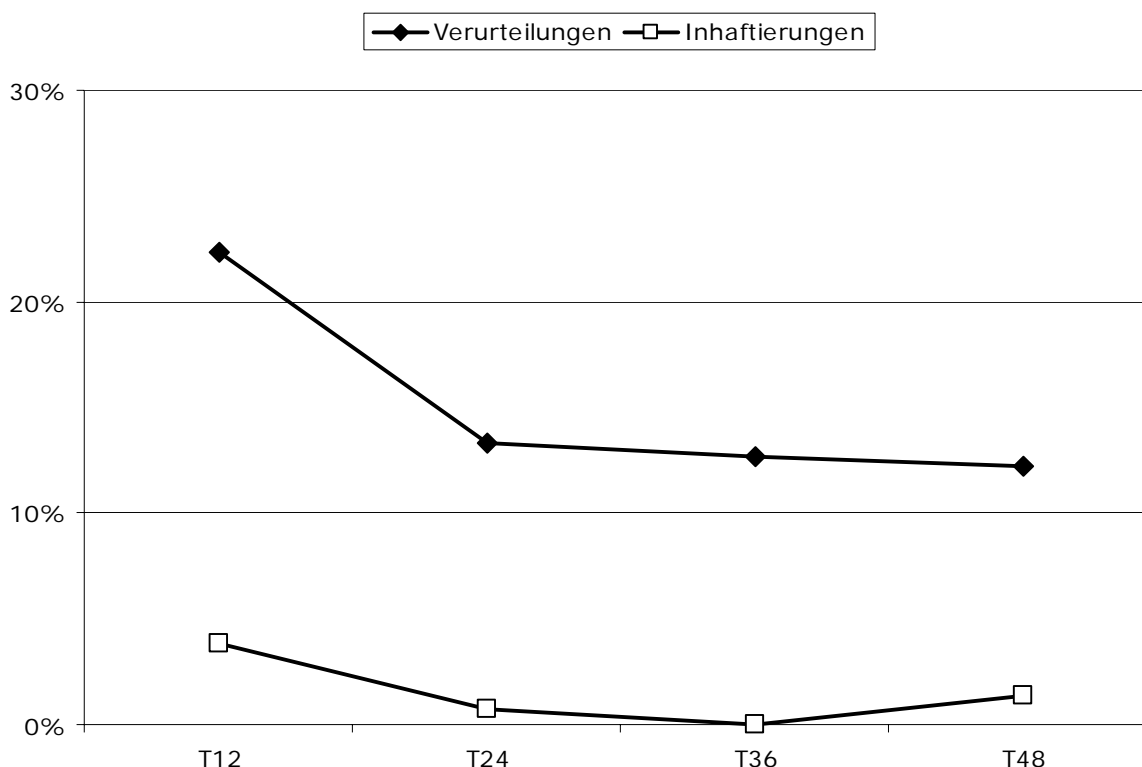
³⁷ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: T₋₁ zu T₁₂: $F=31,4$, $p<0,001$; T₁₂ zu T₂₄: $F=7,0$, $p<0,01$; T₂₄ zu T₃₆: $F=5,5$, $p<0,05$; T₃₆ zu T₄₈: $F=13,8$, $p<0,001$.

zu T₋₁ 14,7% und zu T₂₄ 36,5% zufrieden über ihr Freizeitverhalten. Zum 48-Monats-Zeitpunkt steigt der Wert noch einmal auf 48,0% an.

Die eingehende Analyse des Delinquenzverhaltens der Diamorphinpatienten während der ersten beiden Behandlungsjahre ist Gegenstand zweier Spezialstudien zum Bundesmodellprojekt, die Ende des Jahres 2006 abgeschlossen wurden (siehe Löbmann et al. 2008). An dieser Stelle erfolgt ein Überblick über die rechtlichen Konflikte und von den Patienten angegebenen illegalen Aktivitäten im 4-Jahres-Verlauf. Die justitielle Vorbelastung der Diamorphinpatienten ist ausgesprochen hoch: fast alle wurden vor Studienbeginn gerichtlich verurteilt, knapp drei Viertel waren bisher in U- oder Strafhaft (siehe oben, Tabelle 5.2). Bezogen auf die letzten 12 Monate vor Behandlungsbeginn wurden Verurteilungen nicht explizit erfasst, zu Gerichtsverfahren kam es in diesem Zeitraum bei einem Viertel der Langzeitpatienten (25,7%) In U- oder Strafhaft befanden sich 12 Monate vor Behandlungsbeginn 19,6% der Patienten. In Abbildung 5.9 ist die Entwicklung von Verurteilungen und Inhaftierungen während der vier Jahre Diamorphinbehandlung dargestellt. Da die rechtliche Situation in der Follow-up Phase nur jährlich, zuvor jedoch halbjährlich erhoben wurde, ist zu allen Untersuchungszeitpunkten aus Gründen der Vergleichbarkeit nur die 6-Monats-Prävalenz dargestellt. Es zeigt sich, dass Verurteilungen (Cochran-Test: $Q=10,0$, $df=3$, $p<0,05$) und Inhaftierungen (Cochran-Test: $Q=8,6$, $df=3$, $p<0,05$) im Behandlungsverlauf zurückgehen. Insbesondere innerhalb der ersten zwei Behandlungsjahre nimmt die Rate an Verurteilungen von 22,3% auf 13,3% und die an Inhaftierungen von 3,8% auf 0,7% deutlich ab.

Abbildung 5.9

Verurteilungen und Inhaftierungen (U- oder Strafhaft) der Diamorphinpatienten innerhalb der letzten 6 Monate nach einem, zwei, drei und vier Jahren Behandlung (N=131 bis 148)



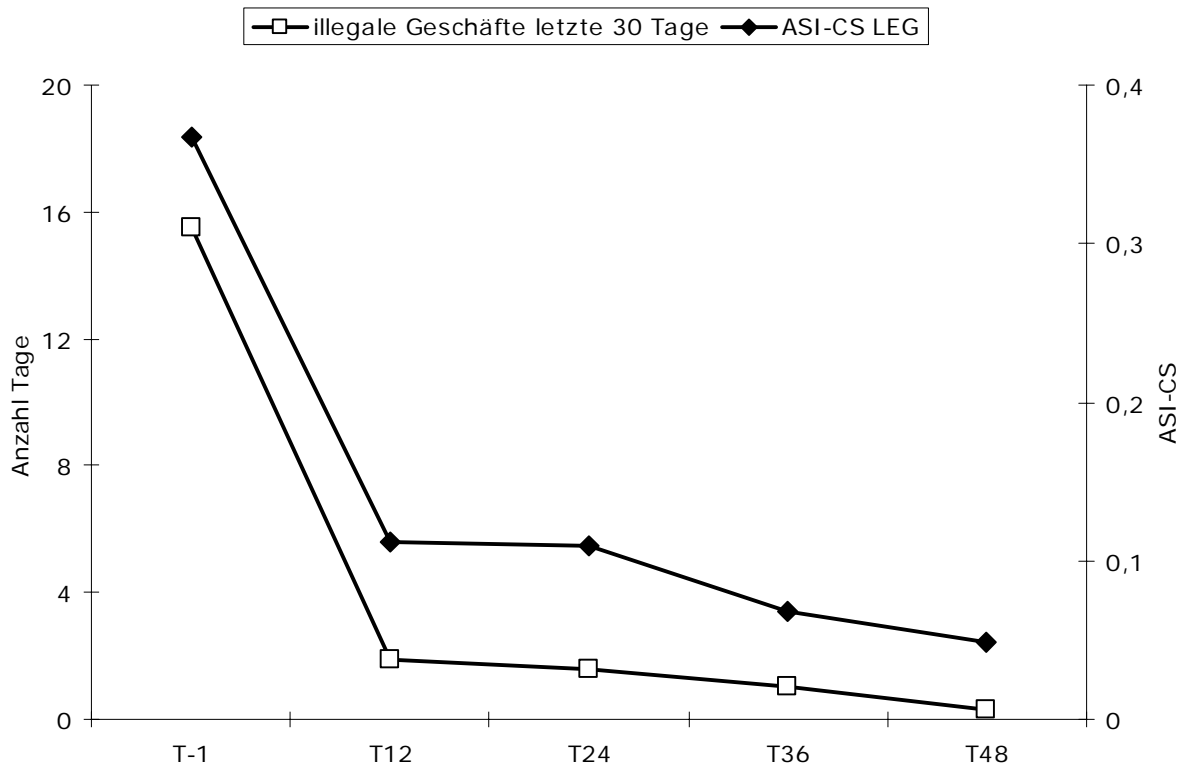
Verurteilungen und Haftaufenthalten gehen in der Regel Straftaten voraus, die zeitlich länger zurückliegen. Deshalb eignen sich diese administrativ geregelten Vorkommnisse kaum, um die Kriminalitätsentwicklung der Patienten im Behandlungsverlauf angemessen abbilden zu können. Als globales Veränderungsmaß kann wieder der ASI-Composite-Score herangezogen werden. Dieser Wert verringert sich im Durchschnitt deutlich von 0,37 zu Studienbeginn auf 0,11 nach zwei Jahren sowie 0,05 zum 48-Monats-Zeitpunkt (siehe Abbildung 5.10). Dies ist ein statistisch signifikanter Rückgang über den gesamten 4-Jahres-Zeitraum, wobei dieser Effekt vornehmlich auf die deutliche Verbesserung während des ersten Behandlungsjahres zurückzuführen ist (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,589, $df=4$, $p<0,001$).³⁸ Aufschluss über das Delinquenzverhalten gibt ferner die in dem EuropASI standardmäßig enthaltene Frage nach der Verwicklung in illegale Geschäfte innerhalb der letzten 30 Tage. Diese wurde von 67,4% in der Baselineuntersuchung bejaht. Nach 24 Monaten geben nur noch 19,9% an, in illegale Geschäfte involviert zu sein. Mit 7,0% zum 48-Monats-Zeitpunkt verringert sich dieser Anteil im weiteren Verlauf noch einmal deutlich. Bezogen auf die durchschnittliche Anzahl an Tagen mit illegalen Aktivitäten ist wiederum der drastische Rückgang

³⁸ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: T₁ zu T₁₂: $F=102,5$, $p<0,001$; T₁₂ zu T₂₄: $F=0,2$, $p=0,697$; T₂₄ zu T₃₆: $F=7,4$, $p<0,01$; T₃₆ zu T₄₈: $F=0,3$, $p=0,599$.

innerhalb des ersten Behandlungsjahres erkennbar (siehe Abbildung 5.10) (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,569, df=4, $p<0,001$).³⁹

Abbildung 5.10

Verwicklung in illegale Geschäfte der Diamorphinpatienten (innerhalb der letzten 30 Tage) vor Behandlungsbeginn sowie nach einem, zwei, drei und vier Jahren Behandlung und EuroASI-Composite-Score zu rechtlichen Problemen (LEG) (N=143 bis 156)



5.3 Konsum von Alkohol und Drogen

Das langfristige Ziel einer jeden Suchtbehandlung ist die Reduktion bzw. Abstinenz des Konsums von Drogen und ggf. Alkohol. Auch in der heroingestützten Behandlung, bei der die illegale Substanz durch synthetisches Diamorphin substituiert wird, liegt das Augenmerk auf dem Beikonsum anderer, vornehmlich illegaler Drogen. Wenngleich sich bei Suchtpatienten überwiegend eine so genannte Hauptdroge identifizieren lässt (nach der in der Regel die Abhängigkeitsdiagnose vergeben wird), konsumieren langjährig Drogenabhängige selten nur eine bestimmte Substanz. Meistens herrscht ein polyvalenter Konsum vor, bei dem bestimmte Substanzen nacheinander oder auch gleichzeitig konsumiert werden, um spezifische Effekte bzw. Rauschzustände zu erzielen. Auch die Applikationsarten ändern sich, oft allerdings beeinflusst von der verfügbaren „Stoffqualität“.

³⁹ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: T₁ zu T₁₂: F=121,8, $p<0,001$; T₁₂ zu T₂₄: F=0,0, $p=0,930$; T₂₄ zu T₃₆: F=0,7, $p=0,419$; T₃₆ zu T₄₈: F=5,0, $p<0,05$.

Im Langzeitverlauf zeigt sich für die Diamorphinpatienten eine Abnahme des Konsums zu Beginn der Behandlung, wobei sich der erreichte Zustand im weiteren Verlauf auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau stabilisiert. Zieht man als globale Kriterien die ASI-Composite-Scores zum Drogenkonsum heran, zeigt sich genau dieses Verlaufsmuster, wobei sich im Zeitverlauf ein statistisch signifikanter Rückgang ergibt (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,836, $df=4$, $p<0,001$).⁴⁰ Im Composite-Score zum Drogenkonsum geht auch der Gebrauch von Methadon ein. Da Methadon im Rahmen der Studienbehandlung (zur Nacht) verschrieben wird, wurde zusätzlich ein Composite-Score gebildet, der Methadon unberücksichtigt lässt („DRU2M“, siehe Abbildung 5.11). Hier ist im 4-Jahres-Verlauf ein etwas deutlicherer Rückgang zu beobachten (Pillai-Spur=0,815, $df=4$, $p<0,001$).⁴¹ Beim Alkohol lässt sich im 4-Jahres-Verlauf kein statistisch signifikanter Rückgang beobachten (Pillai-Spur=0,045, $df=4$, $p=0,192$).⁴² Jedoch liegt der Konsum auf insgesamt niedrigem Niveau (siehe Abbildung 5.11). Allerdings deutet dieses Ergebnis auf eine kleine Gruppe von Patienten mit möglicherweise problematischem Alkoholkonsum. Waren es zu Behandlungsbeginn 16,7% mit Alkoholgebrauch über der Gefährdungsgrenze innerhalb der letzten 30 Tage (nach Definition des EuropASI), so reduziert sich dieser Anteil auf 13,6% nach zwei und nochmals auf 7,2% nach vier Jahren Diamorphinbehandlung. Diese Gruppe – es handelt sich hier noch um elf Patienten – trinkt nach vier Jahren an durchschnittlich 26 Tagen – also praktisch täglich – Alkohol, davon an 20 Tagen in einem (zumindest langfristig) gefährdenden Ausmaß. Dies zeigen auch die Konsummengen. Die betroffenen Patienten nehmen (nach vier Jahren) im Durchschnitt täglich 13,3 Konsumeinheiten Alkohol zu sich, was zwischen 2,5 und 3 Litern Bier entspricht.⁴³ Im Vergleich dazu kommen die übrigen Patienten (ohne Alkoholgebrauch über der Gefährdungsgrenze) nur auf täglich 2,1 Konsumeinheiten Alkohol (entsprechend knapp 0,5 Liter Bier).

⁴⁰ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: T_{11} zu T_{12} : $F=446,8$, $p<0,001$; T_{12} zu T_{24} : $F=0,0$, $p=0,930$; T_{24} zu T_{36} : $F=0,2$, $p=0,624$; T_{36} zu T_{48} : $F=1,0$, $p=0,318$.

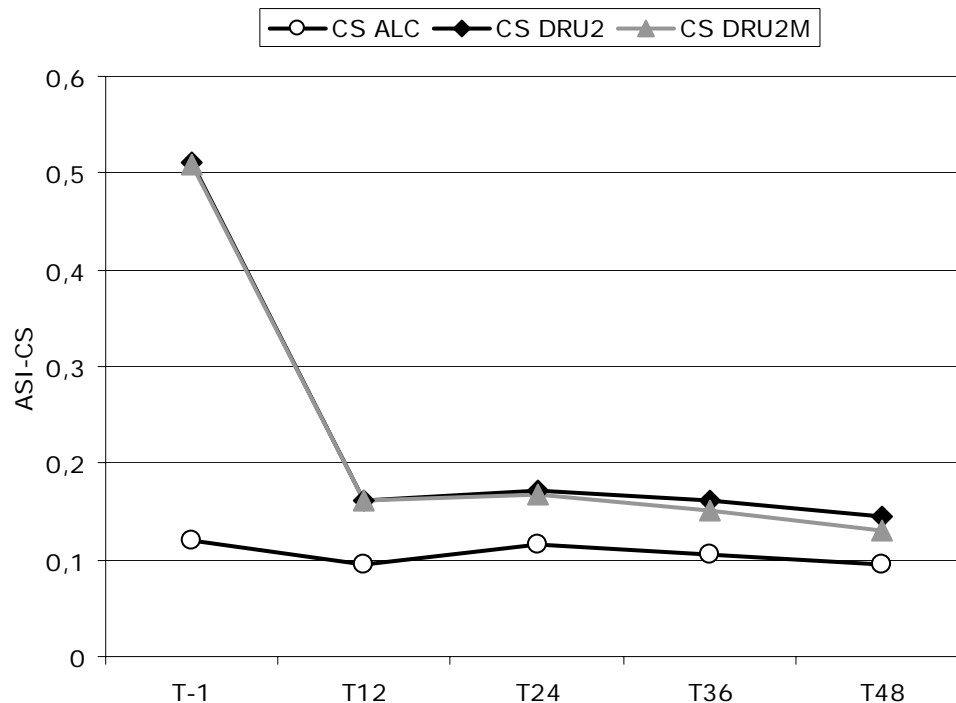
⁴¹ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: T_{11} zu T_{12} : $F=382,0$, $p<0,001$; T_{12} zu T_{24} : $F=0,2$, $p=0,655$; T_{24} zu T_{36} : $F=1,0$, $p=0,330$; T_{36} zu T_{48} : $F=1,1$, $p=0,295$.

⁴² Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: T_{11} zu T_{12} : $F=2,9$, $p=0,090$; T_{12} zu T_{24} : $F=2,1$, $p=0,149$; T_{24} zu T_{36} : $F=0,3$, $p=0,611$; T_{36} zu T_{48} : $F=2,1$, $p=0,154$.

⁴³ Konsumeinheiten: Bier: 0,5 l Bier = 2,5 KE, 1 l Bier = 5 KE. Wein: 0,2 l Weinglas = 2,5 KE, 0,7 l Flasche Wein = 9 KE. Spirituosen: 0,02 l Schnaps o. ä. = 1 KE, Doppelter (0,04 l) = 2 KE, Flasche (0,7 l) = 35 KE. Die im Text genannten Werte sind die berechneten Summen aus Bier, Wein und Spirituosen. Da nicht auszuschießen ist, dass die Patientenangaben sich z. T. auf alternativen (und nicht zusätzlichen) Konsum von z. B. Wein oder Bier an einem Tag beziehen, stellt dieser Tages-Summenwert eher eine obere Grenz dar.

Abbildung 5.11

Entwicklung des Konsums von Alkohol (ALC) und Drogen (inklusive Methadon: DRU2, ohne Methadon: DRU2M) der Diamorphinpatienten anhand der EuropASI-Composite-Scores (CS) im 4-Jahres-Verlauf

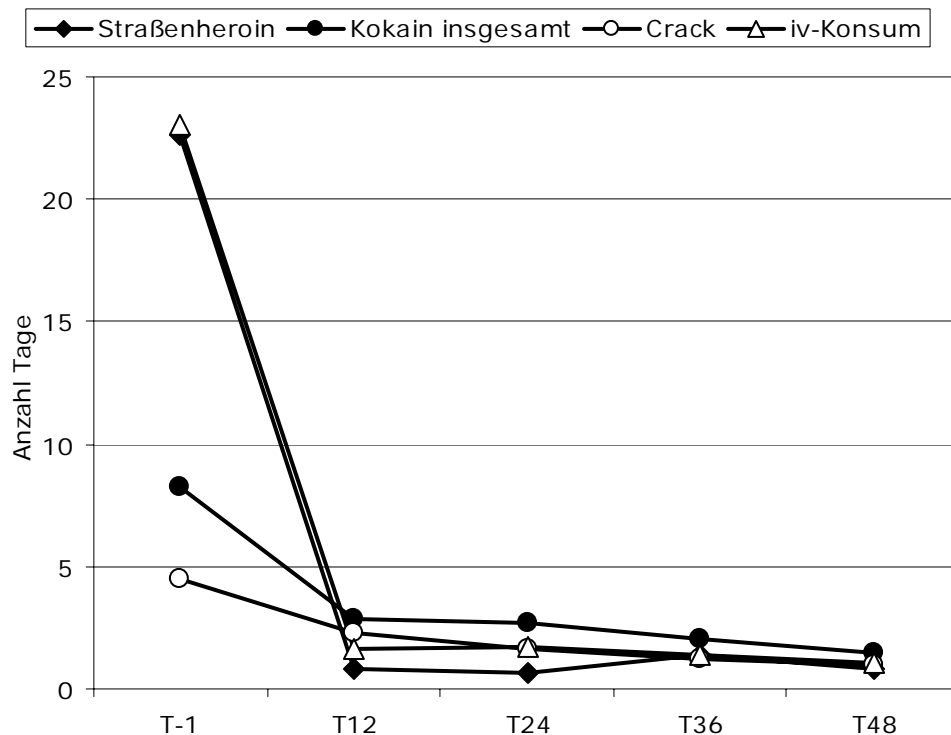


Das anhand der Composite-Scores aufgezeigte Verlaufsmuster erkennt man auch bei der Entwicklung des Konsums von Straßenheroin, Kokain und Crack sowie dem intravenösen Konsum. In Abbildung 5.12 ist dargestellt, dass sich der Rückgang beim Konsum „harter“ Drogen wiederum am stärksten in der Anfangsphase vollzieht und im weiteren 4-Jahres-Verlauf eine Stabilisierung auf niedrigem Niveau eintritt (Messwiederholungsanalyse: Straßenheroin: Pillai-Spur=0,806, $df=4$, $p<0,001$; Kokain: Pillai-Spur=0,310, $df=4$, $p<0,001$; Crack: Pillai-Spur=0,165, $df=4$, $p<0,001$; i.v.-Konsum: Pillai-Spur=0,831, $df=4$, $p<0,001$).⁴⁴ Kokain und Crack werden auch in den folgenden Behandlungsjahren weiter reduziert, so dass im 24. Monat im Durchschnitt an 2,7 Tagen Kokain und an 1,6 Tagen Crack genommen wird. Im 48. Monat liegen die mittleren Konsumfrequenzen bei 1,5 Tage für Kokain und 1,0 Tage für Crack.

⁴⁴ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: Straßenheroin: T₋₁ zu T₁₂: $F=584,6$, $p<0,001$; T₁₂ zu T₂₄: $F=2,4$, $p=0,479$; T₂₄ zu T₃₆: $F=2,0$, $p=0,156$; T₃₆ zu T₄₈: $F=1,6$, $p=0,213$; Kokain: T₋₁ zu T₁₂: $F=50,2$, $p<0,001$; T₁₂ zu T₂₄: $F=0,1$, $p=0,728$; T₂₄ zu T₃₆: $F=1,2$, $p=0,267$; T₃₆ zu T₄₈: $F=1,7$, $p=0,199$; Crack: T₋₁ zu T₁₂: $F=15,2$, $p<0,001$; T₁₂ zu T₂₄: $F=2,0$, $p=0,158$; T₂₄ zu T₃₆: $F=0,9$, $p=0,345$; T₃₆ zu T₄₈: $F=0,7$, $p=0,389$; i.v.-Konsum: T₋₁ zu T₁₂: $F=539,4$, $p<0,001$; T₁₂ zu T₂₄: $F=0,2$, $p=0,668$; T₂₄ zu T₃₆: $F=0,7$, $p=0,392$; T₃₆ zu T₄₈: $F=0,2$, $p=0,688$.

Abbildung 5.12

Entwicklung des Beikonsums harter Drogen (Konsumtage innerhalb des letzten Monats) bei den Diamorphinpatienten über vier Jahre (N=144 bis N=156)



Vermittelt die durchschnittliche Anzahl an Konsumtagen insgesamt einen Eindruck der Intensität des Beikonsums, so kann anhand der 30-Tagesprävalenzen gezeigt werden, wie viele Patienten überhaupt noch die betreffende Substanz konsumieren. Dabei bildet sich langfristig der gleiche deutliche Rückgang ab. Es ist allerdings zu erkennen, dass sich dieser im gesamten Behandlungsverlauf kontinuierlich vollzieht, also auch noch während des 3. und 4. Behandlungsjahres (siehe Tabelle 5.7). Dies gilt insbesondere für den Kokain- und intravenösen Konsum. Der Anteil an Diamorphinpatienten, der nach vier Jahren überhaupt noch Straßenheroin oder Kokain (mindestens einmal innerhalb der letzten 30 Tage) konsumiert, liegt bei 30,3%. Im Durchschnitt konsumieren diese Patienten Straßenheroin an 2,7 Tagen innerhalb des letzten Monats. Kokain (oder Crack) wird noch an durchschnittlich 4,9 Tagen genommen.

Tabelle 5.7

Beikonsum von Straßenheroin, Kokain, Crack und intravenöser Konsum bei den Diamorphinpatienten über vier Jahre. 30-Tages-Prävalenz pro Untersuchungszeitpunkt (N=144 bis 156)

	T-1	T12	T24	T36	T48	Signifikanz Cochran-Test
Straßenheroin	96,8%	22,1%	14,3%	15,0%	12,5%	Q=372,6 ***
Kokain insgesamt	61,5%	44,2%	33,8%	31,4%	23,7%	Q=89,3 ***
Crack	26,9%	27,9%	18,8%	13,7%	13,2%	Q=43,1 ***
i.v.-Konsum	96,8%	34,5%	27,1%	20,4%	14,5%	Q=263,9 ***

In der Follow-up Phase sind, im Gegensatz zur Hauptstudienphase, in der noch wöchentlich kontrolliert wurde, einmal pro Monat Urinkontrollen vorgenommen worden.⁴⁵ Dabei wurde auf die Substanzen Methadon, Opiate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine und Cannabis getestet. Bezogen auf die drei letztgenannten Substanzen ergibt sich über den gesamten vierjährigen Behandlungsverlauf ein kontinuierlicher Rückgang an positiven Urintests (siehe Abbildungen 5.13 und 5.14). Der Anteil an Patienten mit positiven Kokainbefunden reduziert sich von 46% auf etwa 25% nach zwei Jahren bis auf nur noch 15% zum 4-Jahres-Zeitpunkt. Benzodiazepine werden vergleichsweise häufig im Urin nachgewiesen, aber auch hier zeigt sich eine Abnahme von 57% zu Behandlungsbeginn auf Werte um 44% nach zwei Jahren sowie 41% nach 48 Monaten. Dabei muss wiederum berücksichtigt werden, dass in den Urinkontrollen zwischen verschriebenen und selbständig erworbenen Benzodiazepinen nicht unterschieden werden kann. Auch der Gebrauch von Cannabis verändert sich langfristig positiv, und nimmt langsam aber stetig ab. Liegt der Anteil an Patienten mit positiven Befunden in den ersten Behandlungsmonaten noch um 50%, so reduziert sich dieser Anteil auf gut 40% nach zwei und 35% nach vier Jahren. Amphetamine spielen praktisch keine Rolle, der Anteil an Patienten mit positiven Urintests liegt über den gesamten Behandlungszeitraum zwischen 0,0% und 2,8%.

⁴⁵ Um die Vergleichbarkeit der Laborresultate über den gesamten 4-Jahres-Zeitraum zu gewährleisten, wurde für die ersten beiden Behandlungsjahre aus den wöchentlichen Urinproben jeweils eine pro Monat in etwa 4-wöchentlichem Abstand ausgewählt (exakter Abstand: 4,33 Wochen, gerundet). Für die ersten 24 Monate handelt es sich um die Wochen 2, 6, 11, 15, 19, 24, 28, 32, 37, 41, 45, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 76, 80, 84, 89, 93, 97 und 102.

Abbildung 5.13

Konsum von Kokain (links) und Benzodiazepinen (rechts) bei den Diamorphinpatienten über vier Jahre anhand der Ergebnisse der monatlichen Urinkontrollen

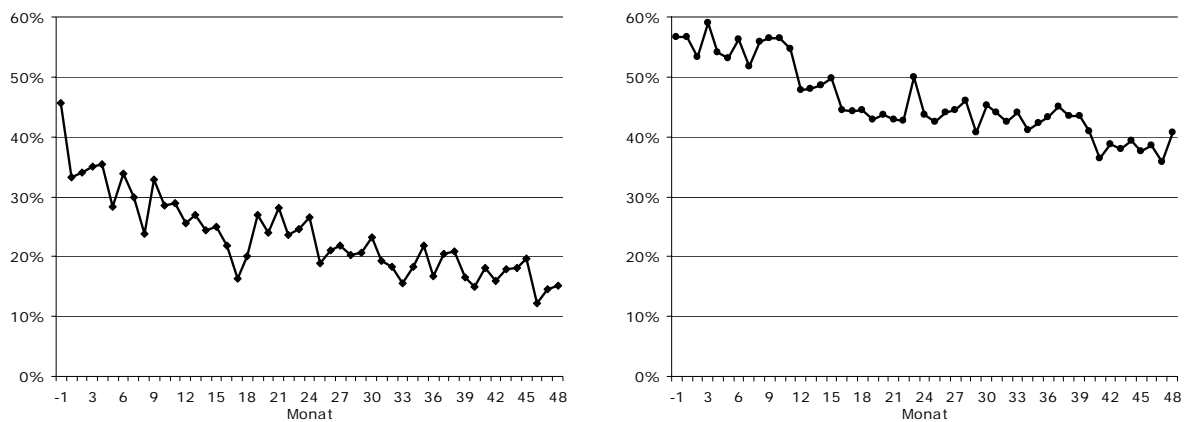
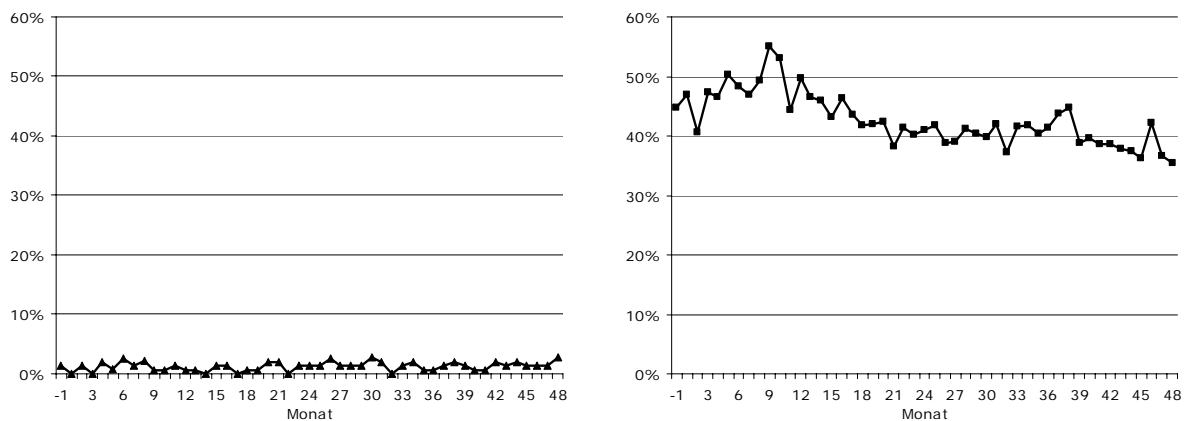


Abbildung 5.14

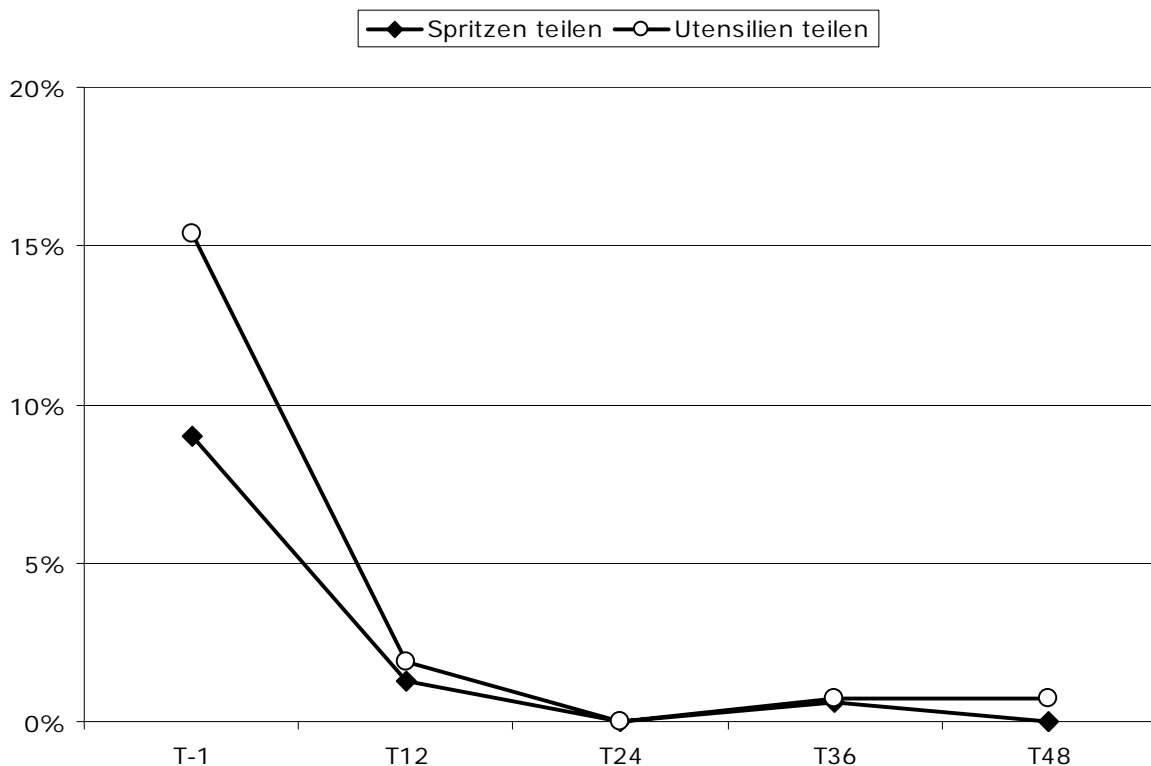
Konsum von Amphetaminen (links) und Cannabis (rechts) bei den Diamorphinpatienten über vier Jahre anhand der Ergebnisse der monatlichen Urinkontrollen



Verbunden mit dem Rückgang des intravenösen Drogengebrauchs ist die Reduktion riskanten Konsumverhaltens, d. h. des gemeinsamen (unhygienischen) Gebrauchs von Spritzen oder Spritzutensilien wie Dosen, Löffel oder Filter. Im vorherigen Kapitel 4 wurde bereits erwähnt, dass das Risikoverhalten zum Ende der Studienbehandlung praktisch vollständig aufgegeben wurde. Im 4-Jahres-Verlauf erkennt man eine drastische Abnahme des gemeinsamen Gebrauchs von Spritzen, Nadeln oder Spritzbesteck (siehe Abbildung 5.15). Waren es zum Baseline-Untersuchungszeitpunkt noch 9,0%, die hin und wieder „Nadeln tauschten“ und 15,4%, die Spritzutensilien gemeinsam benutzt haben, so reduziert sich dieser Anteil auf 0,0% bzw. 0,7% nach 48 Monaten (Cochrane-Test: Spritzen teilen: $Q=39,6$, $df=4$, $p<0,001$; Spritzutensilien teilen: $Q=62,1$, $df=4$, $p<0,001$). Dieser signifikante, gesundheitspräventive Effekt der Diamorphinbehandlung verdient insbesondere im Zusammenhang mit der ggf. notwendigen medikamentösen Behandlung von HIV- oder Hepatitisinfektionen besondere Beachtung, da zukünftige Reinfektionsrisiken minimiert und antiretrovirale Therapien sicherer durchgeführt werden können.

Abbildung 5.15

Veränderung des Risikoverhaltens anhand des gemeinsamen Benutzens von Spritzen oder Spritzenutensilien innerhalb der letzten 6 Monate bei den Diamorphinpatienten über vier Jahre



Parallel zur Reduktion des (illegalen) Drogenkonsums verringern sich auch die Kontakte der Diamorphinpatienten zur Drogenszene. 85,8% hielten sich in den letzten 30 Tagen vor Behandlungsbeginn mehr oder weniger regelmäßig auf der Drogenszene auf, im Durchschnitt an 18,3 Tagen. Nach 24 Monaten halbiert sich dieser Anteil auf 39,1% und verringert sich nach 48 Monaten weiter auf 28,3% (Cochrane-Test: $Q=169,6$, $df=4$, $p<0,001$). Die Anzahl an Aufenthaltstagen auf der Szene verringert sich signifikant auf durchschnittlich 5,2 Tage zu T_{24} und nur noch 3,1 Tage zu T_{48} (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur= $0,576$, $df=4$, $p<0,001$).⁴⁶

Knapp ein Drittel der Diamorphinpatienten konsumiert nach vier Jahren noch (mindestens einmal innerhalb des letzten Monats) Straßenheroin und/oder Kokain (30,3%, siehe oben). Identifiziert man in dieser Gruppe diejenigen mit einem mindestens wöchentlichen Konsum einer dieser Substanzen (mehr als 4 Tage im letzten Monat), ergibt sich ein Anteil von 14,5% mehr oder weniger regelmäßiger Konsumenten harter (illegaler) Drogen. Hier stellt sich die Frage, ob und inwiefern sich diese Patienten von den übrigen, die ihren Drogenkonsum unter der Diamorphinbehandlung stärker einschränken konnten, unterscheiden. Zunächst fällt auf, dass diese Patienten nicht zu denen gehören, die übermäßig Alkohol trinken (gefährlicher Gebrauch an durchschnittlich 0,5 Tagen vs. 1,7 Tagen). Mit durchschnittlich 1,8 Konsumein-

⁴⁶ Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: T_{-1} zu T_{12} : $F=151,0$, $p<0,001$; T_{12} zu T_{24} : $F=0,6$, $p=0,452$; T_{24} zu T_{36} : $F=4,4$, $p<0,05$; T_{36} zu T_{48} : $F=3,1$, $p=0,076$.

heiten (ca. 0,3 Liter Bier) im Vergleich zu 3,7 Alkoholeinheiten ist auch die Trinkmenge geringer. Erhöht ist hingegen der Gebrauch von Benzodiazepinen (11,0 vs. 7,9 Tage) und der Cannabiskonsum (9,5 vs. 7,1 Tage). Es kann allerdings vermutet werden, dass es sich nicht nur um „illegalen“ Beikonsum handelt, sondern auch verordnete Benzodiazepine zur therapeutischen Steuerung der Suchtprobleme und psychischen Beeinträchtigungen vermehrt eingesetzt werden. Diese eher geringen Unterschiede im Konsumverhalten sind allerdings nicht statistisch signifikant und sollten nicht überinterpretiert werden. Der Gesundheitszustand der Patienten mit Konsum harter Drogen ist etwas schlechter: Der OTI-Wert liegt mit durchschnittlich 8,2 Symptomen über dem der Patienten ohne regelmäßigen Drogenkonsum (5,7 Punkte; ANOVA: $F=5,4$, $p<0,05$). Mit durchschnittlich 62,0 Punkten auf der GAF-Skala haben die Konsumenten harter Drogen ein niedrigeres psychosoziales Funktionsniveau (übrige Patienten: 69,6 Punkte; ANOVA: $F=8,5$, $p<0,01$). Im psychischen Befinden (Global Severity Index der SCL-90-R) zeigen sich hingegen keine bedeutsamen Unterschiede. Ferner ist darauf zu verweisen, dass die Patienten, die nach vier Jahren noch häufiger Straßenheroin und/oder Kokain konsumieren, zu einem geringeren Anteil in einer stabilen Wohnsituation leben, Kinder haben und einer Arbeit nachgehen. Auch diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant, zeigen jedoch eine Tendenz dahingehend, dass die Abstinenz von harten Drogen mit einer verbesserten sozialen Integration unter der Diamorphinbehandlung einher geht (siehe auch Abschnitt 6.2).

5.4 Diamorphindosis, Wirkungen und Nebenwirkungen

Im Rahmen des Modellprojekts konnte die Diamorphindosis nach den Vorgaben des Studienprotokolls individuell eingestellt werden. Für alle Diamorphinpatienten der 1. Studienphase ergab sich eine durchschnittliche Tagesdosis von 442 mg. Im 2. Behandlungsjahr wurde mit durchschnittlich 425 mg Diacetylmorphin pro Tag insgesamt niedriger dosiert. Wenn zusätzlich Methadon zur Nacht abgegeben wurde, handelte es sich – bezogen auf alle Heroindosistage – um knapp 8 mg d,l-Methadon Tagesdosis (vgl. Verthein et al. 2008). Ferner konnte in der Hauptstudie beobachtet werden, dass sich die mittlere Diamorphindosis im Behandlungsverlauf über beide Jahre verringert, und sich somit entgegen ursprünglicher Annahmen kein (unerwünschter) Effekt dahingehend einstellt, dass die Patienten nach immer höheren Dosen verlangen.

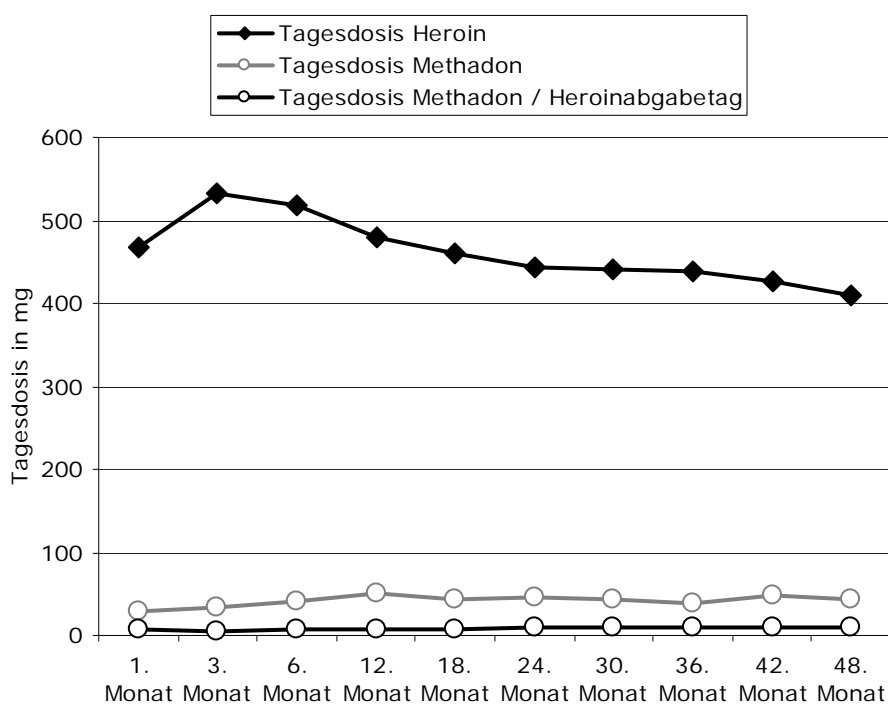
Im Folgenden wird der Dosisverlauf des abgegebenen Diacetylmorphins (sowie des zusätzlich verordneten Methadons) über vier Behandlungsjahre beschrieben. Die durchschnittliche Diamorphin-Tagesdosis der Langzeitpatienten verringert sich kontinuierlich. Lag der Wert im 1. Studienjahr noch bei 506 mg, wurde im 2. Behandlungsjahr mit durchschnittlich 460 mg Diacetylmorphin pro Tag insgesamt niedriger dosiert.⁴⁷ Im 3. Jahr sinkt die Tagesdosis auf 443 mg, im 4. Behandlungsjahr liegt sie bei nur noch 420 mg. Der Dosisverlauf über vier Jahre ist in Abbildung 5.16 zu erkennen. Nachdem im ersten Behandlungsmonat die mittlere Tagesdosis bei 467 mg lag, erreicht sie ihr Maximum mit 531 mg im 3. Monat. Von diesem Zeitpunkt an ist eine kontinuierliche Abnahme zu erkennen, so dass sich im 24. Monat der

⁴⁷ Hier ist zu erkennen, dass sich die 4-Jahres-Patienten (N=156) gegenüber allen Patienten der 1. und 2. Studienphase durch eine im Durchschnitt höhere Diamorphindosis unterscheiden.

Studienbehandlung die Tagesdosis auf durchschnittlich 444 mg und im 48. Monat auf 409 mg Diacetylmorphin einstellt. Damit können die immer wieder geäußerten Befürchtungen, dass die Patienten nach stetig höheren Diamorphindosen verlangen würden, auch in der langfristigen Betrachtung widerlegt werden. Dem gegenüber steigt die Dosis zusätzlich verordneten Methadons leicht an: von 28 mg im ersten Monat auf 46 mg im 24. Monat und stabilisiert sich auf 44 mg im 48. Monat (siehe Abbildung 5.16). Betrachtet auf Ganzjahres-Zeiträume ergibt sich folgendes Bild: Im 1. Studienjahr betrug die mittlere Methadondosis 37 mg, im 2. Studienjahr: 46 mg. Im 3. Jahr der Behandlung reduziert sich die Methadondosis auf durchschnittlich 41 mg pro Tag, steigt aber im 4. Jahr schließlich auf 50 mg an. Bezieht man die Methadondosis auf alle Heroinabgabetermine, errechnet sich eine Tagesdurchschnittsdosis „real“ zusätzlich ausgegebenen Methadons von 6,3 mg im 1. Behandlungsjahr. Auch hier lässt sich ein leichter Anstieg auf 7,7 mg im 2. Jahr sowie 10,0 mg im 3. und im 4. Jahr der Diamorphinbehandlung feststellen.

Abbildung 5.16

Durchschnittliche Tagesdosis der Studienmedikation (in mg) im 1., 3., 6., 12., 18., 24., 32., 36., 42. und 48. Behandlungsmonat bei den 4-Jahres-Diamorphinpatienten (N=156)

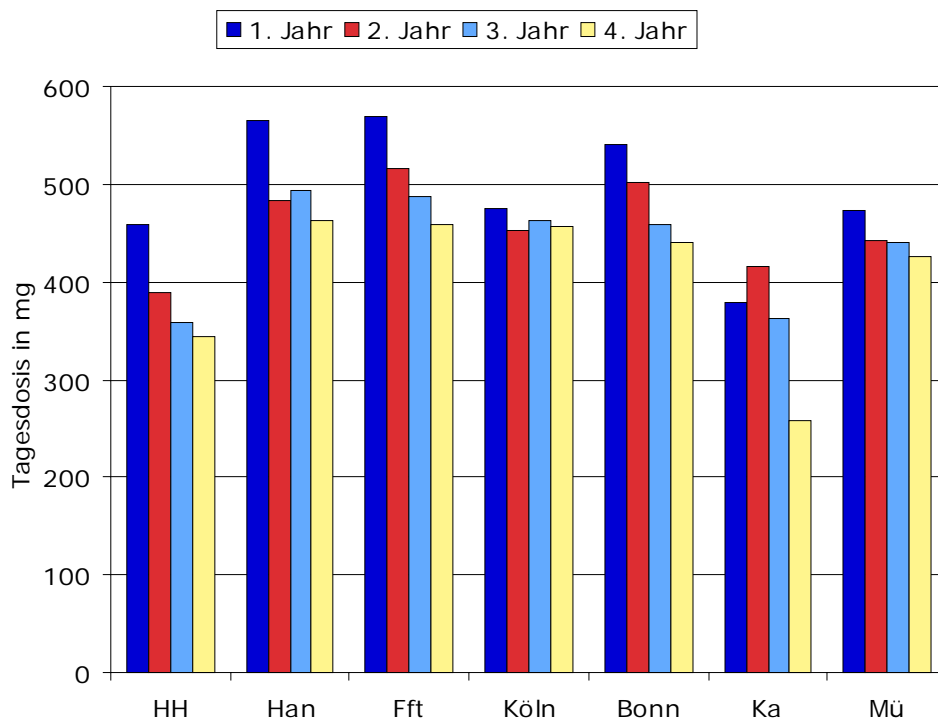


Nach wie vor bestehen Unterschiede in den Dosierungsgewohnheiten zwischen den Studienzentren. Zieht man den Mittelwert der Diamorphintagesdosen aller Langzeitpatienten pro Jahr heran, ist zunächst erkennbar, dass in allen Studienzentren die Dosis über vier Jahre abnimmt. In Karlsruhe wird mit durchschnittlich 378 mg Diamorphin im 1. Jahr und 257 mg im 4. Jahr am niedrigsten dosiert. Auch in Hamburg ist die mittlere Diamorphindosis mit 458 mg im 1. und 344 mg im 4. Jahr vergleichsweise gering. Am höchsten ist die Diamorphintagesdosis im 1. Jahr mit 569 mg und 565 mg in Frankfurt und Hannover (siehe Abbildung 5.17). In diesen beiden Städten wird mit 460 mg (Frankfurt) und 464 mg (Hannover) auch im 4. Jahr noch am

höchsten dosiert. In diesem Bereich liegen auch die Durchschnittsdosen des 4. Jahres in Köln (456 mg), Bonn (439 mg) und München (427 mg). Der stärkste Rückgang bei der Diamorphindosierung innerhalb des 4-Jahres-Zeitraums lässt sich in Karlsruhe beobachten.

Abbildung 5.17

Durchschnittliche Tagesdosis Diacetylmorphin (in mg) pro Jahr über vier Behandlungsjahre nach Studienzentrum (N=156)



Die individuelle Dosishöhe des Diamorphins wurde im Rahmen der Höchstgrenzen – 1.000 mg pro Tag, 400 mg pro Einzeldosis – je nach Zustand und Befinden des Patienten festgelegt, wobei es aufgrund subjektiver Wirkungen auch zu Schwankungen im Behandlungsverlauf kam. Die Vermutung, dass solche Schwankungen im Zusammenhang mit dem aktuell vorhandenen Beikonsum von Straßenheroin oder Kokain stünden, kann nicht bestätigt werden. Zu keinem 6-Monats-Untersuchungszeitpunkt lässt eine relevante (oder gar statistisch signifikante) Korrelation in die eine oder andere Richtung nachweisen.⁴⁸ Insofern gibt es keine einheitliche Tendenz, auf noch bestehenden Drogenkonsum mit höheren oder niedrigeren Diamorphindosen zu reagieren.

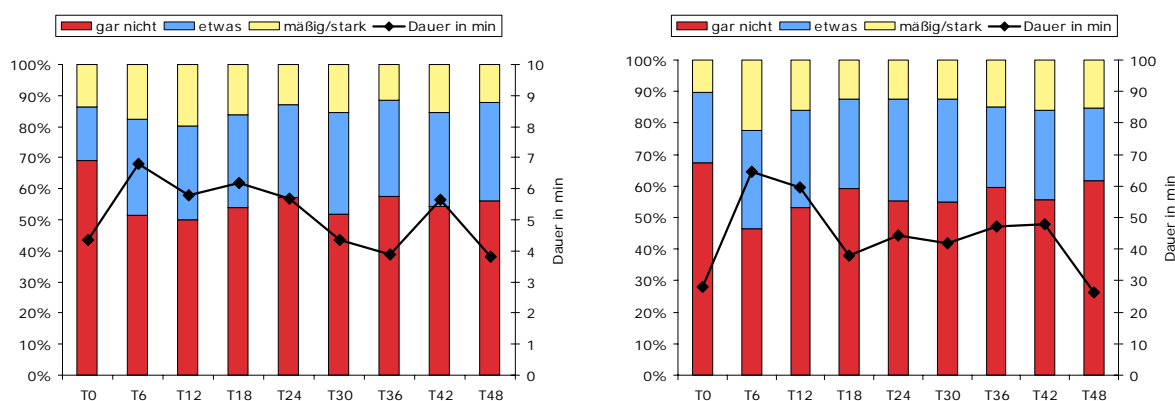
Betrachtet man die unmittelbaren, rauschbedingten (erwünschten) Wirkungen der Diamorphinapplikation, zeigt sich im 4-Jahres-Verlauf insgesamt ein tendenzieller Rückgang in der Intensität und Dauer des so genannten Kicks sowie des Euphoriegefühls (siehe Abbildung

⁴⁸ Es gibt eine Ausnahme zum 12-Monats-Zeitpunkt: Hier besteht ein schwacher signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten Diamorphindosis und einem geringeren Kokainkonsum innerhalb der letzten 30 Tage (Pearson-Korrelationen: $r=-.22$, $p<0,01$). Dieses Ergebnis lässt sich aber zu keinem weiteren Untersuchungszeitpunkt bestätigen.

5.18). Der Anteil an Patienten, die ein mäßiges bis starkes „Kickempfinden“ spüren, steigt nach sechs Monaten zunächst von 13,6% auf 17,5% und nach weiteren sechs Monaten zu T₁₂ auf 19,5% an. Dies dürfte sich mit nachlassenden Vorbehalten gegenüber der Wirkung der Studienmedikation erklären. Im weiteren Verlauf verringert sich dieser Anteil wieder etwas auf Werte zwischen 12% und 16%. Im Mittel dauert das Gefühl des „Kicks“ 4-6 Minuten, wobei auch hier ein Rückgang ab dem 6. Behandlungsmonat zu beobachten ist. Vergleichbar verhält es sich mit dem Euphoriegefühl: Hier schwankt die Dauer zwischen 26 und 64 Minuten, wobei ebenfalls ein abnehmender Trend erkennbar ist. D. h., in der unmittelbaren Diamorphinwirkung nach Applikation tritt im Behandlungsverlauf eine Gewöhnung ein. Dies unterstreicht die Wahrnehmung und den Status des Diamorphins als ärztlich verordnetes Substitutionsmedikament. Bemerkenswert dabei ist, dass etwa die Hälfte der Patienten keinerlei „Kick-“ oder Euphoriegefühl nach Applikation der Studienmedikation empfindet.

Abbildung 5.18

Rauschbedingte Wirkungen: „Kick/Flash“ (links) und Euphorie-Gefühl (rechts) unmittelbar nach Einnahme der Studienmedikation im Verlauf der vierjährigen Diamorphinbehandlung (N=156)

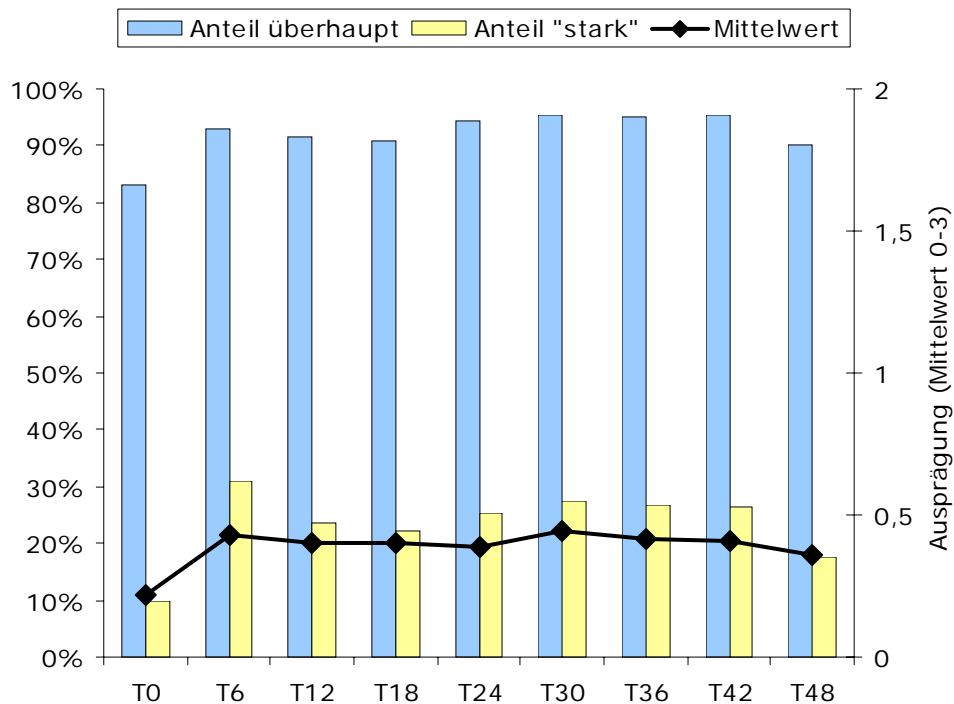


Über die Dokumentation unerwünschter Ereignisse hinaus (vgl. Kapitel 7) wurde im Rahmen des Modellprojekts auch direkt nach unerwünschten Wirkungen der Prüfsubstanz gefragt. Pro Untersuchungszeitpunkt sollten opiatbedingte Symptome bzw. Nebenwirkungen hinsichtlich der Stärke ihres Auftretens beurteilt werden. Dabei handelt es sich um 14 Einzelsymptome wie z. B. Juckreiz, Schweißausbruch oder Obstipation, die auf einer 4-stufigen Skala (0=„gar nicht“, 1=„etwas“, 2=„mäßig“, 3=„stark“) erhoben wurden, sowie um weitere acht schwerwiegende Symptome wie z. B. Apnoe oder Krampfanfall, bei denen das Auftreten innerhalb des zurückliegenden Zeitraums seit der letzten Untersuchung dokumentiert werden sollte. Da sich diese Symptome allein auf die Studienmedikation beziehen, wird der Wert zu Behandlungsbeginn (T₀) als Baseline herangezogen, wobei zu berücksichtigen ist, dass diese Angaben nur auf den Wirkungen der allerersten (wenigen) Diamorphinapplikationen beruhen. Aus Abbildung 5.19 ist ersichtlich, dass durchgängig – mit Ausnahme des Behandlungsbeginns (T₀) – bei mehr als 90% der Langzeitpatienten solche Nebenwirkungen im gesamten Behandlungsverlauf auftreten. Dabei ist die subjektiv empfundene Stärke der Symptome sehr gering. Dies ist einerseits daran ersichtlich, dass im Mittel die Ausprägung der Symptome

unter 0,5 liegt, was einem Wert zwischen „gar nicht“ und „etwas“ entspricht. Ferner ist erkennbar, dass der Anteil an Patienten mit starken Symptomen (zu T₆) höchstens bei 30% liegt. Im vierjährigen Behandlungsverlauf stabilisiert sich insgesamt das Empfinden unerwünschter Wirkungen, was auf einen Gewöhnungseffekt der Diamorphinwirkung (sowie der gesamten Behandlungsmaßnahmen) schließen lässt.

Abbildung 5.19

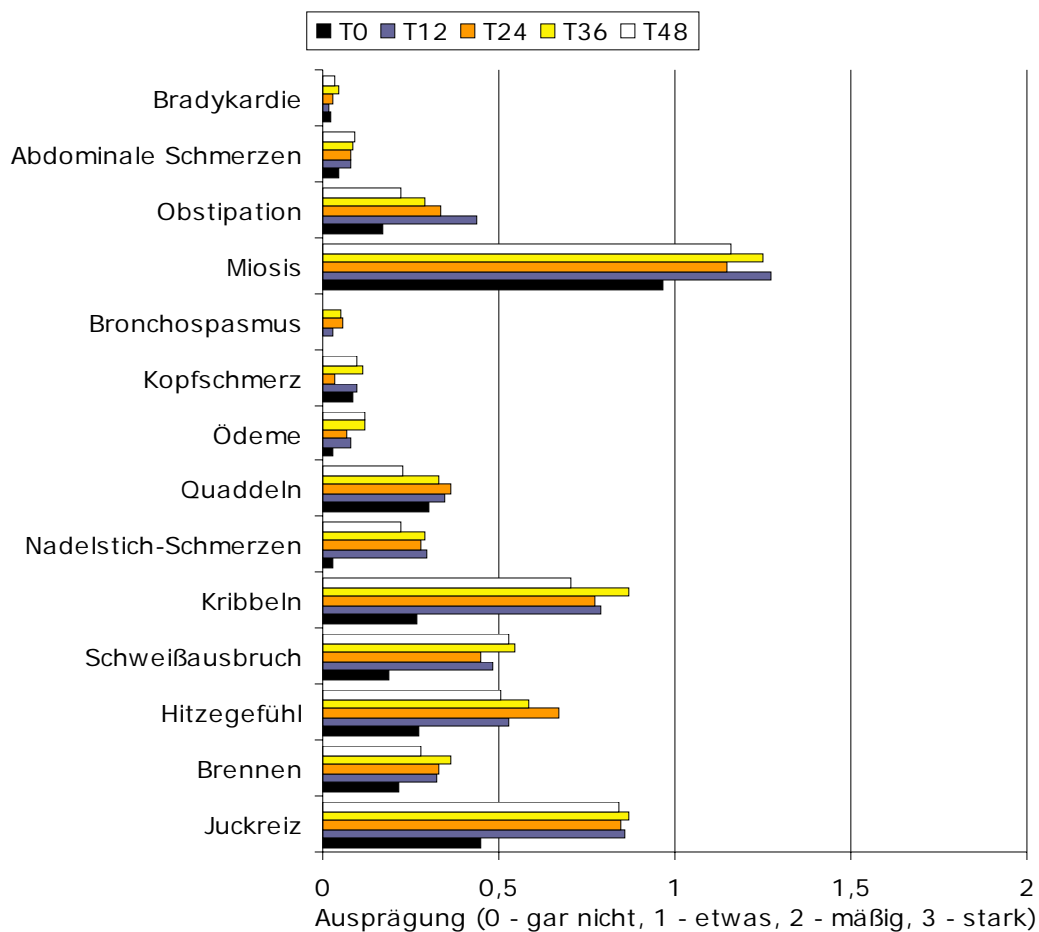
Anteil der betroffenen Patienten und durchschnittliche Ausprägung unerwünschter Wirkungen von Diamorphin über vier Jahre. Gesamtbetrachtung aus 14 möglichen Einzelsymptomen



Werden die einzelnen Nebenwirkungen genauer betrachtet, fällt als einziges Symptom die Miosis auf, die eine im Durchschnitt nennenswerte Ausprägung aufweist (siehe Abbildung 5.20). In der Gesamtheit heben sich auch die durch vermehrte Histaminfreisetzung hervorgerufenen Hautsymptome wie Juckreiz und Kribbeln heraus. Allen Einzelsymptomen gemeinsam ist jedoch die äußerst geringe Stärke und damit mögliche Beeinträchtigung durch solche unerwünschten Wirkungen. Darüber hinaus haben sich die einzelnen Symptome – abgesehen eines Rückgangs von Obstipationen – im 4-Jahres-Verlauf kaum verändert.

Abbildung 5.20

Durchschnittliche Ausprägung unerwünschter Begleitsymptome von Diamorphin über vier Jahre (N=156).



Bei Auftreten solcher Nebenwirkungen wird in erster Linie nach Zusammenhängen mit der Dosis des Substitutionsmittels gesucht. Zu keinem Untersuchungszeitpunkt während vier Jahren lässt sich allerdings ein linearer Zusammenhang zur (mittleren) Tagesdosis nachweisen. Dies gilt sowohl für Diamorphin als auch für zusätzlich verordnetes Methadon. Eine Ausnahme gibt es zu T₃₀: hier korreliert eine höhere Diamorphindosis zu $r=.19$ ($p<0,05$) mit stärker ausgeprägten unerwünschten Wirkungen. Da es sich um den einzigen statistisch signifikanten Befund handelt und die Stärke des Zusammenhangs eher gering ist, wären diesbezügliche Ergebnisgeneralisierungen unangebracht. Betrachtet man die Patientengruppe mit „stark“ ausgeprägten Begleitsymptomen (vgl. Abbildung 5.19), lässt sich bei ihnen zwar im Verlauf der Behandlung eine etwas höhere Diamorphindosis ausmachen. Die Unterschiede in der durchschnittlichen Dosishöhe sind allerdings zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant, so dass sich keine weiteren Schlussfolgerungen im Sinne einer inadäquaten Dosis des Substitutionsmittels ableiten lassen. Auch beim zweiten nahe liegenden Einflussfaktor, dem Beikonsum von Straßenheroin, ist zu keinem Untersuchungszeitpunkt während des vierjährigen Behandlungszeitraums ein Zusammenhang zwischen Konsumintensität (Anzahl an Tagen) und dem Ausmaß von Nebenwirkungssymptomen festzustellen.

Es wurden über die bereits aufgeführten Symptome hinaus zu jedem Untersuchungszeitpunkt acht weitere erhoben, die als schwerwiegend oder gar lebensbedrohlich einzuschätzen sind. Wie aus Tabelle 5.8 zu ersehen ist, treten diese äußerst selten bzw. bei einem nur geringen Anteil an Patienten innerhalb von vier Jahren überhaupt auf. Hervorzuheben sind Krampfanfälle, zu denen es bei einzelnen Patienten hin und wieder kommen kann (in diesem Fall bei insgesamt zehn Patienten). Um solche ggf. auftretenden schwerwiegenden Symptome adäquat behandeln zu können, müssen sich die Patienten nach der Diamorphinapplikation grundsätzlich für 30 Minuten in der Ambulanz aufhalten. Auf diese Weise konnte vermieden werden, dass solche Komplikationen eventuelle Folgeschäden nach sich ziehen (vgl. auch Kapitel 7 zu den unerwünschten Ereignissen).

Tabelle 5.8

Schwerwiegende unerwünschte Begleitsymptome bei den Diamorphinpatienten innerhalb des zurückliegenden Jahres zu den Untersuchungszeitpunkten über vier Jahre (N=156)^{a)}

Symptom	T12	T24	T36	T48	Gesamt (Anzahl)
Bradypnoe	1,3%	1,3%	0,6%	-	2,6% (4)
Apnoe	1,3%	0,7%	1,3%	-	3,2% (5)
Zyanose	1,4%	-	0,6%	-	1,9% (3)
Muskelspasmen	0,7%	-	0,6%	-	1,3% (2)
Krampfanfall	2,0%	2,0%	2,6%	0,7%	6,4% (10)
Lungenödem	-	-	0,6%	-	0,6% (1)
Bewusstseinsverlust	1,3%	-	0,6%	-	1,9% (3)
Hypotonie	-	0,7%	0,6%	-	1,3% (2)

^{a)} Zu T₀ ist keines dieser Symptome aufgetreten.

6. Einflussfaktoren für den Behandlungsverlauf

Im Folgenden Kapitel steht die Frage des Einflusses auf den Behandlungserfolg im Mittelpunkt. Zum einen wird als Zielkriterium die Compliance untersucht, indem zwischen regulären Beendern, Abbrechern und Patienten in Behandlung⁴⁹ unterschieden wird. Zum anderen soll untersucht werden, ob es Faktoren gibt, die mit einer unter der Diamorphintherapie erreichten sozialen Integration im Zusammenhang stehen.

6.1 Prädiktoren für die Behandlungs-Compliance

Zunächst geht es um die Frage, inwieweit sich Patienten, die die Diamorphinbehandlung regulär beendeten (positives Behandlungsende: 24,3%) – sei es mit Ausschleichen des Substitutionsmittels oder der Aufnahme einer anderen Suchtbehandlung – von denen unterscheiden, die die Behandlung vorzeitig abbrachen (negatives Behandlungsende: 33,9%) oder zu Studienende noch in Behandlung sind (Langzeitpatienten: 41,8%). Dazu werden alle Diamorphinpatienten, inklusive der Methadon-Heroin-Wechsler, die mit der Studienbehandlung begannen (Gesamtstichprobe: N=593) hinsichtlich ihrer Ausgangssituation vor Behandlungsbeginn miteinander verglichen.⁵⁰ Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus der Behandlung ausschieden, wird sich im Rahmen dieser Analyse allein auf den Ausgangszustand zu T₁ beschränkt. Verlaufsinformationen zu den späteren Untersuchungszeitpunkten würden nicht mehr für alle Patienten vorliegen. Auch die Analyse von Daten der T₁₂-Untersuchung (bei der mehr als 94% der Studienpatienten wieder erreicht wurden, vgl. Verthein et al. 2008) würde in Bezug auf die Gruppe der Wechsler ein verzerrtes Bild liefern, da bei ihnen zu diesem Zeitpunkt die heroingestützte Therapie erst bevor stand.

Inwieweit die Ausgangssituation der Diamorphinpatienten einen Einfluss auf Behandlungsteilnahme und -verlauf haben könnte, wird anhand ausgewählter Baseline-Charakteristika dargestellt. In der nachfolgenden Tabelle 6.1 werden die soziale Situation, der körperliche und psychische Gesundheitszustand, das Konsumverhalten sowie die Behandlungsvorerfahrungen zwischen (positiven) Beendern, Abbrechern und Behandlungsteilnehmern (zu Studienende) verglichen.

Schaut man auf die grau unterlegten, sich als signifikant unterschiedlich herausgestellten Merkmale, sind es nur wenige Bereiche, aus denen sich Hinweise auf mögliche Prädiktoren der Compliance bzw. Art des Behandlungsabschlusses ergeben. Die Langzeitpatienten, also jene, die sich zum Studienende noch in der Diamorphinbehandlung befinden, sind mit 37,2

⁴⁹ Es handelt sich bei dieser Gruppe um jene 248 Patienten, die in Kapitel 4 als (Studien-)Beender benannt wurden, da sie das Modellprojekt bis zum Ende vollständig durchlaufen haben. In diesem Abschnitt wird für den Gruppenvergleich eine andere Bezeichnung gewählt.

⁵⁰ Der Einbezug der Wechsler geschieht unter Berücksichtigung ihres Ausgangszustands zu T₁, d. h. vor Beginn der Studienbehandlung mit Methadon als Kontrollgruppe. Die unter der Methadonbehandlung erreichten Fortschritte im ersten Studienjahr, insbesondere im Drogenkonsum und im Gesundheitszustand, würden für diese Art der Analyse von (möglichen) Einflussfaktoren einen methodischen Bias produzieren. Ferner ergab sich, dass die Wechslergruppe nach Aufnahme der Diamorphintherapie bezüglich des Zeitpunkts ein ähnliches Ausscheidungsverhalten zeigte wie die von Beginn an mit Diamorphin Behandelten (siehe Abschnitt 3.2).

Jahren im Durchschnitt zwei Jahre älter als die Abbrecher (ANOVA: $F=5,8$, $df=2$, $p<0,01$).⁵¹ Im Bereich der sozialen Situation fällt zunächst die deutlich instabilere Wohnsituation der (späteren) Abbrecher auf. Nur 60% leben in stabilen Wohnverhältnissen gegenüber mehr als 73% in den anderen beiden Gruppen ($\chi^2=13,2$, $df=2$, $p<0,01$). Es sind auch die Abbrecher, deren soziale Lage sich insgesamt etwas schlechter darstellt: In der Tendenz – wenngleich nicht statistisch signifikant – haben sie zu einem geringeren Anteil einen festen Partner und seltener eine abgeschlossene Berufsausbildung. Ebenfalls tendenziell schlechter stellt sich die aktuelle Arbeitssituation vor Behandlungsbeginn dar. Auch der Anteil an Patienten, die sich jemals in Haft befanden, ist in der Gruppe der Abbrecher tendenziell höher. Insofern lässt sich insgesamt – unter statistischen Vorbehalten – in einer sozial ungünstigeren Ausgangslage ein negativer Einflussfaktor auf die Compliance der Diamorphinbehandlung vermuten.

Auch im gesundheitlichen Bereich sind es eher die Abbrecher, denen es zu Studienbeginn tendenziell schlechter geht. Als einzig signifikant unterschiedliches Merkmal lässt sich hier ein etwas schlechterer Allgemeinzustand im Vergleich zur Gruppe der Langzeitpatienten ausmachen, der Karnofsky-Index liegt um knapp vier Punkte niedriger (ANOVA: $F=5,1$, $df=2$, $p<0,01$).⁵² Da sich jedoch in allen anderen Gesundheitsmerkmalen sowie im psychischen Zustand keine einheitliche Tendenz oder auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben, sollte dieser Befund nicht überinterpretiert werden. Ferner war für alle Studienteilnehmer ein schlechter Gesundheitszustand als Einschlusskriterium definiert, so dass sich hier stärkere Abweichungen (nach oben oder unten) nicht erwarten ließen.

Alle Patienten gehören zu den so genannten Schwerstabhängigen und wiesen vor Behandlungsbeginn ein entsprechend „schweres“ Konsummuster mit täglichem Heroinkonsum und teilweise parallelem Kokaingebrauch auf. Dennoch fällt auf, dass sich in der Intensität des Drogengebrauchs bezüglich der Anzahl an Konsumtagen Unterschiede dahin gehend ergeben, dass die Patienten, die die Diamorphinbehandlung regulär beenden, an signifikant weniger Tagen Straßenheroin konsumierten als die Abbrecher oder Langzeitpatienten (ANOVA: $F=6,1$, $df=2$, $p<0,01$).⁵³ Dies spiegelt sich tendenziell auch in der Intensität des intravenösen Konsums und der Anzahl an Tagen mit Kokainkonsum wider, erreicht aber nicht die statistische Signifikanzgrenze (siehe Tabelle 6.1). Geht es um die Frage, ob vor Studienbeginn überhaupt Kokain genommen wurde, sind es hingegen die Langzeitpatienten, die sich zum Studienende noch in der Diamorphinbehandlung befinden, die zu einem geringeren Anteil Kokain gebrauchten ($\chi^2=21,1$, $df=2$, $p<0,001$). Hier sind es die Abbrecher, die die höchste Rate an Kokainkonsum vor Behandlungsbeginn aufweisen. Dieser Befund wurde bereits in der Per-Protocol-Analyse im Vergleich von Abbrechern und Beendern der 1. Studienphase festgestellt. Auch hier waren es die Behandlungsabbrecher, deren Kokainkonsum zu Behandlungsbeginn stärker war (vgl. Verthein et al. 2008). Ein vergleichsweise schwierig zu interpretierendes Ergebnis ist die signifikant höhere Rate an bisher erlebten Drogen-Überdosierungen bei Patienten, die die Diamorphinbehandlung positiv beendeten ($\chi^2=6,9$, $df=2$, $p<0,05$). Da sich diese Daten auf die gesamte Drogenkarriere beziehen, sind ganz unterschiedliche Einflüsse denkbar, die sich auf das Ereignis einer Überdosis haben auswirken

⁵¹ A posteriori Scheffé-Test: Abbrecher vs. Langzeitpatienten: $p<0,01$.

⁵² A posteriori Scheffé-Test: Abbrecher vs. Langzeitpatienten: $p<0,01$.

⁵³ A posteriori Scheffé-Test: Reguläre Beender vs. Abbrecher: $p<0,05$; Reguläre Beender vs. Langzeitpatienten: $p<0,01$.

können. In der Gesamttendenz scheint sich ein besonders stark ausgeprägter Kokainkonsum vor Behandlungsbeginn als negativer Prädiktor für den Verbleib in der Diamorphinbehandlung herauszubilden.

Die Erwartung, dass es sich insbesondere bei den regulären (positiven) Beendern um Patienten mit mehr therapeutischer Vorerfahrung handelt, bestätigt sich nicht. Sowohl Entgiftungsbehandlungen als auch Substitutions- oder drogenfreie Therapien wurden von den Abbrechern und Langzeitpatienten zu vergleichbaren Anteilen in Anspruch genommen (siehe Tabelle 6.1).

Insgesamt lassen sich somit, abgesehen von der etwas instabileren sozialen Ausgangssituation und dem vor Studienbeginn erhöhten Kokainkonsum, keine spezifischen Faktoren erkennen, die sich negativ auf die Compliance der Studienbehandlung auswirken. Bei der Bewertung dieser möglichen Prädiktoren muss generell berücksichtigt werden, dass sie sich allein auf die unter den Studienbedingungen des bundesdeutschen Modellprojekts durchgeführten Interventionen beziehen und nicht auf die Teilnahme an einer Diamorphinbehandlung generell.

Tabelle 6.1

Patientencharakteristika der Diamorphinpatienten mit regulärem Behandlungsende, Behandlungsabbruch und andauernder Behandlung vor Studienbeginn (T₋₁). Die Standardabweichung ist in Klammern angegeben. Die grau unterlegten Werte verweisen auf signifikante Unterschiede (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001)

Merkmal	reguläres Ende	Abbruch	in Behandlung
Geschlecht, Anteil männlich	84,0%	78,6%	79,4%
Alter, Jahre	35,9 (6,3)	35,2 (6,9)	37,2 (6,6) **
Soziale Situation			
Stabile Wohnsituation	75,7%	60,0% **	73,7%
Feste Partnerschaft	36,8%	29,5%	37,1%
Kinder	34,0%	37,0%	41,3%
Abgeschlossene Berufsausbildung	48,6%	44,2%	47,4%
Arbeit letzte 30 Tage	18,8%	11,0%	14,1%
Jemals verurteilt	94,3%	97,5%	97,1%
Jemals in U- oder Strafhaft	69,8%	78,4%	73,9%
Illegale Geschäfte letzte 30 Tage	70,9%	75,4%	72,8%
Körperlicher Gesundheitszustand			
OTI Gesundheitsskala (0-50)	19,0 (4,8)	19,2 (5,5)	18,2 (5,0)
Karnofsky-Index (0-100)	71,0 (12,4)	69,7 (13,2)	73,5 (12,4) **
Ernährungszustand BMI	22,7 (3,3)	22,7 (3,4)	22,8 (3,8)
HIV positiv	9,8%	10,1%	6,1%
HCV positiv	79,6%	80,9%	80,8%
Abszesse der Haut	3,5%	6,0%	7,8%
EKG pathologischer Befund	22,5%	19,3%	20,3%
Echokardiographie pathologischer Befund	15,6%	19,3%	17,2%
Psychischer Gesundheitszustand			
GSI-Wert, SCL-90-R (T-Wert)	69,8 (10,8)	69,5 (10,4)	68,4 (11,1)
GAFS (0-100)	53,7 (12,4)	53,1 (11,5)	53,8 (10,9)
Suizidversuch bisher	38,1%	43,4%	42,5%
Globaler klinischer Eindruck (CGI, 0-7)	4,6 (0,9)	4,6 (1,1)	4,6 (0,9)
Drogenkonsum			
Beginn regelmäßigen Heroinkonsums, Alter	19,6 (4,6)	19,4 (5,3)	20,6 (5,7)
Beginn regelmäßigen Kokainkonsums, Alter	22,4 (7,5)	22,0 (7,7)	23,0 (7,3)
Heroinkonsum letzte 30 Tage ^{a)}	95,8%	96,0%	95,6%
Patienten mit Konsum: Anzahl Tage	19,7 (10,6)	22,7 (10,2) *	23,2 (9,4) **
Kokainkonsum letzte 30 Tage ^{a)}	77,8%	82,1%	63,7% ***
Patienten mit Konsum: Anzahl Tage	12,5 (10,1)	15,8 (11,2)	14,0 (11,7)
Benzodiazepingebrauch letzte 30 Tage	55,6%	61,0%	54,8%
Alkoholkonsum (schädlich) letzte 30 Tage	11,8%	13,4%	19,4%
Mehrfachkonsum letzte 30 Tage	87,7%	86,7%	87,0%
Intravenöser Konsum letzte 30 Tage	97,2%	97,5%	95,5%
Patienten mit Konsum: Anzahl Tage	22,8 (9,7)	23,0 (9,9)	24,2 (9,3)
Drogen-Überdosis bisher	80,3%	73,9%	68,0% *
Gemeinsame Nutzung von Spritzen	11,3%	13,0	8,6%
Gemeinsame Nutzung von Spritzenutensilien	23,4%	22,5%	17,3%
Suchtbehandlungen			
Ambulante Entgiftung bisher	31,6%	29,5%	34,5%
Stationäre Entgiftung bisher	89,5%	83,9%	86,5%
Substitutionsbehandlung bisher	93,1%	86,6%	88,6%
Ambulante drogenfreie Therapie bisher	10,4%	8,4%	11,1%
Stationäre drogenfreie Therapie bisher	57,9%	61,0%	57,6%
Therapeutische WG bisher	31,3%	20,2%	24,6%
Keine dieser Behandlungen bisher	1,4%	3,0%	1,2%
N	144	201	248

^{a)} Heroinkonsum einschließlich Speedballs (Heroin & Kokain). Kokain einschließlich Crack und Speedballs.

6.2 Einflussfaktoren für eine soziale Integration unter der Diamorphinbehandlung

Mit der Compliance bzw. dem Behandlungsverbleib oder der Weitervermittlung in Anschlusstherapien ist allein noch nichts über die Wirkungen unter der Diamorphinbehandlung ausgesagt, wenngleich die Haltekraft bzw. Art der Beendigung bei Erhaltungstherapien auch als Erfolgsindikator eine große Bedeutung hat. Da im Langzeitverlauf mehr und mehr die Stabilisierung und Normalisierung der Lebenssituation im Vordergrund steht, soll an dieser Stelle der Frage nachgegangen werden, zu welchem Anteil die Diamorphinpatienten eine soziale und berufliche (Re-)Integration erreichen konnten. Ferner geht es um die Identifikation von Faktoren, die diese rehabilitativen Schritte beeinflussen könnten bzw. mit dem Erreichten im Zusammenhang stehen.

Die soziale Integration im Langzeitverlauf der Diamorphinbehandlung wird wiederum nur unter den Patienten analysiert, die über mindestens vier Jahre (bis Untersuchungszeitpunkt T₄₈) in der Studienbehandlung mit Diamorphin verblieben (N=156). Im vorherigen Abschnitt ist bereits dargestellt, dass sich die soziale Situation der 4-Jahres-Patienten im Verlauf positiv entwickelt. Für die Definition des Erreichens eines Zustands guter bzw. stabiler sozialer Integration werden wiederum die Merkmale Wohnsituation, Arbeit und Kriminalität einbezogen (vgl. Abschnitt 4.3). Als sozial integriert gelten demnach Patienten, die zum 4-Jahres-Zeitpunkt in einer stabilen Wohnsituation leben, aktuell arbeiten, nicht in illegale Aktivitäten verwickelt sind und kein Einkommen aus illegalen Quellen (z. B. Dealen) oder Prostitution beziehen. Diese Merkmale treffen bei 50 Personen zusammen (33,1%), also genau einem Drittel der Langzeitpatienten.⁵⁴

Um Hinweise über mögliche Einflüsse auf das Erreichen sozialer Integrationsziele unter der Diamorphinbehandlung zu erhalten, werden zunächst wieder die Ausgangscharakteristika zu Behandlungsbeginn (T₁) zwischen den sozial gut integrierten und den übrigen Patienten verglichen. Lassen sich für die Compliance der Diamorphinbehandlung noch einige wenige Kriterien als potentielle Einflussgrößen herausarbeiten (siehe vorherigen Abschnitt 6.1), so scheint es zu Behandlungsbeginn für die langfristige Entwicklung der sozialen Integration keine identifizierbaren Faktoren zu geben, die sich förderlich (oder hinderlich) auf die Entwicklung der sozialen Integration der Diamorphinpatienten auswirken. In Tabelle 6.2 ist ersichtlich, dass sich sämtliche Ausgangscharakteristika – die soziale Situation, der Gesundheitszustand, das Konsummuster, die Behandlungsvorerfahrungen – zwischen den sozial gut integrierten und den übrigen Patienten nicht relevant und darüber hinaus nicht statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Letzteres ist nicht rein als methodischer Effekt einer zu geringen statistischen Power (aufgrund der kleineren Untersuchungsgruppe) zu bewerten, sondern bei praktisch allen Merkmalen liegen die Werte so nah beieinander, dass sich auch keine inhaltlich relevanten Schlüsse in die eine oder andere Richtung ziehen lassen. Als einzige Ausnahme wäre tendenziell die geringere gesundheitliche Belastung durch HIV- und HCV-Infektionen der sozial integrierten sowie deren geringere Betroffenheit von Herzfunktionsstörungen zu nennen. Hier ergibt sich ein Hinweis darauf, dass Infektionen und internistische Störungen ein Integrationshindernis darstellen. Gerade bei den Langzeit-Opiatabhängi-

⁵⁴ Aufgrund von missing data in den genannten Integrations-Variablen bei fünf Patienten, beträgt die Größe der Untersuchungsgruppe für die folgenden Analysen nur N=151.

gen wirkt sich der deutlich angegriffene Gesundheitszustand auf die Arbeitsfähigkeit aus, die wiederum entscheidend mit der aktuellen Arbeitssituation (und damit der sozialen Integration) im Zusammenhang steht (siehe Abschnitt 5.2 sowie Verthein & Farnbacher 2008). In der Gesamtheit der Ergebnisse lassen sich jedoch keine eindeutigen Prädiktoren für einen zukünftig erfolgreichen Verlauf der Diamorphinbehandlung erkennen. Dies muss sicherlich vor dem Hintergrund der speziellen Patientenauswahl von schwerst intravenös Heroinabhängigen betrachtet werden, in deren Ausgangszustand und -bedingungen wenig Varianz vorherrschte, sondern sich mehr oder weniger homogen die marginalisierte Lebenssituation der Betroffenen widerspiegelte. Unterschiede oder Auffälligkeiten in einzelnen Merkmalen sind so allein aus methodischen Gründen kaum zu erwarten.

Tabelle 6.2

Patientencharakteristika der sozial gut integrierten Diamorphinpatienten im Vergleich zu den übrigen Patienten vor Studienbeginn (T₋₁). Die Standardabweichung ist in Klammern angegeben

Merkmal	sozial gut integriert	übrige Patienten
Geschlecht, Anteil männlich	76,0%	80,2%
Alter, Jahre	36,7 (6,7)	37,3 (6,3)
Soziale Situation		
Stabile Wohnsituation	74,0%	80,0%
Feste Partnerschaft	34,0%	32,7%
Kinder	40,0%	41,0%
Abgeschlossene Berufsausbildung	40,0%	44,6%
Arbeit letzte 30 Tage	18,0%	10,9%
Jemals verurteilt	100,0%	97,9%
Jemals in U- oder Strafhaft	70,0%	69,4%
Illegale Geschäfte letzte 30 Tage	74,5%	64,1%
Körperlicher Gesundheitszustand		
OTI Gesundheitskala (0-50)	17,6 (4,4)	17,2 (5,2)
Karnofsky-Index (0-100)	73,8 (12,2)	72,4 (13,2)
Ernährungszustand BMI	23,0 (4,2)	22,7 (3,5)
HIV positiv	2,1%	8,9%
HCV positiv	77,1%	79,2%
Abszesse der Haut	2,1%	7,9%
EKG pathologischer Befund	16,3%	26,5%
Echokardiographie pathologischer Befund	16,3%	25,0%
Psychischer Gesundheitszustand		
GSI-Wert, SCL-90-R (T-Wert)	68,3 (10,3)	68,6 (11,9)
GAFS (0-100)	54,1 (12,4)	52,0 (10,2)
Suizidversuch bisher	45,8%	42,3%
Globaler klinischer Eindruck (CGI, 0-7)	4,7 (0,8)	4,5 (1,0)
Drogenkonsum		
Beginn regelmäßigen Heroinkonsums, Alter	22,0 (6,2)	20,8 (5,6)
Beginn regelmäßigen Kokainkonsums, Alter	24,7 (7,6)	24,2 (7,3)
Heroinkonsum letzte 30 Tage ^{a)}	100,0%	95,0%
Patienten mit Konsum: Anzahl Tage	23,1 (9,9)	23,4 (9,5)
Kokainkonsum letzte 30 Tage ^{a)}	54,0%	66,3%
Patienten mit Konsum: Anzahl Tage	12,8 (10,7)	13,6 (11,9)
Benzodiazepingebrauch letzte 30 Tage	52,0%	60,4%
Alkoholkonsum (schädlich) letzte 30 Tage	18,0%	15,8%
Mehrfachkonsum letzte 30 Tage	90,0%	87,0%
Intravenöser Konsum letzte 30 Tage	98,0%	96,0%
Patienten mit Konsum: Anzahl Tage	25,4 (8,4)	23,0 (10,0)
Drogen-Überdosis bisher	60,0%	69,7%
Gemeinsame Nutzung von Spritzen	12,0%	7,1%
Gemeinsame Nutzung von Spritzenutensilien	22,0%	12,1%
Suchtbehandlungen		
Ambulante Entgiftung bisher	34,0%	38,3%
Stationäre Entgiftung bisher	83,7%	87,8%
Substitutionsbehandlung bisher	81,3%	92,0%
Ambulante drogenfreie Therapie bisher	6,8%	12,6%
Stationäre drogenfreie Therapie bisher	56,5%	57,9%
Therapeutische WG bisher	30,4%	20,5%
Keine dieser Behandlungen bisher	-	1,0%
N	50	101

^{a)} Heroinkonsum einschließlich Speedballs (Heroin & Kokain). Kokain einschließlich Crack und Speedballs.

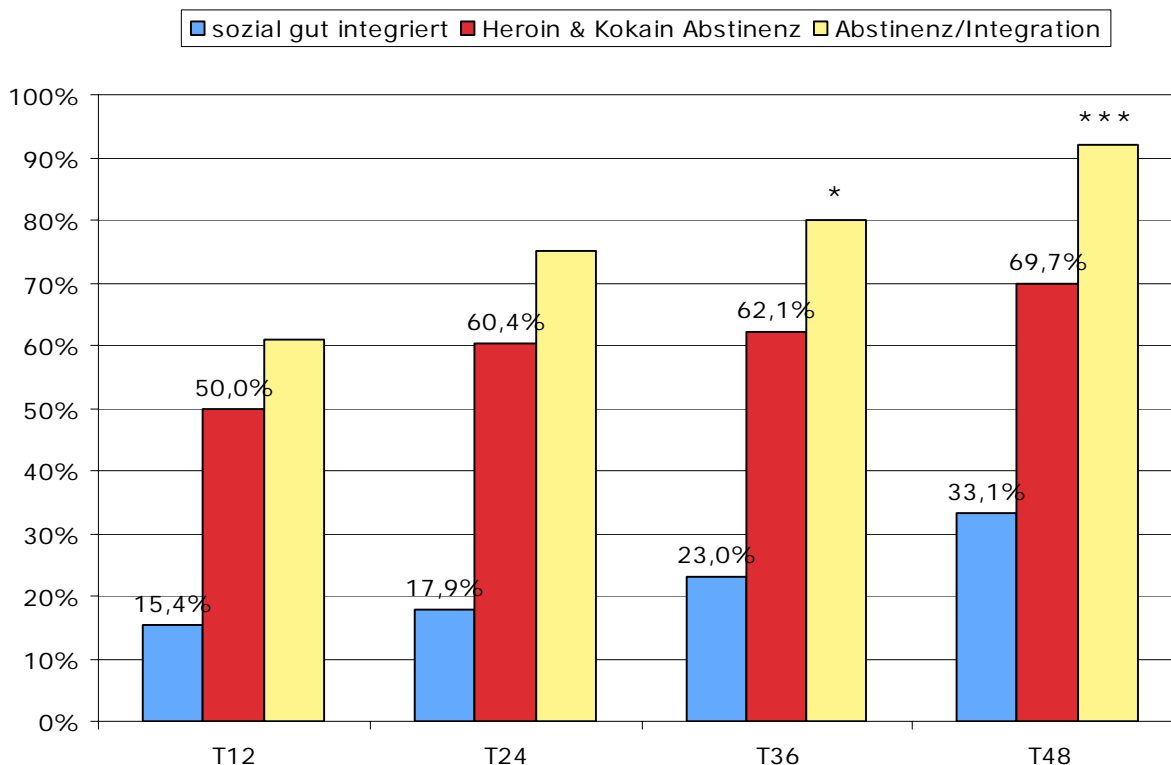
Im Rahmen dieser Prädiktorenanalyse soll es aber nicht allein um die Identifikation von zurückliegenden, bereits vor Behandlungsbeginn bestehenden Einflussfaktoren gehen, sondern auch um die Frage, mit welchen laufenden Veränderungsprozessen unter der Diamorphintherapie die soziale (Re-)Integration einher geht. Dazu ist zunächst festzustellen, dass sich die soziale Integration (nach der hier vorgenommenen Definition) im Behandlungsverlauf erst allmählich entwickelt. Sind es nach 12 Monaten nur 15,4%, die als stabil sozial integriert bezeichnet werden können, erhöht sich dieser Anteil nur schwach auf 17,9% nach 24 Monaten. Nach drei Jahren ist es mit 23,0% knapp ein Viertel, und erst im vierten Jahr steigt der Anteil an sozial integrierten Diamorphinpatienten (33,1%) deutlicher an (siehe Abbildung 6.1). Hier zeigt sich eindrücklich die immer wieder geäußerte „Weisheit“, dass die Entwicklung der sozialen (Re-)Integration unter der Substitutionstherapie Zeit benötigt. Gerade unter den schwerstabhängigen Patienten der heroingestützten Behandlung ist viel Geduld (und Behandlungszeit) nötig, solche rehabilitativen Schritte umzusetzen.

Schaut man auf mögliche Faktoren, die mit dem Integrationsprozess zusammenhängen, ist an erster Stelle die Konsumsituation zu nennen. Dazu ist in Abbildung 6.1 auch der Anteil an Patienten abgebildet, die zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten abstinent von Straßenheroin und Kokain sind. Auch dieser Anteil steigt im Behandlungsverlauf von 50,0% nach einem auf 69,7% nach vier Jahren. Allein aus diesen parallel verlaufenden Zahlen deutet sich ein Zusammenhang zur sozialen Integration bereits an. Eindeutig wird diese Beziehung durch den prozentualen Anteil von Abstinentern an den sozial gut integrierten: dieser Prozentsatz erhöht sich von 60,9% nach einem Jahr auf 92,0% nach 48 Monaten (siehe Abbildung 6.1).⁵⁵ Hier zeigt sich deutlich, dass soziale Integration und das Aufgeben des Konsums harter Drogen langfristig einher gehen. Die Rahmenbedingungen für diesen positiven Entwicklungsprozess werden durch das Konzept der Diamorphinbehandlung mit integrierter psychosozialer Betreuung geschaffen. Im Einklang mit therapeutischer Ausdauer und der Gewissheit, dass auch kleine Schritte den „richtigen“ Weg aus dem über viele Jahre habitualisierten Suchtverhalten zeigen, ist es gelungen, nachhaltige Integrationsprozesse in Gang zu setzen, die in der Folge für viele Patienten auch den Verzicht auf das Substitutionsmittel ermöglichen können.

⁵⁵ Zu T₃₆ (OR=3,19, p<0,05) und T₄₈ (OR=8,33, p<0,001) ist der Zusammenhang zwischen Heroin/Kokain-Abstinenz und sozialer Integration statistisch signifikant.

Abbildung 6.1

Anteil an Patienten mit stabiler sozialer Integration, Abstinenz von Straßenheroin und Kokain (innerhalb der letzten 30 Tage) und prozentualer Anteil Abstinenter an sozial Integrierten pro Untersuchungszeitpunkt über vier Jahre (N=151)



Für eine genauere Analyse von Einflussfaktoren werden die Patienten mit stabiler sozialer Integration zum 4-Jahres-Zeitpunkt hinsichtlich potentieller Einflussvariablen (bzw. Mediatoren) im Zeitverlauf miteinander verglichen. Statistisch können auf diese Weise dreierlei Hypothesen geprüft werden. Erstens, wie verhält sich die Einflussvariable über die Zeit, bzw. gibt es eine signifikante Verbesserung (Zeiteffekt)?⁵⁶ Zweitens, gibt es in der Variable insgesamt einen Unterschied zwischen den sozial gut Integrierten und den übrigen Patienten (Gruppeneffekt)? Und drittens, ist der Verlauf der Variable zwischen den beiden Gruppen unterschiedlich, z. B. in der Form, dass sich für die sozial Integrierten eine positive Entwicklung abzeichnet, für die anderen Patienten hingegen eine negative oder unveränderte Tendenz? Letzteres wird mittels der Wechselwirkung (oder Interaktion) zwischen dem Zeiteffekt und dem Gruppeneffekt auf Signifikanz geprüft.

Zunächst wird anhand der ASI-Composite-Scores zum Drogen- und Alkoholkonsum der Konsumverlauf der letzten vier Jahre abgebildet.⁵⁷ Dabei ergibt sich beim Alkoholgebrauch über die vier im Einjahresabstand liegenden Untersuchungszeitpunkte keine wesentliche Ver-

⁵⁶ Dieser Frage wurde bereits ausführlich im Kapitel 5 nachgegangen, wobei dort allerdings der Zustand bei der Baseline-Untersuchung (T₁) einbezogen wurde.

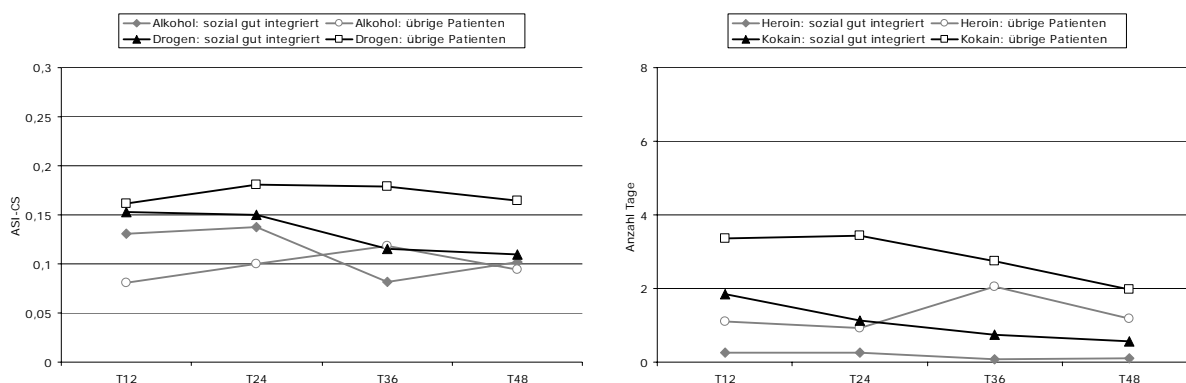
⁵⁷ Sofern es sich bei den im Zeitverlauf dargestellten Merkmalen um zum Untersuchungszeitpunkt aktuelle Angaben (z. B. 30-Tages-Prävalenz) handelt, wird genau genommen nur ein etwa dreijähriger Zeitraum zwischen T₁₂ und T₄₈ dargestellt.

änderung (siehe Abbildung 6.2, linke Seite), der Composite-Score bleibt auf niedrigem Niveau stabil (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,010, df=3, p=0,717). Ebenso ergeben sich keine Unterschiede zwischen den sozial gut integrierten und den übrigen Patienten (F=0,2, df=1, p=0,670) und keine signifikante Interaktion zwischen dem Zeiteffekt und der Gruppenzugehörigkeit (Pillai-Spur=0,033, df=3, p=0,216). Ähnlich verhält es sich beim Composite-Score zum Drogenkonsum, auch hier lässt sich im Zeitverlauf zwischen den Zeitpunkten T₁₂ und T₄₈ keine signifikante Veränderung feststellen (Pillai-Spur=0,038, df=3, p=0,256). Wenngleich sich hier augenscheinlich eine unterschiedliche Entwicklung im Konsumverlauf zwischen den sozial gut integrierten und der anderen Gruppe ergibt (siehe Abbildung 6.2, linke Seite), liegt kein statistisch signifikanter Interaktionseffekt (Pillai-Spur=0,045, df=3, p=0,188) und auch insgesamt kein Gruppenunterschied (F=1,7, df=1, p=0,191) vor. Auf Basis der ASI-Composite-Scores lassen sich somit keine Zusammenhänge zwischen dem Konsumverlauf und der sozialen Integration zum 4-Jahres-Zeitpunkt feststellen.

Ein anderes Resultat ergibt sich, wenn man den Konsum von Straßenheroin und Kokain im Einzelnen betrachtet (siehe Abbildung 6.2, rechte Seite). Beim Heroin ergibt sich, aufgrund des stabilen Verlaufs auf sehr niedrigem Niveau (der Konsum wurde praktisch vollständig aufgegeben), wiederum kein signifikanter Effekt über die Zeit (Pillai-Spur=0,008, df=3, p=0,753) und auch keine Wechselwirkung zwischen Zeiteffekt und Gruppenzugehörigkeit (Pillai-Spur=0,011, df=3, p=0,649). Da sich beide Gruppen zu allen Zeitpunkten im Straßenheroinkonsum unterscheiden, liegt ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Gruppen vor (F=7,2, df=1, p<0,01) – die sozial integrierten konsumieren im Zeitverlauf weniger Straßenheroin. Auch beim Kokainkonsum lassen sich diese Unterschiede nachweisen (siehe Abbildung 6.2, rechte Seite): der Konsum der sozial gut integrierten Diamorphinpatienten ist signifikant geringer als der der übrigen Patienten (F=5,1, df=1, p<0,05). Trotz erkennbarem Rückgang des Kokaingebrauchs in beiden Gruppen zeigt sich auch hier kein statistisch signifikanter Zeiteffekt (Pillai-Spur=0,048, df=3, p=0,071) und – aufgrund des weitgehend parallelen Kurvenverlaufs – keine signifikante Wechselwirkung (Pillai-Spur=0,010, df=3, p=0,709).

Abbildung 6.2

Verlauf des Substanzkonsums anhand ASI-Composite-Scores (links, N=147) und Gebrauch von Straßenheroin und Kokain innerhalb der letzten 30 Tage (rechts, N=149) über vier Untersuchungszeitpunkte nach sozialer Integration



In der Folge soll der Frage nachgegangen werden, ob und inwieweit der körperliche und psychische Gesundheitszustand mit dem Erreichen der sozialen Integration im Zusammenhang stehen. Dazu werden wieder die körperliche Symptomatik anhand der OTI-Gesundheitsskala sowie der Allgemeinzustand nach Karnofsky-Index herangezogen. Der psychische Zustand wird anhand des Global Severity Index der SCL-90-R sowie des Globalen Klinischen Eindrucks (CGI) abgebildet. In Abbildung 6.3 (linke Seite) ist zu erkennen, dass es eine leichte aber insgesamt stetige Abnahme körperlicher Symptome (nach OTI) in beiden Gruppen gibt (Pillai-Spur=0,077, $df=3$, $p<0,01$). Die sozial integrierten Patienten haben zwar tendenziell etwas weniger Symptome, statistisch signifikant ist dieser Unterschied allerdings nicht ($F=1,5$, $df=1$, $p=0,217$). Auch eine Wechselwirkung zwischen Zeit- und Gruppeneffekt ist nicht vorhanden (Pillai-Spur=0,040, $df=3$, $p=0,110$).⁵⁸ Ähnliches gilt für die Beurteilung des körperlichen Allgemeinzustands. Der Karnofsky-Index bleibt über alle Untersuchungszeitpunkte insgesamt stabil (siehe Abbildung 6.3, linke Seite), und die Veränderung ist nicht statistisch signifikant (Pillai-Spur=0,001, $df=3$, $p=0,980$). Trotz des leicht auseinander driftenden Kurvenverlaufs ist auch hier kein Interaktionseffekt nachweisbar (Pillai-Spur=0,033, $df=3$, $p=0,173$). Der deutlich erkennbare Unterschied zwischen den Gruppen – die sozial integrierten Patienten befinden sich zu allen Zeitpunkten in einem besseren Allgemeinzustand – erreicht hier allerdings statistische Signifikanz ($F=10,3$, $df=1$, $p<0,01$).

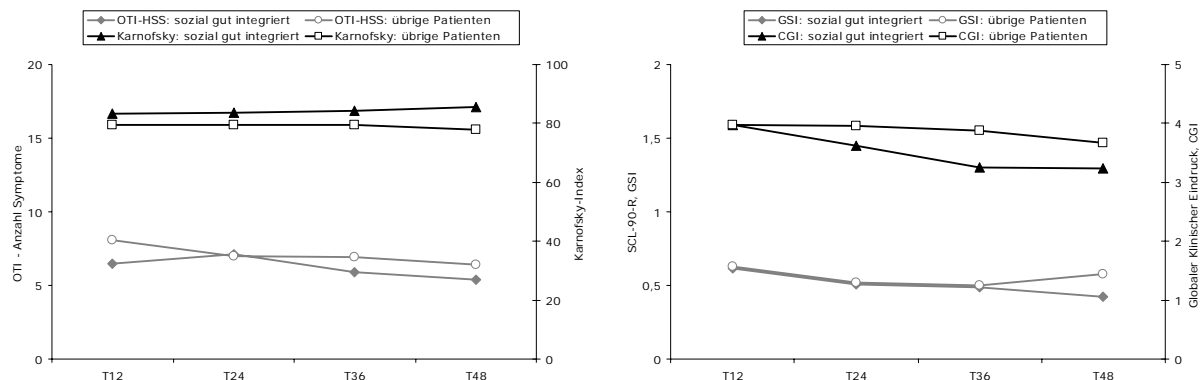
Im psychischen Bereich haben wir es bei beiden Merkmalen mit einem signifikanten Rückgang der Symptomatik über die vier Untersuchungszeitpunkte zu tun (siehe Abbildung 6.3, rechte Seite). Sowohl die psychische Belastung (GSI) nach SCL-90-R (Pillai-Spur=0,101, $df=3$, $p<0,01$) als auch der Globale Klinische Eindruck (Pillai-Spur=0,164, $df=3$, $p<0,001$) verbessern sich leicht. Im Gegensatz zur psychischen Symptomatik nach SCL-90-R (Pillai-Spur=0,050, $df=3$, $p=0,063$) liegt bei der ärztlichen Beurteilung des psychischen Eindrucks ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der zeitlichen Veränderung und der Gruppenzugehörigkeit vor (Pillai-Spur=0,080, $df=3$, $p<0,01$). Dies ist daran erkennbar, dass der Symptomverlauf zwischen den beiden Gruppen leicht unterschiedlich ist: deutliche Verbesserung bei den sozial integrierten, Stabilisierung bzw. nur leichte Verbesserung bei den anderen Patienten (siehe Abbildung 6.3, rechte Seite).⁵⁹ Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen lassen sich nur beim Globalen Klinischen Eindruck nachweisen, der bei den sozial integrierten positiver ausfällt ($F=5,7$, $df=1$, $p<0,05$). Im GSI erweist sich der überwiegend parallele Symptomverlauf – trotz der Unterschiede im vierten Behandlungsjahr – als nicht signifikant unterschiedlich ($F=0,4$, $df=1$, $p=0,528$).

⁵⁸ Es soll nicht verschwiegen werden, dass im 2. Jahr, zwischen T_{12} und T_{24} , ein signifikanter Interaktionseffekt festgestellt werden kann (Innersubjektkontraste im Interaktionseffekt: T_{12} zu T_{24} : $F=5,5$, $p<0,05$). Dies ist am Kurvenverlauf in Abbildung 6.3 (linke Seite) erkennbar: die Werte der beiden Gruppen bewegen sich aufeinander zu, im Gesamtverlauf liegen sie hingegen 1-1,5 Punkte auseinander. Die Interpretation der Innersubjektkontraste zwischen den einzelnen Zeitpunkten hat für die Zusammenhangsanalysen in diesem Kapitel aber eine untergeordnete Bedeutung, da es nur um die Gesamtbetrachtung des Verlaufs innerhalb der letzten 3-4 Jahre geht.

⁵⁹ Auch beim GSI ist im 4. Jahr ein auseinander driftender Kurvenverlauf zu erkennen. Wie man an den statistischen Kennwerten ersehen kann, verfehlt dieser tendenzielle Wechselwirkungseffekt knapp die statistische Signifikanzgrenze. Die etwas bessere Entwicklung bei den sozial integrierten Patienten geht allerdings in der Tendenz mit den anderen gesundheitsbezogenen Ergebnissen einher, so dass auch dieser (deskriptive) Befund Aufmerksamkeit verdient.

Abbildung 6.3

Verlauf des körperlichen Gesundheitszustands nach OTI-Gesundheitsskala und Karnofsky-Index (links) sowie des psychischen Gesundheitszustands nach dem Global Severity Index (GSI) der SCL-90-R und dem Globalen Klinischen Eindruck (GCI) (rechts) über vier Untersuchungszeitpunkte nach sozialer Integration (N=151)

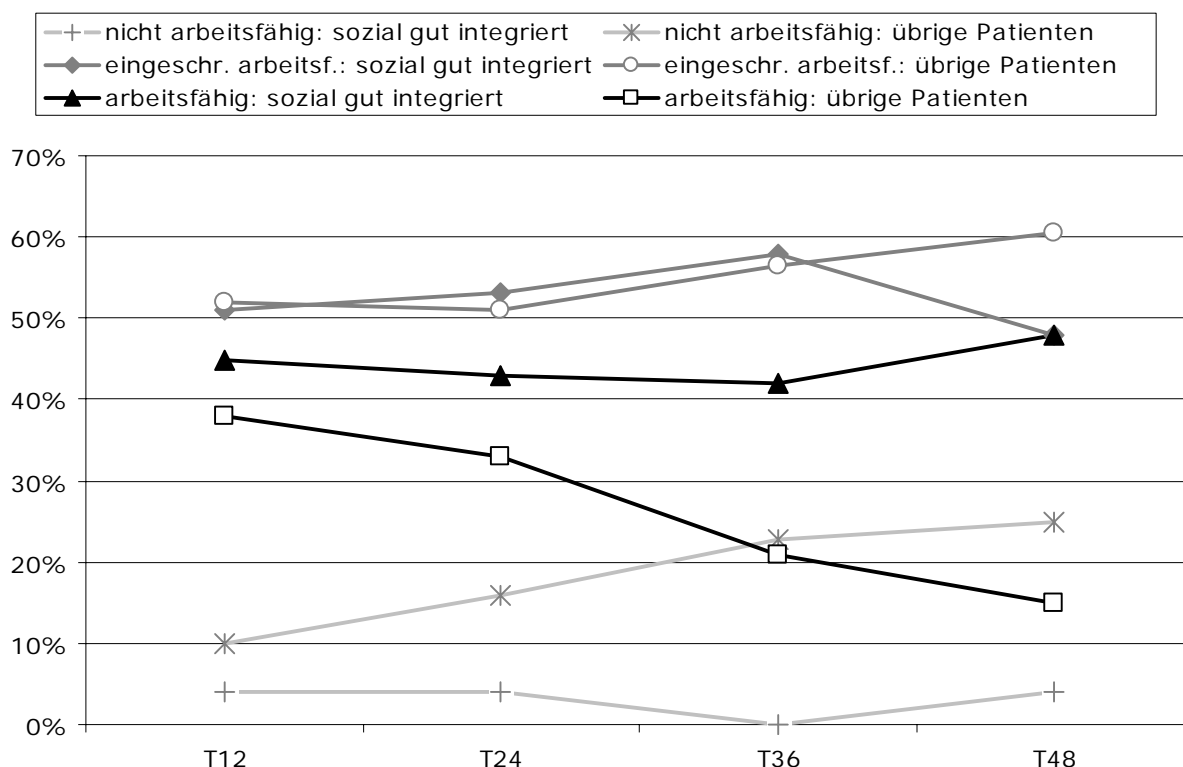


Beeinflusst vom Gesundheitszustand der Diamorphinpatienten ist ihre Arbeitsfähigkeit. Im Abschnitt 5.2 ist bereits der deutliche Zusammenhang zwischen Arbeitsfähigkeit und aktueller Arbeitssituation dargestellt. Da in die Definition einer stabilen sozialen Integration auch die Arbeitssituation einfließt, lässt sich ein Einfluss der Arbeitsfähigkeit auch auf den Integrationsstatus erwarten. Aus Abbildung 6.4 ist ersichtlich, dass der Anteil an Arbeitsfähigen unter den später sozial Integrierten über alle Untersuchungszeitpunkte höher ist als unter den übrigen Patienten (48,0% vs. 14,9% zu T₄₈). Bei Letzteren nimmt dieser Anteil stetig ab, wobei die Anzahl eingeschränkt arbeitsfähiger Patienten leicht zunimmt. Auch der Anteil an Patienten, die als nicht arbeitsfähig beurteilt werden, steigt in dieser Gruppe (bis auf 24,8% zu T₄₈), während er in der Gruppe der sozial integrierten Patienten gering bleibt. Obwohl sich die Arbeitsfähigkeit der Patienten im gesamten 4-Jahres-Zeitraum selbst nur leicht verbessert – größere Fortschritte sind v. a. im 1. Behandlungsjahr aufgetreten –, ist hier ein deutlicher Einfluss der Arbeitsfähigkeit auf die soziale Integration zu erkennen.⁶⁰

⁶⁰ Da bei Prozentangaben bzw. relativen Häufigkeiten keine Messwiederholungsanalysen gerechnet werden, sind hier die statistischen Prüfungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt zu nennen: zu T₁₂: $\chi^2=1,8$, $df=2$, $p=0,402$; zu T₂₄: $\chi^2=4,8$, $df=2$, $p=0,092$; zu T₃₆: $\chi^2=16,8$, $df=2$, $p<0,001$; zu T₄₈: $\chi^2=23,2$, $df=2$, $p<0,001$. Insofern wird die Stärke des Zusammenhangs größer, je weiter man sich dem 4-Jahres-Zeitpunkt annähert.

Abbildung 6.4

Arbeitsfähigkeit der Diamorphinpatienten über vier Untersuchungszeitpunkte nach sozialer Integration (N=151)



Abschließend wird der Frage nachgegangen, ob Therapievariablen wie die Inanspruchnahme der psychosozialen Betreuung oder die Dosis des Substitutionsmittels mit der sozialen Integration im Zusammenhang stehen. Denkbar wäre zum Beispiel, dass die besser sozial integrierten im bisherigen Behandlungsverlauf häufigere Kontakte zu ihrem Drogenberater oder Case Manager hatten, und auf diese Weise Fortschritte im sozialen Bereich gefördert würden. In Abbildung 6.5 zeigt sich, dass das nicht der Fall ist. Insgesamt nimmt die Betreuungsintensität (nach kurzem Absinken zum 24-Monatszeitpunkt) im Verlauf leicht zu (Pillai-Spur=0,148, $df=3$, $p<0,01$), was augenscheinlich aber nur für die Patienten gilt, die sich nicht so gut sozial integrieren konnten. Der zu erwartende Interaktionseffekt wird allerdings nicht statistisch signifikant (Pillai-Spur=0,053, $df=3$, $p=0,166$).⁶¹ Auch insgesamt liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Kontaktfrequenz vor ($F=0,1$, $df=1$, $p=0,750$). Behandlungsfrequenz der PSB und soziale Integration zum 4-Jahres-Zeitpunkt stehen somit nicht miteinander in Beziehung.

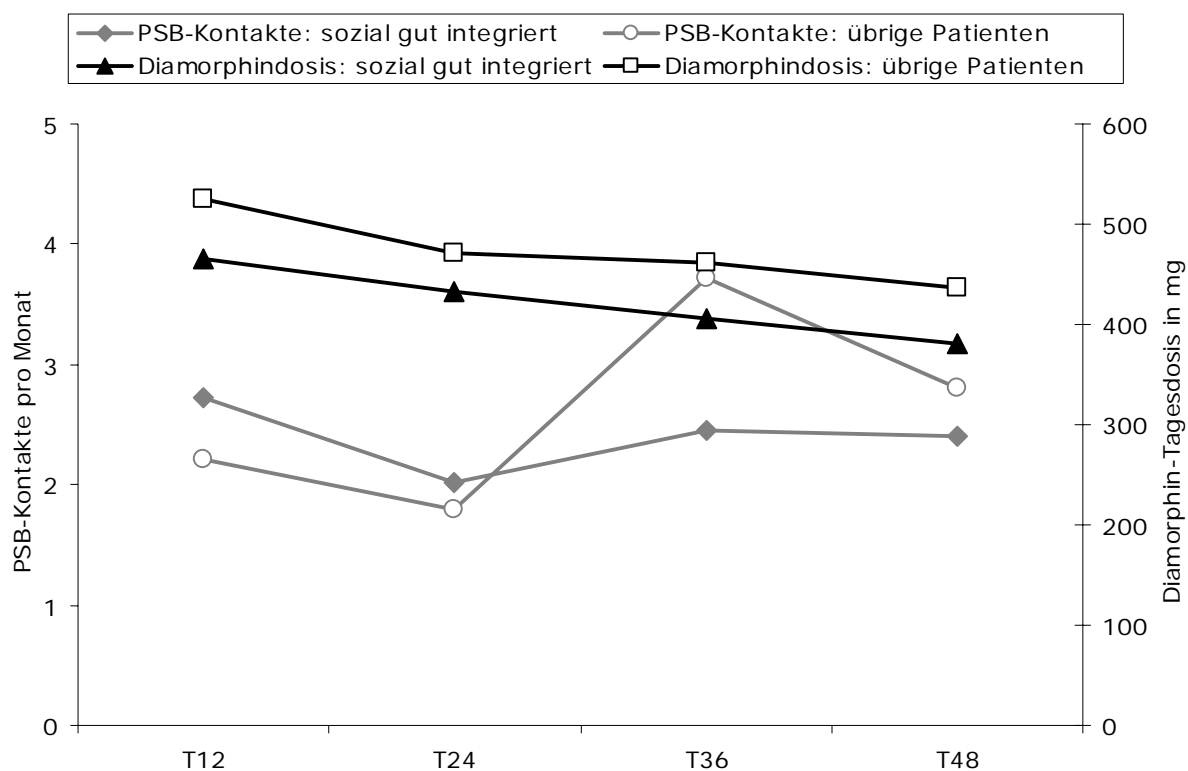
Anders sieht es aus, wenn man die Tagesdosis des Diamorphins betrachtet. Die langfristige Abnahme der Tagesdosis wurde schon im Abschnitt 5.4 ausführlich beschrieben (Pillai-

⁶¹ Eine signifikante Wechselwirkung lässt sich nur zwischen T_{24} und T_{36} nachweisen (Innersubjektkontrast: $F=5,1$, $p<0,05$). Im 3. Behandlungsjahr kreuzen sich beide Kurven. Die Kontaktfrequenz der sozial integrierten bleibt annähernd stabil, die der übrigen Patienten erhöht sich deutlich. Da die Erhebung der Kontaktfrequenz in der Follow-up Phase umgestellt wurde (siehe auch Kapitel 5), dürften sich hier vermutlich Artefakte verbergen, so dass diese vorübergehende Abweichung nicht überbewertet werden sollte.

Spur=0,217, df=3, $p<0,001$). Da sich diese in beiden Gruppen parallel vollzieht (siehe Abbildung 6.5), liegt im Zeitverlauf kein Interaktionseffekt vor (Pillai-Spur=0,014, df=3, $p=0,570$). In der Tendenz ist allerdings erkennbar, dass die sozial gut integrierten Patienten grundsätzlich niedriger dosiert sind (im Durchschnitt um etwa 50 mg Diamorphin) als die übrigen Patienten. Im Messwiederholungsmodell verfehlt dieser Unterschied knapp die Signifikanzgrenze ($F=3,9$, df=1, $p=0,051$), zeigt aber eine stabile Tendenz. Die zusätzliche Methadondosis (bezogen auf alle Diamorphinabgabetape) erhöht sich in beiden Gruppen. Unter den sozial integrierten steigt die Dosis jedoch deutlicher von 6,7 mg zu T₁₂ auf 11,8 mg zu T₄₈. Unter den übrigen Patienten steigt die Dosis von durchschnittlich 6,0 mg Methadon auf 8,9 mg.⁶²

Abbildung 6.5

Inanspruchnahme der psychosozialen Betreuung und Tagesdosis Diamorphin bei den Diamorphinpatienten über vier Untersuchungszeitpunkte nach sozialer Integration (N=151)



In diesem Abschnitt wurden Faktoren beschrieben, die mit der sozialen Integration nach vier Jahren Diamorphinbehandlung im Zusammenhang stehen könnten. Bezogen auf Merkmale vor Behandlungsbeginn ergaben sich keinerlei Hinweise auf Unterschiede zwischen sozial gut integrierten und den übrigen Patienten. Einflussgrößen während der Behandlung, so genannte Mediatoren, lassen sich ebenfalls nur in geringer Anzahl identifizieren. Hier wäre zunächst die Abstinenz von harten Drogen (Straßenheroin und Kokain) zu nennen, die mit der sozialen Integration zusammenhängt. Auch bezogen auf die einzelnen Substanzen unterscheiden sich die beiden Gruppen: Die sozial integrierten konsumieren insgesamt weniger bzw. seltener

⁶² Auch hier liegen im Messwiederholungsmodell kein statistisch signifikanter Interaktionseffekt und kein Unterschied in der Höhe der Methadondosis zwischen den Gruppen vor.

Straßenheroin und Kokain. Unterschiede im zurückliegenden Behandlungsverlauf, die von einander verschiedene Entwicklungen aufzeigen, ergeben sich allerdings nicht. Beim Gesundheitszustand unterscheiden sich sozial gut integrierte von den anderen Patienten im körperlichen Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) und auch im psychischen Befinden (Globaler klinischer Eindruck). Beim psychischen Zustand sind sogar unterschiedliche Entwicklungen erkennbar, dahin gehend, dass er sich bei den gut sozial integrierten deutlich positiver verändert. Auch die Arbeitsfähigkeit steht (erwartungsgemäß) mit einer gelungenen sozialen Integration im Zusammenhang. Unter den sozial integrierten Patienten ist der Anteil an uneingeschränkt Arbeitsfähigen deutlich höher bzw. nahm im Behandlungsverlauf zu. In Bezug auf Behandlungsvariablen ergibt sich ein differenziertes Bild. Während die Intensität der psychosozialen Betreuung, gemessen an der Anzahl Kontakte pro Monat, und soziale Integration nicht zusammenhängen, ist bei der Dosierung des Substitutionsmittels eine Tendenz dahin gehend erkennbar, dass die Patienten mit guter sozialer Integration über den gesamten zurückliegenden 4-Jahres-Zeitraum eine niedrigere Diamorphindosis erhalten.

In einem multivariaten statistischen Modell soll schließlich untersucht werden, inwieweit Merkmale, die sich im bivariaten Vergleich als tendenzielle Mediatorvariablen, die mit der sozialen Integration im Zusammenhang stehen, herausgestellt haben, als dominante Einflussfaktoren bestimmen lassen. Dazu wird in einem logistischen Regressionsmodell mit der sozialen Integration (nach der hier eingeführten Definition) als Zielvariable der Einfluss der Merkmale Heroinkonsum, Kokainkonsum (jeweils letzte 30 Tage), körperlicher Allgemeinzustand (Karnofsky), klinischer Eindruck psychischer Störung (CGI), Arbeitsfähigkeit und Diamorphindosis geprüft. Dabei bleibt die zeitliche bzw. Verlaufsperspektive unberücksichtigt, d. h. im multivariaten Modell sind als Mediatorvariablen jene zum 4-Jahres-Zeitpunkt (T_{48}) einbezogen. Schaut man auf das Ergebnis der Logistischen Regression, setzt sich als einzige Einflussgröße die Arbeitsfähigkeit durch (siehe Tabelle 6.3). Mit einem Odds-Ratio von 3,21 (95%-KI: 1,30-7,91) zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang: Patienten, die von den Prüfarzten als uneingeschränkt arbeitsfähig beurteilt werden, leben nach vier Jahren Diamorphinbehandlung mit größerer Wahrscheinlichkeit in sozial gut integrierten Verhältnissen. Beim Konsum von Straßenheroin und Kokain (der insgesamt ausgesprochen gering ausgeprägt ist) ist erkennbar, dass ein erhöhter Konsum sich tendenziell negativ auf die soziale Integration auswirkt (die Odds-Ratios liegen unter 1,0). Diese Zusammenhänge sind allerdings nicht statistisch signifikant. Auch die unterschiedliche Diamorphintagesdosis zwischen sozial gut integrierten und den übrigen Patienten lässt sich im multivariaten Analysemodell nicht als signifikanter Einflussfaktor identifizieren.

Tabelle 6.3

Einflussfaktoren (Mediatoren) der sozialen Integration zum 4-Jahres-Zeitpunkt. Logistisches Regressionsmodell^{a)} (N=150)

Einflussfaktor	B	Wald	Sign.	Odds-Ratio
Heroinkonsum (Anzahl Tage)	-0,280	1,549	p=0,213	0,76
Kokainkonsum (Anzahl Tage)	-0,086	1,194	p=0,275	0,92
Körperl. Allgemeinzustand (Karnofsky)	0,029	1,874	p=0,171	1,03
Psychische Störung (CGI)	-0,066	0,098	p=0,755	0,94
Arbeitsfähigkeit (ja/nein)	1,166	6,408	p=0,011	3,21
Diamorphindosis	-0,001	1,718	p=0,190	0,99

^{a)} Nagelkerkes $R^2=0,26$, Goodness of Fit nach Hosmer & Lemeshow: $\chi^2=8,24$, $df=8$, $p=0,410$.

7. Sicherheitsanalysen der Follow-up Patienten über vier Jahre

Im Folgenden werden die während des gesamten Modellprojekts aufgetretenen unerwünschten Ereignisse derjenigen Patienten beschrieben, die in die Follow-up Phase eingetreten sind. Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse sowie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfolgt jedoch nur für die Diamorphinbehandlung. Die sicherheitsrelevanten Ereignisse der Methadon-Heroin-Wechsler unter Methadon (während der 1. Studienphase) finden keine Berücksichtigung mehr. Sie wurden ausführlich in den klinischen Studienberichten der 1. und 2. Studienphase dargestellt (Verthein et al. 2008). Abschließend werden alle während der Gesamtstudienzeit aufgetretenen Todesfälle aufgeführt, wobei die der Follow-up Phase eingehend beschrieben werden.

7.1 Unerwünschte Ereignisse (UEs)

7.1.1 Erfassung der UE-Meldungen

Die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UEs) wurden in den teilnehmenden Studienzentren personenbezogen dokumentiert. Entsprechend den GCP-Richtlinien (ICH 1996) wurden neben der Beschreibung des UEs folgende Bereiche standardisiert erfasst:

- Beginn- und Enddatum, bzw. Eintrag, ob das UE noch andauert
- Anfangs- und Endzeit
- Schweregrad
- Maßnahmen bzgl. der Prüfsubstanz
- ursächlicher Zusammenhang mit der Prüfmedikation
- Folgen/Ausgang
- Bewertung, ob das UE schwerwiegend ist oder nicht.

Die Dokumentation der UEs durch die Prüffärzte erfolgte sehr umfassend, dem der Analyse zugrunde liegenden Datensatz kann somit ein hohes Maß an Vollständigkeit bescheinigt werden. Lediglich der Zeitraum des Auftretens des UEs, d. h. die Kategorien, in der Beginn und Ende des jeweiligen UEs notiert werden sollten, weist mit Ausnahme der Zeitangaben bei den Krampfanfällen große Lücken auf, so dass auf eine Auswertung dieser speziellen Angaben verzichtet wurde. Auch der Zusammenhang zwischen den UEs und der Dosishöhe der Studienmedikation konnte nicht berechnet werden. Die oft ungenauen Angaben zum Beginn des Ereignisses – häufig lag nur die Angabe des Monats bzw. Jahres vor – machten eine eindeutige Zuordnung zu den (getrennt erhobenen) Dosisdaten unmöglich.

Die Codierung in ICD-10-Diagnosen durch qualifiziertes Personal (Ärzte) erfolgte zentral durch die Studienleitung in Hamburg unter Zuhilfenahme des Programms „ICD-10-Navigator Medizin, ORIS Version 4.0“ (Oris, 2001). Dementsprechend ist es möglich, die UEs sowohl diagnosebezogen als auch auf Symptomebene zu kategorisieren und zu bewerten.

7.1.2 Beschreibung der Unerwünschten Ereignisse

348 Patienten wechselten in die Follow-up Phase. Im gesamten Studienzeitraum, d. h. von Beginn der Randomisierung bis zur individuellen Beendigung der Studie während des Follow-up Zeitraums, wurden 8.966 UEs dokumentiert (siehe Tabelle 7.1).

Tabelle 7.1

Anzahl der dokumentierten Unerwünschten Ereignisse (UEs) bei den Diamorphinpatienten

	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	Gesamt
Anzahl der Patienten mit UEs	339	305	303	224	71	
Anzahl der UEs unter der Diamorphinbehandlung	4.196	1.961	1.498	991	320	8.966

Die Anzahl der dokumentierten UEs unterscheidet sich im ersten Jahr erheblich von den Folgejahren. Von allen UEs im Beobachtungszeitraum traten fast 50% im ersten Jahr unter der Diamorphinbehandlung auf. Im fünften Jahr der Behandlung ist die Anzahl der Patienten deutlich geringer. Das liegt zum einen daran, dass aufgrund des unterschiedlichen Behandlungsbeginns in den Studienzentren nicht alle Patienten, die in die Follow-up Phase eintraten, eine solch lange Diamorphinbehandlung erhalten konnten. Zum anderen ist die analysierte Behandlungszeit der Methadon-Heroin-Wechsler um ein Jahr verkürzt, da das erste Jahr unter Methadon in diese Sicherheitsanalysen nicht mehr eingeht (siehe auch Abschnitt 3.2).

Auch die durchschnittliche Häufigkeit der UEs pro Patient ist ab dem zweiten Behandlungsjahr erheblich gesunken (siehe Tabelle 7.2). Während im ersten Jahr noch durchschnittlich 12,4 UEs pro Patient gemeldet wurden, verringert sich diese Zahl im zweiten Jahr um die Hälfte und pendelt sich in den weiteren Behandlungsjahren auf ca. 4,5 UEs pro Patient ein.

Tabelle 7.2

Mittlere Anzahl der dokumentierten Unerwünschten Ereignisse (UEs) pro Diamorphinpatient, bei dem ein UE auftrat

	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
Anzahl der Patienten	339	305	303	224	71
mittlere Anzahl UEs pro Patient	12,38	6,43	4,94	4,42	4,51
Minimum - Maximum	1 - 53	1 - 39	1 - 26	1 - 34	1 - 24

Entsprechend der sich verringernden Häufigkeit erhöht sich die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines UEs über den Behandlungszeitraum kontinuierlich (siehe Tabelle 7.3). Lediglich im 5. Behandlungsjahr sinkt die Auftretenswahrscheinlichkeit für ein UE wieder. Das ist v. a. darin begründet, dass die Behandlungsdauer durch das festgesetzte Studienende (im ersten

Halbjahr 2007) gesunken ist. Viele Patienten hatten demnach nicht mehr die Chance, ein individuelles 5. Behandlungsjahr zu durchlaufen.⁶³

Tabelle 7.3

Durchschnittliche Anzahl an Tagen bis zum Auftreten eines UEs in den Behandlungsjahren bezogen auf alle Diamorphinpatienten in dem jeweiligen Jahr

	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
Tage bis zum Auftreten eines UEs	31,1	64,7	75,6	75,0	64,6

Die Ergebnisse der Beurteilungen des Schweregrads, des Kausalzusammenhangs mit der Prüfsubstanz (Diamorphin), den eingeleiteten Maßnahmen bzgl. der Studienmedikation und dem Ausgang des unerwünschten Ereignisses finden sich in den Tabellen 7.4 bis 7.7.⁶⁴

Dabei ist zu beachten, dass die Einschätzung eines UEs als „schwer“ nicht gleichzusetzen ist mit der Bewertung als definiertes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Die SUEs werden gesondert im Abschnitt 7.2 beschrieben.

Tabelle 7.4

Angaben zum Schweregrad der UEs getrennt nach den Behandlungsjahren (Anzahl, %), N=8.942

Schweregrad des UEs	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
leicht	2.667 63,7%	1.192 61,1%	965 64,5%	584 58,9%	188 58,8%
mäßig	1.301 31,1%	694 35,6%	471 31,5%	362 36,5%	117 36,6%
schwer	182 4,3%	57 2,9%	57 3,8%	41 4,1%	13 4,1%
nicht zutreffend	38 0,9%	9 0,5%	2 0,1%	1 0,1%	1 0,3%
Gesamt	4.188 100%	1.952 100%	1.495 100%	988 100%	319 100%

Bei ca. 60% bis 80% aller UEs über den (möglichen) Beobachtungszeitraum von fünf Jahren bestand kein ursächlicher Zusammenhang mit der Prüfmedikation (siehe Tabelle 7.5). Ein möglicher bis sicherer Zusammenhang ergab sich bei 14% aller UEs.

⁶³ Dies gilt tendenziell auch für das 4. Behandlungsjahr. Der Behandlungszeitraum, der von allen Patienten aufgrund ihres Eintrittsdatums vollständig hätte durchlaufen werden können, liegt bei 40 Monaten (vgl. Abschnitt 3.2).

⁶⁴ Aufgrund von teilweise fehlenden Angaben zu den Spezifikationen des UEs ergibt die Gesamtsumme der in den Tabellen 7.4 bis 7.7 aufgeführten UEs nicht genau 8.966.

Tabelle 7.5

Ursächlicher Zusammenhang zwischen UEs und Prüfmedikation in den Behandlungsjahren (Anzahl, %), N=8.943

Ursächlicher Zusammenhang mit der Prüfmedikation	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
keiner	2.645 63,2%	1.399 71,7%	1.202 80,5%	814 82,1%	249 77,8%
unwahrscheinlich	723 17,3%	325 16,6%	172 11,5%	103 10,4%	48 15,0%
möglich	551 13,2%	156 8,0%	77 5,2%	51 5,1%	19 5,9%
wahrscheinlich	204 4,9%	52 2,7%	32 2,1%	12 1,2%	3 0,9%
sicher	65 1,6%	20 1,0%	10 0,7%	10 1,0%	1 0,3%
Gesamt	4.188 100%	1.952 100%	1.493 100%	990 100%	320 100%

Zu einem sehr hohen Anteil (ca. 93%) erforderten die dokumentierten UEs keine Änderung in der Gabe der Studienmedikation Diamorphin (siehe Tabelle 7.6). Dies änderte sich im Verlauf der Behandlungsjahre praktisch nicht.

Tabelle 7.6

Eingeleitete Maßnahmen im Hinblick auf die Studienmedikation in den Behandlungsjahren (Anzahl, %), N=8.948

Maßnahmen	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
keine Änderung	3.897 93,0%	1.826 93,4%	1.384 92,7%	928 93,6%	304 95,0%
reduziert	137 3,3%	50 2,6%	23 1,5%	20 2,0%	1 0,3%
erhöht	26 0,6%	3 0,2%	16 1,1%	4 0,4%	7 2,2%
zeitweise abgesetzt	84 2,0%	60 3,1%	37 2,5%	23 2,3%	8 2,5%
abgesetzt	- -	- -	3 0,2%	6 0,6%	- -
nicht zutreffend	46 1,1%	15 0,8%	30 2,0%	10 1,0%	- -
Gesamt	4.190 100%	1.954 100%	1.493 100%	991 100%	320 100%

Ein sehr geringer Prozentsatz aller unerwünschten Ereignisse (zwischen 0,9% und 4,8%) bewirkte gesundheitliche Folgen für die Patienten (siehe Tabelle 7.7). Darunter sind z. B. die Folgen von Unfällen oder Operationen des Bewegungsapparats subsumiert. Die Angaben zu

den Todesfällen entsprechen hier nicht den tatsächlichen Todesfällen innerhalb des Studienzeitraums, da die UEs hier nicht personenbezogen aufgeführt sind und nicht jedem SUE ein UE voraus geht. Eine genaue Dokumentation findet sich im Abschnitt 7.2 zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs).

Tabelle 7.7

Ausgang des unerwünschten Ereignisses getrennt nach dem 1. und 2. Studienjahr und den beiden Gruppen (Anzahl, %), N=8.927

Ausgang des UEs	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
wiederhergestellt	3.322 79,3%	1.427 73,3%	1.186 79,8%	735 74,5%	217 67,8%
wiederhergestellt mit Folgen	103 2,5%	78 4,0%	66 4,4%	48 4,9%	3 0,9%
andauernd	742 17,7%	412 21,2%	216 14,5%	188 19,1%	99 30,9%
Patient verstorben	- -	1 0,1%	1 0,1%	3 0,3%	- -
unbekannt	21 0,5%	29 1,5%	17 1,1%	12 1,2%	1 0,3%
Gesamt	4.188 100%	1.947 100%	1.486 100%	986 100%	320 100%

7.1.3 Unerwünschte Ereignisse klassifiziert nach ICD-10

Jedes dokumentierte Unerwünschte Ereignis wurde mit bis zu drei ICD-10-Diagnosen vercodet. Es wurden 8.966 erste Diagnosen vergeben sowie bei 559 UEs eine zweite und bei 45 eine dritte Diagnose. Die nachfolgende Auswertung bezieht sich nur auf die Erstdiagnose, da diese das Hauptsymptom klassifiziert. Die ICD-10-Diagnosen wurden inhaltlich zu übergeordneten Kategorien zusammengefasst und hinsichtlich der Häufigkeit ihres Vorkommens ausgewertet. Tabelle 7.8 zeigt das genaue Verzeichnis dieser übergeordneten Kategorien.

Tabelle 7.8

Verzeichnis der gebildeten übergeordneten ICD-10-Kategorien der UEs

Kategorie	Bezeichnung der Kategorie	ICD-10
1	Infektiöse Magen- und Darmkrankheiten	A0
2	Infektiöse bakterielle Krankheiten, Infektionen durch Geschlechtsverkehr	A3 – A6
3	Virusinfektion (Haut-, Schleimhautläsionen)	B0
4	Virushepatitis	B1
5	HIV-Krankheit	B2
6	Mykosen	B35 – B37, B49
7	Pedikulose und sonst. Infektionskrankheiten	B85 – B89, B90, B99
8	Neubildungen (benigne oder maligne)	C7, C8, D1 – D4
9	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	D5 – D8
10	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	E
11	Organische psychische Störungen	F0, F6, F8, F9
12	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen	F1
13	Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen	F2
14	Affektive Störungen	F3
15	Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen	F4
16	Verhaltensauffälligkeiten	F5
17	Extrapyramidale Krankheiten und Bewegungsstörungen	G2
18	Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems	G4
19	Krankheiten von Nerven und sonstige Krankheiten des Nervensystems, Lähmungssyndrome	G5 – G9
20	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde (außer 21)	H0 – H4, H50, H51, H52, H55, H57
21	Sehstörungen und Blindheit	H53, H54
22	Krankheiten des Ohres	H6 - H9
23	Krankheiten des Kreislaufsystems	I
24	Infektionen der oberen Atemwege	J0, J3
25	Grippe und Pneumonie	J1
26	Infektionen der unteren Atemwege	J2
27	Sonstige Krankheiten der Atemwege	J4, J8, J9
28	Krankheiten der Mundhöhle, der Speicheldrüsen und der Kiefer	K0, K1
29	Krankheiten des Magens, des Appendix, Hernien	K2, K3, K4
30	Nichtinfektiöse Enteritis und Kolitis	K51, K52
31	Sonstige Krankheiten des Darmes, des Peritoneums, der Leber, der Galle und des Pankreas	K56, K57, K59, K6, K7, K8, K9
32	Krankheiten der Haut und der Unterhaut	L
33	Arthropathien	M0, M1, M2
34	Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens	M4, M5
35	Krankheiten des Weichteilgewebes	M6, M7, M8
36	Krankheiten des Urogenitalsystems	N
37	Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett	O, Q, P07
38	Symptome des Kreislaufsystems und des Atmungssystems	R0
39	Symptome des Verdauungssystems, und des Abdomen	R1
40	Symptome der Haut und des Unterhautgewebes	R20, R21, R22, R23
41	Symptome des Nervensystems und des Muskel-Skelett-Systems	R25, R27, R29
42	Symptome des Harnsystems	R3
43	Symptome des Erkennens- und Wahrnehmungssystems, der Sprache und Stimme	R4

44	Allgemeinsymptome	R5, R6
45	Abnorme Laborbefunde	R7, R8, R9
46	Verletzungen durch äußere Ursachen	S, T0, T1, T2, T3
47	Vergiftungen	T4, T5, T62, T63
48	Andere Schäden durch äußere Ursachen (z. B. Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen)	T67, T7, T8
49	Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität	V, W, X, Y, Z

Die nachfolgende Tabelle 7.9 gibt Auskunft über die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse für jede übergeordnete ICD-10-Kategorie, getrennt nach den Behandlungsjahren.

Tabelle 7.9

Häufigkeit der UEs in den übergeordneten ICD-10-Kategorien in den Behandlungsjahren, N=8.966

Kategorie	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr		4. Jahr		5. Jahr	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	51	1,2	7	0,4	4	0,3	1	0,1	-	-
2	24	0,6	10	0,5	15	1,0	5	0,5	1	0,3
3	46	1,1	16	0,8	9	0,6	3	0,3	3	0,9
4	6	0,1	5	0,3	6	0,4	1	0,1	-	-
5	1	0,0	1	0,1	1	0,1	-	-	-	-
6	27	0,6	20	1,0	16	1,1	8	0,8	2	0,6
7	11	0,3	5	0,3	5	0,3	1	0,1	-	-
8	11	0,3	2	0,1	7	0,5	4	0,4	2	0,6
9	37	0,9	24	1,2	13	0,9	18	1,8	7	2,2
10	17	0,4	9	0,5	3	0,2	5	0,5	2	0,6
11	4	0,1	2	0,1	1	0,1	-	-	-	-
12	112	2,7	53	2,7	7	0,5	3	0,3	4	1,3
13	5	0,1	2	0,1	5	0,3	4	0,4	-	-
14	64	1,5	30	1,5	25	1,7	12	1,2	-	-
15	17	0,4	6	0,3	11	0,7	5	0,5	-	-
16	52	1,2	20	1,0	4	0,3	1	0,1	2	0,6
17	26	0,6	6	0,3	3	0,2	2	0,2	-	-
18	177	4,2	76	3,9	34	2,3	17	1,7	6	1,9
19	14	0,3	8	0,4	5	0,3	3	0,3	2	0,6
20	33	0,8	19	1,0	21	1,4	12	1,2	4	1,3
21	34	0,8	10	0,5	4	0,3	4	0,4	1	0,3
22	35	0,8	20	1,0	18	1,2	9	0,9	3	0,9
23	125	3,0	53	2,7	57	3,8	41	4,1	19	5,9
24	281	6,7	211	10,8	173	11,5	143	14,4	65	20,3
25	25	0,6	29	1,5	31	2,1	21	2,1	11	3,4
26	51	1,2	41	2,1	34	2,3	21	2,1	2	0,6
27	80	1,9	35	1,8	18	1,2	6	0,6	1	0,3
28	185	4,4	95	4,8	86	5,7	53	5,3	4	1,3
29	39	0,9	28	1,4	11	0,7	12	1,2	-	-
30	144	3,4	53	2,7	25	1,7	29	2,9	2	0,6
31	124	3,0	20	1,0	19	1,3	14	1,4	6	1,9
32	323	7,7	158	8,1	111	7,4	59	6,0	17	5,3
33	65	1,5	39	2,0	29	1,9	15	1,5	3	0,9
34	69	1,6	31	1,6	48	3,2	30	3,0	11	3,4
35	60	1,4	26	1,3	24	1,6	28	2,8	5	1,6
36	68	1,6	43	2,2	35	2,3	20	2,0	8	2,5
37	1	0,0	4	0,2	2	0,1	4	0,4	4	1,3
38	195	4,6	84	4,3	61	4,1	41	4,1	21	6,6
39	301	7,2	121	6,2	93	6,2	57	5,8	22	6,9
40	102	2,4	48	2,4	39	2,6	26	2,6	7	2,2
41	58	1,4	15	0,8	10	0,7	9	0,9	1	0,3

42	18	0,4	10	0,5	5	0,3	4	0,4	-	-
43	107	2,6	32	1,6	33	2,2	24	2,4	5	1,6
44	538	12,8	208	10,6	129	8,6	93	9,4	23	7,2
45	57	1,4	40	2,0	21	1,4	16	1,6	8	2,5
46	238	5,7	161	8,2	175	11,7	94	9,5	34	10,6
47	42	1,0	3	0,2	-	-	2	0,2	-	-
48	63	1,5	15	0,8	6	0,4	6	0,6	2	0,6
49	32	0,8	7	0,4	6	0,4	5	0,5	-	-
Gesamt	4.196	100	1.961	100	1.498	100	991	100	320	100

Die einzige übergeordnete ICD-10-Kategorie (Kategorie 44), deren Häufigkeit des Vorkommens insgesamt über 10% liegt, enthält nur zwei ICD-10-Diagnosen (R5 und R6). Diese Diagnosen subsumieren allerdings eine größere Anzahl an Symptomen und Erkrankungen unter dem Überbegriff „Allgemeinsymptome“. Darunter sind Kopfschmerzen, Ödeme, Fieberepisoden, Schwächezustände, Appetitverlust und geschwollene Lymphdrüsen gefasst.

Infektionen der oberen Atemwege (Kategorie 24) sind mit insgesamt 9,7% die am zweithäufigsten dokumentieren UEs, gefolgt von den Verletzungen durch äußere Ursachen (Kategorie 46) mit 7,8% und den Krankheiten der Haut und der Unterhaut (Kategorie 32) mit 7,5%. Mit einer über 5-prozentigen Häufigkeit (6,6%) wurden lediglich noch Symptome des Verdauungssystems und des Abdomen (Kategorie 39) dokumentiert (siehe Tabelle 7.10).

Tabelle 7.10

Nach der Häufigkeit ihres Auftretens zusammengefasste ICD-10-Kategorien

	ICD-10-Kategorien	%
Einzelfälle / sehr selten (weniger als 0,1%)	5	2,0
selten (weniger als 1%)	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 19, 21, 22, 37, 42, 47, 49	36,8
gelegentlich (1-10%)	9, 12, 14, 18, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 48	59,2
häufig (mehr als 10%)	44	2,0

Die Tabelle nachfolgende 7.11 gibt einen Überblick über die übergeordneten ICD-10-Kategorien hinsichtlich des angenommenen kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation Diamorphin. Unter der Rubrik „Zusammenhang“ sind alle UEs zusammengefasst, die von den Prüfarzten in einem möglichen, wahrscheinlichen oder sicheren Zusammenhang mit der Diamorphinvergabe gesehen wurden. UEs ohne oder mit einem unwahrscheinlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation werden unter „kein Zusammenhang“ aufgeführt.

Tabelle 7.11

Anzahl der übergeordneten ICD-10-Kategorien hinsichtlich des Zusammenhangs^{a)} mit der Studienmedikation Diamorfin, N=8.943

Kategorie	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr		4. Jahr		5. Jahr	
	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit
1	33	17	6	1	2	2	1	-	-	-
2	23	1	10	-	15	-	5	-	1	-
3	46	-	16	-	9	-	3	-	3	-
4	6	-	5	-	6	-	1	-	-	-
5	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-
6	27	-	20	-	15	1	8	-	2	-
7	11	-	4	-	5	-	1	-	-	-
8	11	-	2	-	7	-	4	-	2	-
9	34	3	22	2	13	-	18	-	4	3
10	16	1	8	1	3	-	4	1	2	-
11	3	1	2	-		1	-	-	-	-
12	50	61	22	28	4	3	3	-	3	1
13	5	-	2	-	5	-	4	-	-	-
14	60	4	30	-	24	1	11	1	-	-
15	16	1	5	1	10	1	4	1	-	-
16	13	38	13	7	2	2	1	-	2	-
17	11	15	4	2	2	1	2	-	-	-
18	102	75	41	35	22	11	12	5	6	-
19	14	-	8	-	5	-	3	-	2	-
20	28	5	19	-	21	-	12	-	4	-
21	20	14	6	4	3	1	3	1	1	-
22	32	3	20	-	18	-	8	1	3	-
23	105	18	48	5	49	7	40	1	18	1
24	279	1	210	-	173	-	142	1	65	-
25	25	-	29	-	31	-	21	-	11	-
26	50	1	41	-	34	-	21	-	2	-
27	67	13	28	7	17	1	6	-	1	-
28	182	3	94	-	86	-	53	-	4	-
29	35	4	27	1	11	-	12	-	-	-
30	135	9	47	6	24	1	27	2	2	-
31	31	91	11	9	10	8	12	2	1	5
32	262	61	148	10	99	12	55	4	15	2
33	62	3	39	-	29	-	15	-	3	-
34	65	4	31	-	48	-	30	-	11	-
35	58	2	26	-	21	3	26	2	5	-
36	59	9	40	3	35	-	20	-	8	-
37	1	-	3	-	2	-	4	-	4	-
38	178	17	71	13	54	7	35	6	19	2
39	214	87	109	12	79	14	52	5	21	1
40	84	18	32	16	30	9	21	5	5	2
41	39	19	14	1	8	2	5	4	1	-
42	14	4	7	3	5	-	4	-	-	-

43	67	41	17	15	22	11	12	12	5	-
44	442	96	176	30	115	13	82	11	21	2
45	51	6	40	-	19	2	14	2	5	3
46	228	10	152	9	171	3	91	3	33	1
47	9	33	2	1	-	-	1	1	-	-
48	35	28	9	6	4	2	4	2	2	-
49	29	3	7	-	6	-	4	-	-	-
Gesamt	3.368	820	1.724	228	1.374	119	917	73	297	23

a) „ohne“ = „ohne Zusammenhang“ beschreibt die Beurteilungskategorien: kein bzw. unwahrscheinlicher Zusammenhang, „mit“ = „mit Zusammenhang“ beschreibt die Beurteilungskategorien: möglicher, wahrscheinlicher bzw. sicherer Zusammenhang.

UEs, die in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, sind bezogen auf die Gesamtzahl aller gemeldeten UEs eher selten (1.263, 14%). Während es im ersten Jahr noch 20% und im zweiten Jahr 12% waren, sinkt die Anzahl der UEs mit einem Zusammenhang zur Heroingabe auf 8% im dritten und 7% im vierten sowie im fünften Jahr. Bezieht man noch die Angabe der Prüfer zum Schweregrad der UEs ein (siehe Tabelle 7.12), so sind schwerwiegende UEs mit einem Zusammenhang zur Studienmedikation Heroin ausgesprochen seltene Ereignisse.

Tabelle 7.12

Anzahl der UEs hinsichtlich des Zusammenhangs mit der Studienmedikation und des Schweregrads, N=8.934

Schweregrad	Zusammenhang mit der Prüfmedikation	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
leicht	kein Zusammenhang	2.186	1.074	884	539	170
	Zusammenhang	478	118	79	45	18
mäßig	kein Zusammenhang	1.022	607	439	336	112
	Zusammenhang	279	87	31	26	5
schwer	kein Zusammenhang	123	35	48	39	13
	Zusammenhang	59	22	9	2	-
nicht zutreffend	kein Zusammenhang	34	6	2	1	1
	Zusammenhang	4	1	-	-	-

Von allen beschriebenen UEs im ersten Jahr unter Heroin waren lediglich 1,4% schwerwiegend und mit einem Zusammenhang zur Studienmedikation. Im weiteren Verlauf der Behandlung mit Heroin sank dieser Anteil noch weiter ab. So waren es im zweiten Jahr noch 1,1%, im dritten Jahr 0,6% und im vierten Jahr lediglich noch 0,2%. Im fünften Jahr wurde kein einziges UE in dieser Form bewertet.

Die UEs mit einem Zusammenhang zur Studienmedikation Diamorphin, die zudem noch als schwerwiegend beurteilt wurden, werden im folgenden Abschnitt 7.1.4 auf der Symptomebene näher beschrieben.

7.1.4 Analyse der UEs auf Symptomebene

Unter anderem aus den Schweizer Untersuchungen ist bekannt, dass insbesondere die Injektion von Heroin Krampfanfälle provozieren kann (Seidenberg & Honegger 1998). Im gesamten Studienzeitraum wurden unter Diamorphin insgesamt 100 Krampfanfälle als UE mit einem Zusammenhang zur Prüfmedikation gemeldet (siehe Tabelle 7.13), von denen in den ersten drei Jahren 32 als „schwer“ eingestuft wurden. Im weiteren Verlauf der Heroinbehandlung sank die Gesamtanzahl der gemeldeten Krampfanfälle stark ab und im 4. und 5. Jahr wurde von den Prüfarzten keiner dieser Krampfanfälle in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Prüfmedikation gesehen.

Tabelle 7.13

Häufigkeit der Krampfanfälle im Verlauf der Diamorphinbehandlung nach Schweregrad des UEs und Behandlungszeitpunkt, N=128

		leicht	mäßig	schwer	nicht zutreffend	Gesamt
1. Jahr	kein Zusammenhang	3	3	2	-	8
	Zusammenhang	7	29	17	2	55
2. Jahr	kein Zusammenhang	4	3	-	-	7
	Zusammenhang	3	17	12	-	32
3. Jahr	kein Zusammenhang	2	5	1	-	8
	Zusammenhang	-	7	3	-	10
4. Jahr	kein Zusammenhang	1	1	-	-	2
	Zusammenhang	1	2	-	-	3
5. Jahr	kein Zusammenhang	-	1	2	-	3
	Zusammenhang	-	-	-	-	-

In der nachfolgenden Tabelle 7.14 werden die 60 UEs, die von den Prüfarzten jeweils als schwerwiegend eingeschätzt und in einem Zusammenhang mit der Prüfmedikation gesehen wurden (ohne Krampfanfälle), auf der Symptomebene dargestellt. Die Darstellung des fünften Jahres entfällt, da in diesem Zeitraum keines der so definierten UEs berichtet wurde.

Tabelle 7.14

Häufigkeit des Auftretens schwerer Symptome mit einem Zusammenhang zur Studienmedikation nach Behandlungsjahr, N=60

Symptome	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr
Atemdepression/-insuffizienz/Benommenheit	4	4	5	1
Allergische Reaktion, Haut (z. B. Kribbeln, Ödeme)	7	-	-	-
Durchblutungsstörungen mit Infektion der Haut	-	1	-	-
arterielle Applikation	2	1	-	-
Bauchschmerzen/Obstipation/Durchfall	9	2	-	-
Mischintoxikation/Entzug	4	1	-	1
Sturz/Unfall	3	-	-	-
Muskelzuckungen	2	-	-	-
Hepatitis Schub/Ikterus	2	-	-	-
Infektion einer Herzklappe	1	-	-	-
Kopfschmerz	1	-	-	-
Schweißausbruch	2	-	-	-
Schlafstörungen	2	-	-	-
Wärmeentwicklung	2	-	-	-
Depression/Angststörung/Psychose/Erregung	1	1	1	-

Sowohl auftretende Krampfanfälle als auch Atemdepression, -insuffizienz und Benommenheit werden aufgrund der intravenösen Applikationsform nicht als unerwartet angesehen. Sie traten vor allem bei nicht vorher gemeldetem Beikonsum von Benzodiazepinen (Atemdepression, -insuffizienz und Benommenheit) und Alkohol und/oder Kokain (Krampfanfälle) auf. Da nach der Heroinvergabe in der Ambulanz eine obligatorische Aufenthaltsdauer von 30 Minuten vorgesehen ist und diese unerwünschten Ereignisse unmittelbar (nur wenige Minuten) nach der Applikation auftraten, konnten sie klinisch gut behandelt werden. Insofern sahen die Prüfarzte wie auch die Studienleitung hierin keine erhöhte Gefährdung der Studienteilnehmer. Diese Auffassung wurde vom Safety Board in einer Sitzung am 21.10.2003 ausdrücklich bestätigt (Protokoll der Sitzung des Safety Boards am 21.10.2003).

7.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Alle aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) wurden im Verlauf der Studie gemäß der hierfür geltenden gesetzlichen Bestimmungen (Arzneimittelgesetz §§ 40 und 41, Arzneimittelgesetz 2005) und Richtlinien (GCP/ICH und EG-GCP, ICH 1996) erfasst und gemeldet. Die sich hieraus ableitenden notwendigen Maßnahmen wurden in einer studieneigenen SOP spezifiziert und festgelegt. Die gültige Definition eines SUEs ist in dieser Studie (im Rahmen des Amendments ZIS-HA9/7 vom 28.4.2003) dahingehend präzisiert worden, dass ein *geplanter Krankenhausaufenthalt zur Behandlung eines chronischen Zustandes* nicht als SUE zu bewerten ist.

Die Meldung als auch die Nachverfolgung der SUEs erfolgte über ein hierfür entwickeltes Formular, das die Beurteilung des *Zusammenhangs zur Prüfmedikation* als „gesichert“, „wahrscheinlich“, „möglich“, „unwahrscheinlich“ oder „keiner“ und des *Ausgangs des SUEs*

als „verschlechtert“, „wiederhergestellt“, „bleibender Schaden“, „noch nicht wiederhergestellt“, „tödlicher Ausgang“ oder „unbekannt“ enthält.

Die Weiterleitung der meldepflichtigen SUEs an die zuständigen Behörden als auch die Information des für diese Studie eingerichteten Safety Boards übernahm der Stufenplanbeauftragte. Nach Absprache mit dem BfArM wurden diejenigen SUEs an das BfArM (innerhalb von 7 Tagen) gemeldet, bei denen ein möglicher, wahrscheinlicher oder sicherer Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wurde. Das Safety Board erhielt eine Kopie aller gemeldeten SUEs.

Dieses Vorgehen wurde sowohl während der ersten beiden Studienphasen als auch in der Follow-up Phase angewandt.

7.2.1 *Safety Board*

Das Safety Board sichtete und bewertete in regelmäßigen Abständen alle UEs/SUEs. Hierbei ging es um die Kontrolle der Einhaltung von Meldeverpflichtungen, die Beurteilung der Einstufung als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend und die Bewertung des Zusammenhangs mit der Studienmedikation.

Mitglieder des Safety Boards:

- Prof. Dr. Rainer Böger
Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Tel. 040 / 42803 9759; Email: boeger@uke.uni-hamburg.de
- Prof. Dr. Helge Beck
Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Tel. 040 / 42803 3450, -4378; Email: beck@uke.uni-hamburg.de
- PD Dr. Susanne Polywka
Institut für Med. Mikrobiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Tel. 040 / 42803 2146, -3147; Email: polywka@uke.uni-hamburg.de

Weitere (fakultative) Mitglieder des Safety Boards:

- *Mitglieder der Studiengruppe des ZIS, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf:*
Prof. Dr. Dieter Naber; Prof. Dr. Christian Haasen, Stufenplanbeauftragter; Dr. Peter Degkwitz, Studienkoordinator
- *Leitender Monitor:* Dr. Andreas Kolt.

7.2.2 *Beschreibung der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse*

Im Rahmen der Follow-up Phase wurden 124 SUEs dokumentiert. In der gesamten Dauer der Follow-up Phase wurden sechs Todesfälle gemeldet, die in einem eigenen Abschnitt gesondert bewertet werden (siehe Abschnitt 7.2.4). Somit reduziert sich für die vorliegende Beschreibung die Anzahl der SUEs auf 118. Wie bereits erwähnt, traten 348 Patienten in die Follow-up Phase ein. Bezogen auf diese Patientengruppe wurden im gesamten Studienzeitraum seit Behandlungsbeginn 325 SUEs berichtet. Diese SUEs beziehen sich auf 157 Patienten, davon bekamen 120 Patienten von Studienbeginn an Diamorphin, und 37 Patienten gehörten der Methadon-Heroin-Wechsler Gruppe an. Im Folgenden werden nur die SUEs unter

der Prüfmedikation Diamorphin berücksichtigt und für unterschiedliche Behandlungszeiträume (jahresweise) dargestellt. 33 SUEs traten bei der Gruppe der Wechsler noch unter der Methadonbehandlung auf. Es verbleiben somit 292 SUEs, die seit Beginn der Diamorphinbehandlung dokumentiert wurden (siehe Tabelle 7.15).

Tabelle 7.15

Anzahl der SUEs pro Behandlungsjahr bei den Diamorphinpatienten (N=292)

	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
Anzahl SUEs	111	77	60	33	11

In Tabelle 7.16 wird der Zusammenhang mit der Prüfmedikation dargestellt. In der Mehrzahl der Fälle (zwischen 70% und 90%) wurde kein oder ein unwahrscheinlicher Zusammenhang festgestellt. Bei insgesamt 62 SUEs wurde ein mindestens „möglicher“ Zusammenhang mit dem vergebenen Diamorphin angenommen (21,2%). Es kann allerdings eine deutliche Abnahme des ursächlichen Zusammenhangs mit der Prüfmedikation über die Behandlungsjahre beobachtet werden.

Tabelle 7.16

SUEs und Zusammenhang mit der Prüfmedikation Diamorphin, Anzahl und %, N=292

Zusammenhang mit der Prüfmedikation	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
keiner	59 (53,2%)	40 (51,9%)	42 (70,0%)	20 (60,6%)	6 (54,5%)
unwahrscheinlich	20 (18,0%)	19 (24,7%)	11 (18,3%)	10 (30,3%)	3 (27,3%)
möglich	18 (16,2%)	7 (9,1%)	2 (3,3%)	1 (3,0%)	
wahrscheinlich	9 (8,1%)	4 (5,2%)	3 (5,0%)	-	2 (18,2%)
sicher	5 (4,5%)	7 (9,1%)	2 (3,3%)	2 (6,1%)	-
Gesamt	111 (100%)	77 (100%)	60 (100%)	33 (100%)	11 (100%)

Bei der Auflistung der eingeleiteten Maßnahmen im Hinblick auf die Studienmedikation wird deutlich, dass das Auftreten eines SUEs nicht zwingend eine Änderung der Studienmedikation zur Folge hatte. Es zeigt sich, dass ein SUE häufiger zum zeitweiligen Absetzen der Studienmedikation geführt hat (siehe Tabelle 7.17). Das zeitweilige Absetzen der Studienmedikation steht zumeist in Verbindung mit einem Krankenhausaufenthalt, bei dem die Heroinsubstitution nicht weiter geführt werden kann.

Tabelle 7.17

Eingeleitete Maßnahmen im Hinblick auf die Studienmedikation beim Auftreten eines SUEs, Anzahl und %, N=290^{a)}

Maßnahmen	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
keine Änderung	31 (28,2%)	19 (24,7%)	17 (28,3%)	6 (18,2%)	2 (20,0%)
reduziert	15 (13,6%)	12 (15,6%)	5 (8,3%)	4 (12,1%)	2 (20,0%)
erhöht	1 (0,9%)	-	1 (1,7%)	1 (3,0%)	-
zeitweise abgesetzt	48 (43,6%)	41 (53,2%)	30 (50,0%)	18 (54,5)	6 (60,0%)
abgesetzt	4 (3,6%)	2 (2,6%)	3 (5,0%)	3 (9,1%)	-
nicht zutreffend	11 (10,0%)	3 (3,9%)	4 (6,7%)	1 (3,0%)	-
Gesamt	110 (100%)	77 (100%)	60 (100%)	33 (100%)	10 (100%)

^{a)} Für zwei SUEs liegen keine Angaben zu Maßnahmen im Zusammenhang mit der Prüfmedikation vor.

Betrachtet man den Ausgang bzw. die Folgen der SUEs, so zeigt sich, dass zum Großteil der Zustand vor dem SUE wiederhergestellt werden konnte (siehe Tabelle 7.18). Allerdings schwankt dieser Prozentsatz über die Behandlungsjahre.

Tabelle 7.18

Ausgang der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Anzahl und %, N=292

Ausgang des SUEs	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
wiederhergestellt	79 (71,2%)	53 (68,8%)	35 (58,3%)	16 (48,5%)	8 (72,7%)
wiederhergestellt mit Folgen	27 (24,3%)	23 (29,9%)	24 (40,0%)	14 (42,4%)	1 (9,1%)
noch andauernd	3 (2,7%)	-	1 (1,7%)	3 (9,1%)	2 (18,2%)
unbekannt	2 (1,8%)	1 (1,3%)	-	-	-
Gesamt	111 (100%)	77(100%)	60 (100%)	33 (100%)	11 (100%)

7.2.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert nach ICD-10

Die Kodierung der SUEs erfolgte analog zu den UEs nach ICD-10. Die ICD-Diagnosen wiederum wurden entsprechend der im Abschnitt 7.1.3 gebildeten Diagnosekategorien und der Häufigkeit ihres Vorkommens zusammengefasst (siehe Tabellen 7.19 und 7.20).

Tabelle 7.19

Häufigkeit der SUEs in den gebildeten übergeordneten ICD-10 Kategorien für N=292

Kategorie	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr		4. Jahr		5. Jahr	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	-	-	1	1,3	-	-	-	-	-	-
2	2	1,8	2	2,6	5	8,3	1	3,0	-	-
4	1	0,9	1	1,3	1	1,7	-	-	-	-
5	2	1,8	1	1,3	-	-	-	-	-	-
7	2	1,8	1	1,3	-	-	1	3,0	-	-
8	3	2,7	2	2,6	-	-	-	-	1	9,1
12	16	14,4	9	11,7	5	8,3	4	12,1	2	18,2
13	1	0,9	2	2,6	-	-	2	6,1	-	-
14	3	2,7	3	3,9	2	3,3	1	3,0	-	-
15	3	2,7	1	1,3	2	3,3	-	-	-	-
18	9	8,1	3	3,9	-	-	-	-	-	-
19	-	-	1	1,3	-	-	-	-	-	-
23	6	5,4	7	9,1	6	10,0	2	6,1	-	-
24	1	0,9	2	2,6	-	-	-	-	-	-
25	10	9,0	11	14,3	6	10,0	8	24,2	-	-
26	2	1,8	-	-	1	1,7	1	3,0	-	-
27	3	2,7	2	2,6	3	5,0	-	-	1	9,1
28	-	-	1	1,3	1	1,7	-	-	-	-
29	3	2,7	1	1,3	-	-	1	3,0	-	-
31	5	4,5	3	3,9	3	5,0	1	3,0	1	9,1
32	11	9,9	7	9,1	8	13,3	6	18,2	3	27,3
33	4	3,6	1	1,3	3	5,0	-	-	-	-
34	1	0,9	1	1,3	-	-	1	3,0	-	-
35	-	-	1	1,3	-	-	-	-	-	-
36	2	1,8	1	1,3	2	3,3	1	3,0	-	-
37	-	-	1	1,3	-	-	1	3,0	2	18,2
38	-	-	5	6,5	2	3,3	-	-	-	-
39	1	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	1	1,7	-	-	-	-
43	1	0,9	1	1,3	1	1,7	-	-	-	-
44	3	2,7	2	2,6	1	1,7	-	-	-	-
45	1	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-
46	12	10,8	2	2,6	6	10,0	1	3,0	1	9,1
48	3	2,7	1	1,3	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	1	1,7	1	3,0	-	-
Gesamt	111	100	77	100	60	100	33	100	11	100

Tabelle 7.20

Häufigkeit der SUEs in den gebildeten übergeordneten ICD-10 Kategorien hinsichtlich des Zusammenhangs^{a)} mit der Studienmedikation Diamorphin für N=292

Kategorie	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr		4. Jahr		5. Jahr	
	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit
1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
2	2	-	2	-	5	-	1	-	-	-
4	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-
5	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-
7	2	-	1	-	-	-	1	-	-	-
8	3	-	2	-	-	-	-	-	1	-
12	1	15	1	8	2	3	1	3	1	1
13	1	-	2	-	-	-	2	-	-	-
14	3	-	2	1	2	-	1	-	-	-
15	3	-	1	-	2	-	-	-	-	-
18	1	8	1	2	-	-	-	-	-	-
19	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
23	5	1	6	1	6	-	2	-	-	-
24	1	-	2	-	-	-	-	-	-	-
25	10	-	11	-	6	-	8	-	-	-
26	2	-	-	-	1	-	1	-	-	-
27	3	-	2	-	3	-	-	-	-	1
28	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-
29	3	-	1	-	-	-	1	-	-	-
31	4	1	3	-	3	-	1	-	1	-
32	9	2	6	1	7	1	6	-	3	-
33	4	-	1	-	3	-	-	-	-	-
34	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-
35	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
36	2	-	1	-	2	-	1	-	-	-
37	-	-	1	-	-	-	1	-	2	-
38	-	-	1	4	-	2	-	-	-	-
39	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
43	-	1	1	-	-	1	-	-	-	-
44	3	-	2	-	1	-	-	-	-	-
45	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	10	2	2	-	6	-	1	-	1	-
48	3	-	1	-	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-
Gesamt	79	32	59	18	53	7	30	3	9	2

^{a)} „ohne“ = „ohne Zusammenhang“ beschreibt die Beurteilungskategorien: kein bzw. unwahrscheinlicher Zusammenhang, „mit“ = „mit Zusammenhang“ beschreibt die Beurteilungskategorien: möglicher, wahrscheinlicher bzw. sicherer Zusammenhang.

Anhand der Tabelle 7.20 zeigt sich, dass die häufigste Erkrankung mit einem Zusammenhang zur Prüfmedikation in Beziehung zu der Grunderkrankung Opiatabhängigkeit („F1-Diag-

nose“, ICD-Kategorie 12) steht. Dies ist bei 30 SUE-Meldungen (entsprechend 48,4% aller 62 SUEs mit mindestens „möglichem“ Zusammenhang), also dem Großteil aller 36 SUEs dieser Kategorie der Fall.

Bei den zweithäufigsten Meldungen mit einem Zusammenhang zur Prüfmedikation, den zerebralen Krampfanfällen (ICD-Kategorie 18), spielt, wie aus den SUE-Meldungen deutlich wurde, auch der Beikonsum eine Rolle. Hier wurden zehn Fälle beschrieben (16,1%).

7.2.4 Todesfälle

Abweichend von der vorangegangenen Systematik, in der ausschließlich Patienten betrachtet wurden, die in die Follow-up Phase eingetreten sind, werden in diesem Abschnitt noch einmal alle verstorbenen Patienten über den gesamten Studienzeitraum betrachtet.

In der 1. Studienphase ereigneten sich 12 Todesfälle, fünf aus der Diamorphingruppe und sieben aus der Methadongruppe (siehe Tabelle 7.21). Vier Todesfälle, drei aus der 2-Jahres-Diamorphingruppe und einer aus der Methadon-Heroin-Wechslergruppe, sind in der 2. Studienphase aufgetreten. In der mehr als dreijährigen Follow-up Phase ereigneten sich sechs Todesfälle, fünf aus der ursprünglichen Heroingruppe und ein Patient aus der Wechslergruppe.

Tabelle 7.21

Todesfälle während der 1. und 2. Studienphase und im Follow-up Zeitraum nach Geschlecht

Studienmedikation		Frauen	Männer	Gesamt
Diamorphin	Phase 1	1	4	5
Diamorphin	Phase 2	-	3	3
Diamorphin	Follow-up	-	5	5
Methadon	Phase 1	1	6	7
Methadon-Heroin-Wechsler	Phase 2	-	1	1
Methadon-Heroin-Wechsler	Follow-up	-	1	1
Gesamt		2	20	22

Von den 12 Todesfällen der 1. Studienphase fanden sieben (zwei aus der Diamorphingruppe, fünf aus der Methadongruppe) *nach* Abbruch der Studienbehandlung oder nach der Randomisierung *ohne* Behandlungsbeginn statt. Die übrigen fünf Todesfälle (drei aus der Diamorphingruppe, zwei aus der Methadongruppe) traten unter der noch andauernden Behandlung auf. In der 2. Studienphase ereigneten sich drei der vier Todesfälle und in der Follow-up Phase fünf von sechs Todesfällen während der Studienbehandlung.

Ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation wurde in 12 Fällen verneint, in neun Fällen für unwahrscheinlich und in einem Fall für möglich erachtet. Letzterer wurde im Obduktionsbericht jedoch nicht bestätigt. Die Todesursachen sind in Tabelle 7.22 dargestellt.

Es wurden sechs Autopsien durchgeführt, fünf Berichte ergaben keine über die Verdachtsdiagnose hinaus gehenden Befunde. Im Fall der verstorbenen 44-jährigen Frau mit der Random-Nr. 40046 (vgl. Tabelle 7.23) wurden vier Gutachten angefertigt. Alle Todesfallmeldungen, inklusive Autopsieberichte und Gutachten, wurden an das BfArM gemeldet.

Tabelle 7.22

Todesursachen während des gesamten Studienzeitraums (inklusive Follow-up Phase)

Todesursache	in Behandlung	nicht in Behandlung	Gesamt
Mischintoxikation	1	2	3
Unfall	1	-	1
Komplikationen der Grunderkrankung	4	3	7
Suizid	5	-	5
unbekannt	2	4	6
Gesamt	13	9	22

In Tabelle 7.23 ist eine Kurzübersicht über alle Todesfälle der 1. und 2. Studienphase sowie der Follow-up Phase dargestellt. Eine ausführliche Beschreibung der Todesfallereignisse aus dem 1. und 2. Studienjahre ist bereits in den jeweiligen Studienberichten dargestellt (Verthein et al. 2008). Im unteren Teil der Tabelle erfolgt eine detaillierte Darstellung der Todesfälle der Follow-up Phase.

Tabelle 7.23

Übersicht über Todesfälle in der 1. und 2. Studienphase sowie der Follow-up Phase

Rd-Nr.	Untersuchungsgruppe	Geschlecht/ Alter	Ereignisdatum	Behandlg. angetreten	Todeszeitpunkt	Todesursache
1. Studienphase						
10061	Diamorphin	Männl./46	23.04.2003	Ja	nach Abbruch	Sepsis
10129	Methadon	Männl./34	09.06.2003 (tot aufgefunden)	Nein	-	unbekannt
10133	Methadon	Männl./36	05.02.2004 (tot aufgefunden)	Ja	während Behandl. (245 Tage)	unbekannt
30025	Methadon	Männl./45	03.10.2003	Ja	Nach Abbruch (194 Tage)	unbekannt
30067	Diamorphin	Männl./41	14.12.2002	Ja	während Behandl. (77 Tage)	Myokarditis, Pneumonie
30087	Methadon	Männl./35	06.07.2003	Nein	-	unbekannt
40046	Diamorphin	Weibl./44	15.08.2003	Ja	während Behandl.	Sturz auf Bahngleise
40076	Methadon	Männl./35	23.08.2004 (tot aufgefunden)	Nein	-	unbekannt
50065	Diamorphin	Männl./31	13.11.2003 (tot aufgefunden)	Ja	nach Abbruch (226 Tage)	unbekannt, V.a. Intoxikation
50077	Methadon	Männl./38	21.10.2003	Ja	während Behandl. (344 Tage)	Herzbeutel- tamponade
60099	Diamorphin	Männl./38	30.03.2003 (tot aufgefunden)	Ja	während Behandl. (2 Tage)	Intoxikation
80057	Methadon	Weibl./40	Nein	Nein	-	V.a. Intoxikation
2. Studienphase						
1010	2-Jahre- Diamorphin	Männl./37	17.07.2004	Ja	während Behandl. (660 Tage)	Suizid
1117	M-Diamorphin- Wechsler	Männl./36	26.11.2004 (tot aufgefunden)	Ja	während Behandl. (424 Tage)	Suizid
3026	2-Jahre- Diamorphin	Männl./45	31.01.2005	Ja	während Behandl. (457 Tage)	Suizid
4078	2-Jahre Diamorphin	Männl./43	13.07.2005	Ja	nach Abbruch (734 Tage)	AIDS
Follow-up Phase						
5019	durchgängig Diamorphin	Männl./47	28.11.2005	Ja	nach Abbruch. (1.088 Tage)	Lungen- tuberkulose
4064	durchgängig Diamorphin	Männl./49	01.03.2006	Ja	während Behandl. (908 Tage)	Non-Hodgkin- Lymphom
8020	durchgängig Diamorphin	Männl./39	20.08.2006	Ja	während Behandl. (1.370 Tage)	Suizid
3037	durchgängig Diamorphin	Männl./47	04.01.2007	Ja	während Behandl. (1.492 Tage)	V.a. Intoxikation
4024	durchgängig Diamorphin	Männl./49	11.04.2007	Ja	während Behandl. (1.442 Tage)	Suizid
6016 ^{a)}	M-Diamorphin- Wechsler	Männl./44	09.05.2007	Ja	während Behandl. (1.428 Tage)	multiple Organ- versagen (Sepsis)

^{a)} Dieser Patient wurde im 1. Studienjahr mit Methadon behandelt und wechselte im 2. Jahr auf Diamorphin. Berücksichtigt man das 1. Behandlungsjahr, beträgt die Dauer der Studienbehandlung insgesamt 1.793 Tage.

7.2.4.1 Einzelbeschreibung der Todesfälle in der Follow-up Phase

Random-Nr.:	5019
Geschlecht:	männlich
Eintritt in die Behandlung:	19.09.2002
Eintritt in die Follow-up Phase:	19.09.2004
Tagesdosis:	600 mg Diamorphin und 30 mg d,1-Methadon
Ereignisdatum:	28.11.2005
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	keine
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	Krankenhauseinweisung am 26.08.2005, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Husten
Verdachtsdiagnose:	nicht offene Lungentuberkulose, Kachexie, respiratorische Insuffizienz
Notfallmaßnahmen:	entfällt
Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation:	keiner
Relevante Untersuchungsergebnisse:	keine
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	unbekannt
Bemerkungen:	Pat. war bis auf zwei Tage ununterbrochen im Krankenhaus, zuerst im Krankenhaus der Augustinerinnen und dann in der Lungenklinik Köln-Merheim
Random-Nr.:	4064
Geschlecht:	männlich
Eintritt in die Behandlung:	05.09.2003
Eintritt in die Follow-up Phase:	06.09.2005
Tagesdosis:	180 mg Diamorphin und 50 mg d,1-Methadon (bis 07.10.2005)
Ereignisdatum:	01.03.2006
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	keine
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	Krankenhauseinweisung aufgrund abdominaler Beschwerden
Verdachtsdiagnose:	Todesfall im Rahmen des Non-Hodgkin-Lymphoms
Notfallmaßnahmen:	entfällt
Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation:	keiner
Relevante Untersuchungsergebnisse:	keine
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	unbekannt
Bemerkungen:	keine

Random-Nr.: 8020
Geschlecht: männlich
Eintritt in die Behandlung: 19.11.2002
Eintritt in die Follow-up Phase: 19.11.2004
Tagesdosis: 400 mg Diamorphin, 20 ml d,l-Methadon
Ereignisdatum: 20.08.2006
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis: keine
Symptomatik, Verlauf, Endzustand: Fenstersprung aus dem 6.Stock der Heroinambulanz
Verdachtsdiagnose: Suizid
Notfallmaßnahmen: entfällt
Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation: unwahrscheinlich
Relevante Untersuchungsergebnisse: keine
Gleichzeitig verabreichte Medikamente: 75 mg Amitriptylin
Bemerkungen: Pat. befand sich wegen seiner rezidivierenden depressiven Störung in psychiatrischer Behandlung, Pat. war nicht zur Vergabe zugelassen worden, ihm wurde angeboten, zur Spätvergabe wieder zu kommen

Random-Nr.: 3037
Geschlecht: männlich
Eintritt in die Behandlung: 04.12.2002
Eintritt in die Follow-up Phase: 04.12.2004
Tagesdosis: 300 mg Diamorphin
Ereignisdatum: 04.01.2007
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis: 160 mg Diamorphin
Symptomatik, Verlauf, Endzustand: Bewusstseinsverlust und Atemdepression nach i.v.-Applikation, Reanimation durch Rettungssanitäter nicht erfolgreich
Verdachtsdiagnose:
Notfallmaßnahmen: Naloxon, Flumazenil
Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation: möglich
Relevante Untersuchungsergebnisse: Obduktion s.u.
Gleichzeitig verabreichte Medikamente: keine
Bemerkungen: Laut Obduktionsbefund kann als Todesursache entweder eine zentrale Lähmung auf dem Hintergrund eines ausgeprägten Hirnödems oder ein plötzliches Herzversagen aufgrund

der Herzhypertrophie (670g) in Betracht gezogen werden.

Random-Nr.:	4024
Geschlecht:	männlich
Eintritt in die Behandlung:	30.04.2003
Eintritt in die Follow-up Phase:	01.05.2005
Tagesdosis:	600 mg Diamorphin (bis 16.02.2006) und 140 mg d,l-Methadon (08.03.2006 – 10.4.2007)
Ereignisdatum:	11.04.2007
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	keine
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	Sprung von einem hohen Gebäude auf dem Gelände der Uniklinik
Verdachtsdiagnose:	Suizid
Notfallmaßnahmen:	entfällt
Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation:	keiner
Relevante Untersuchungsergebnisse:	keine
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	Furosemid, Coumadin, Dominal forte, Omeprazol, Felodipin, Nifedipin, Enalapril
Bemerkungen:	keine
Random-Nr.:	6016
Geschlecht:	männlich
Eintritt in die Behandlung:	11.06.2002 (Methadon), 11.06.2003 (Diamorphin)
Eintritt in die Follow-up Phase:	11.06.2004
Tagesdosis:	600 mg Diamorphin und 60 mg d,l-Methadon zur Nacht
Ereignisdatum:	09.05.2007
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	340 mg Diamorphin (08.05.2007)
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	Einweisung ins Krankenhaus, Phlegmone der linken Hand und Unterarm
Verdachtsdiagnose:	multiples Organversagen bei septischem Geschehen
Notfallmaßnahmen:	Krankenhauseinweisung
Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation:	unwahrscheinlich
Relevante Untersuchungsergebnisse:	keine
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	keine
Bemerkungen:	chronische Hepatitis C-Infektion, multiple chronische Infektionen

8. Schlussfolgerungen

Die Follow-up Phase des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung schloss sich unmittelbar an die 2. Phase der Hauptstudie an. Die wissenschaftliche Konzeption und Durchführung der Weiterbehandlung mit Diamorphin basierten auf den Studienplan-Amendments ZIS-HA9/11 vom 15.1.2004, ZIS-HA9/12 vom 1.3.2004, ZIS-HA9/15 vom 13.3.2006 und ZIS-HA9/16 vom 22.11.2006. Patienten, die die 2. Studienphase des Modellprojekts regulär durchliefen, traten zu individuellen Zeitpunkten in die Follow-up Phase über. Zuvor wurden sie entweder zwei Jahre mit Diamorphin oder – wenn sie nach der 1. Studienphase in die Diamorphinbehandlung wechseln konnten – ein Jahr mit Methadon und ein Jahr mit Diamorphin behandelt. Die Follow-up Phase, und damit das bundesdeutsche Modellprojekt, endete zum 30. Juni 2007. Zu dem Zeitpunkt innerhalb des ersten Halbjahres 2007, an dem die Patienten ihre 6-monatige prüfärztliche Untersuchung hatten, schieden sie aus der Studienbehandlung aus. Nach Antragstellung durch den Träger oder der zuständigen Gesundheitsverwaltung in den Studienzentren konnten die Patienten „im öffentlichen Interesse“ nach § 3 Abs. 2 des BtMG (bei Bedarf) mit Diamorphin weiterbehandelt werden.

In der 1. Studienphase konnte die Überlegenheit der Diamorphinbehandlung im Vergleich zur Methadonsubstitution bei besonders schwer belasteten Opiatabhängigen nachgewiesen werden (Haasen et al. 2007a). In der 2. Studienphase wurden die längerfristigen Wirkungen der Heroinbehandlung im Verlauf untersucht. Hier kam es insgesamt zu einer Stabilisierung und weiteren Verbesserung der während des 1. Behandlungsjahres eingetretenen Effekte (Verthein et al. in press). Insbesondere die Gruppe derjenigen, die von Methadon auf Diamorphin wechselten, profitierte in besonderem Maße von der im 2. Jahr aufgenommenen Diamorphinsubstitution (Verthein et al. 2008).

In der Follow-up Phase standen die langfristigen Veränderungen unter der Diamorphinbehandlung im Mittelpunkt des Interesses. Neben Fragen zur gesundheitlichen Entwicklung und des Drogenkonsums, ging es v. a. um die langfristige Entwicklung der sozialen Situation. Ferner wurde analysiert, ob sich spezielle Einflussfaktoren identifizieren lassen, die sich auf die Behandlungs-Compliance und die soziale Integration zum 4-Jahres-Zeitpunkt auswirken. Darüber hinaus wurden systematisch Safety-Daten erhoben, um auch die langfristige Sicherheit der Diamorphinsubstitution zu untersuchen.

348 Patienten traten in die Follow-up Phase ein. Vier Fünftel (N=276) wurden zuvor im Rahmen der Hauptstudie zwei Jahre mit Diamorphin behandelt (79,3%), die anderen 72 Patienten gehören zur Gruppe der Methadon-Diamorphin-Wechsler (20,7%). Bezieht man die Dauer der Diamorphinbehandlung der Wechsler in die Berechnung der Haltequote ein, wodurch sich eine ITT-Stichprobe von N=605 Diamorphinpatienten ergibt, befinden sich nach 29 Monaten noch mehr als die Hälfte in der Studienbehandlung (52,1%). Damit liegt die Haltekraft nach 2,5 Jahren etwa auf dem Niveau der schweizerischen Studie (Rehm et al. 2001). Aus der Schweiz liegen ferner Ergebnisse zu einer 6-Jahres-Haltequote vor, die mit über 40% noch ausgesprochen hoch liegt (Güttinger et al. 2003). Hier ist allerdings nicht deutlich, inwieweit längere Behandlungsunterbrechungen in die Berechnung der Haltequote einfließen. Die Haltequote im deutschen Modellprojekt wurde auf 29 Monate berechnet, da nur für diesen Zeitraum alle Patienten (inklusive Wechsler) aufgrund ihres Eintrittsdatums die

Möglichkeit hatten, durchgängig teilzunehmen. Eine alternative Berechnung über längere Zeiträume, die auf wechselnden Stichprobengrößen beruhen würde, hätte möglicherweise Selektionseffekte beinhaltet, da die Patienten, die später in die Behandlung eintraten, nach und nach aus der Berechnung ausgeschlossen würden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer liegt für alle Patienten – bei den Wechslern wiederum nur auf die Diamorphinbehandlung bezogen – bei etwa 29 Monaten. Obwohl die Wechsler zuvor schon ein Jahr Methadonbehandlung (als Kontrollgruppe im Rahmen der Studie) hinter sich haben, hat dies auf die Compliance unter der Diamorphinsubstitution offensichtlich keinen Einfluss. Sie verhalten sie sich bezüglich des Zeitpunkts ihres Ausscheidens ähnlich, wie die durchgängig mit Diamorphin Behandelten. Die noch nach 24 Monaten beobachtete Differenz in der Haltequote zwischen den Zielgruppen (bzw. Strata) des Modellprojekts, Methadon-Substituierte und Nicht-Erreichte (Verthein et al. 2008), ist langfristig nicht mehr festzustellen. Der zwischenzeitlich vermutete Effekt, dass es den zuvor nicht Behandelten (Nicht-Erreichten) schwerer fiel, den Bedingungen der heroingestützten Behandlung zu folgen, lässt sich somit nicht bestätigen. Dies geht einher mit den Studienergebnissen zu den Behandlungswirkungen und zur Ausgangssituation der Patienten, die ebenfalls kaum Unterschiede zwischen den Stichproben-Strata zeigen konnten (Haasen et al. 2007b; Degkwitz et al. 2007). 41,5% der aus der Diamorphinbehandlung Ausgeschiedenen hatten danach eine andere Suchtbehandlung aufgenommen oder wurden vom Substitutionsmittel entzogen. Überwiegend begannen sie eine Substitution mit Methadon oder Buprenorphin (28,9%), 12,6% wechselten in eine anschließende Abstinenztherapie bzw. beendeten die heroingestützte Behandlung regulär, indem sie vom Diamorphin (und ggf. vom zusätzlich gegebenen Methadon) herunterdosierte wurden. Bezogen auf alle 605 Diamorphinpatienten (inklusive derjenigen, die die Behandlung nicht antraten) entspricht dies einem Viertel, dass die Diamorphinbehandlung zwischenzeitlich positiv beendete. Im Durchschnitt geschieht dies nach gut 18 Monaten. Dem gegenüber verlassen Patienten mit negativem Behandlungsende, also jene, die der Behandlung fernbleiben oder aus disziplinarischen Gründen abbrechen, bereits nach durchschnittlich 14 Monaten die Therapie. Diamorphinbehandlungen mit positivem Ausgang dauern also länger als Therapien, die – in der Regel mit weniger Erfolg – abgebrochen werden.

Um die langfristigen Wirkungen der Diamorphinbehandlung zu beurteilen, wurden zwei Auswertungsstrategien verfolgt. Zum einen wurde in einer Art Querschnittsbetrachtung die Situation aller noch zum Studienende (nach durchschnittlich vier Jahren Behandlungsdauer) in der Diamorphinbehandlung verbliebenen Patienten analysiert. Diese Methode hat den Vorteil, dass ein Überblick über die aktuelle Situation aller Patienten (inklusive der Wechsler) in den verschiedenen Studienzentren (unabhängig von ihrer individuellen Behandlungsdauer) zur ersten Hälfte des Jahres 2007 erfolgen konnte. Zum anderen wurde eine Verlaufsanalyse unter Patienten durchgeführt, die mindestens vier Jahre in der Studienbehandlung verblieben, um die langfristigen Wirkungen longitudinal beschreiben zu können. Diese Analyse liefert somit erstmalig Ergebnisse über einen solch langen Zeitraum kontinuierlich in Anspruch genommener Diamorphinbehandlung.

Die gesundheitliche Situation zu Studienende – es waren noch 248 Patienten in der Diamorphinbehandlung – stellt sich bezogen auf den körperlichen Zustand gegenüber dem Behandlungsbeginn als ausgesprochen verbessert dar. Insbesondere die bei Drogenabhängigen typischen körperlichen Symptome sind nur noch in geringer Anzahl vorhanden. Wenn Symptome

genannt werden, handelt es sich in der Regel um allgemeine Beschwerden wie z. B. Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Nachtschweiß oder Obstipation. Auch der Allgemeinzustand wird bei der Mehrheit positiv bewertet, in dem Sinne, dass die Patienten in der Lage sind, „normale Aktivitäten“ zu verrichten mit „einigen Symptomen oder Anzeichen von Krankheit“. Vor dem Hintergrund der langen Drogenkarriere der Patienten des Modellprojekts kann eine vollständige Gesundheit mit unbeeinträchtigtem Allgemeinzustand aber nur bei wenigen erwartet werden. Insbesondere die Tatsache, dass 7% HIV-positiv und sogar 83% HCV-infiziert sind, bedeutet eine große gesundheitliche Belastung der Betroffenen. Allgemein- und Ernährungszustand der HIV-positiven Patienten sind deutlich reduzierter und ihre Arbeitsfähigkeit, die für den sozialen Integrationsprozess von zentraler Bedeutung ist, wird erheblich schlechter beurteilt. Die psychische Situation der Patienten wird von den Prüfarzten zum Studienende im Durchschnitt als „leicht“ bis „mäßig“ krank eingeschätzt. Gegenüber Behandlungsbeginn ist zwar eine deutliche Besserung eingetreten, langfristig ist jedoch eine adäquate Behandlung der psychischen Belastungen von Bedeutung, wenn es gilt, die seit vielen Jahren habitualisierte Suchtproblematik zu überwinden.

Bezogen auf den Konsum von Straßenheroin und Kokain leben mehr als zwei Drittel zum Studienende abstinent. Unter Berücksichtigung des Konsumverhaltens vor Behandlungsbeginn ist dies eine ausgesprochen hohe Abstinenzrate, die den langfristigen Erfolg der Diamorphinsubstitution in dem zentralen Kriterium der Konsumreduktion unterstreicht. Auch der Anteil an Patienten, die noch mindestens wöchentlich Kokain oder Straßenheroin konsumieren (15,3%) hat sich ebenfalls deutlich reduziert. Die Angaben der Patienten zum Drogenkonsum konnten durch die Urinkontrollen bestätigt werden, so dass den Ergebnissen zur 30-Tagesprävalenz eine hohe Glaubwürdigkeit beigemessen werden kann. Cannabis ist nach wie vor die am häufigsten konsumierte Droge, deren Konsum für einen Teil der Patienten zur Gewohnheit geworden ist. Die langfristige Teilnahme an der Diamorphinbehandlung führt darüber hinaus zur vollständigen Aufgabe riskanten Konsumverhaltens in Form des gemeinsamen Gebrauchs von Spritzen oder Spritzutensilien. Hier wird deutlich, dass diese Therapieform auch einen hohen sekundär-präventiven Stellenwert hat. Auch bzw. gerade für die von Infektionen betroffenen Patienten ist die Vermeidung weiterer Gesundheitsrisiken von Bedeutung.

Die soziale Situation der Diamorphinpatienten hat sich zum Studienende deutlich stabilisiert. Fast alle leben in stabilen Wohnverhältnissen, knapp vier Fünftel gehen einer Arbeit nach und nur noch 7% sind in illegale Geschäfte verwickelt. Knapp ein Drittel der Patienten lebt bezüglich Wohn- und Arbeitssituation sowie der Legalbewährung sozial gut integriert. Für die Mehrheit dieser Patienten dürfte damit auch die Loslösung von der heroingestützten Behandlung oder der Wechsel auf andere Substitutionsmittel in erreichbarer Nähe sein.

Im Mittelpunkt dieses Studienberichts stehen die Wirkungen der vierjährigen Diamorphinbehandlung. 156, entsprechend 31%, aller ursprünglich in die Diamorphinsubstitution aufgenommenen Studienteilnehmer verblieben mindestens vier Jahre in der Studienbehandlung.⁶⁵ Die durchschnittliche Tagesdosis Diamorphin nimmt (mit Ausnahme des Behandlungsbe-

⁶⁵ Die 90 Patienten, die von Methadon auf Diamorphin wechselten, bleiben in dieser Analyse unberücksichtigt, da nur ein Patient (aufgrund des ein Jahr späteren Behandlungsbeginns mit Diamorphin) den 4-Jahres-Zeitpunkt erreicht hatte.

ginns) über den gesamten 4-Jahres-Zeitraum kontinuierlich ab, von durchschnittlich 506 mg im ersten auf 420 mg im vierten Behandlungsjahr. Die mittlere Tagesdosis des den Diamorphinpatienten zusätzlich verordneten Methadons steigt hingegen im Zeitverlauf. Bezogen auf alle Diamorphinabgabetape ergibt sich eine „reale“ Tagesdurchschnittsdosis von 7,3 mg Methadon im ersten und 10,0 mg im vierten Jahr. Langfristig scheint sich ein schleichender Übergang bzw. eine Annäherung an die Struktur der Methadonbehandlung zu vollziehen, wobei Diamorphin allerdings nach wie vor das primäre Substitutionsmittel bleibt. Die rauschbedingten, tendenziell erwünschten Wirkungen des so genannten Kicks und des Euphoriegefühls nehmen im Verlauf ab, was auf einen zunehmenden Gewöhnungseffekt schließen lässt. Die unmittelbaren mit der Diamorphinapplikation verbundenen unerwünschten (Neben-)Wirkungen stabilisieren sich im langfristigen Behandlungsverlauf – aufgrund der individuell abgestimmten Dosierungsschemata – auf einem sehr niedrigen Niveau. Auch die begleitende psychosoziale Betreuung wird über den gesamten Zeitraum stark in Anspruch genommen. Im Durchschnitt haben die Patienten etwa 14-tägige Kontakte zum Drogenberater bzw. Case Manager, was in Anbetracht der Betreuungsdauer eine angemessene Frequenz sein dürfte und auf eine dem individuellen Bedarf angepasste Betreuungsintensität schließen lässt. Insofern gelingt es der Diamorphinbehandlung, die Patienten langfristig an die psychosoziale Betreuung zu binden und damit das integrierte Therapiekonzept aufrecht zu erhalten.

Der Gesundheitszustand der Diamorphinpatienten verbessert sich in der Regel schnell, innerhalb der ersten Behandlungsmonate. Auch im weiteren Verlauf gingen die körperlichen Symptome zurück, der Allgemeinzustand stabilisiert und der Ernährungszustand verbessert sich, so dass langfristig von anhaltenden Wirkungen der heroingestützten Behandlung auf den somatischen Zustand der Patienten gesprochen werden kann. Auch der psychische Zustand verbessert sich zunächst deutlich und stabilisiert sich dann auf einem zufrieden stellenden Niveau. Zieht man die ärztliche Beurteilung heran, lässt sich eine, wenn auch nur leichte, anhaltende positive Entwicklung erkennen. Auch der Rückgang von Depressivität und Ängstlichkeit ist nicht zu übersehen. Dennoch werden die Patienten nach vier Jahren noch im Durchschnitt als psychisch „leicht“ bis „mäßig“ krank eingeschätzt. Mehr als ein Viertel hat noch einen psychischen Belastungsscore oberhalb der Norm. Auch das globale psychosoziale Funktionsniveau ist im Durchschnitt nicht besonders hoch ausgeprägt und verweist auf „leichte Schwierigkeiten“ bezüglich der sozialen oder beruflichen Leistungsfähigkeit. In Anbetracht der besonders schwer belasteten Klientel, die (aufgrund der Einschlusskriterien) für die heroingestützte Behandlung in Frage kam, ist mit einer weitergehenden Verbesserung des psychischen Zustands nicht zu rechnen. Hier kommt es darauf an, behandlungsbedürftige psychische Störungen zu erkennen und mit speziellen Therapiemaßnahmen zu begleiten.

Besonders deutliche positive Veränderungen werden im Konsumverhalten erzielt – neben der Verbesserung des Gesundheitszustands, das zentrale Ziel der Diamorphinhandlung. Wenngleich sich der stärkste Rückgang des Gebrauchs von Straßenheroin, Kokain und Crack sowie des intravenösen Konsums innerhalb des ersten Behandlungsjahres vollzieht, zeigen sich auch im weiteren Verlauf positive Wirkungen. Die 30-Tages-Prävalenzraten von Straßenheroin, Kokain, Crack und i.v.-Konsum nehmen während des vierjährigen Behandlungszeitraums kontinuierlich ab. In Bezug auf Kokain – Urinalysen auf Straßenheroin wurden ab dem 2. Behandlungsjahr nicht mehr durchgeführt – wird dies durch die Laboranalysen bestätigt. Anhand der Urinkontrollen ist darüber hinaus ein kontinuierlicher Rückgang des Cannabis- und

Benzodiazepingebruchs festzustellen. Damit kann der Diamorphinbehandlung hinsichtlich der Konsumreduktion eine langfristige Wirkung bescheinigt werden. Nicht nur in den ersten Behandlungsmonaten, in denen sich bei den meisten Patienten ein deutlicher „Erholungseffekt“ bemerkbar macht, sondern auch nach langer Zeit der Behandlungsteilnahme lassen sich weitere Veränderungen im Konsumverhalten erzielen. Die Konsumintensität, d. h. die durchschnittliche Anzahl an Konsumtagen im letzten Monat, hat sich gegenüber Behandlungsbeginn drastisch reduziert und stabilisiert sich langfristig auf einem sehr niedrigen Niveau. Dies zeigt auch, dass der Konsum harter Drogen nicht von allen Patienten vollständig aufgegeben wird, allerdings von der überwiegenden Mehrheit. Der Anteil an von Straßenheroin und Kokain abstinenten Patienten erhöht sich kontinuierlich. Unter den Patienten mit mindestens vierjähriger Behandlungsdauer steigt dieser Anteil auf 50% nach einem Jahr, über gut 60% nach zwei und drei Behandlungsjahren, auf 70% zum 4-Jahres-Zeitpunkt. Von denen, die nach vier Jahren noch zu Straßenheroin oder Kokain greifen, tut knapp die Hälfte dies mindestens einmal pro Woche. Damit hat sich die Gruppe, die das „Symptom“ des mehr oder weniger regelmäßigen Konsums harter Drogen aufweist, auf eine Minderheit reduziert. Für diese Patienten sind nach wie vor intensive therapeutische Anstrengungen von Nöten, aber selbst bei geringeren Erfolgen in der Änderung des Konsumverhaltens hat die Diamorphinbehandlung (im Sinne der Harm Reduction) einen gesundheitsstabilisierenden Stellenwert. Insbesondere vor dem Hintergrund der mit der langen Drogenkarriere einher gehenden somatischen und psychischen Störungen, die trotz zahlreicher (und unterschiedlicher) Vorbehandlungen zum Beginn der Diamorphinbehandlung noch Bestand hatten, sichert die weitere Behandlungsteilnahme diesen Patienten das Überleben. Andererseits ist es selbstverständlich, dass die weitere Behandlungsteilnahme gegenüber dem Sicherheitsrisiko abgewogen werden muss. Bei den (wenigen) Patienten, die weiterhin Straßenheroin und Kokain/Crack (in höherem Ausmaß) konsumieren, muss besonders auf Intoxikationszeichen geachtet werden. Dies setzt eine entsprechende Compliance voraus, bei deren Nichteinhaltung ggf. alternative Behandlungsformen bzw. ein Wechsel des Substitutionsmittels in Betracht gezogen werden müssen.

In den vorangegangenen Studienberichten wurde vermehrt darauf hingewiesen, dass insbesondere die Entwicklung einer stabilen sozialen Situation Zeit benötigt. Dies deutete sich bereits im Verlauf der 2. Studienphase an, die Wohn- und Arbeitssituation sowie das Delinquenzverhalten entwickelten sich langfristig positiv (vgl. Verthein et al. 2008; Löbmann et al. 2008). Dieser Trend setzte sich auch im 3. und 4. Behandlungsjahr fort. Der Anteil an Patienten mit stabiler Wohnsituation steigt innerhalb von vier Jahren von 77% auf 95%. Die partnerschaftliche Situation der Langzeitpatienten ändert sich langfristig kaum. Bei Patienten mit eigenen Kindern sind diese etwa zur Hälfte beim anderen Elternteil untergebracht, was allerdings nur für die Väter gilt. Nur ein Fünftel der Väter und Mütter lebt mit ihren Kindern zusammen, was sich ebenfalls im Langzeitverlauf nur wenig (um 5,2%) erhöht. Insbesondere von den Müttern sind die Kinder überwiegend fremd untergebracht. Dieser Sachverhalt verändert sich nur wenig zum Positiven. Die familiäre Situation, zumindest hinsichtlich des Zusammenlebens mit eigenen Kindern, wird somit durch die Teilnahme an der heroingestützten Behandlung wenig beeinflusst. Hier ist zu berücksichtigen, dass bei vielen Patienten die Trennung von ihren Kindern bereits über mehrere Jahre Bestand hat und das Zurückfinden in die Elternrolle vor dem Hintergrund des Regelbedarfs einer Vielzahl von gesundheitlichen

und sozialen Problemen nicht ohne weiteres geleistet werden kann. Wenngleich sich die Freizeitgestaltung im Gesamtzeitraum kontinuierlich positiv entwickelt, verbessern sich die sozialen Kontakte im 3. und 4. Behandlungsjahr nicht weiter. Zwei Drittel der Langzeitpatienten haben keinen festen Partner. Die Mehrheit lebt nach wie vor allein, und vier Fünftel verbringen auch ihre Freizeit überwiegend allein. 12,5% haben nach vier Jahren keine verlässlichen Freunde. Bei den anderen Patienten besteht der Freundes- und Bekanntenkreis zu über 40% – unter anderen – aus Drogenkonsumenten, was sich im Behandlungsverlauf kaum veränderte. Auch wenn hier zum Großteil andere Patienten aus der Diamorphinambulanz und Einrichtungen der Drogenhilfe gemeint sein dürften, zeigt sich, wie schwierig der soziale Integrationsprozess außerhalb des über Jahre zur Gewohnheit gewordenen Drogen- und Szenekontextes verläuft. Insofern bleibt für einen Teil der Diamorphinpatienten die Einsamkeit ein großes Problem. Hier dürften Kontakte zu „alten“ Szenebekanntem oder „bestenfalls“ zu Mitklienten näher liegen, als dass es gelingt, sich einen neuen Bekanntenkreis zu erschließen.

Eine Möglichkeit, neue Leute kennenzulernen, ist die Aufnahme einer Arbeitstätigkeit. Gerade die Arbeitssituation entwickelt sich unter der Diamorphinbehandlung ausgesprochen positiv. Das gilt nicht nur für die ersten beiden Jahre, sondern auch im 3. und 4. Behandlungsjahr nimmt der Anteil an aktuell arbeitenden Patienten zu: von knapp 13% zu Beginn auf 40% nach vier Jahren. Unter den arbeitsfähigen Patienten steigt der Anteil an Erwerbstätigen sogar von 29% auf 68%. Die mehrfach tägliche Diamorphinapplikation scheint der Aufnahme einer Arbeitstätigkeit nicht im Wege zu stehen. Allerdings haben viele nur Teilzeitbeschäftigungen oder „1-Euro-Jobs“ bzw. öffentlich geförderte Arbeitsplätze. Offensichtlich sind es aber gerade diese Arbeitsangebote, die den Möglichkeiten und Bedürfnissen der meisten Diamorphinpatienten entsprechen. Für die Aufnahme einer beruflichen Tätigkeit hat die Arbeitsfähigkeit einen entscheidenden Einfluss. Sie verbessert sich im 4-Jahres-Zeitraum nur zu Beginn, nimmt dann aber nach zwei Jahren wieder ab. Die Beurteilung der Arbeitsfähigkeit durch die Prüfarzte weicht mit zunehmender Behandlungsdauer somit einer realistischeren Einschätzung der tatsächlich vorhandenen Möglichkeiten. Dies betrifft nicht nur den Zustand des Patienten, sondern gilt auch vor dem Hintergrund des lokal bestehenden Arbeitsmarktangebots, in dem möglicherweise häufigere Versuche der Arbeitsvermittlung bereits fehlgeschlagen sind. Wenn es allerdings gelingt, die Arbeitsfähigkeit unter der Behandlung zu verbessern, ist eine der entscheidenden Voraussetzungen für die soziale Integration geschaffen (siehe unten). Dies konnte bereits die Hamburger Substitutionsstudie zeigen, wobei die Erwerbsunfähigkeit mit einem schlechten Gesundheitszustand und einer hohen Suizidalität einherging (Raschke et al. 1999).

Die Entwicklung des Delinquenzverhaltens wurde eingehend im Rahmen der kriminologischen Spezialstudie untersucht. Hier ergab sich innerhalb der ersten beiden Behandlungsjahre unter der Diamorphintherapie ein deutlicher Rückgang an kriminellen Handlungen, sowohl unter den selbst berichteten Delikten als auch nach Auswertung der polizeilichen Daten (Löbmann et al. 2008). Für die Betrachtung des Langzeitverlaufs über vier Jahre standen die mit dem EuropASI standardisiert erhobenen Daten zur Verfügung. Legt man als globales Veränderungsmaß den entsprechenden ASI-Composite-Score zugrunde, ergibt sich ein kontinuierlicher Rückgang des kriminellen Verhaltens während des gesamten Behandlungszeitraums. Innerhalb des ersten Jahres fällt dieser Rückgang besonders deutlich aus. In den Folgejahren ergibt sich nur noch eine leichte Besserung, da sich die justitielle Belastung bereits

nach dem ersten Behandlungsjahr auf sehr niedrigem Niveau bewegt. Der in der kriminologischen Spezialstudie dargestellte positive Befund setzt sich somit auch im weiteren Verlauf fort. Damit ist die Diamorphinbehandlung in der Reduktion der Kriminalität auch langfristig wirksam. Dies darf besonders betont werden, da der Rückgang krimineller Handlungen der Bereich ist, der den größten Teil zum ökonomischen Nutzen der Diamorphinbehandlung beiträgt (Uchtenhagen et al. 2000; Dijkgraaf et al. 2005; Claes & von der Schulenburg 2008).

Abschließend stellte sich die Frage, ob sich Einflussfaktoren identifizieren lassen, die den Behandlungserfolg begünstigen bzw. mit einem positiven Outcome im Zusammenhang stehen. Dazu wurden zwei getrennte Analysen durchgeführt: Zum einen ging es um das Kriterium der Compliance, indem zwischen positiven Beendern, Abbrechern und Patienten in Behandlung unterschieden wurde. Zum anderen wurde untersucht, welche Faktoren mit der sozialen Integration zum 4-Jahres-Zeitpunkt in Beziehung stehen.

Für die erste Analyse wurden ausschließlich Merkmale der Studienteilnehmer vom Behandlungsbeginn berücksichtigt, da ein Teil der Patienten bereits frühzeitig die Behandlung verließ. Als Ergebnis kann festgestellt werden: Patienten, die die Diamorphinbehandlung (vorzeitig) abbrechen, leben vor Therapiebeginn in instabileren Wohnverhältnissen. Als Prädiktor für einen längeren Verbleib in der heroingestützten Behandlung lassen sich ein höheres Alter, weniger Kokainkonsum und weniger Drogen-Überdosen identifizieren. Patienten, die die Diamorphinbehandlung regulär bzw. positiv beenden, d. h. in eine Anschlusstherapie wechseln oder sich vom Substitutionsmittel herabdosieren lassen, nahmen zuvor etwas seltener Heroin. Offensichtlich beeinflusst v. a. die soziale Situation sowie der Kokainkonsum die Compliance der Diamorphinbehandlung. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass diese Prädiktoren nur für die unter den Bedingungen des wissenschaftlichen Modellprojekts durchgeführte Behandlung Aussagekraft besitzen, und nicht für heroingestützte Behandlungen generell. Der Befund, dass Patienten mit einer etwas geringeren Konsumintensität von Heroin später mit größerer Wahrscheinlichkeit die Behandlung regulär verlassen, sollte nicht überinterpretiert werden, da sich die Klientel der heroingestützten Behandlung grundsätzlich aus vorwiegend täglich intravenös konsumieren Opiatabhängigen zusammensetzt. Vorerfahrungen mit Abstinenztherapien, die sich als Prädiktor für den Behandlungserfolg in der niederländischen Studie ergeben haben (Blanken et al. 2005), spielen in der deutschen Studie keine Rolle.

Im Mittelpunkt der Langzeitanalysen stand die soziale Entwicklung der Patienten. Definiert man anhand der Merkmale Wohnsituation, Arbeit und Abstinenz illegaler Aktivitäten einen Zustand stabiler sozialer Integration, stellt sich einerseits die Frage, welche Merkmale vor Behandlungsbeginn sich als Prädiktoren identifizieren lassen. Andererseits erweitert sich der Kreis potentieller Einflussfaktoren um Merkmale, die sich behandlungsbegleitend verändern, so genannte Mediatoren, und ebenfalls mit dem Erreichen der sozialen Integration im Zusammenhang stehen. Auch hier fällt das Resümee vergleichsweise kurz aus: Unter den Patientencharakteristika zu Behandlungsbeginn lassen sich überhaupt keine Prädiktoren, die auf die spätere soziale Integration einen Einfluss haben könnten, identifizieren. Auch dies steht wiederum nicht im Einklang mit den niederländischen Ergebnissen, in deren zentralem Erfolgskriterium auch die soziale Stabilisierung eine Rolle spielte. Schaut man auf die Merkmale, die ebenfalls von der Teilnahme an der Diamorphinbehandlung beeinflusst werden und sich in bivariaten Analysen als statistisch signifikante Einflussfaktoren herausgestellt haben,

wie dem Konsum von Straßenheroin und Kokain, dem körperlichen Allgemeinzustand, der Ausprägung psychischer Störungen, der Arbeitsfähigkeit sowie der Diamorphintagesdosis, so zeigt sich im multivariaten statistischen Modell folgendes Ergebnis: Der bestimmende Einflussfaktor auf eine gelungene soziale Integration nach vier Jahren Diamorphinbehandlung ist die Arbeitsfähigkeit. Dies erinnert an die bereits vor zehn Jahren erlangten Erkenntnisse aus der Hamburger Substitutionsstudie, die ebenfalls in der Erwerbsfähigkeit den entscheidenden Faktor einer positiv verlaufenden Methadonbehandlung sah (Raschke et al. 1999). Je stärker es gelingt, Patienten so zu stabilisieren, dass sie in der Lage sind, einer (wie auch immer ausgestalteten) beruflichen Tätigkeit nachzugehen, desto eher ist ein sozial rehabilitativer Effekt der Substitutionsbehandlung – sei es mit Methadon oder Diamorphin – zu erwarten. Methodenkritisch wäre hier ggf. einzuwenden, dass die Arbeitsfähigkeit selbst wiederum von vielen anderen der untersuchten Faktoren abhängt. Das ist jedoch nur zum Teil der Fall. Selbstverständlich spielen das Konsumverhalten und der gesundheitliche Zustand bei der Beurteilung der Arbeitsfähigkeit durch die Ärzte eine Rolle. Aber es ist durchaus möglich, dass weiterhin sporadisch konsumiert wird oder das psychische Befinden beeinträchtigt ist und trotzdem die Fähigkeit vorhanden ist, einer geregelten Arbeit nachzugehen. Und es sollte berücksichtigt werden, dass auch die anderen genannten Faktoren für die soziale Integration eine Rolle spielen. Nur, ein guter psychischer Zustand und die Abstinenz vom Konsum harter Drogen helfen wenig, wenn sie nicht mit einer von den Ärzten bescheinigten Arbeitsfähigkeit einher gehen.

Die Arzneimittelsicherheit wurde in der Follow-Up Phase weiterhin – unter Einhaltung der Leitlinien Guter Klinischer Praxis (ICH 1996) – anhand der (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse evaluiert. Bei der Betrachtung sowohl der UEs als auch der SUEs wird deutlich, dass eine Abnahme v. a. im zweiten Behandlungsjahr stattfindet und danach, ab dem dritten Jahr, die Anzahl mehr oder weniger stabil bleibt. Dies hängt zum einen mit dem im ersten Behandlungsjahr stark verbesserten Gesundheitszustand der Patienten zusammen. Zum anderen dürfte auch ein vertrauterer Umgang mit den Patienten und den zu verabreichenden Medikamenten auf Seiten der Ärzte und des Pflegepersonals bei der Identifikation unerwünschter Ereignisse eine Rolle spielen.

Bezüglich der Sicherheit des Diamorphins sind insbesondere solche SUEs, die in einem möglichen, wahrscheinlichen oder sicheren Zusammenhang mit der Prüfsubstanz stehen, zu betrachten. Auch bei diesen SUEs mit einem (möglichen) kausalem Zusammenhang ist eine Abnahme im zweiten Behandlungsjahr auffällig. In den Folgejahren bleibt die Entwicklung des Auftretens solcher SUEs auf einem niedrigen Niveau stabil.

Die Mortalität ist während der Follow-up Phase auf einem niedrigen Stand. Es ereigneten sich weitere sechs Todesfälle im mehr als dreijährigen Gesamtzeitraum. Dies ist mit dem generellen Mortalitätsniveau von substituierten Opiatabhängigen vergleichbar (Rehm et al. 2005). Auch in der Follow-Up Phase stand kein Todesfall in einem kausalen Zusammenhang mit der Prüfmedikation.

Bezüglich der Arzneimittelsicherheit von Diamorphin kann resümiert werden, dass das noch bei Behandlungsbeginn gegenüber der Methadonsubstitution etwas höhere Sicherheitsrisiko der Diamorphinbehandlung (Verthein et al. 2008) im weiteren Verlauf abnimmt und sich langfristig auf einem sehr niedrigem Niveau stabilisiert.

Gegenüber der 1. Studienphase hat sich in der Follow-up Phase (wie bereits in der 2. Studienphase) der methodische Ansatz geändert. Auswertungen wurden vorwiegend im Längsschnitt vorgenommen und nicht mehr im Gruppenvergleich zu alternativen Behandlungsformen wie z. B. der Methadonsubstitution. Aufgrund der Untersuchungsanlage, dass nur reguläre Beender der 2. Studienphase in die Weiterbehandlung der Follow-up Phase aufgenommen wurden, stellen die verwendeten Stichproben (Studienbeender und 4-Jahres-Patienten) eine bestimmte Auswahl der ursprünglich randomisierten Patienten dar. Bei beiden Stichproben ergeben sich im Vergleich zu den übrigen jemals randomisierten Diamorphinpatienten wenige Unterschiede. Zu den Selektivitätsmerkmalen der Studienbeender zählen v. a. das etwas höhere Alter sowie der geringere Kokainkonsum und weniger erlebte Überdosierungen vor Behandlungsbeginn. Die Langzeitpatienten, die mindestens vier Jahre in der Behandlung verblieben, unterscheiden sich ebenfalls durch ein höheres Lebensalter sowie durch ein (damit tendenziell einher gehendes) höheres Einstiegsalter in den Heroin- und Kokainkonsum von den übrigen Patienten. Auch der Kokainkonsum vor Behandlungsbeginn war wiederum geringer. Ferner lebten die Langzeitpatienten zuvor in stabilerer Wohnsituation und waren etwas weniger von körperlichen Symptomen betroffen. Diese Unterschiede korrespondieren zum Teil mit den signifikanten Einflussfaktoren der Behandlungs-Compliance (siehe oben). Insofern kann bei den Langzeitpatienten nicht unbedingt von einer repräsentativen Auswahl aller jemals randomisierten Diamorphinpatienten gesprochen werden. Aufgrund unterschiedlicher Einflüsse, die sich auf den langfristigen Verbleib in der Diamorphinbehandlung auswirken können, war dies allerdings auch nicht zu erwarten. Da hier jedoch erstmalig der 4-Jahres-Verlauf einer kontinuierlichen Diamorphinbehandlung wissenschaftlich ausgewertet wurde, sind Vergleiche mit einer wie auch immer definierten typischen Klientel wenig aussagekräftig. Hier müssten Langzeitergebnisse aus anderen Studien zur heroingestützten Behandlung abgewartet werden. In der zentralen Auswertung wurden die 4-Jahres-Verläufe bestimmter Merkmale über alle Patienten bzw. Patientengruppen dargestellt, die deskriptiv statistisch bewertet und interpretiert werden. Signifikanztests erfolgten in der Regel für den Gesamtzeitraum und im Einjahresabstand. Die hier vorgenommenen Longitudinalanalysen besitzen im Vergleich zu Kontrollgruppenstudien weniger Evidenz. Der unmittelbare Bezug der eingetretenen Veränderungen zur Intervention bzw. die Interpretation als Behandlungseffekt ist weniger stringent. Dennoch kann vor dem Hintergrund der positiven Ergebnisse der 1. Studienphase (Haasen et al. 2007a) auch im weiteren Verlauf ein sich zumindest mittelbar auf die Gesundheit und Verhaltensänderungen auswirkender Effekt der Diamorphinbehandlung unterstellt werden.

Mit den Ergebnissen der Follow-up Phase des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung wurden erstmalig Erkenntnisse über den kontinuierlichen Verlauf einer mindestens vierjährigen Diamorphinbehandlung gewonnen. Dabei werden die Resultate aus den beiden vorangegangenen Studienphasen untermauert. Die Diamorphinbehandlung erweist sich hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verringerung bzw. Abstinenz des Konsums harter Drogen sowie der verbesserten sozialen Integration langfristig als ausgesprochen erfolgreiche Therapie schwerstabhängiger Heroinkonsumenten. Angesichts der mittlerweile mehrfach nachgewiesenen wissenschaftlichen Evidenz der positiven Effekte der Diamorphinbehandlung ist es unverständlich, dass die erforderlichen gesund-

heitspolitischen Schritte zur Schaffung der gesetzlichen Voraussetzungen für die Einführung dieser Behandlungsform in Deutschland nach wie vor blockiert werden. Solche Verzögerungen sind für die Betroffenen ethisch unverantwortlich. Der Praxisalltag der Diamorphinbehandlung ist laufend der Bedrohung einer politisch motivierten Beendigung ausgesetzt, die ein verantwortungsbewusstes (Be-)Handeln erschwert. Die langfristigen Ergebnisse der Follow-up Phase sprechen nachdrücklich dafür, die Diamorphinbehandlung als Regelversorgungsleistung in der Behandlung schwer beeinträchtigter Heroinabhängiger zuzulassen.

9. Literatur

- Arzneimittelgesetz (2005) (Langtitel: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln), in der Fassung vom 26.7.1999, zuletzt geändert durch Gesetz zur Umbenennung des Bundesgrenzschutzes in Bundespolizei vom 21.6.2005.
- Basdekis-Josza R. (2006) Psychoedukation in der Behandlung Heroinabhängiger. In: Basdekis-Josza R. & Krausz M. (Hrsg.) Gruppentherapie in der Suchtbehandlung. Stuttgart: Klett-Cotta; S. 101-126.
- Blanken P., Hendriks V.M., van den Brink W. & van Ree J.M. (2005) Heroin auf Rezept für die Behandlung von therapieresistenten chronisch Heroinabhängigen. Die Resultate niederländischer Studien und der aktuelle Stand. *Konturen* 26 (6): 18-21.
- van den Brink W., Hendriks V.M., Blanken P., Koeter M.W.J., van Zwieten B.J. & van Ree J.M. (2003) Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *British Medical Journal* 327: 310.
- van den Brink W., Hendriks V.M. & van Ree J.M. (1999) Medical co-prescription of heroin to chronic, treatment-resistant methadone patients in the Netherlands. *Journal of Drug Issues* 29: 587-607.
- Buhk H., Zeikau T. & Koch U. (2007) Spezialstudie Versorgungsforschung: Implementierung und Transfer des Behandlungsangebots. In: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (Hrsg.) Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger. Psychosoziale Interventionen – Kosten und Nutzen der Behandlung – Transfer in die Versorgung. Band 3. Baden-Baden: Nomos; S. 190-293.
- Bundesamt für Gesundheit (2000) (Hrsg.) Handbuch Heroingestützte Behandlung. Richtlinien, Empfehlungen, Information. Bern.
- Cacciola J.S., Altermann A.I., Rutherford M.J., McKay J.R. & Mulvaney F.D. (2001) The relationship of psychiatric comorbidity to treatment outcomes in methadone maintained patients. *Drug and Alcohol Dependence* 61: 271-280.
- Claes C. & von der Schulenburg J.-M. Graf (2008) Gesundheitsökonomische Begleitforschung. In: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (Hrsg.) Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger. Psychosoziale Interventionen – Kosten und Nutzen der Behandlung – Transfer in die Versorgung. Band 3. Baden-Baden: Nomos; S. 130-189.
- Colom J. (2005) Programa Catalán de Prescripción de Heroína Oral. Presentación en las II Jornadas Internacionales de Heroína, Granada, 10.-12. März 2005.
- Darke S., Hall W., Wodak A., Heather N. & Ward J. (1992) Development and validation of a multidimensional instrument for assessing outcome of treatment among opiate users: the Opiate Treatment Index. *British Journal of Addiction* 87: 733-742.
- Darke S., Ward J., Zador D. & Swift G. (1991) A scale for estimating the health status of opioid users. *British Journal of Addiction* 86: 1317-1322.
- Degkwitz P., Lichtermann D., Deibler P., Soyka M., Schneider U., Dieninghoff D., Bonorden-Kleij K., Köhler W., Buhk H., Verthein U., Haasen C. & Krausz M. (2007) „Schwerstabhängige“ – Die Teilnehmer des Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung. *Suchttherapie* 8: 12-18.

- Dijkgraaf M.G., van der Zanden B.P., de Borgie C.A., Blanken P., van Ree J.M. & van den Brink W. (2005) Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *British Medical Journal* 330: 1297.
- Farnbacher G., Basdekis-Josza R. & Krausz M. (2002) Psychoedukation als Methode in der Drogenhilfe. In: Böllinger L. & Stöver H. (Hrsg.) Drogenpraxis Drogenrecht Drogenpolitik. Frankfurt: Fachhochschulverlag.
- Fischer B., Oviedo-Joekes E., Blanken P., Haasen C., Rehm J., Schechter M.T., Strang J. & van den Brink W. (2007) Heroin-assisted treatment (HAT) a decade later: a brief update on science and politics. *Journal of Urban Health* 84: 552-562.
- Franke G. (1995) SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis. Deutsche Version. Göttingen: Beltz-Test.
- Gsellhofer B., Kufner H., Vogt M. & Weiler D. (1999) European Addiction Severity Index EuropASI. Nach der 5. Auflage der amerikanischen Version von McLellan und der Europäischen Version des ASI. Baltmannsweiler: Schneider Verlag Hohengehren.
- Güttinger F., Gschwend P., Schulte B., Rehm J. & Uchtenhagen A. (2002) Die Lebenssituation von Drogenabhängigen der Heroin gestützten Behandlung in der Schweiz – Eine 6-Jahres-Katamnese. *Sucht* 48: 370-378.
- Güttinger F., Gschwend P., Schulte B., Rehm J. & Uchtenhagen A. (2003) Evaluating long-term effects of heroin-assisted treatment – the results of a 6-year follow-up. *European Addiction Research* 9: 73-79.
- Haasen C., Naber D., Verthein U., Degkwitz P., Kuhn S. & Hartwig C. (2006) Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger – eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie. Klinischer Studienbericht zum Abschluss der 2. Studienphase gemäß Studienprotokoll Nr. ZIS-HV9-0701 vom 23. Juli 2001, und Amendments Nr. ZIS-HA9/1 bis ZIS-HA9/10, ZIS-HA9/13 und ZIS-HA9/14. Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg ZIS. Hamburg.
- Haasen C., Verthein U., Degkwitz P., Berger J., Krausz M. & Naber D. (2007a) Heroin-assisted treatment for opioid dependence. Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry* 191: 55-62.
- Haasen C., Verthein U., Degkwitz P., Kuhn S., Hartwig C. & Reimer J. (2007b) Eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie zur diamorphingestützten Behandlung Opiatabhängiger – Zielgruppenspezifische Ergebnisse. *Sucht* 53: 268-277.
- Hartnoll R.L., Mitcheson M.C., Battersby A., Brown G., Ellis M., Fleming P. & Hedley N. (1980) Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 37: 877-884.
- Heinemann A., Iwersen-Bergmann S., Schmoldt A. & Püschel K. (1999) Epidemiologische und toxikologische Aspekte der Drogenmortalität in Hamburg 1990 bis 1998. In: Krausz, M. & Raschke P. (Hrsg.) Drogen in der Metropole. Freiburg: Lambertus; S. 49-61.
- ICH Expert Working Group (1996) Guideline for Good Clinical Practice. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Geneva.

- Kalke J. & Raschke P. (1999) Entzugsbehandlungen im Klinikum Nord – Auswertung einer Patientendokumentation. In: Krausz, M. & Raschke P. (Hrsg.) *Drogen in der Metropole*. Freiburg: Lambertus; S. 239-254.
- Kieserg A. & Hornung W.P. (1996) Psychoedukatives Training für schizophrene Patienten (PTS). Ein verhaltenstherapeutisches Behandlungsprogramm zur Rezidivprophylaxe. 2. Aufl. Tübingen: dgvtv-Verlag.
- Kokkevi A. & Hartgers C. (1995) EuropASI: European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *European Addiction Research* 1: 208-210.
- Krausz M., Naber D., Raschke P., Berger J., Cascorbi I., Degkwitz P., Koch U., Kreuzer A., Pies I., Plettenberg A., Püschel K., Schmid M., Schmoldt A., Schu M., Verthein U., Wetzels P. & Vogt I. (2001) Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger – eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapie-studie. Studienprotokoll Nr. ZIS-HV9-0701. Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg ZIS. Hamburg.
- Krausz M., Verthein U. & Degkwitz P. (1998) Prävalenz psychischer Störungen bei Opiatabhängigen mit Kontakt zum Drogenhilfesystem. *Nervenarzt* 69: 557-567.
- Kuhn S., Schu M., Vogt I., Schmid M., Simmedinger R., Schlanstedt G., Farnbacher G., Verthein U. & Haasen C. (2007) Die psychosoziale Behandlung im bundesdeutschen Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger. *Sucht* 53: 278-287.
- Kuhn S., Schu M., Vogt I., Schmid M., Simmedinger R., Schlanstedt G., Farnbacher G., Verthein U. & Haasen C. (2008) Spezialstudie zur Binnenevaluation der psychosozialen Begleitung. In: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (Hrsg.) *Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger. Psychosoziale Interventionen – Kosten und Nutzen der Behandlung – Transfer in die Versorgung*. Band 3. Baden-Baden: Nomos; S. 14-128.
- Lintzeris N., Strang J., Metrebian N., Byford S., Hallam C., Lee S., Zador D. & RIOTT Group (2006) Methodology for the Randomised Injecting Opioid Treatment Trial (RIOTT): evaluating injectable methadone and injectable heroin treatment versus optimised oral methadone treatment in the UK. *Harm Reduction Journal* 3: 28-40.
- Löbmann R., Köllisch T. & Kreuzer, A. (2008) Der Einfluss der Diamorphinbehandlung auf Kriminalität und Delinquenz Opiatabhängiger. In: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (Hrsg.) *Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger*. Band 2. Baden-Baden: Nomos.
- Löbmann R. & Verthein U. (2007) Das Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger: Hintergrund – Umsetzung – Ergebnisse. *Verhaltenstherapie & Psycho-soziale Praxis* 39: 441-444.
- March J.C., Oviedo-Joekes E., Perea-Milla E., Carrasco F. & the PEPSA team (2006) Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment* 31: 203-211.
- McGahan P.L., Parente J.A., Parente R. & McLellan A.T. (1986) *Addiction Severity Index. Composite Scores Manual*. Philadelphia, Pa.

- Metrebian N., Shanahan W., Wells B. & Stimson G.V. (1998) Feasibility of prescribing injectable heroin and methadone to opiate-dependent drug users: associated health gains and harm reductions. *The Medical Journal of Australia* 168: 596-600.
- Miller W.R. & Rollnick S. (1999) Motivierende Gesprächsführung. Ein Konzept zur Beratung von Menschen mit Suchtproblemen. Freiburg: Lambertus.
- Naber D. & Haasen C. (2006) Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger – eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie. Klinischer Studienbericht zum Abschluss der 1. Studienphase. Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg ZIS. Hamburg.
- Nordt C. & Stohler R. (2006) Incidence of heroin use in Zurich, Switzerland: a treatment case register analysis. *The Lancet* 367: 1830-1834.
- Oliva H., Görge W., Schlanstedt G., Schu M. & Sommer L. (2001) Case Management in der Suchtkranken- und Drogenhilfe. Baden-Baden: Nomos.
- Oris (2001) Der ICD-10 Navigator Medizin. Version 4.0 (CD-ROM). Stuttgart: Thieme.
- Perneger T.V., Giner F., del Rio M. & Mino A. (1998) Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *British Medical Journal* 317: 13-18.
- Raschke P. (1994) Substitutionstherapie – Ergebnisse langfristiger Behandlung von Opiatabhängigen. Freiburg: Lambertus-Verlag.
- Raschke P., Kalke J. & Verthein U. (1999) Substitutionstherapie – ein Fazit aus Sicht der Forschung. In: Krausz M. & Raschke P. (Hrsg.) Drogen in der Metropole. Freiburg: Lambertus; S. 266-262.
- Rehm J., Frick U., Hartwig C., Gutzwiller F., Gschwend P. & Uchtenhagen A. (2005) Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2000. *Drug and Alcohol Dependence* 79: 137-143.
- Rehm J., Gschwend P., Steffen T., Gutzwiller F., Dobler-Mikola A. & Uchtenhagen A. (2001) Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *The Lancet* 358: 1417-1420.
- Schechter M.T., et al. (2006) North American Opiate Medication Initiative (NAOMI): Multi-Centre, Randomized Controlled Trial of Heroin-Assisted Therapy for Treatment-Refractory Injection Opiate Users. Canada: Canadian Institutes of Health Research; 2006.
- Schmid M. & Vogt I. (2005) Die Nutzung von Konsumräumen in Frankfurt/Main unter besonderer Berücksichtigung des Konsums von Crack. *Sucht* 51: 233-239.
- Seidenberg A. & Honegger U. (1998) Methadon, Heroin und andere Opiode. Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Hans Huber.
- Simon R., David-Spickermann M. & Farke W. (2005) Bericht 2005 des nationalen REITOX-Knotenpunkts an die EBDD. Deutschland. Neue Entwicklungen, Trends und Hintergrundinformationen zu Schwerpunktthemen. Drogensituation 2004. http://www.dbdd.de/Download/REITOX_D2005_DE_D_fin.pdf.
- Uchtenhagen A., Dobler-Mikola A., Steffen T., Blättler R. & Pfeifer S. (2000) Betäubungsmittelverschreibung an Heroinabhängige. Basel: Karger.
- Verthein U., Bonorden-Kleij K., Degkwitz P., Dilg C., Köhler W.K., Passie T., Soyka M., Tanger S., Vogel M. & Haasen C. (in press) Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction*.

- Vertheim U., Degkwitz P. & Haasen C. (2008) Die Wirksamkeit der Diamorphinbehandlung im Vergleich zur Methadonsubstitution – Ergebnisse der 1. und 2. Studienphase. In: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (Hrsg.) Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger. Band 1. Baden-Baden: Nomos.
- Vertheim U., Degkwitz P., Haasen C. & Krausz M. (2005) The significance of comorbidity for the long-term course of opiate dependence. *European Addiction Research* 11: 15-21.
- Vertheim U. & Farnbacher G. (2008) Arbeit und Diamorphinsubstitution – Ergebnisse aus dem Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger. In: Henkel D. & Zemlin U. (Hrsg.) Arbeitslosigkeit und Sucht. Frankfurt/M.: Fachhochschulverlag/Verlag für angewandte Wissenschaften; S. 267-283.
- Vertheim U., Schoder V., Berger J., Degkwitz P., Raschke P. & Naber D. (2005) Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger – eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie. Statistischer Analyseplan, Version 3, zum Studienprotokoll Nr. ZIS-HV9-0701 vom 23. Juli 2001. Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS). Hamburg.
- Ville de Liège – Coordination des Actions en Toxicomanie (2007) Héroïne à usage médical. Projet pilote de traitement assisté par diacétylmorphine. Liège; 2007.
- Wendt W.R. (1997) Case Management im Sozial- und Gesundheitswesen. Eine Einführung. Freiburg: Lambertus.

Unterschriften

Klinischer Projektleiter: _____
Christian Haasen Datum

LKP: _____
Dieter Naber Datum