

**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

**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:**

Priv.-Doz. 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

Unter Mitarbeit von:

Uwe Verthein, Peter Degkwitz, Silke Kuhn, Christina Hartwig

Hamburg, September 2006

Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)





## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abkürzungen und Erklärungen .....  | 3  |
| Zusammenfassung .....  | 5  |
| 1. Einleitung .....  | 9  |
| 1.1 Hintergrund und Wissenstand zur Heroinbehandlung – neuere Ergebnisse und<br>Entwicklungen..... | 10 |
| 2. Zielsetzung, Studienplan, Methodik.....   | 16 |
| 2.1 Studienziel, Hypothesen.....   | 16 |
| 2.2 Beschreibung des Studiendesigns .....  | 17 |
| 2.2.1 Rekrutierung der Patienten, Randomisierung der Wechsler .....                                | 18 |
| 2.2.2 Studiendauer und Verlauf .....   | 19 |
| 2.2.3 Dokumentation und Untersuchungen.....  | 20 |
| 2.3 Auswahl der Studienpopulation .....  | 22 |
| 2.3.1 Einschlusskriterien .....  | 22 |
| 2.3.2 Ausschluss von Patienten von der Studienbehandlung.....                                      | 22 |
| 2.4 Studienbehandlung.....   | 23 |
| 2.4.1 Beschreibung der ärztlichen Behandlung.....  | 23 |
| 2.4.2 Beschreibung der psychosozialen Betreuung.....   | 23 |
| 2.4.3 Prüfsubstanz .....   | 24 |
| 2.4.4 Dosierung der Prüfsubstanz .....   | 24 |
| 2.4.5 Begleitbehandlungen.....   | 26 |
| 2.5 Variablen .....  | 26 |
| 2.5.1 Wirksamkeitsvariablen.....   | 26 |
| 2.5.2 Sicherheitsvariablen .....   | 27 |
| 2.5.3 Compliance.....  | 28 |
| 2.6 Qualitätssicherung der Daten .....   | 28 |
| 2.7 Statistische Analysen.....   | 29 |
| 2.8 Ethische und rechtliche Aspekte .....  | 31 |
| 2.8.1 Ethikkommissionen.....   | 31 |
| 2.8.2 Durchführung der Studie nach ethischen Grundsätzen und der Deklaration<br>von Helsinki ..... | 31 |
| 2.8.3 Aufklärung und Einwilligung des Patienten .....  | 31 |
| 2.8.4 BtMG.....  | 32 |
| 2.8.5 Haftung und Versicherung .....   | 32 |
| 2.9 Studienleitung und Koordination .....  | 32 |
| 3. Untersuchungsgruppen.....   | 34 |
| 3.1 Aufteilung der Studienpatienten.....   | 34 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 3.2   | Haltequote .....  | 35  |
| 3.2.1 | 2 Jahre Heroinbehandlung, Behandlungsende und Anschlusstherapien.....   | 40  |
| 3.3   | Teilnahme an den Untersuchungen und Interviews .....                    | 43  |
| 3.4   | Beschreibung der Patienten der 2. Studienphase .....                    | 45  |
| 4.    | Wechsel von Methadon auf Heroin.....                                    | 49  |
| 5.    | Wirksamkeit der Heroinbehandlung über zwei Jahre .....                  | 58  |
| 5.1   | Die Entwicklung des Gesundheitszustands unter den Heroinpatienten ..... | 58  |
| 5.2   | Die Entwicklung der sozialen Situation und des Legalverhaltens .....    | 66  |
| 5.3   | Konsum von Alkohol und Drogen .....                                     | 76  |
| 5.4   | Dosis, Wirkungen und Nebenwirkungen .....                               | 82  |
| 6.    | Inanspruchnahme und Akzeptanz der psychosozialen Betreuung .....        | 90  |
| 7.    | Sicherheitsanalysen über zwei Jahre .....                               | 96  |
| 7.1   | Unerwünschte Ereignisse (UEs).....                                      | 96  |
| 7.1.1 | Erfassung der UE-Meldungen.....   | 96  |
| 7.1.2 | Beschreibung der Unerwünschten Ereignisse .....                         | 97  |
| 7.1.3 | Unerwünschte Ereignisse klassifiziert nach ICD-10.....                  | 101 |
| 7.1.4 | Analyse der UEs auf Symptomebene.....                                   | 106 |
| 7.2   | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs).....                      | 108 |
| 7.2.1 | Safety Board.....   | 108 |
| 7.2.2 | Beschreibung der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse.....          | 109 |
| 7.2.3 | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert nach ICD-10 .....  | 111 |
| 7.2.4 | Todesfälle .....  | 114 |
| 8.    | Schlussfolgerungen .....  | 119 |
| 9.    | Literatur.....  | 126 |

## 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  
SOWS: Short Opiate Withdrawal Scale  
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis  
UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung  
UE: Unerwünschtes Ereignis  
UK: Urinkontrolle  
WHO: World Health Organization



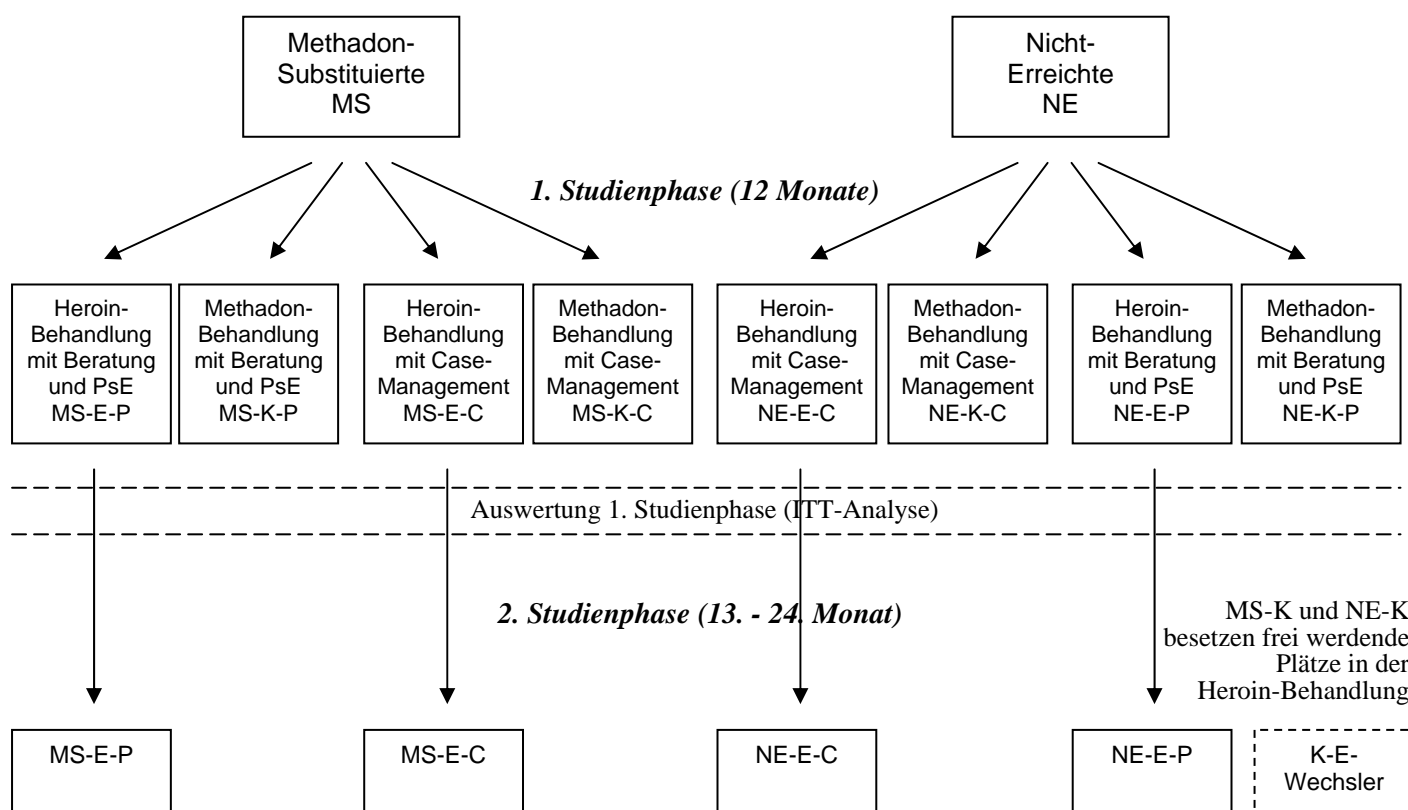
## Zusammenfassung

Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger ist ein vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG), den Bundesländern Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Hessen sowie den Städten Hamburg, Hannover, Frankfurt, Köln, Bonn, Karlsruhe und München gemeinsam durchgeführtes und finanziertes Projekt. Die beteiligten Partner sind auf Grundlage einer Kooperationsvereinbarung Auftraggeber der Studie.

Es handelt sich um eine 4 x 2-armige randomisierte, multizentrische Studie. Zwei Stichprobenstrata, die Zielgruppen „Methadon-Substituierte, MS“ (Heroinabhängige, die von bisherigen Methadonbehandlungen nicht hinreichend profitierten) und „Nicht-Erreichte, NE“ (Heroinabhängige, die vom Drogenhilfesystem therapeutisch nicht wirksam erreicht wurden) wurden auf jeweils vier Gruppen randomisiert. Diese vier Gruppen unterscheiden sich nach medikamentöser Behandlung (Experimentalgruppe: Heroin vs. Kontrollgruppe: Methadon) und Art der psychosozialen Betreuung (Psychoedukation/Drogenberatung vs. Case Management/Motivational Interviewing). Im Rahmen der ersten Studienphase, die über 12 Monate andauerte, ergaben sich somit acht Untersuchungsgruppen (siehe Abbildung 0.1).

Abbildung 0.1

Strata und Untersuchungsgruppen der klinischen Prüfung zur heroingestützten Behandlung der 1. und 2. Studienphase



Anschließend begann für die Patienten, die die 1. Phase vollständig durchliefen, die zweite Studienphase, die ebenfalls 12 Monate andauerte. Patienten der Experimentalgruppe konnten

ihre Heroinbehandlung weiterführen, für Patienten der Kontrollgruppe bestand die Möglichkeit, auf frei gewordene Heroinplätze zu wechseln. Im Anschluss an die 2. Studienphase konnte die heroingestützte Behandlung im Rahmen einer Follow-up Phase der individuellen Weiterbehandlung fortgeführt werden. Diese Follow-up Phase ist in ihrer Dauer bis zur endgültigen Zulassungsentscheidung (sowie der Schaffung der rechtlichen Voraussetzungen) – längstens bis zum 31.12.2006 – begrenzt.

Insgesamt 434 Patienten traten in die 2. Studienphase ein, 344 setzten die Heroinbehandlung fort (79,3%) und 90 Patienten wechselten aus der Methadonbehandlung (20,7%). Gemäß des Studiendesigns in der 2. Phase (vgl. Abbildung 0.1) verteilten sich die 434 Patienten auf vier etwa gleich große Gruppen: Stratum MS, Heroinbehandlung mit Psychoedukation (27,2%); MS, Heroinbehandlung mit Case Management (23,5%); NE, Heroinbehandlung mit Psychoedukation (23,0%); NE, Heroinbehandlung mit Case Management (26,3%).

Die Patienten der 2. Studienphase haben im 2. Jahr eine erwartungsgemäß höhere Haltequote. Vier Fünftel von ihnen haben die Studienbehandlung der 2. Phase regulär beendet. Bezogen auf alle jemals in den Heroinarm randomisierten 515 Patienten waren nach 24 Monaten noch 55% in der Behandlung. Dabei lag die Haltquote der MS-Patienten um 10% höher als unter den „Nicht-Erreichten“.

Vergleicht man die Patienten, die nach der 1. Studienphase von Methadon auf Heroin wechselten mit jenen, die über 2 Jahre Heroin erhielten, zeigt sich, dass es den Wechslern gelingt, im 2. Behandlungsjahr (unter der Heroinmedikation) zu den 2-Jahres-Heroinpatienten aufzuschließen. Im Gegensatz zum Ergebnis nach 12 Monaten lassen sich zum 24-Monats-Zeitpunkt hinsichtlich der Zielkriterien Verbesserung des Gesundheitszustands und Reduktion illegalen Drogenkonsums zwischen den 2-Jahres-Heroinpatienten und den Methadon-Heroin-Wechslern keine signifikanten Unterschiede mehr aufzeigen. Die Analyse der „Cross-over-Gruppe“ liefert somit einen wissenschaftlich-methodisch eigenständigen Nachweis zur Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung. Bei beiden Gruppen kommt es zu weiteren, statistisch signifikanten Verbesserungen oder zur Stabilisierung der bereits eingetretenen Veränderungen im 2. Behandlungsjahr. Das mit dem intravenösen Drogenkonsum verbundene Risikoverhalten (gemeinsames Nutzen von Spritzen und Spritzutensilien) wird vollständig aufgegeben.

Im Mittelpunkt der 2. Studienphase stehen die Effekte der 2-jährigen Heroinbehandlung. Die durchschnittliche Tagesdosis Diacetylmorphin beträgt über den gesamten 2-Jahres-Zeitraum 452 mg. Zusätzlich wurden, bezogen auf alle Heroinabgabetage, im Mittel 7 mg Methadon verordnet. Die Heroindosis nimmt über 24 Monate kontinuierlich ab, dem gegenüber steigt die durchschnittliche Methadondosis im Behandlungsverlauf leicht an. Nicht nur der gesundheitliche Zustand verbessert oder stabilisiert sich während der 2. Studienphase, auch die soziale Situation der Heroinpatienten verändert sich weiter positiv. Die Wohnsituation stabilisiert sich, die sozialen Kontakte nehmen leicht zu und die Freizeitgestaltung entwickelt sich positiv. Dennoch bleibt für viele Heroinpatienten das Problem der Einsamkeit. Zwei Drittel haben keinen festen Partner und ein Zehntel keine verlässlichen Freunde. Hier deutet sich an, wie langwierig der soziale Integrationsprozess außerhalb des Drogenkontextes verläuft.

Bemerkenswert ist die positive Entwicklung der Arbeitssituation. Vor dem Hintergrund der schwierigen Arbeitsmarktlage ist die Zunahme an regelmäßig Arbeitenden um 11% auf 27%



nach 2-jähriger Heroinbehandlung ein Erfolg. Unter den als „arbeitsfähig“ beurteilten Patienten steigt der Anteil an Erwerbstätigen sogar von 25% auf 43%. Hier zeigt sich, dass sich die Heroinbehandlung in Verbindung mit der psychosozialen Betreuung sowohl direkt als auch mittelbar über die gesundheitliche Verbesserung und (Wieder-)Herstellung der Arbeitsfähigkeit auf die Verbesserung der Erwerbssituation auswirkt.

Die psychosoziale Betreuung wird bei beiden Formen – Psychoedukation und Drogenberatung sowie Case Management und Motivational Interviewing – von den Heroinpatienten stark in Anspruch genommen. Die Behandlungszufriedenheit ist bei den mit Case Management betreuten Patienten etwas höher. Ließen sich in der 1. Studienphase keine Unterschiede zwischen den Formen der psychosozialen Betreuung hinsichtlich der primären Erfolgskriterien nachweisen, so stellt sich dies nach 24 Monaten anders dar. Die mit Drogenberatung und in psychoedukativen Gruppen betreuten Patienten erzielten größere Behandlungserfolge. Dies ist unabhängig von Zentrumseffekten und wirft Fragen nach der Optimierung des psychosozialen Betreuungsangebots auf.

Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit kam es während der 2. Studienphase zu einer generellen Abnahme von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen. Der Wechsel von Methadon auf Heroin bringt kaum neue Komplikationen für die Patienten mit sich. Hier dürften vor allem Gewöhnungseffekte bei den Patienten einerseits und den Behandlern (im Umgang mit dem Patienten und der Medikation) andererseits sowie Selektionseffekte eine Rolle spielen, da Patienten mit vermehrten Komplikationen mit höherer Wahrscheinlichkeit bereits früher ausgeschieden sind. Die Mortalität liegt auch in der 2. Studienphase bei 1%, wobei kein Todesfall in einem kausalen Zusammenhang mit der Prüfmedikation stand.

Die Ergebnisse der 2. Studienphase bestätigen und untermauern die Erkenntnisse aus der Vergleichsstudie der 1. Phase in eindrucksvoller Weise. Die Heroinbehandlung erweist sich als langfristig ausgesprochen erfolgreiche Therapie schwerstabhängiger Heroinkonsumenten. Der bei Einführung in die Regelversorgung entfallende studienbedingte „Selektionsmechanismus“ und der reduzierte Untersuchungsaufwand dürften zu einer noch höheren Akzeptanz dieser Behandlungsform beitragen. Die Einschlusskriterien und Qualitätsstandards der Heroinbehandlung haben sich bewährt und sollten – so lange nicht neue Erkenntnisse über sinnvolle Modifikationen vorliegen – im Rahmen der Regelbehandlung aufrechterhalten werden. Angesichts der mittlerweile in verschiedenen Studien nachgewiesenen wissenschaftlichen Evidenz der positiven Wirkungen der Heroinbehandlung sollten die erforderlichen gesundheitspolitischen Schritte zur Schaffung der gesetzlichen Voraussetzungen für die Implementierung zügig eingeleitet werden. Verzögerungen schaffen für die Betroffenen – insbesondere die Patienten sowie die Mitarbeiter in den Behandlungseinrichtungen – eine unklare Situation, die ethisch verantwortungsvolles (Be-)Handeln und fürsorgliche Unterstützung erschweren. Im Einklang mit den Bewertungen und Forderungen zahlreicher in- und ausländischer Experten sowie von Vertretungen der Ärzte, Behandlungsinstitutionen und Verbänden der Suchthilfe mündet die Beurteilung der positiven Ergebnisse beider Studienphasen des bundesdeutschen Modellprojekts in der ausdrücklichen Empfehlung, diese Behandlungsform in die Regelversorgung Heroinabhängiger aufzunehmen.



## 1. Einleitung

Mit dem positiven Votum der Hamburger Ethikkommission im Sommer 2001 sowie der Erlaubnis des BfArM, das Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung auf Grundlage des zuvor ausgearbeiteten Studienprotokolls (Krausz et al. 2001) nach § 3 Abs. 2 des BtMG durchführen zu können, wurden die administrativen und praktischen Vorbereitungen in den beteiligten Studienzentren intensiviert. Kurz darauf wurde die Rekrutierungsphase mit dem Screening potentiell geeigneter Heroinkonsumenten begonnen. Im März 2002 konnte der erste Patient in Bonn mit der Heroinbehandlung beginnen. Nacheinander eröffneten die Studienorte Karlsruhe, München, Hannover, Köln und Hamburg im Sommer 2002 ihre Behandlungszentren. Frankfurt folgte als 7. Studienzentrum im Februar 2003. Die Rekrutierungsphase wurde zum Ende des Jahres 2003 abgeschlossen. Es wurden insgesamt 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 Heroin- und Methadonbehandlung enthält, abgeschlossen (Naber & Haasen 2006). Es konnte die Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Reduktion illegalen Drogenkonsums nachgewiesen werden. Dieser Bericht war Bestandteil des vom Arzneimittelhersteller beim BfArM eingereichten Zulassungsantrags. Aufgrund der Resultate der ersten Studienphase hat das BfArM die fachliche Prüfung inzwischen mit positivem Ergebnis abgeschlossen. Da 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.

Unterdessen hatten alle Patienten, die in die zweite Studienphase eintraten (in der ausschließlich mit Heroin behandelt wurde), ihr 2. Behandlungsjahr zum Ende 2005 durchlaufen. Die Ergebnisse des 2-Jahres-Verlaufs aller 434 Patienten, die mit der 2. Studienphase begannen, sind Hauptbestandteil des vorliegenden Berichts. Dabei geht es vorrangig um die längerfristigen Wirkungen der heroingestützten Behandlung bezüglich der gesundheitlichen und psychosozialen Stabilisierung und der Reduktion des Beikonsums sowie den Vergleich zwischen Patienten, die über 24 Monate mit Diacetylmorphin behandelt wurden und jenen, die nach der 1. Studienphase von Methadon auf Heroin wechselten. Die Studiendurchführung erfolgte nach den Leitlinien „Guter Klinischer Praxis“ (Good Clinical Practice GCP) (ICH 1996).

Alle in der Heroinbehandlung verbliebenen Studienpatienten befinden sich derzeit in der Follow-up Phase, die auf Basis eines Studienplanamendments noch bis zum 31.12.2006 durchgeführt wird.

Die erfolgreiche Durchführung beider Studienphasen des bundesdeutschen Heroinprojekts war nur durch den besonderen Einsatz vieler Akteure möglich, all denen unser herzlicher Dank gilt. Zu allererst möchten wir die Patienten hervorheben, die es auf sich genommen haben, trotz der für viele als „Bedrohung“ wahrgenommenen Randomisierungsprozedur an der Studie teilzunehmen und sie zu einem großen Teil auch vollständig zu beenden. Die zahlrei-

chen wissenschaftlichen Untersuchungen und Interviews, auch bereits im Vorfeld der Studienbehandlung, haben die meisten nicht gescheut und damit letztlich zum Gelingen des Modellprojekts beigetragen.

Die Umsetzung des Studienprotokolls in die Realität bedurfte des Engagements der Prüfarzte und der Mitarbeiter in den Behandlungszentren. Sie bildeten das Rückgrat der Heroinstudie, indem sie sich bereits während der Behandlungsimplementierung, der aufwändigen Rekrutierungsprozedur sowie im Behandlungsalltag besonders für ihre Patienten einsetzten und darüber hinaus den Großteil der Evaluation leisteten. In diesem Zusammenhang sind auch die Monitore zu würdigen, die es bei der Vielzahl an Untersuchungsunterlagen nicht immer leicht hatten, ihre für die Qualitätssicherung der Studie wichtige Arbeit umzusetzen.

Der Projektträger, die DLR, leistete einen besonderen Beitrag zum Gelingen des Modellprojekts. Von dem professionellen Management profitierte nicht zuletzt die wissenschaftliche Leitung, auch die Koordination des Gesamtablaufs und der oftmals schwierige politische Vermittlungsprozess wurden erfolgreich gemeistert.

Wichtig für den Gesamterfolg der Studie waren die Mitglieder des internationalen Advisory-Boards. Sie standen bei der Planung und Durchführung der Studie mit wissenschaftlichem Rat zur Seite und halfen dabei, das ein oder andere methodisch-konzeptionelle Hindernis zu überwinden.

Und schließlich sind von besonderer Bedeutung diejenigen, die das Projekt finanziell unterstützten – das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), die Bundesländer Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Hessen sowie die Städte Hamburg, Hannover, Frankfurt, Köln, Bonn, Karlsruhe und München. Die diese Institutionen auf regionaler und Bundesebene repräsentierenden Personen sowie die Vertreter der Fachreferate der Länder und Kommunen haben nicht nur die Entscheidungen herbei geführt und die finanziellen Mittel zur Verfügung gestellt, sondern sich mit großem persönlichen Einsatz für das Modellprojekt engagiert und immer wieder für die Fortführung der Heroinbehandlung eingesetzt.

## **1.1 Hintergrund und Wissenstand zur Heroinbehandlung – neuere Ergebnisse und Entwicklungen**

Über die Erkenntnisse aus Großbritannien, der Schweiz und den Niederlanden hinaus liegen mittlerweile weitere Erfahrungen zur Verschreibung von Heroin an Opiatabhängige vor. Dazu gehören die verschiedenen Ergebnisse der ersten Studienphase des bundesdeutschen Modellprojekts (Naber & Haasen 2006), Resultate von begleitenden Studien zu diesem Projekt und die mittlerweile publizierten Ergebnisse der spanischen Studie (March et al. 2006). Von der in 2005 begonnenen kanadischen Studie liegen Informationen zur Implementierung und Umsetzbarkeit des Studienprotokolls, aber noch keine patientenbezogenen Studienergebnisse vor. Im Folgenden werden die vorliegenden Übersichten zu Erfahrungen mit der Heroinbehandlung aus dem Studienprotokoll (Krausz et al. 2001) und dem Bericht der ersten Studienphase (Naber & Haasen 2006) um zwischenzeitlich vorgelegte, neuere Ergebnisse erweitert.

Mit der Vorlage der Ergebnisse der ersten 12-monatigen Studienphase des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger wurden in der bisher größten randomisierte Kontrollgruppenstudie mit 1.032 eingeschlossenen Patienten die Ef-

Effekte der Heroinbehandlung im Vergleich zur Methadonsubstitution untersucht. In der ersten Studienphase wurde die zentrale Frage geprüft, ob es mit der Verordnung von pharmakologisch reinem Heroin in einem strukturierten Behandlungssetting bei Heroinabhängigen, die von einer Methadonbehandlung nicht hinreichend profitierten oder jenen, die vom therapeutischen System nicht erreicht werden, zu größeren Effekten hinsichtlich der gesundheitlichen Stabilisierung sowie der Verringerung des Konsums illegaler Drogen kommt als mit der Methadonbehandlung. Das zentrale Ergebnis des bundesdeutschen Modellprojekts belegt eine Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung in den beiden zentralen Zielkriterien. Sowohl im gesundheitlichen Bereich (Heroin: 80,0%, Methadon: 74,0%) als auch hinsichtlich der Verringerung des illegalen Drogenkonsums (Heroin: 69,1%, Methadon: 55,2%) ergaben sich unter der Heroinbehandlung signifikant höhere Responderaten.

Die Haltequote der Heroinbehandlung lag mit 67% nach 12 Monaten etwas unter der in den niederländischen und schweizer Studien. Die Patienten der Methadongruppe beenden nur zu 39% ihre Studienbehandlung, wobei zu berücksichtigen ist, dass 39% der Abbrecher aus der Heroingruppe sowie 44% der Methadon-Abbrecher sich zum 12-Monatszeitpunkt in einer Substitutionsbehandlung außerhalb der Studie oder einer anderen Suchttherapie befanden. Ferner zeigte sich, dass sich die Heroinpatienten in größerem Ausmaß von der Drogenszene lösen konnten. So suchte nach zwölf Monaten die Hälfte der Heroinpatienten die Drogenszene nicht mehr auf, innerhalb der Methadonbehandlung hatten noch 60% der Patienten Kontakt zur Szene (Naber & Haasen 2006).

Die Entwicklung der selbstberichteten Delinquenz bezüglich des ersten Behandlungsjahrs wurde im Vergleich von Heroin- und Methadonbehandlung vertiefend untersucht (Löbmann 2006). Hier konnte zunächst für beide Behandlungsgruppen ein deutlicher Rückgang verschiedener Delikte festgestellt werden: Knapp zwei Drittel weniger Personen als im Vorjahr der Behandlung begingen im ersten Behandlungsjahr Betrugsdelikte, beraubten andere Personen oder handelten mit harten oder weichen Drogen. Rund 50% weniger hatten Körperverletzungen, Ladendiebstähle oder Diebstähle von Privatpersonen begangen. Insgesamt begingen 80% der Probanden im Jahr vor der Behandlung Delikte, während des ersten Behandlungsjahres waren es in der Heroingruppe noch 46%, in der Methadongruppe hingegen 63%. Die Zahl der Taten ging ebenfalls stark zurück: Hatten die Studienteilnehmer der Heroingruppe im Vorjahr durchschnittlich insgesamt 77 Delikte begangen, waren dies im ersten Behandlungsjahr nur noch 27. Bei den Methadonpatienten nahm dem gegenüber die durchschnittliche Anzahl Delikte von 80 auf 50 ab. Insgesamt reduzierte sich sowohl die Anzahl der Personen, die regelmäßig delinquent waren, als auch derjenigen, die gelegentlich Delikte verübten. Verglichen mit der Methadonkontrollgruppe wiesen die Teilnehmer der heroingestützten Behandlung somit stärkere Rückgänge des Delinquenzverhaltens auf (Löbmann 2006). Diese Erkenntnisse der (quantitativen) Dunkelfeldanalyse zum Rückgang des delinquenten Verhaltens unter der Studienbehandlung konnten für das bundesdeutsche Modellprojekt in einer qualitativen Studie bestätigt werden. 92% der qualitativen Interviews wurden als glaubwürdig eingeschätzt. Für den größten Teil dieser Teilnehmenden konnte von einem deutlichen Rückgang der Delinquenz ausgegangen werden (Köllisch & Kreuzer 2006).

In einer differenzierten (Binnen-)Betrachtung der psychosozialen Begleitung (Kuhn et al. 2006) konnte der Einfluss der psychosozialen Betreuung (PSB) auf das Behandlungsergebnis

gezeigt werden, wobei sich das unterschiedliche Setting der psychosozialen Betreuung – Psychoedukation mit Drogenberatung (PE/DB) oder Case Management mit motivierender Gesprächsführung (CM/MI) – als für den Behandlungserfolg insgesamt nicht relevant erwies. Die Patienten, die in die Heroingruppe randomisiert wurden, waren eher bereit, die angebotenen Formen der psychosozialen Betreuung in Anspruch zu nehmen als die Patienten der Methadongruppe. Das korreliert mit der Inanspruchnahme der medizinischen Behandlung. Insgesamt nahmen 23% der Patienten die Betreuung mit PE/DB und 20% der Patienten die Betreuung mit CM/MI nicht wahr. Die Haltequote der PSB insgesamt lag im ersten Behandlungsjahr bei 43%. Während sich die Haltequote im Heroinarm nicht signifikant zwischen PE/DB und CM/MI unterschied, gab es im Methadonarm einen Unterschied zwischen beiden Formen der psychosozialen Betreuung: Die mit Case Management und Motivierender Gesprächsführung behandelten Methadonpatienten blieben im Durchschnitt länger in psychosozialer Begleitung (Kuhn et al. 2006).

Im Rahmen der ersten Studienphase wurde darüber hinaus die Kosteneffektivität der Heroin- und Methadonbehandlung aus gesellschaftlicher Perspektive untersucht. Dabei erwiesen sich beide Therapieformen aufgrund der Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als kosteneffektiv (v. d. Schulenburg & Claes 2006). Die durchschnittlichen jährlichen Kosten unter den Bedingungen der Studienbehandlung beliefen sich für diejenigen, die über 12 Monate in der Behandlung verblieben, auf 18.060 Euro je Studienteilnehmer in der Heroin- und 6.147 Euro in der Methadonbehandlung. Diesen Kosten standen in der Heroingruppe Kostenersparnisse bezüglich Krankheit, Delinquenz, Inhaftierung und Gerichtskosten von zusammen genommen 6.017 Euro pro Jahr gegenüber. In der Methadongruppe wurden dagegen zusätzliche Kosten in Höhe von 2.347 Euro pro Jahr verursacht. Somit kann im bundesdeutschen Modellprojekt im Unterschied etwa zu den Niederlanden (Dijkgraaf et al. 2005) nicht gezeigt werden, dass die höheren Behandlungskosten für die heroingestützte Behandlung durch Einsparungen im Bereich von Polizei und Justiz sowie der geringeren Schäden für die Opfer unmittelbar überkompensiert werden. Gleichwohl erwartet die gesundheitsökonomische Untersuchung von der Einführung der heroingestützten Behandlung in die Regelversorgung aus gesellschaftlicher Sicht mittelfristig eine Kostenersparnis (v. d. Schulenburg & Claes 2006). Werden im Rahmen der Kosten-Nutzwert-Analyse die durch die Therapien gewonnene Lebensqualität (gemessen mit einem krankheitsunspezifischen, präferenzbasierten Indexinstrument, dem EQ-5D) mit den aufgewendeten Kosten ins Verhältnis gesetzt, so zeigt sich, dass mit den zusätzlichen Behandlungskosten in der heroingestützten Behandlung ein höheres Niveau der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden konnte. Die Kosten-Nutzwert-Verhältnisse zeigen, dass in der heroingestützten Behandlung weniger Aufwendungen notwendig waren, um eine Steigerung um ein qualitätsbereinigtes Lebensjahr (QALY: Quality-Adjusted Life Years) zu erreichen als in der Methadonsubstitution (Heroin: 153.934 Euro je QALY; Methadon: 178.672 Euro je QALY) (v. d. Schulenburg & Claes 2006).

Insgesamt untermauern die bislang vorliegenden Begleitstudien zur 1. Studienphase des bundesdeutschen Modellprojekts den Nachweis der Überlegenheit der Heroinbehandlung für eine Gruppe von Heroinabhängigen mit erheblichen gesundheitlichen und sozialen Belastungen sowie gescheiterten Vorbehandlungen.

In Andalusien (Spanien) wurde Ende 2004 eine randomisierte Kontrollgruppenstudie zur Untersuchung der Effekte heroingestützter Behandlung im Vergleich zur Methadonbehandlung abgeschlossen (March et al. 2006). Inzwischen liegen publizierte Ergebnisse vor. Die im ursprünglichen Design vorgesehene Rekrutierung von 240 Heroinabhängigen in zwei Behandlungszentren (Granada und La Linea) ließ sich aufgrund des deutlichen Rückgangs der intravenösen Konsumform in der Region nicht umsetzen. In das Screening-Verfahren wurden 176 Konsumenten außerhalb von Behandlungszentren „auf der Straße“ rekrutiert. Die Mehrheit von ihnen konnte in die Studie nicht einbezogen werden (davon ein Drittel aufgrund der Einschlusskriterien – hauptsächlich Nachweis von zwei Methadon Vorbehandlungen – und ein weiteres Drittel aufgrund von Drop-outs im lang andauernden Rekrutierungsprozess). Letztlich einbezogen in die Studie wurden 62 Patienten, die auf die beiden Studienarme randomisiert wurden. Je 31 Patienten wurden der Experimentalgruppe (zweimal i.v.-Diamorphin pro Tag und optional orales Methadon) und der Kontrollbehandlung (orales Methadon einmal pro Tag) zugewiesen. Die Vergabe erfolgte für neun Monate. Von den randomisierten 62 Patienten wurden 50 nachuntersucht (Experimentalgruppe n=27; Kontrollgruppe n=23). Die zentralen Untersuchungsbereiche waren Gesundheit, Lebensqualität, drogenbezogene Probleme, Straßenheroinkonsum, Risikoverhalten (HIV, HCV) sowie die psychische, familiäre und soziale Situation. In Anlehnung an die niederländische Studie wurde ein dichotomes, multidimensionales Zielkriterium konstruiert: Response wurde definiert als eine 20-prozentige Verbesserung anhand der ASI-Composite Scores im den Bereichen Gesundheit oder psychisches oder familiäres Funktionsniveau (ohne gleichzeitige Verschlechterung in einem dieser Bereiche um 20%).

Die Auswertung des andalusischen Modellprojekts zeigt, dass sich beide Gruppen in den zentralen Untersuchungsbereichen verbessert haben. Allerdings erreichte die Experimentalgruppe signifikant stärkere Verbesserungen hinsichtlich der gesundheitlichen Situation und verringerte das Risikoverhalten deutlicher als die Kontrollgruppe. Darüber hinaus ergab sich in der Experimentalgruppe ein signifikant stärkerer Rückgang des Konsums von Straßenheroin (von 25 auf 8 Tage pro Monat), und die Heroinpatienten hatten im letzten Monat deutlich weniger Tage mit drogenbezogenen Problemen. Hinsichtlich der Delinquenz gab es einen (statistisch nicht signifikanten) Trend zur Überlegenheit der Experimentalgruppe (Reduktion von 12 Tagen auf weniger als einen Tag pro Monat) gegenüber der Methadongruppe (Reduktion von 8 auf 4 Tage pro Monat). Hinsichtlich des primären dichotomen Zielkriteriums hatte die Experimentalgruppe zwar einen höheren Anteil von Respondern (70,4% zu 60,9%), dieser Unterschied ist aber u. a. aufgrund der insgesamt zu geringen Stichprobengröße, die stark von der methodisch geplanten Fallzahl abweicht, nicht statistisch signifikant. Trotz Verfehlens des primären Zielkriteriums gilt die spanische Studie in ihren Einzelresultaten als zusätzlicher Nachweis der Umsetzbarkeit und Sicherheit der heroingestützten Behandlung bei der Gruppe der Schwerstabhängigen.

Neuere Analysen der niederländischen Studienergebnisse bekräftigen die Überlegenheit der heroingestützten Behandlung für eine spezielle Patientengruppe. In der Studie von Blanken et al. (2005) wurden die beiden randomisierten Kontrollgruppenstudien mit injizierbarem und inhalierbarem Heroin zusammengefasst. Damit ergaben sich N=174 Patienten, die Heroin und Methadon (Experimentalgruppe) und N=256, die nur Methadon (Kontrollgruppe) erhielten.

Der Behandlungsresponse wurde entsprechend der Einzelstudien in einem dichotomen, multidimensionalen Zielkriterium definiert anhand der Verbesserung des körperlichen, psychischen oder sozialen Gesundheitszustands um (mindestens) 40% gegenüber dem Ausgangszustand zu Behandlungsbeginn (ohne gleichzeitige Verschlechterung um 40% in einem dieser Bereiche und ohne Zunahme des Kokainkonsums). Nach 12 Monaten war die Zahl der Responder in der Experimentalgruppe signifikant höher: 51% gegenüber 28% in der Kontrollgruppe. Die körperliche und psychische Gesundheit der mit Heroin behandelten Responder stieg nach 12 Monaten auf ein Niveau, das mit der Gesundheitssituation der niederländischen Bevölkerung vergleichbar ist. In der Heroingruppe war der Anteil der Patienten, die sich so weit verbesserten, dass sie die Einschlusskriterien im Gesundheitsbereich nicht mehr erfüllten, um 18% höher als in der Methadongruppe. Auch im ungünstigsten Fall (Worst-case-Scenario), in dem alle Nichterreichten zur 12 Monats-Untersuchung bei Heroin als Non-Responder und alle Nichterreichten bei Methadon als Responder gewertet wurden, blieb die Heroin- (51%) gegenüber der Methadongruppe (35%) signifikant überlegen.

Im Mittelpunkt dieses Berichts zur zweiten Studienphase stehen die Langzeiteffekte der heroingestützten Behandlung. Ein Bezugspunkt dafür ist die 6-Jahres Follow-up Studie von Güttinger et al. (2002; 2003) zu langfristigen Wirkungen der heroingestützten Behandlung aus der Schweiz. In dieser Untersuchung waren von 366 Patienten, die zwischen Januar 1994 und März 1995 die Behandlung aufnahmen, nach 6 Jahren noch 148 (40,4%) in heroingestützter Therapie. 175 (47,8%) Personen hatten die Behandlung zwischenzeitlich verlassen, 43 (11,7%) Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum (davon nahmen 5 Personen zur Zeit ihres Todes am Heroinprogramm teil). Fast 83% der Patienten konnten im Durchschnitt 6,3 Jahre nach ihrem (ersten) Behandlungsantritt wieder befragt werden. Hinsichtlich der langfristigen Zielsetzung der Heroinbehandlung ist dabei besonders wichtig, dass unter den Personen, die die Heroinbehandlung beendet hatten, ein relevanter Anteil eine abstinenzorientierte Therapie aufnahm (24,3%) und weitere 21,6% in eine Methadonsubstitution wechselten. Als generelle Erkenntnis dieser Langzeitstudie lässt sich festhalten, dass es den Patienten gelang, die sich nach 12 bis 18 Monaten eingestellten positiven Veränderungen (Rehm et al. 2001) über einen längeren Zeitraum zu stabilisieren. Besonders hervorzuheben ist jedoch das Ergebnis, dass Patienten, die die Heroinbehandlung (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. Zwar lag der Anteil an täglich (zusätzlich) Straßenheroin Konsumierenden mit 18,9% in der Beendergruppe signifikant über dem Anteil der Behandlungsteilnehmer mit 3,8%. Aber in beiden Untersuchungsgruppen hat es gegenüber dem Behandlungsbeginn (Beender: 76,1%, Behandlungsteilnehmer: 84,7%) einen drastischen Rückgang gegeben. Hinsichtlich des regelmäßigen Kokainkonsums waren bei der Nachuntersuchung keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Bei beiden Gruppen hat eine deutliche Konsumreduktion stattgefunden (Beender: von 27,5% auf 5,3%, Behandlungsteilnehmer: von 30,8% auf 9,8%). Noch eindrucksvoller erscheinen die Ähnlichkeiten der Verläufe, wenn man die Entwicklung der sozialen Situation vergleicht. In fast allen Bereichen – Wohnungslosigkeit, Arbeitslosigkeit, illegales Einkommen, Gerichtsverfahren, soziale Kontakte – fanden parallele, überwiegend positive Entwicklungen statt, die zeigen,



dass sich diejenigen, die die Heroinbehandlung zwischenzeitlich verlassen hatten, in einer vergleichbaren Lebenssituation befanden, wie die aktuellen Patienten der heroingestützten Behandlung. Hier wird 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 Heroinbehandlung ermöglicht. Andererseits zeigt sich, dass es erforderlich ist, einer Gruppe von Patienten längere Zeiträume dieser Behandlungsform anzubieten, damit sie langfristig profitieren können.

Einen wichtigen Hinweis auf mittelbare langfristige Effekte der Substitutionsbehandlung im Allgemeinen und der heroingestützten Behandlung im Besonderen enthält eine aktuelle Studie zur Entwicklung der Inzidenz des Heroinkonsums in Zürich (Nordt & Stohler 2006). Anhand des Substitutionsregisters der Stadt Zürich aus den Jahren 1991 bis 2005 und der darin enthaltenen fallbezogenen Informationen zur Drogenkarriere (Zeitdifferenz zwischen problematischem Konsum und erstem Einstieg in die Substitution, verschiedene Phasen der Substitutionsbehandlung und dem Austritt aus der Behandlung) sowie Schätzungen zu unbehandelten Heroinkonsumenten wurden Inzidenzen über die Jahre errechnet. Danach stieg die Inzidenz von Heroinkonsumenten von 1975 mit 80 Personen steil an bis 1990 mit 850 Personen und fiel danach bis auf 150 neue Konsumenten im Jahr 2002 kontinuierlich ab. Die Autoren interpretieren diese Entwicklung, für die es in anderen Ländern keine nachgewiesene Parallele gibt, unter anderem als Ergebnis der Politik der Schadensminimierung und der konsequenten Medizinalisierung des Heroinproblems, die in Zürich frühzeitig die Heroinvergabe umfasste. Dies habe entgegen der Erwartung vieler Skeptiker nicht zu einer wachsenden Zahl von Konsumenten und einer Verlängerung der Abhängigkeit beigetragen, sondern das Bild von Heroin entmystifiziert. Heroin bekam zunehmend das Image einer „Looser-Droge“ und wurde für junge Menschen unattraktiv.

## 2. Zielsetzung, Studienplan, Methodik

Die Durchführung des Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung beruht auf einem zuvor ausgearbeiteten Studienprotokoll (Krausz et al. 2001), in dem beide Studienphasen – randomisierte Vergleichsuntersuchung (Teil B) und 2-Jahres-Verlaufsstudie (Teil C) – hinsichtlich der Durchführungsbestimmungen, des zeitlichen Ablaufs, der Untersuchungs- und Erhebungsmethoden sowie der statistischen Analysen ausführlich beschrieben sind. Darüber hinaus wurden in mehreren Studienplanamendments Spezifikationen und Korrekturen vorgenommen (vgl. Abschnitt 5.9 im Klinischen Studienbericht, Naber & Haasen 2006).

### 2.1 Studienziel, Hypothesen

Die Zielsetzung der 2. Studienphase ist es zu prüfen, inwieweit mit der medizinischen Verordnung von Diacetylmorphin in einem integrierten Behandlungssetting (medizinische Behandlung und psychosoziale Betreuung) die während des 1. Behandlungsjahres eingetretenen Veränderungen stabilisiert und ggf. weiter verbessert werden können. Dabei geht es um Integration ins Hilfesystem, Reduktion des illegalen Konsums und der entsprechenden Begleitprobleme, gesundheitliche, psychische und soziale Verbesserung und Stabilisierung sowie Kontrolle und Überwindung der Abhängigkeit.

Die gesamte Studie basiert auf der Hypothese, dass die heroingestützte Behandlung eine therapeutisch sinnvolle Ergänzung des Drogenhilfesystems bei der Behandlung von Heroinabhängigen ist, die vom Suchthilfesystem bisher therapeutisch nicht wirksam erreicht wurden oder die von bisherigen Substitutionsbehandlungen mit Methadon nicht ausreichend profitierten. Die Ergebnisse der 1. Studienphase konnten eine statistisch signifikante Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung hinsichtlich der körperlichen und/oder psychischen Gesundheit sowie der Reduktion des Konsums illegaler Drogen zeigen. Über diese beiden Hauptzielkriterien hinaus waren in der Heroingruppe weitere positive Wirkungen wie die Abkehr vom Kontext der Drogenszene oder die Abnahme krimineller Handlungen in stärkerem Ausmaß zu beobachten als in der mit Methadon behandelten Kontrollgruppe (Naber & Haasen 2006).

Im Rahmen der 2. Studienphase geht es bezüglich der nachfolgend genannten Kriterien um Veränderungen zwischen dem in der 1. Studienphase erreichten Zustand und der Situation am Ende der 2. Studienphase nach insgesamt 24 Monaten:

- Verbesserung oder Stabilisierung des gebesserten körperlichen und/oder psychischen Gesundheitszustands,
- Reduktion des Konsums von Straßenheroin, Kokain, Benzodiazepinen, Amphetaminen, Alkohol,
- Verminderung der Szenekontakte,
- Rückgang delinquenten Verhaltens,
- Stabilisierung der Wohnsituation,
- Aufnahme neuer sozialer Kontakte,
- Integration in Arbeit/Ausbildung,

- Verbesserung der Lebensqualität,
- reguläre Beendigung der Heroinbehandlung bzw. Aufnahme drogenfreier Therapien.

Darüber hinaus werden die Wirkungen des Wechsels nach einem Jahr Methadonsubstitution in die Heroinbehandlung (bei den in der Studie eingeschlossenen besonderen Zielgruppen) analysiert. Es wird erwartet, dass sich bei den Wechslern die gesundheitliche Situation unter der Heroinbehandlung signifikant verbessert und dass es zu einem (weiteren) Rückgang des illegalen Drogenkonsums während der 2. Studienphase kommt.

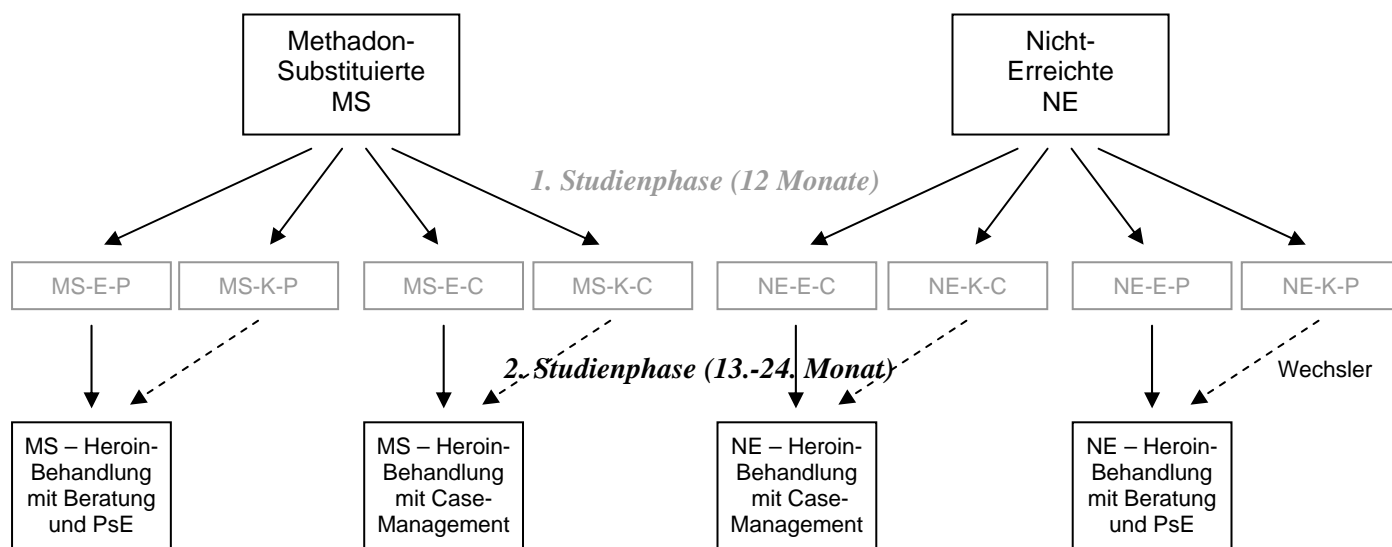
Abschließend stellt sich erneut die Frage nach der Arzneimittelsicherheit (unerwünschte Ereignisse) und Nebenwirkungen des Diacetylmorphins. Diese Safetydaten können nunmehr über einen 2-jährigen Beobachtungszeitraum ausgewertet werden. Eventuelle, während der 2. Studienphase aufgetretene Todesfälle werden beschrieben und bezüglich eines möglichen Zusammenhangs mit der Studienbehandlung analysiert.

## 2.2 Beschreibung des Studiendesigns

Im Rahmen der 2. Phase des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung werden die aus der 1. Phase bekannten acht Untersuchungsgruppen zu vier (bzw. unter Berücksichtigung der Strata zu 2 x 2) Gruppen zusammengeführt: *ehemalige Experimentalgruppen (MS-E-C) und (NE-E-C)*: Heroin-Behandlung mit begleitendem Case Management, *ehemalige Experimentalgruppen (MS-E-P) und (NE-E-P)*: Heroin-Behandlung mit begleitender Psychoedukation/Drogenberatung. Die sich aus den *ehemaligen Kontrollgruppen (MS-K und NE-K)* rekrutierten Wechsler wurden je nach Randomisierungsstatus auf die vier Gruppen verteilt (siehe Abbildung 2.1). Aufgrund der Möglichkeit, frei werdende Heroinplätze wieder belegen zu können, wurde für die 2. Studienphase am Beginn eine Patientenzahl von etwa 500 erwartet, so dass sich in jeder Gruppe ca. 125 Untersuchungsteilnehmer befinden würden.

Abbildung 2.1

Untersuchungsgruppen der 2. Studienphase des Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger



Die Studienbehandlung der 2. 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. Heroin kann bis zu dreimal täglich abgegeben werden (morgens, mittags, abends), zusätzlich besteht die Möglichkeit, am Abend eine Dosis Methadon zur Nacht zu erhalten. Die Heroinbehandlung wird in den speziell eingerichteten Drogenambulanzen fortgeführt.

### 2.2.1 Rekrutierung der Patienten, Randomisierung der Wechsler

Die Patienten der 2. Studienphase rekrutieren sich ausschließlich aus den Untersuchungsteilnehmern des Modellprojekts, die die 1. Phase regulär beendeten. Damit waren von vornherein die zur Verfügung stehenden Heroinbehandlungsplätze limitiert. Insgesamt standen 515 Behandlungsplätze für die 2. Studienphase zur Verfügung.

Hatten mehr Patienten der Kontrollgruppe die 1. Studienphase regulär durchlaufen als frei gewordene Plätze zur Verfügung standen, wurden diese anhand eines Nach-Randomisierungsplans verteilt. Dabei wurden die für einen Wechsel in Frage kommenden Methadonpatienten zunächst der Studienleitung mitgeteilt. Die Zuweisung auf die frei gewordenen Plätze erfolgte nach dem Zufallsprinzip für alle vier Kontrollgruppen. Die Patienten der Kontrollgruppen wurden blockweise gemäß einer (zentral für jedes Studienzentrum separat erstellten) fortlaufenden Liste zufällig zugewiesen. Auf Grundlage der Reihenfolge dieser Liste wurden die Patienten einzeln gefragt, ob sie den Platz in der Heroinbehandlung einnehmen wollten. Dabei konnte nur auf Plätze gewechselt werden, die unter *Patienten, die im selben durch die Blockgröße vorgegebenen Zeitraum die Heroinbehandlung antraten*, frei wurden. Damit wurde das Problem umgangen, dass den Patienten der Kontrollbehandlung, die zuerst die 1. Studienphase durchlaufen hatten, die meisten – nämlich sämtliche bis dahin frei gewordenen

– Heroinplätze zur Verfügung gestanden hätten.<sup>1</sup> Bei Verzicht des Patienten wurde in der fortlaufenden Liste fortgefahren, bis die entsprechenden Plätze in der Heroinbehandlung belegt waren. Wurden pro Randomisierungsblock nicht alle Heroinplätze gefüllt, wurde auf Patienten früherer Blocks, die keinen Platz in der Heroinbehandlung bekommen konnten, zurückgegriffen. Dabei wurde immer jeweils zuerst der zeitnächste Block berücksichtigt. Es wurde zunächst innerhalb der Stichprobenstrata aufgefüllt (z. B. Kontrollpatienten MS-K-C wechselten in MS-E-C). Erst wenn innerhalb einer Kontrollgruppe über alle verfügbaren Blöcke kein Proband zur Verfügung stand, war der Wechsel innerhalb der selben Begleittherapie nach oben beschriebenen Stufenverfahren möglich (z. B. NE-K-C wechselten in MS-E-C). Wenn dann noch Heroinplätze frei waren, konnte unabhängig von der Begleittherapie wie beschrieben gewechselt werden.<sup>2</sup>

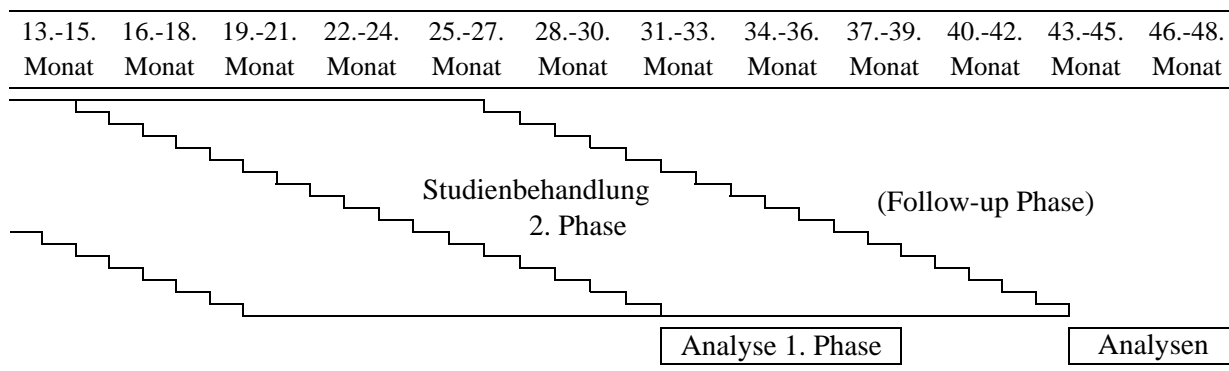
Die übrigen Patienten der Kontrollgruppe schieden nach der 1. Phase aus der Studienbehandlung aus und wurden im Rahmen der GKV mit Methadon weiterbehandelt oder vom Methadon entzogen.

### 2.2.2 Studiendauer und Verlauf

Die Dauer der 2. Studienphase betrug 12 Monate. Aufgrund der verzögerten Rekrutierung erstreckte sie sich organisatorisch über einen etwa 30-monatigen Zeitraum (siehe Abbildung 2.2). Der erste Patient (in Bonn) trat im März 2003 in die 2. Phase ein, der letzte begann sein zweites Behandlungsjahr Ende Dezember 2004 (in Hamburg).

Abbildung 2.2

Organisatorischer Ablauf der 2. Studienphase des Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger innerhalb eines Gesamtzeitraums von 30 Monaten



Die letzten Daten der 2. Studienphase gingen Ende März 2006 bei der Studienleitung ein, die restlichen Queries konnten abschließend im Mai bearbeitet werden. Die Überprüfung der Safetydaten (unerwünschte Ereignisse) erstreckte sich um weitere fünf Wochen, so dass der endgültige Datensatz der 2. Studienphase (und damit des gesamten 2-jährigen Behandlungszeitraums) im Juli 2006 vorlag.

<sup>1</sup> Dies bedeutete gleichzeitig, dass nicht alle frei gewordenen Heroinplätze sofort aufgefüllt werden konnten, sondern immer erst der entsprechende durch die Blockgröße definierte Zeitraum abgewartet werden musste.

<sup>2</sup> In kleineren Studienzentren, in denen nur eine Form der Begleitbetreuung angeboten wurde, waren nicht alle Kombinationen des Wechsels möglich.

### 2.2.3 *Dokumentation und Untersuchungen*

Die Erhebung der Daten und Dokumentation des Behandlungsverlaufs erfolgte analog zur 1. Studienphase auf drei Ebenen: Die Dokumentation der ärztlichen Untersuchungen, Laborergebnisse und Verordnungen (A, „Prüfarzt-CRF“), die Dokumentation der psychosozialen Begleittherapie (B), aus der Daten zur Inanspruchnahme in das „Prüfarzt-CRF“ übernommen werden, und die externe wissenschaftliche Erhebung anhand Interviews und Fragebögen (C, „CRF-Extern“). Die Zeitpunkte der verschiedenen Untersuchungen der 2. Studienphase sind in Abbildung 2.3 dargestellt. Im Sinne der (deskriptiven) Verlaufsbetrachtung stellte die T<sub>12</sub>-Untersuchung zum Ende der 1. Studienphase somit die Ausgangserhebung für die 2. Phase dar.

Alle externen Befragungen (CRF-Extern) erfolgten in einem persönlichen Interview unter Zusicherung der Vertraulichkeit der Informationen auch gegenüber der Behandlungseinrichtung. Auch die vom Patienten selbst auszufüllenden Fragebögen wurden im Rahmen des Erhebungstermins bearbeitet. Die Bögen wurden anschließend vom Interviewer auf Vollständigkeit überprüft, um ggf. Ergänzungen in Absprache mit dem Patienten vornehmen zu können. Die Interviewer wurden zuvor in Interviewtechnik und Untersuchungsinstrumenten geschult. Sie gehörten keiner der Behandlungseinrichtungen an.

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.

Abbildung 2.3

Zeitpunkte der Untersuchungen und Erhebungen im Rahmen der 2. Studienphase. T<sub>18</sub> = Erhebungszeitpunkt 18 Monate nach Behandlungsantritt, T<sub>24</sub> = Ende der 2. Studienphase

|   | T <sub>18</sub>    | T <sub>24</sub> |
|---|--------------------|-----------------|
| Antrag auf Weiterbehandlung <sup>a)</sup>       |                    | X               |
| Patientenaufklärung, Einwilligung <sup>a)</sup> |                    | X               |
| <i>A. Ärztliche Untersuchungen/Labor:</i>       |                    |                 |
| Anamnese allgemein, speziell                    | X                  | X               |
| Körperliche Untersuchung                        | X                  | X               |
| OTI-Gesundheitsskala                            | X                  | X               |
| Psychischer Status                              | X                  | X               |
| SCL-90-R  | X                  | X               |
| SOWS  | X                  | X               |
| Abstriche bei cutanen Infektionen               | X                  | X               |
| Blutbild  | X                  | X               |
| Hepatitis B, C, HIV, Syphilis                   |                    | X               |
| Tine-Test                                       |                    | X <sup>b)</sup> |
| Echokardiographie                               |                    | X               |
| EKG   | X                  | X               |
| Röntgen-Thorax                                  |                    | X               |
| Urinkontrollen                                  | wöchentlich        |                 |
| MSLQ  | X                  | X               |
| <i>B. PSB:</i>                                  |                    |                 |
| Dokumentation (Tätigkeiten, Inhalte)            | begleitend zur PSB |                 |
| Spezielle Erhebungen zum Verlauf                | begleitend zur PSB |                 |
| <i>C. Externe Erhebung:</i>                     |                    |                 |
| EuropASI (ergänzt)                              | X                  | X               |
| Soziale Unterstützung, SOZU                     | X                  | X               |
| Veränderungsbereitschaft, VSS-K                 | X                  | X               |
| Selbstwertgefühl, Befindlichkeit                | X                  | X               |
| Bewältigung, Belohnungsaufschub                 | X                  | X               |
| Abstinenzzuversicht, HEISA                      | X                  | X               |
| Erhebung ökonomische Situation                  |                    | X               |
| Delinquenz (Quantitative Befragung)             |                    | X               |
| Polizeidatenanalyse („Hellfeld“)                |                    | X <sup>c)</sup> |

<sup>a)</sup> Für die zum Ende der 2. Studienphase in der Heroinbehandlung verbliebenen Patienten konnte die individuelle Weiterbehandlung (Follow-up Phase) auf Basis eines zwischenzeitlich mit der Ethikkommission und BfArM abgestimmten Studienplanamendments fortgeführt werden. Dazu erfolgte eine erneute Aufklärung und Einwilligung des Patienten.

<sup>b)</sup> Der Tine-Test zu T<sub>24</sub> wurde nur bei negativen Resultaten der vorherigen Untersuchung durchgeführt.

<sup>c)</sup> Die Analyse der Polizeidaten wurde unter allen in die Studie eingeschlossenen Patienten retrospektiv für drei Jahre durchgeführt.

## 2.3 Auswahl der Studienpopulation

Die heroingestützte Behandlung richtet sich an langjährig intravenös konsumierende Opiatabhängige, die vom therapeutischen System der Drogenhilfe nicht erreicht wurden oder von bisherigen Behandlungen nicht ausreichend profitieren konnten. Im Rahmen der 2. Studienphase wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die die 1. Phase des Modellprojekts regulär beendeten.

### 2.3.1 Einschlusskriterien

Zur Untersuchung der längerfristigen Wirkungen der heroingestützten Behandlung konnten Studienpatienten in die 2. Phase aufgenommen werden, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Hauptdiagnose der Opiatabhängigkeit nach den Kriterien des ICD-10
- Teilnahme an und reguläre Beendigung der 1. Studienphase
- Freiwilligkeit und Fähigkeit, den Bedingungen der Behandlung zu folgen
- Bei Methadonpatienten (Kontrollgruppe): Nach-Randomisierung auf frei gewordenen Heroinbehandlungsplatz.

### 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 Heroin- oder Methadonbehandlung auftraten, bei denen die Fortführung der Behandlung nach Meinung des Prüfarztes und des Safety-Boards nicht verantwortbar war
- Patienten, bei denen aufgrund abnormer Veränderungen der Laborwerte nach Entscheidung des Safety-Boards die Behandlungsführung ein zu großes gesundheitliches Risiko darstellte
- Patienten, die über einen Zeitraum von 14 Tagen (oder länger) aufgrund selbst verursachter Bedingungen oder ohne Angabe von Gründen der Behandlungsstelle ferngeblieben waren und die Einnahme der Studienmedikation unterbrochen hatten
- Patienten, die für 1 Monat oder länger in Untersuchungs- oder Strafhaft genommen wurden
- Patienten, bei denen eine Behandlung aufgrund von Klinikaufenthalten oder anderen speziellen Behandlungsregimes länger als 3 Monate unterbrochen werden musste
- Patienten, die nach dem Urteil des Prüfarztes den Bedingungen des Modellprojekts, d. h. der Teilnahme am therapeutischen und wissenschaftlichen Programm, nicht weiter folgen wollten oder konnten
- bei Gewalt, Gewaltandrohung gegen Projektmitarbeiter oder andere Patienten
- bei Drogenhandel in den Räumen des Modellprojekts
- bei Diebstahl, Weitergabe oder Verkauf verschriebener/abgegebener Substanzen.

Patienten, die aus der Heroinbehandlung ausgeschieden sind, d. h. ausgeschlossen wurden, abbrechen, 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**

Wie bereits in der 1. Studienphase erfolgte die Heroinbehandlung in speziellen Ambulanzen, was durch die Anforderungen einer Klinischen Prüfung im Sinne des Studienprotokolls einerseits sowie durch die Sicherheitsanforderungen und der Wirtschaftlichkeit der Einrichtungen andererseits begründet ist. Es wurde von vornherein darauf geachtet, dass die Einrichtungen aufgrund der Praktikabilität, Wirtschaftlichkeit und Rahmenbedingungen für die Evaluation eine versorgungsrelevante Größe haben. Einrichtungen und Ausbildungsstand der (verantwortlichen) Mitarbeiter entsprechen den in §§ 5 und 6 des BtMG formulierten Anforderungen. Für das begleitende Case Management und die psychoedukative Therapie/Drogenberatung stehen in den Behandlungszentren Räumlichkeiten zur Verfügung. 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 auch in der 2. Phase auf mindestens wöchentlichen Kontakten zum behandelnden Arzt. Ausführliche körperliche Untersuchungen und Blutbild (pro Entnahme 10 ml) erfolgten nach insgesamt 18 und 24 Monaten, wobei die 12-Monats-Untersuchung der 1. Phase die Ausgangsuntersuchung für die 2. Studienphase darstellt. Der Behandlungsverlauf wurde ferner über wöchentliche Urinanalysen kontrolliert (qualitative Nachweise).

Problematischer (Neben-)Konsum z. B. von Benzodiazepinen sollte im Rahmen der Heroinbehandlung reduziert (und ggf. zuvor umgestellt) werden, mit dem Ziel, diese Substanzen vollständig zu entziehen. Bei Patienten, die unter dem Einfluss von Alkohol, Barbituraten oder Benzodiazepinen stehen, konnte die Heroindosis verweigert werden. Bei Verdacht auf übermäßigen Alkoholkonsum („Fahne“) wurde beim Patienten zuvor eine Atemluftkontrolle vorgenommen. Nach § 5 (1) BtMG sind die (leitenden) Prüfärzte verantwortlich für die Einhaltung der betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften.

Patienten, die aus der Kontrollgruppe in die Heroinbehandlung wechselten, wurden entsprechend ihrer letzten Methadondosis neu auf Heroin eingestellt (vgl. Abschnitt 5.5.6, Naber & Haasen 2006; Seidenberg & Honegger 1998).

### *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. Dokumentationen zur psychosozialen Gesamtsituation des Patienten

und Perzeption des Betreuungsangebots erfolgten zu Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen.

Auch im 2. Behandlungsjahr erfolgte die psychosoziale Betreuung 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 über 12 Sitzungen in wöchentlichen Gruppentherapiesitzungen und nachfolgenden Auffrischungssitzungen auf der Basis eines manualisierten Behandlungsprogramms (vgl. Kieserg & Hornung 1996; Farnbacher et al. 2002).

Es handelt sich somit um zwei voneinander verschiedene Settings, die unter vergleichbaren ärztlich-medizinischen Behandlungsbedingungen fortgeführt werden. Dabei können sich Case Management und Beratung/Psychoedukation in ihrer Intensität bzw. ihrem Inanspruchnahmeverhalten unterscheiden, was in den Analysen der Spezialstudie zur Binnenevaluation der PSB entsprechend berücksichtigt wird.

Case Management/MI und Psychoedukation/Drogenberatung erfolgten in einem Betreuungsschlüssel von 1 : 25.

#### 2.4.3 Prüfsubstanz

Als Prüfsubstanz wird die DIAPHIN Injektionslösung der Firma DiaMo GmbH & Co KG mit Sitz in D-72793 Pfullingen eingesetzt. Eine Ampulle enthält 10 g Diacetylmorphin Hydrochlorid und H<sub>2</sub>O (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 Etikette 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 2 Wochen haltbar. Eine Vergleichssubstanz wurde in der 2. Studienphase nicht mehr abgegeben, da die Kontrollgruppe nicht fortgeführt wurde.

#### 2.4.4 Dosierung der Prüfsubstanz

In der 1. Studienphase ging es darum, die Patienten – nach Ablauf einer ein- bis zweiwöchigen Initiierungsphase – auf eine stabile Erhaltungsdosis Heroin i.v. über den gesamten Studienzeitraum einzustellen. Dabei wurde von Beginn an eine zusätzliche Medikation von d,l-Methadon zur Nacht angeboten. Auch im Rahmen der 2. Studienphase erfolgte die Verabreichung von Heroin bis zu 3mal täglich während der jeweiligen Öffnungszeiten der Ambu-

lanzen am Morgen, am Mittag und am Abend. Entsprechend der Schweizer und niederländischen Untersuchungen betrug die Tageshöchstdosis i.v.-Heroin im Rahmen der Studie 1.000 mg, die Einzeldosis 400 mg. Die durchschnittliche Herointagesdosis über den gesamten Zeitraum der 1. Studienphase betrug 442 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 Heroinbehandlungstage betrug die zusätzliche Methadontagesdosis im 1. Studienjahr 8 mg (Naber & Haasen 2006).

Das nachfolgende Dosis-Regime dient als Richtschnur für die Umstellung von d,l-Methadon auf Heroin i.v. Die Mehrheit der Patienten der 2. Studienphase setzte ihre Heroinbehandlung fort, wobei eine stabile Erhaltungsdosis in der Regel weiter fortgeführt wird. Für die Gruppe der Patienten, die von d,l- Methadon auf Heroin umgestellt wurde, gilt die letzte Methadontagesdosis als Ausgangsbasis. Bei der Berechnung wird wiederum von Methadon-Tages-Äquivalenzdosen (MTQ) ausgegangen, wobei eine bestimmte Tagesdosis d,l-Methadon etwa der 3fachen Menge Heroin über den Tag verteilt entspricht. Grundregel der Dosisregimes ist, dass eine bestimmte Dosis von Heroin i.v. allein oder in Kombination mit Methadon p.o. für einen bestimmten Tag nicht mehr als 50% über der MTQ des Vortages liegen darf (Seidenberg & Honegger 1998; Bundesamt für Gesundheit 2000).

Die Umstellung von Methadon p.o. auf Heroin i.v. orientiert sich an der Methadon-Vortagesdosis. Die nachstehende Abbildung 2.4 verdeutlicht beispielhaft den Übergang von einer niedrigen Methadondosis auf Heroin i.v. auf Grundlage der Regel, dass die Gesamtdosis des Folgetages die des Vortages nicht um mehr als 50% übersteigt.

Abbildung 2.4

Aufdosierung von Heroin i.v. ausgehend von einer niedrigen Methadondosis

|       | Methadon oral | Heroin i.v.                  | MTQ (Heroin i.v.) | MTQ gesamt | nachfolgende Tagesdosis     |
|-------|---------------|------------------------------|-------------------|------------|-----------------------------|
| Tag1  | 30 mg         | 15 mg + 30 mg +<br>2 x 30 mg | 15 MTQ<br>20 MTQ  | 65 MTQ     | $(65:2) \times 3$<br>= 97,5 |
| Tag 2 | 20 mg         | 100 mg +<br>2 x 100 mg       | 33 MTQ<br>66 MTQ  | 120 MTQ    | $(120:2) \times 3$<br>= 180 |
| Tag 3 | 10 mg         | 3 x 180 mg                   | 180 MTQ           | 190 MTQ    | $(190:2) \times 3$<br>= 285 |
| Tag 4 | 5 mg          | 3 x 285 mg                   | 285 MTQ           | 290 MTQ    | $(290:2) \times 3$<br>= 435 |
| Tag 5 | 0 mg          | 1.000 mg (max)               | 333 MTQ           | 333 MTQ    | --                          |

Bei zusätzlicher Gabe von d,l-Methadon p.o. zur Nacht, empfiehlt sich nach Seidenberg und Honegger (1998) bei einer sofortigen Dosissteigerung des Heroins am 1. Umstellungstag die halbe Menge Methadon, also 50 mg, und 2 x 150 mg Heroin i.v. Auf Wunsch kann die Heroinosis weiter gesteigert werden. Die Einzeldosis darf dabei 50% des Vortagesgesamtsumms (aller Opiode) nicht überschreiten.

### 2.4.5 Begleitbehandlungen

Der Behandlung von Begleiterkrankungen wie z. B. Infektionen oder Abszessen wurden im Rahmen der Studie keine Beschränkungen auferlegt. Eine Ausnahme bildet 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 2. Studienphase erfolgte eine kontinuierliche Dokumentation von Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen. Darüber hinaus wurden allgemeine und speziellere 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 2. Studienphase ist in Abbildung 2.5 dargestellt. Dabei stehen gesundheitsbezogene (somatisch und psychisch) und Konsumparameter (Drogen und Alkohol) im Vordergrund. Der Verlauf der sozialen Situation wurde im Rahmen des externen Interviews (EuropASI, Kokkevi & Hartgers 1995) anhand von Variablen zur Wohn-, Arbeits- und Einkommenssituation sowie zu sozialen Kontakten und zum Freizeitverhalten erhoben.

Abbildung 2.5

Zeitpunkte der Untersuchungen und Erhebungen von Wirksamkeitsvariablen im Rahmen der 2. Studienphase

| Untersuchungen/Variablen                 | T <sub>18</sub> | T <sub>24</sub> |
|--|-----------------|-----------------|
| Gesundheit: OTI-HSS, körperlicher Befund | X               | X               |
| Gesundheit: SCL-90-R, psychischer Status | X               | X               |
| Entzugssymptome: SOWS                    | X               | X               |
| Drogenkonsum: UKs                        | wöchentlich     |                 |
| Lebensqualität: MSLQ                     | X               | X               |
| Lebenssituation: EuropASI (ergänzt)      | X               | X               |
| Drogenkonsum: EuropASI                   | X               | X               |
| Veränderungsbereitschaft: VSS-K          | X               | X               |
| Behandlungszufriedenheit: TPQ            | X               | X               |
| Delinquenz: quantitative Befragung       | X               | X               |

Der Summenscore der OTI-HSS (Gesundheitsskala) und der GSI-Score (Global Severity Index) der SCL-90-R wurden vom Prüfarzt berechnet und im CRF dokumentiert. Die UKs wurden anhand qualitativer oder semi-quantitativer Nachweise vor Ort als positiv oder negativ

bewertet. Alle weiteren Skalen (z. B. SOWS), Instrumente (z. B. MSLQ) oder Fragebogenscores (z. B. ASI-Composite Scores) wurden zentral von der Studienleitung ausgewertet.

### 2.5.2 Sicherheitsvariablen

Auch in der 2. Studienphase 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, nadelstichartige 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 im Rahmen der 2. Studienphase

| <b>Untersuchungen</b>             | <b>T<sub>18</sub></b> | <b>T<sub>24</sub></b> |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Anamnese                          | X                     | X                     |
| Körperliche Untersuchung          | X                     | X                     |
| OTI-Gesundheitsskala              | X                     | X                     |
| Abstriche bei cutanen Infektionen | X                     | X                     |
| Diff. Blutbild                    | X                     | X                     |
| Klin. Chemie                      | X                     | X                     |
| EKG                               | X                     | X                     |
| Echokardiographie                 |                       | X                     |
| Rauschbedingte Wirkungen          | X                     | X                     |

Der Großteil der erhobenen Sicherheits- und Wirksamkeitsvariablen ist bereits in Evaluationsstudien zu Suchtbehandlungen sowie allgemein in klinischen Prüfungen eingesetzt worden (vgl. Krausz et al. 2001). Mit Ausnahme der Erhebung der rauschbedingten Wirkungen, die zuvor in dieser Form nur in Nachfolgeuntersuchungen zu Safetydaten für den Zulassungsprozess von Heroin in der Schweiz durchgeführt wurde, handelt es sich bei allen anderen Dokumentationsinstrumenten um standardisierte oder mindestens strukturierte Verfahren, die entweder nach standardisiertem 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 sowie zum anderen über die Teilnahme an der Psychosozialen Betreuung erhoben. Abbrüche oder reguläre Beendigungen der 2. Studienphase wurden von den Prüfarzten im CRF dokumentiert. In den externen Interviews (CRF-Extern) wurde der genaue Status erfragt, inwieweit der Patient zum Zeitpunkt des Interviews (sowie innerhalb der letzten 6 Monate) eine Suchtbehandlung in Anspruch genommen hat.

Die Haltequote der Studienbehandlung definiert sich aus dem Anteil der nach 24 Monaten in der Behandlung verbliebenen Patienten, d. h. diejenigen die im 24. Behandlungsmonat den Bedingungen der Behandlung gefolgt sind, im Verhältnis zur Gesamtzahl aller eingeschlossenen Patienten. Dabei wird zwischen der 2-Jahres-Haltequote unter Berücksichtigung aller randomisierten Patienten (N=1.032) und der Haltequote während der 2. Studienphase, bezogen auf alle Patienten, die mit der 2. Phase begannen (N=434), unterschieden.

## 2.6 Qualitätssicherung der Daten

Die Qualität der Daten und Dokumentation wird durch eine Reihe von Qualitätssicherungsmaßnahmen sowie Routineverfahren in der Datenverarbeitung gewährleistet. Alle Interviewer sind für die Durchführung der externen Interviews (CRF-Extern) geschult worden, und die Durchführung der Erhebung ist im Manual ausführlich beschrieben. Auch für die prüfärztli-

chen Untersuchungen existiert ein umfangreiches CRF-Manual, in dem jede Einzeluntersuchung und die integrierten Patientenfragebögen eingehend erläutert werden. Darüber hinaus sind die psychosozialen Betreuer (Case Manager, Gruppenleiter, Drogenberater) für die Dokumentation der Begleittherapie mehrfach geschult worden.

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, alle Veränderungen sind dokumentiert. Datenbereinigungsverfahren und logische Ersetzungen (self evident corrections) wurden in einer Self evident correction 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 („Ausreißer“) untersucht und mit den CRF-Einträgen abgeglichen, ohne jedoch Rückfragen an die Studienzentren vorzunehmen. Etwaige Korrekturen wurden nach der Self evident correction 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 Analyzelabors 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. Auditfindings wurden in möglichst kurzer Zeit angemessen bearbeitet und behoben. Das Datenmanagement der Studienleitung wurde im Frühjahr 2004 separat auditiert, aufgetretene Mängel 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.

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

## **2.7 Statistische Analysen**

Die für die 1. Studienphase, dem randomisierten Vergleich von Heroin- und Methadonbehandlung, erforderliche Fallzahlberechnung ist im ersten Studienbericht (Naber & Haasen 2006) sowie im statistischen Analyseplan (Verthein et al. 2005) ausführlich beschrieben. Nach der berechneten Mindestfallzahl von N=964 ergab sich am Ende des Rekrutierungsprozesses eine Stichprobengröße von N=1.032, von denen allerdings 17 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Die für die ITT-Auswertung der 1. Studienphase

zugrunde liegende Patientenstichprobe hatte somit einen Umfang von N=1.015 (vgl. Naber & Haasen 2006). 515 Patienten wurden in die Heroinbehandlung randomisiert, wodurch sich die Gesamtzahl von Heroinbehandlungsplätzen für die 2. Studienphase definierte. Die Erwartung, dass alle während der 1. Studienphase frei gewordenen Heroinplätze zum Beginn der 2. Phase durch Wechsler wieder belegt werden konnten, hat sich nicht bestätigt. Mit 434 Patienten wurden 84,3% aller aufgrund der Studienanlage zur Verfügung stehenden Heroinbehandlungsplätze (wieder) besetzt (siehe Kapitel 3).

In der 2. Studienphase wurde auf die Kontrollgruppe verzichtet, da die vergleichenden Effektmessungen bereits in der 1. Studienphase abgeschlossen wurden. Dadurch ist es möglich, vertiefend weiteren Fragestellungen zu den längerfristigen Wirkungen der Heroinbehandlung nachzugehen. Dies betrifft insbesondere die Nachhaltigkeit der im ersten Behandlungsjahr erreichten Fortschritte der Patienten sowie die Analyse des direkten Wechsels von der Methadon- in die Heroinbehandlung. Beides ist von hoher Bedeutung für die eventuelle Eingliederung einer Heroinbehandlung in die gesundheitliche Regelversorgung sowie für die Akzeptanz dieser Behandlungsform.

Die längerfristigen Wirkungen der Heroinbehandlung (Stabilisierung und Veränderung) werden nach 24 Monaten unter Berücksichtigung der verbliebenen vier Untersuchungsgruppen analysiert (siehe Abbildung 2.7). Die Auswertung der Effekte der 2. Studienphase beruht zum einen auf den intraindividuellen Veränderungen. Zum anderen sind bezüglich der Wirksamkeitsanalyse der psychosozialen Begleittherapie – Case Management mit integrierter Motivierender Gesprächsführung vs. Beratung und Psychoedukation – auch Gruppenvergleiche möglich, um die langfristigen möglicherweise unterschiedlichen Wirkungen der verschiedenen Settings herauszuarbeiten.

Abbildung 2.7

In den Analysen der 2. Studienphase der heroingestützten Behandlung berücksichtigte Untersuchungsgruppen (nach 24 Monaten)

| MS (Zielgruppe Methadon-Substituierte)  |        | NE (Zielgruppe Nicht-Erreichte)  |  |   |        |  |  |
|---|--------|--|--|---|--------|--|--|
| Längerfristige Analyse des Effekts der psychosozialen Begleittherapie bei <i>Heroinbehandlung</i> |        | Analyse der längerfristigen Wirkungen (Stabilisierung) der <i>Heroinbehandlung</i> |  | Längerfristige Analyse des Effekts der psychosozialen Begleittherapie bei <i>Heroinbehandlung</i> |        | Analyse der längerfristigen Wirkungen (Stabilisierung) der <i>Heroinbehandlung</i> |  |
| MS-E-C  | MS-E-P | <i>intraindividuell:</i><br>MS-E-C<br>MS-E-P                                       |  | NE-E-C  | NE-E-P | <i>intraindividuell:</i><br>NE-E-C<br>NE-E-P                                       |  |

Die sich auf die vier Studienarme verteilende Gruppe der Methadon-Wechsler wird separat ausgewertet. Bei diesen Patienten ist es möglich, eventuelle durch den Wechsel bedingte Veränderungen im Behandlungsverlauf intraindividuell zu analysieren.

Zunächst geht es um die Untersuchung der im Abschnitt 2.5.1 genannten Variablen bzw. Zielkriterien, inwieweit sich der Anteil an Patienten mit Verbesserungen in diesen Bereichen nach (18 und) 24 Monaten stabilisiert oder erhöht hat. Insbesondere die eher längerfristig zu erreichenden Ziele wie rehabilitative Schritte im Sinne der Aufnahme einer Arbeit oder Aus-



bildung, (drogenfreie) soziale Kontakte, die langfristige Entwicklung des Beikonsums sowie die Haltekraft bzw. Übergänge in weitergehende Behandlungen stehen im Vordergrund. Aufgrund der aufgezeigten Ähnlichkeiten zwischen den Zielgruppen sowohl hinsichtlich der Stichprobencharakteristika zu Behandlungsbeginn als auch in den Responseraten der Hauptzielkriterien (vgl. Naber & Haasen 2006) werden die Strata MS und NE überwiegend gemeinsam ausgewertet. Die Auswertungen werden als „On-Treatment“-Analysen unter allen Patienten, die mit der 2. Studienphase begannen, durchgeführt. Die statistischen Analysen erfolgen entsprechend der Skalenniveaus der Variablen bzw. der gebildeten Indizes, d. h. im Rahmen bivariater oder multivariater Analysen. Dies geschieht bei Häufigkeitsvergleichen mittels Fisher's Exaktem 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.

## **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 Einschluss in die Studienbehandlung hat jeder Patient schriftlich eingewilligt, an der Studie teilzunehmen, nachdem er vorher über Ziele, Art, Umfang und Risiken der Untersuchung in verständlicher Form mündlich und mittels der Patienteninformation aufgeklärt wurde. Der Übergang in die 2. Studienphase erfolgte nach Klärung der entsprechenden Einschlusskriterien ohne erneute Einwilligungserklärung, da über beide Studienphasen (sowie über die 24-monatige Gesamtdauer) bereits zu Studienbeginn aufgeklärt wurde.

#### 2.8.4 *BtMG*

Heroin war in Deutschland zum Zeitpunkt der Studiendurchführung keine verschreibungsfähige Substanz. Nach § 3 (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- und verschreibungsfähige Betäubungsmittel) aufgenommen werden. Den leitenden Prüfarzten pro Zentrum wurde von der Bundesopiumstelle eine BtM-Nummer ausgestellt, die dazu berechtigt, im Rahmen der Studie am Verkehr mit Betäubungsmitteln teilzunehmen.

#### 2.8.5 *Haftung und Versicherung*

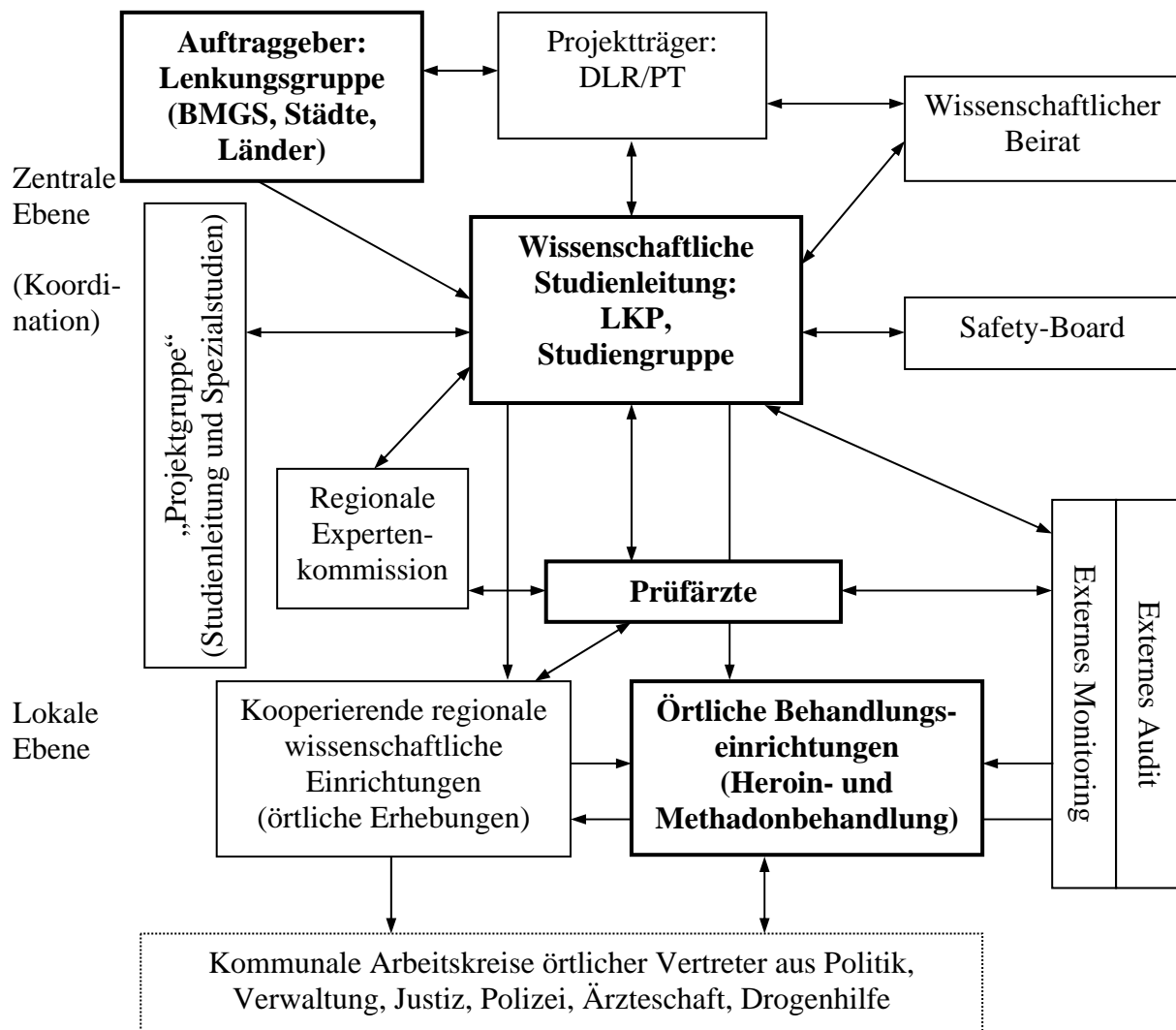
Vom Studienleiter wurde für alle Untersuchungsteilnehmer eine Probandenversicherung abgeschlossen. Die Obliegenheiten des Patienten im Rahmen des Versicherungsschutzes sind in der Patienten-Information (Aufklärung) aufgeführt.

### **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 2.8). 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 Gesamt Ablauf der Studie in der „Lenkungsgruppe“ organisiert und begleitet.

Abbildung 2.8

Kooperation unter den Beteiligten des Bundesmodellprojekts zur heroingestützten Behandlung



### 3. Untersuchungsgruppen

Die Auswahl der Patienten sowie die Ein- und Ausschlusskriterien sind im Studienbericht der 1. Phase eingehend beschrieben worden. Die Rekrutierung wurde stratifiziert nach den Zielgruppen „Methadon-Substituierte“ (MS) und „Nicht-Erreichte“ (NE) durchgeführt. Aus organisatorischen Gründen wurde die Patientenrekrutierung zum 31.12.2003 beendet. Insgesamt wurden 1.032 Heroinabhängige in die Studie eingeschlossen, womit die Anzahl rekrutierter Patienten deutlich über der errechneten Mindestfallzahl von N=964 lag (siehe Naber & Haasen 2006).

#### 3.1 Aufteilung der Studienpatienten

Von den ursprünglich 1.015 Studienpatienten 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 Heroinbehandlung. Damit konnten insgesamt 84,3% der 515 Heroinbehandlungsplätze (wieder) besetzt werden. Die Verteilung auf die Studienzentren entspricht weitgehend der Anzahl der ursprünglich angebotenen Behandlungsplätze. Hamburg ist mit insgesamt 138 Patienten nach wie vor das größte Studienzentrum, in dem zu Beginn der 2. Studienphase allerdings nur 69% aller Heroinbehandlungsplätze belegt wurden (siehe Tabelle 3.1). Auch in Hannover und Frankfurt wurden nicht alle Heroinplätze aufgefüllt, mit 90 Patienten bildet Frankfurt aber nach wie vor das zweitgrößte Studienzentrum. In den kleineren Standorten Köln, Bonn, Karlsruhe und München wurden (bzw. blieben) jeweils 100% der Behandlungsplätze (wieder) besetzt.

Tabelle 3.1

Patientenzahlen und Untersuchungsgruppen der 2. Studienphase (Heroinbehandlung) in den sieben Studienzentren

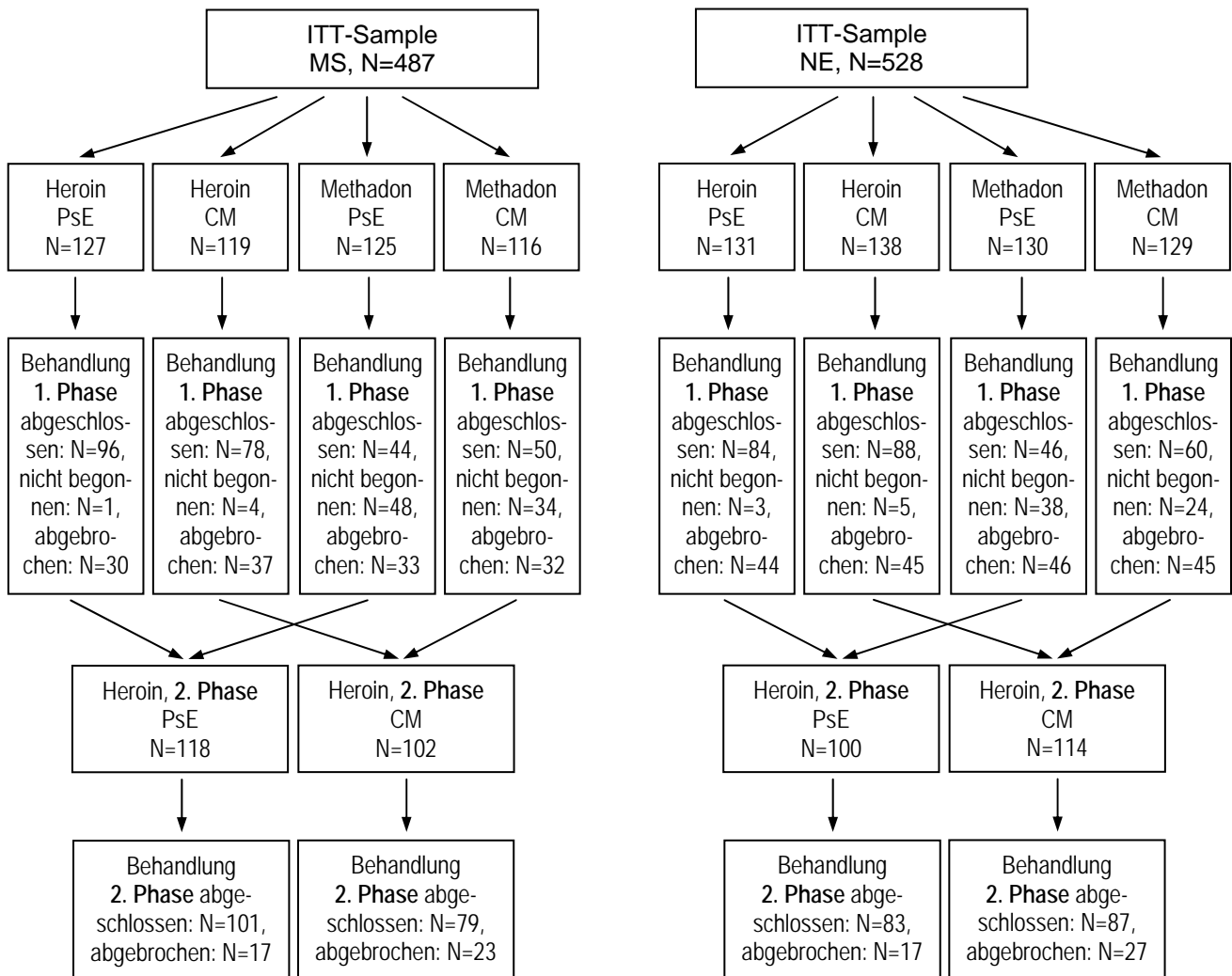
|                    | <b>2 Jahre Heroin</b> | <b>Wechsler</b> | <b>Gesamt</b> | <b>% der Heroinplätze</b> |
|--------------------|-----------------------|-----------------|---------------|---------------------------|
| Hamburg            | 117                   | 21              | 138           | 69,0                      |
| Hannover           | 40                    | 9               | 49            | 75,4                      |
| Frankfurt          | 70                    | 20              | 90            | 93,4                      |
| Köln <sup>a)</sup> | 36                    | 15              | 51            | 100,0                     |
| Bonn               | 42                    | 8               | 50            | 100,0                     |
| Karlsruhe          | 16                    | 10              | 26            | 100,0                     |
| München            | 23                    | 7               | 30            | 100,0                     |
| <b>Gesamt</b>      | <b>344</b>            | <b>90</b>       | <b>434</b>    | <b>84,3</b>               |

a) In Köln wurde aufgrund einer vorübergehenden falschen Zuordnung ein 51. Patient für die 2. Studienphase rekrutiert, wobei jedoch zu keinem Zeitpunkt mehr als 50 Heroinbehandlungsplätze besetzt wurden.

Ausgehend von den Strata der Ausgangsstichprobe der 1. Studienphase ergaben sich unter Berücksichtigung der Aufteilung nach Art der psychosozialen Betreuung in der 2. Studienphase vier annähernd gleich große Untergruppen (siehe Abbildung 3.1). Die Größe der

Zielgruppenstrata hat sich angeglichen, mit N=220 entstammen 50,7% der Patienten der 2. Phase dem MS-Stratum, 214 lassen sich dem NE-Stratum zuordnen (49,3%).

Abbildung 3.1  
Studienpatienten der 1. und 2. Phase pro Stratum



Insgesamt haben 350 Patienten die Studienbehandlung der 2. Phase regulär abgeschlossen (80,6%), 80,8% der Patienten, die bereits im ersten Jahr Heroin bekamen und 80,0% der ehemaligen Methadonpatienten (Wechsler).<sup>3</sup>

### 3.2 Haltequote

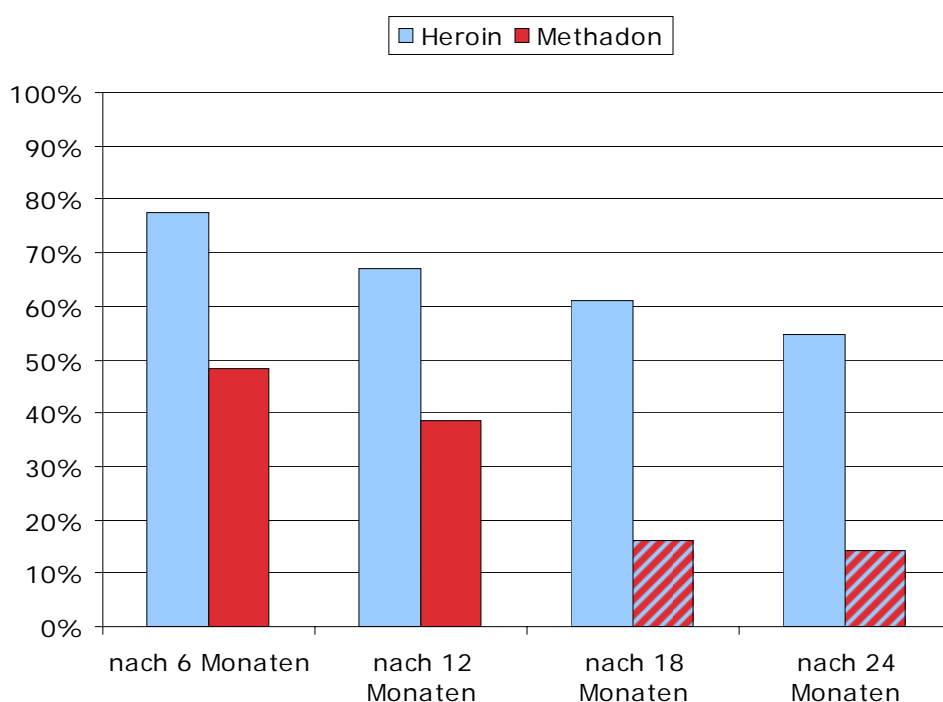
Berücksichtigt man den gesamten Zeitraum über 2 Jahre, kann die Berechnung der Haltequote nur unter den Patienten erfolgen, die bereits in der 1. Studienphase mit Heroin behandelt wur-

<sup>3</sup> Das reguläre Behandlungsende bezieht sich auf den Abschluss der 2. Studienphase, wobei zu berücksichtigen ist, dass der gesamte Behandlungszeitraum bei einigen Patienten länger andauerte als 24 Monate. Insofern können Patienten noch im 25. oder 26. Monat an der Studienbehandlung teilgenommen haben, ohne dass es zu einem regulären Abschluss kam (vgl. hierzu Abschnitt 3.2).

den. Von diesen 515 Untersuchungsteilnehmern der ehemaligen Experimentalgruppe befanden sich nach 12 Monaten noch 67,2% in der Studienbehandlung (siehe Naber & Haasen 2006). Nach 18 Monaten verblieben noch 61,0% in der Behandlung, 54,8% sind es, die die Heroinbehandlung über den Studienzeitraum von 2 Jahren regulär durchlaufen haben. Da die Methadon-Kontrollgruppe im 2. Studienjahr nicht fortgeführt wurde, kann die Haltequote für die 2. Studienphase nur unter den Wechslern bestimmt werden. Von den ursprünglichen Methadonpatienten befanden sich nach 18 Monaten 16,1% in der im 2. Jahr neu begonnenen Heroinbehandlung, nach 24 Monaten waren es noch 14,3% (siehe Abbildung 3.2). Die übrigen Methadonpatienten beendeten die Behandlung nach der 1. Studienphase.

Abbildung 3.2

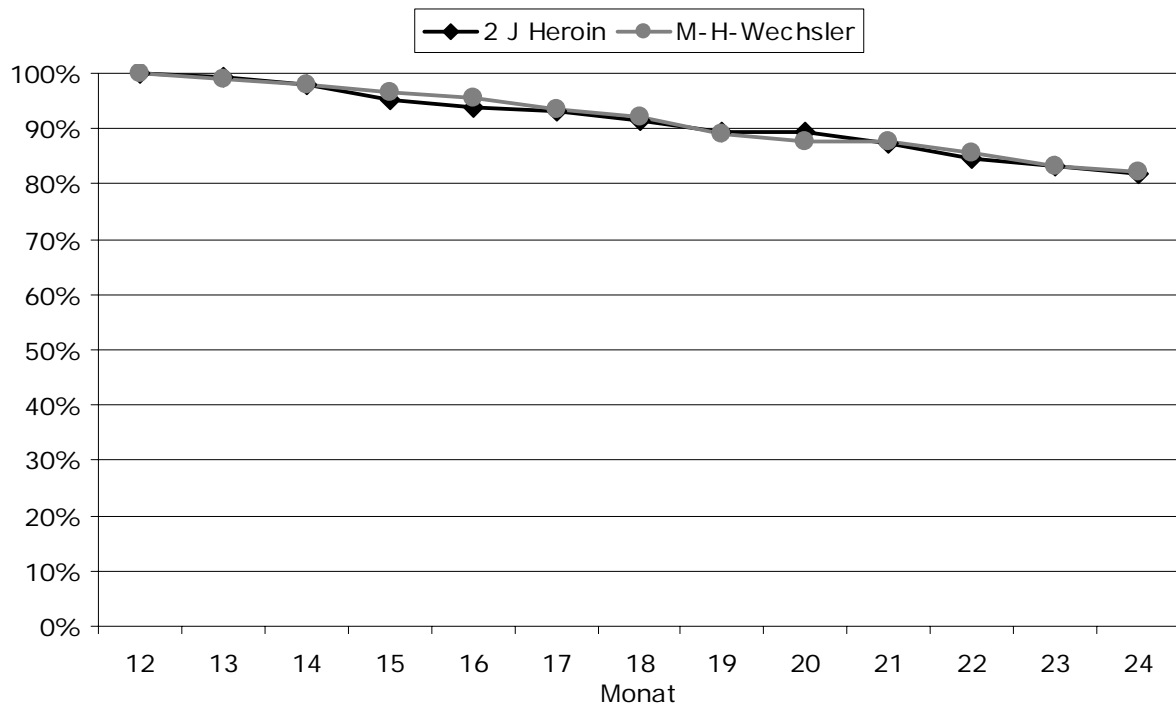
Haltequote der Heroin- und Methadonbehandlung über 24 Monate (N=1.032)



Die eingehende Analyse der Haltekraft der 2. Studienphase wird nachfolgend nur unter den 434 Patienten, die die Studienbehandlung der 2. Phase begonnen haben, vorgenommen. Die Darstellung der Haltequote erfolgt für die Monate 13 bis 24, wobei der Monat 12 zum Ende der 1. Studienphase den Ausgangspunkt darstellt. Wie bereits erwähnt, haben 350 Patienten die 2. Studienphase regulär beendet. An der Studienbehandlung über 24 Monate teilgenommen haben jedoch 356 Patienten. Wie aus Abbildung 3.3 zu erkennen ist, ergibt sich für beide Gruppen – 2-Jahres-Heroinpatienten und Methadon-Heroin-Wechsler – ein paralleler, annähernd linearer Verlauf, so dass sich nach 24 Monaten, noch jeweils 82% derjenigen, die die 2. Studienphase begannen, in Behandlung befanden (2-Jahres-Heroingruppe: 82,0%, Wechsler: 82,2%, Kaplan-Meier: Log Rank=0,0, p=0,950). Im Vergleich zum ersten Behandlungsjahr ist damit eine abnehmende Ausscheidungsrate festzustellen. Bezogen auf einen 2-jährigen Beobachtungszeitraum werden mit zunehmender Stabilisierung der Patienten unter der Heroinbehandlung die Behandlungsabbrüche seltener.

Abbildung 3.3

Haltequote der Heroinbehandlung in der 2. Studienphase über 12 Monate (N=434)



Bezogen auf die 2. Studienphase sind die Unterschiede zwischen den Stichprobenstrata gering. Ähnlich wie im Verlauf der 1. Phase befinden sich nach 24 Monaten in der 2-Jahres-Heroingruppe prozentual etwas mehr MS-Patienten in der Behandlung (MS: 85,0%, NE: 79,0%, Kaplan-Meier: Log Rank=2,31,  $p=0,128$ ). Bei den Wechslern sind die Unterschiede noch geringer (MS: 80,9%, NE: 83,7%, Kaplan-Meier: Log Rank=0,14,  $p=0,704$ ), so dass sich im 2. Jahr der Studienbehandlung kein Zusammenhang zwischen Zielgruppe und Haltekraft der Behandlung feststellen lässt.

Insgesamt sind 84 Patienten vorzeitig aus der Studienbehandlung der 2. Phase ausgeschieden (19,4%). Dies geschah nach durchschnittlich 573 Tagen bzw. etwa 19 Monaten.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer aller Patienten der 2. Studienphase (N=434) beträgt 701 Tage, also gut 23 Monate.<sup>4</sup> Dabei unterscheiden sich die beiden Gruppen in der 2. Studienphase nicht mehr (2-Jahres-Heroingruppe: 700 Tage, Wechsler: 701 Tage).

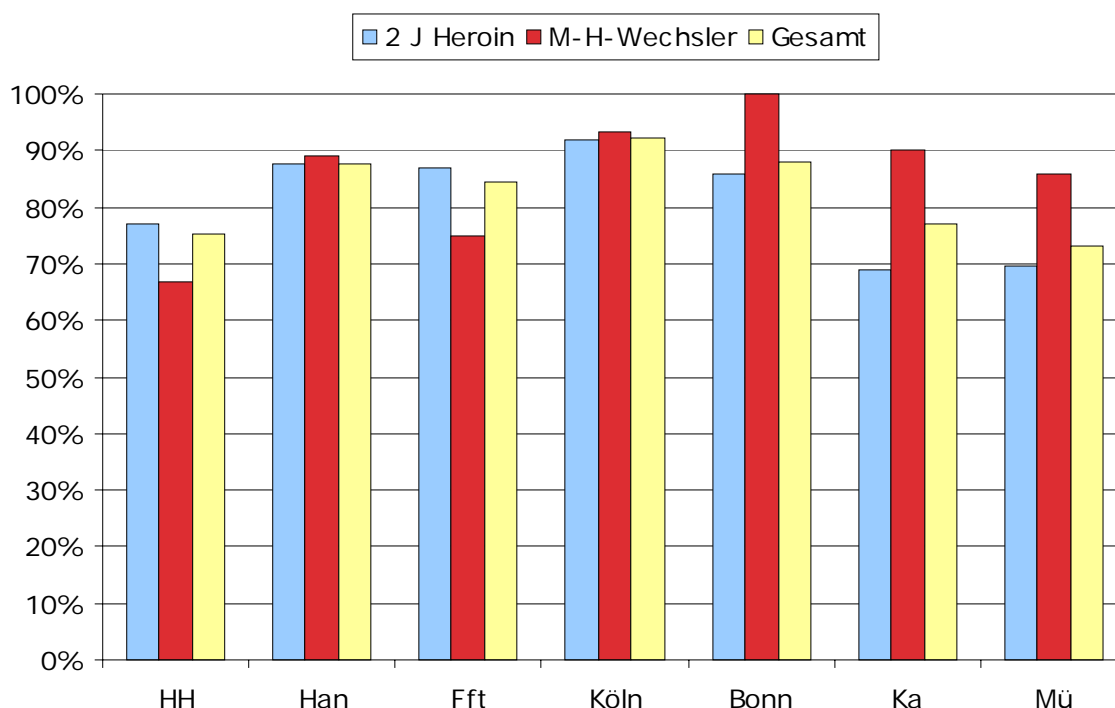
In der 12-Monats-Haltequote der 2. Studienphase bestehen Unterschiede in den Studienzentren. Während der 1. Studienphase die Teilnahmequote in den größeren Zentren Hamburg und Hannover am geringsten, sind es jetzt Hamburg sowie die kleineren Zentren Karlsruhe und München, in denen vergleichsweise weniger Patienten das 2. Behandlungsjahr beenden. Auffällig ist ferner, dass in den letztgenannten Studienzentren und in Bonn mehr Wechsler die Behandlung durchhalten, während es in Hamburg und Frankfurt, bei der 2-Jahres-Heroin-

<sup>4</sup> Für die Berechnung der Haltquote wurde das Randomisierungsdatum als Ausgangspunkt herangezogen. (Dabei wurden 4 Tage zur Behandlungsdauer hinzugerechnet.) Als Höchstwert für Patienten, die mindestens 24 Monate in der Studienbehandlung verblieben, wurden 732 Tage zugrunde gelegt.

gruppe im Vergleich zu den Wechslern eine höhere Haltequote gibt (siehe Abbildung 3.4). Köln und Bonn haben nach wie vor die höchsten Beenderraten. Im Unterschied zur ersten Studienphase ist nun auch Hannover mit einer hohen Haltequote vertreten, nachdem sie im ersten Behandlungsjahr in Heroin- und Methadongruppe besonders niedrig war. Hier machen sich offensichtlich selektive Effekte bemerkbar, indem es Patienten, die mit den Eingangs- und Durchführungsbestimmen im ersten Behandlungsjahr zurechtkamen, einfacher gelingen dürfte, auch im 2. Jahr der Studienbehandlung zu folgen.

Abbildung 3.4

Haltequote der Heroinbehandlung in der 2. Studienphase über 12 Monate pro Studienzentrum (N=434)



Analysiert man die Gründe für das vorzeitige Ausscheiden aus der Studienbehandlung (N=84), steht die Aufnahme einer anderen Suchtbehandlung – in der Regel die Methadonsubstitution – an erster Stelle. Zählt man den Wechsel in eine Abstinenztherapie hinzu, sind es insgesamt 44,0% der Abbrecher, die während der 2. Studienphase in eine andere Suchtbehandlung wechselten (siehe Tabelle 3.2). 14,3% der Patienten mussten die Studienbehandlung aufgrund einer Inhaftierung verlassen, ein Zehntel blieb ohne Angabe von Gründen der Behandlung fern (9,5%).



Tabelle 3.2

Gründe für vorzeitiges Ausscheiden aus der Studienbehandlung während der 2. Studienphase

| <b>Grund des Ausscheidens</b>                          | <b>2 J Heroin</b> | <b>Wechsler</b> | <b>Gesamt</b> |
|--|-------------------|-----------------|---------------|
| Ausschlusskrit. 3: Fernbleiben von der Behandlung      | 9,1%              | 11,1%           | 9,5%          |
| Ausschlusskrit. 4: Inhaftierung                        | 16,7%             | 5,6%            | 14,3%         |
| Ausschlusskrit. 6: Pt kann/will nicht teilnehmen       | 3,0%              | 16,7%           | 6,0%          |
| Ausschlusskrit. 7: Gewalt, Gewaltandrohung             | 3,0%              | -               | 2,4%          |
| Ausschlusskrit. 9: Diebstahl/Weitergabe von Medikation | 9,1%              | -               | 7,1%          |
| anderes Ausschlusskriterium                            | 4,5%              | -               | 3,6%          |
| Teilnahme verweigert                                   | 1,5%              | -               | 1,2%          |
| Abstinenztherapie                                      | 15,2%             | 11,1%           | 14,3%         |
| andere medizinische Suchtbehandlung                    | 27,3%             | 38,9%           | 29,8%         |
| Nebenwirkungen/SUEs                                    | 1,5%              | 5,6%            | 2,4%          |
| Patient verstorben                                     | 3,0%              | 5,6%            | 3,6%          |
| andere Gründe  | 7,6%              | 5,6%            | 7,1%          |
| <b>N</b>   | <b>66</b>         | <b>18</b>       | <b>84</b>     |

Für einen Großteil der Patienten bestand der Ausscheidungsgrund aus der Studienbehandlung im Wechsel in eine andere Suchtbehandlung (siehe oben). Dies ist jedoch nicht gleichbedeutend mit dem Behandlungsstatus zum Ende der 2. Studienphase (nach insgesamt 24 Monaten), da, je nach Ausstiegszeitpunkt, bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt ( $T_{24}$ ) noch Veränderungen eingetreten sein können. Aufgrund der Tatsache, dass nicht alle Patienten, die die 2. Studienphase begannen, für die entsprechenden Untersuchungen und Interviews zu  $T_{24}$  wieder erreicht werden konnten, ist der Behandlungsstatus von fast der Hälfte der Ausgeschiedenen nicht bekannt (siehe Tabelle 3.3). 28,6% der Abbrecher befanden sich zum 2-Jahres-Zeitpunkt (wieder) in einer Substitutionsbehandlung, weitere 7,1% in stationärer Langzeittherapie und 2,4% in der Entgiftung oder einer anderen Suchtbehandlung. Damit waren zum Ende der 2. Studienphase 38,1% der Behandlungsabbrecher (wieder) in einer suchttherapeutischen Behandlung, die im Rahmen der Regelversorgung durchgeführt wurde. Bezogen auf alle 434 Patienten der 2. Studienphase sind es 7,4%.

Tabelle 3.3

Behandlungsstatus der ausgeschiedenen Patienten zu T<sub>24</sub>

|                             | <b>2 J Heroin</b> | <b>Wechsler</b> | <b>Gesamt</b> |
|-----------------------------|-------------------|-----------------|---------------|
| Substitutionsbehandlung     | 24,2%             | 44,4%           | 28,6%         |
| stationäre Langzeittherapie | 6,1%              | 11,1%           | 7,1%          |
| Entgiftung                  | 1,5%              | -               | 1,2%          |
| andere Suchtbehandlung      | 1,5%              | -               | 1,2%          |
| andere Klinik/KHS           | 4,5%              | -               | 3,6%          |
| keine Behandlung            | 9,1%              | 11,1%           | 9,5%          |
| in Haft                     | 7,6%              | -               | 6,0%          |
| unbekannt <sup>a)</sup>     | 45,5%             | 33,3%           | 42,9%         |
| <b>N</b>                    | <b>66</b>         | <b>18</b>       | <b>84</b>     |

a) Die Kategorie „unbekannt“ enthält zwei Fälle, die im externen Interview zu T<sub>24</sub> noch als aktuellen Behandlungsstatus „Studienbehandlung Heroin“ angegeben haben. Dies beruht auf Angaben, die aufgrund unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zustande kamen, weil das externe Interview noch während der Studienbehandlung, vor der prüfärztlichen Untersuchung stattfand. Ferner fallen unter „unbekannt“ vier Todesfälle, von denen drei während der Studienbehandlung und einer nach Behandlungsabbruch auftraten.

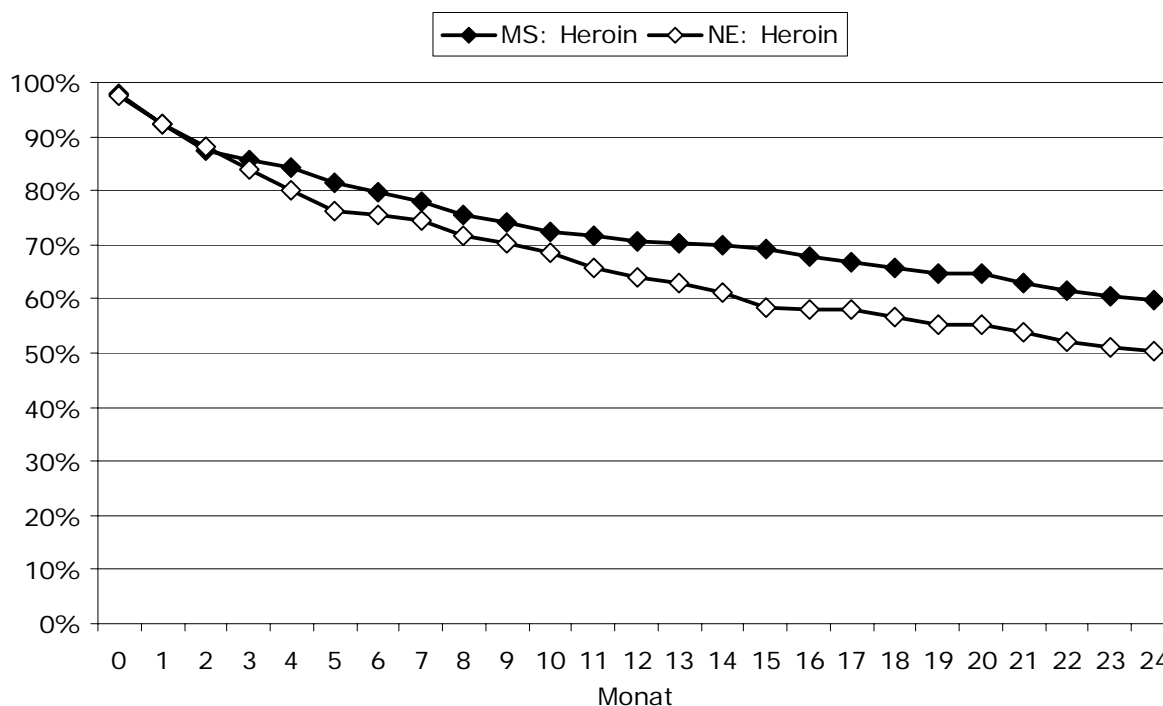
### 3.2.1 2 Jahre Heroinbehandlung, Behandlungsende und Anschlusstherapien

Nachfolgend sollen noch einmal alle 515 Heroinpatienten dahingehend betrachtet werden, wieviele über den gesamten 2-Jahres-Zeitraum die Behandlung vorzeitig verlassen haben, und ob es sich dabei um ein reguläres Ende der Therapie handelte, eine Anschlusstherapie aufgenommen wurde oder die Behandlung abgebrochen wurde, ohne dass es zu einer Weiterbehandlung kam. Wie einleitend erwähnt, waren nach 24 Monaten noch 54,8% in der Heroinbehandlung (N=282). Bezogen auf die 503 Patienten, die mit der Heroinbehandlung begannen, sind es 56,1%. In Abbildung 3.5 ist ersichtlich, dass mit zunehmender Dauer die Haltequoten zwischen den beiden Zielgruppen MS und NE einen getrennten Verlauf nehmen. Konnte bei der 12-Monats-Haltequote noch kein Unterschied nachgewiesen werden, sind die 2-Jahres-Kurven statistisch signifikant voneinander verschieden (Kaplan-Meier: Log Rank=4,30,  $p < 0,05$ ). Die Kurve der MS-Patienten nimmt einen flacheren Verlauf, so dass nach 24 Monaten noch 59,8% in der Studienbehandlung verblieben. Bei den „Nicht-Erreichten“ sind es mit 50,2% fast 10% weniger, die über 2 Jahre an der Heroinbehandlung teilnahmen. Insofern deutet sich an, dass Patienten, die zuvor direkt aus der Methadonsubstitution kamen, langfristig offensichtlich eher in der Lage sind, den Bedingungen der heroingestützten Behandlung (im Rahmen des Bundesmodellprojekts) zu folgen. Es konnte zwar gezeigt werden, dass sich die beiden Zielgruppenstrata zu Behandlungsbeginn kaum voneinander unterscheiden (vgl. Naber & Haasen 2006). Das größere Ausmaß an Behandlungsvorerfahrungen bei der MS-Zielgruppe dürfte allerdings ein wichtiger Grund für die langfristig bessere Compliance sein.

Bezogen auf den 24-Monatszeitraum beider Studienphasen befanden sich die Studienpatienten durchschnittlich 514 Tage (d. h. etwas mehr als 17 Monate) in der Heroinbehandlung. In der Summe ergeben sich damit 264.513 Behandlungstage.<sup>5</sup>

Abbildung 3.5

Haltequote der Heroinbehandlung über 24 Monate, getrennt nach Stratum (N=515)



Um darüber Auskunft zu erhalten, ob die Patienten nach ihrem Ausscheiden aus der Studienbehandlung andere (Anschluss-)Therapien aufnahmen, stehen zwei Informationsquellen zur Verfügung. Zum einen wurde vom Prüfarzt angegeben, aus welchem Grund die Behandlung verlassen wurde (vgl. Tabelle 3.2), zum anderen wurde im Rahmen der Nachuntersuchungen und externen Interviews der aktuelle Behandlungsstatus erfragt (vgl. Tabelle 3.3). Um einen möglichst vollständigen Überblick über die Aufnahme von Anschlusstherapien nach dem Ende der Heroinbehandlung zu bekommen, ist es möglich, diese Informationen zu verbinden. Ausgangspunkt sind die Gründe für das Ausscheiden, da sie über einen unmittelbaren Behandlungswechsel Aufschluss geben. Bei den Abbrechern, von denen nicht bekannt ist, ob sie in eine andere Suchttherapie wechselten, wird dann geprüft, ob sie sich zum nächst späteren Untersuchungszeitpunkt in einer Suchtbehandlung befanden. Diese Angaben werden ergänzt und zu einem Gesamtbild über 24 Monate zusammengefügt.

Von den bereits erwähnten 350 Patienten, die die 2. Studienphase regulär beendeten, entstammen 278 der 2-Jahres-Heroingruppe. Bezogen auf alle 515 ursprünglich randomisierten

<sup>5</sup> Diese Summe basiert auf dem exakten 24-Monatszeitraum, wobei hier die Anzahl Behandlungstage auf 732 begrenzt wurde (siehe oben). Da im Einzelfall die Heroinbehandlungen bis zum tatsächlichen Ende länger andauerten, liegt der exakte Durchschnittswert für beide Studienphasen bei 518 Tagen, und die Summe beträgt 266.211 Behandlungstage.

Heroinpatienten sind dies 54,0%. Berücksichtigt man bei der Berechnung nur die Patienten, die mit der Heroinbehandlung überhaupt begannen (N=503), liegt der Anteil bei 55,3%. Damit haben 237 Patienten während der beiden Studienphasen die Heroinbehandlung vorzeitig verlassen bzw. nicht angetreten (46,0%). In Tabelle 3.4 sind die Gründe des Ausscheidens aufgeführt. 36,3% der Heroinpatienten (N=86) haben unmittelbar nach ihrem Ausscheiden eine andere Suchtbehandlung angetreten, wobei größtenteils eine Substitutionstherapie mit Methadon oder Buprenorphin erfolgte. In eine Abstinenztherapie, ggf. mit vorheriger Entgiftungsbehandlung, wechselten 8,9%.

Tabelle 3.4

Gründe für vorzeitiges Ausscheiden aus der Heroinbehandlung während der 1. und 2. Studienphase

| <b>Grund des Ausscheidens</b>  | <b>Anteil</b> |
|--|---------------|
| Ausschlusskrit. 3: Fernbleiben von der Behandlung                    | 11,8%         |
| Ausschlusskrit. 4: Inhaftierung                                      | 15,2%         |
| Ausschlusskrit. 6: Pt kann/will nicht teilnehmen                     | 2,5%          |
| Ausschlusskrit. 7: Gewalt, Gewaltandrohung                           | 4,2%          |
| Ausschlusskrit. 9: Diebstahl/Weitergabe von Medikation               | 7,2%          |
| anderes Ausschlusskriterium (z. B. längere Behandlungsunterbrechung) | 3,8%          |
| Teilnahme verweigert   | 3,0%          |
| Abstinenztherapie (ggf. zuvor Entgiftung)                            | 8,9%          |
| andere medizinische Suchtbehandlung                                  | 27,4%         |
| Nebenwirkungen/SUEs  | 0,8%          |
| Patient verstorben (während der Heroinbehandlung)                    | 2,1%          |
| andere Gründe  | 13,1%         |
| <b>N</b>   | <b>237</b>    |

Unter den übrigen 151 Patienten, die die Heroinbehandlung vorzeitig verließen, ohne direkt in eine Anschlusstherapie zu wechseln, waren 34 Patienten zum Nachuntersuchungs-Zeitpunkt T<sub>12</sub> oder T<sub>24</sub> in einer Substitutionsbehandlung und weitere vier in der Abstinenztherapie (Entgiftung oder stationäre Langzeittherapie). Zählt man diese Patienten zu jenen 86 hinzu, die während der Heroinbehandlung unmittelbar in eine andere Suchttherapie wechselten, ergibt sich eine Gruppe von 124 ehemaligen Heroinpatienten, die nach ihrer vorzeitigen Beendigung (direkt oder mit Verzögerung) wieder eine andere Suchtbehandlung aufgenommen haben. Dies entspricht gut der Hälfte aller Abbrecher (52,3%); bezogen auf alle randomisierten Heroinpatienten ist es somit ein Viertel (24,1%), dass während des 2-jährigen Studienzeitraums in eine Anschlusstherapie wechselte.

Die Aufnahme von Anschlussbehandlungen ist unter den Zielgruppen „Methadon-Substituierte“ (MS) und „Nicht-Erreichte“ (NE) ungleich verteilt; eine Tendenz, die sich bereits in der 1. Studienphase abzeichnete (vgl. Naber & Haasen 2006). Bezogen auf die Abbrecher sind es zu 69,6% MS- und nur zu 39,3% NE-Patienten, die in eine andere Suchtbehandlung wechselten ( $\chi^2=21,5$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ). Damit gelang es 28,9% aller randomisierten Patienten des MS-Stratums (N=246) nach dem (vorzeitigen) Ende der Heroinbehandlung eine Anschluss-

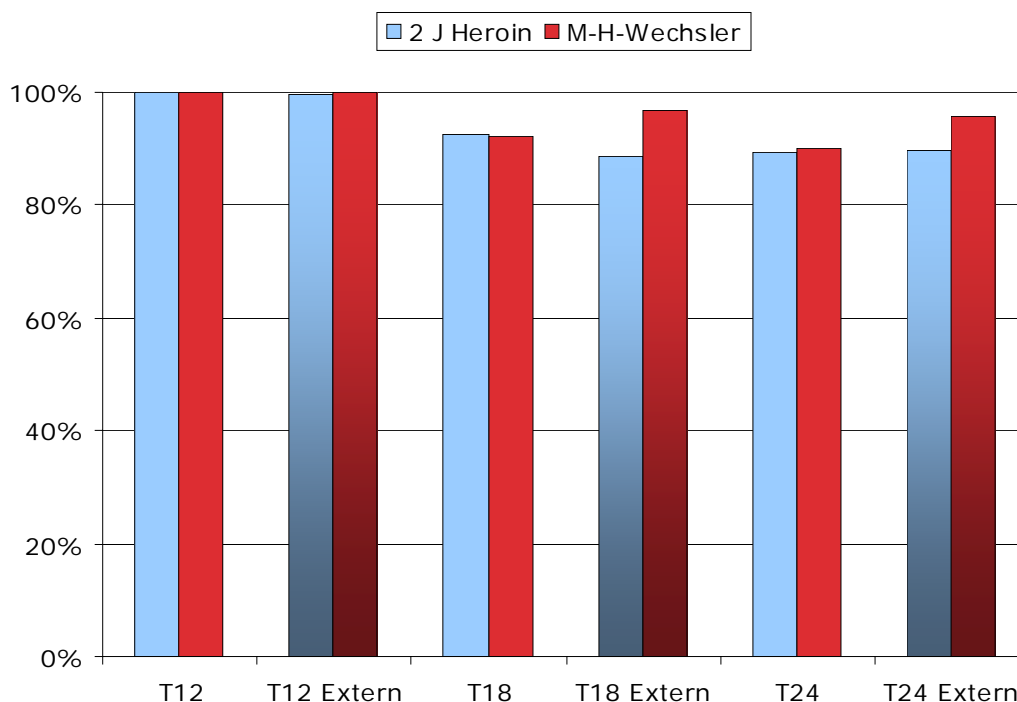
behandlung aufzunehmen. Nur eine kleine Gruppe (N=31) fand innerhalb des 2-Jahres-Zeitraums nicht den Weg in eine andere Suchtbehandlung. Den „Nicht-Erreichten“ (N=269), die insgesamt zu 19,7% eine Anschlusstherapie aufnahmen, fiel es offensichtlich schwerer, nach dem Ende der Heroinbehandlung eine neue Therapie anzutreten. 82 der randomisierten Patienten des NE-Stratums blieben nach der heroingestützten Behandlung ohne Anschlusstherapie. Vor dem Hintergrund der ohnehin geringeren Haltequote bei den „Nicht-Erreichten“ (siehe oben), stellt diese Gruppe der Schwerstabhängigen eine besondere Herausforderung für das Versorgungssystem dar, um sie an eine geeignete Behandlungsform anzubinden.

### **3.3 Teilnahme an den Untersuchungen und Interviews**

Von 388 Patienten liegen zum 24-Monats-Zeitpunkt ( $T_{24}$ ) prüfärztliche Untersuchungen vor. Bezogen auf alle 434 Patienten, die mit der 2. Studienphase begannen, entspricht dies 89,4%. Hierbei entfallen 89,2% auf die 2-Jahres-Heroinpatienten und 90,0% auf die Gruppe der Wechsler. Insofern ist es gelungen, die Studienpatienten auch nach zwei Jahren in großer Zahl für die Untersuchungen (und Auswertungen) wieder zu erreichen (siehe Abbildung 3.6). Ein methodisch bedingter Bias, der durch die Bewertung von Drop-outs in den statistischen Analysen auftreten kann, konnte somit minimiert werden. Im Rahmen der externen Interviews konnten insgesamt 91,0% zu  $T_{24}$  wieder erreicht werden (2-Jahres-Heroingruppe: 89,8%, Wechsler: 95,6%). Die Wiedererreichungsquoten unter den Heroinpatienten verlaufen analog zur Haltequote, wobei etwa die Hälfte der während der 2. Studienphase Ausgeschiedenen nachuntersucht werden konnte. Dabei wurden über die extern durchgeführten Interviews die Patienten etwas leichter erreicht als über die prüfärztlichen Untersuchungen.

Abbildung 3.6

Teilnahme an prüfärztlichen Untersuchungen und externen Interviews während der 2. Studienphase (N=434)



Die zeitlichen Abstände zwischen den wissenschaftlichen Untersuchungen bezogen auf die 2-Jahres-Stichprobe sind in Tabelle 3.5 dargestellt. Es zeigt sich auch für diese Untersuchungsgruppe, dass der Behandlungsbeginn im Durchschnitt erst einen Monat nach der Baseline-Untersuchung erfolgte. Schaut man auf alle weiteren Durchschnittswerte der Zeitabstände, liegen diese genau in dem erwarteten Rahmen. Die abschließende T<sub>24</sub>-Untersuchung fand im Durchschnitt 24,3 Monate nach Behandlungsbeginn (T<sub>0</sub>) statt. Die Standardabweichungen verweisen auf individuell unterschiedliche Zeitabstände. Dies betrifft vorwiegend aus der Studienbehandlung ausgeschiedene Patienten, bei denen es länger dauerte, bevor sie für eine Untersuchungsteilnahme wieder erreicht werden konnten, sowie einen Teil der Wechsler, deren Gesamtdauer beider Studienphasen aufgrund von Wartezeiten bei der Nachrandomisierung 2 Jahre überschritt. Kam es während der 1. Studienphase noch zu deutlichen Abweichungen der Untersuchungszeiträume zwischen den Studienzentren, liegen die durchschnittlichen T<sub>0</sub>-T<sub>24</sub>-Zeitabstände bei allen Zentren zwischen 733 (Frankfurt, Bonn) und 751 (Köln) Tagen.

Tabelle 3.5

Zeitlicher Abstand zwischen Baseline (T<sub>-1</sub>) und Behandlungsbeginn (T<sub>0</sub>) sowie zwischen T<sub>0</sub> und den nachfolgenden Untersuchungszeitpunkten in Tagen. Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern), nur durchgeführte prüfärztliche Untersuchungen basierend auf der Stichprobe der 2. Studienphase

|          | <b>2 J Heroin</b> | <b>Wechsler</b> | <b>Gesamt</b> |
|----------|-------------------|-----------------|---------------|
| T-1 – T0 | 30,5 (32,6)       | 29,4 (26,7)     | 30,3 (31,5)   |
| T0 – T1  | 31,2 (4,9)        | 35,6 (10,4)     | 32,1 (6,6)    |
| T0 – T3  | 94,7 (11,3)       | 98,9 (16,2)     | 95,5 (12,5)   |
| T0 – T6  | 185,7 (16,8)      | 190,2 (15,1)    | 186,6 (16,6)  |
| T0 – T12 | 366,0 (10,0)      | 362,8 (14,2)    | 365,3 (11,1)  |
| T0 – T18 | 552,6 (16,1)      | 567,2 (36,9)    | 555,6 (22,7)  |
| T0 – T24 | 736,7 (27,6)      | 752,9 (52,9)    | 740,1 (34,9)  |

### 3.4 Beschreibung der Patienten der 2. Studienphase

Die 434 Patienten der 2. Studienphase setzen sich zusammen aus 344 Patienten, die über 2 Jahre mit Heroin behandelt wurden, sowie 90 Wechslern, die in der 1. Studienphase mit Methadon und in der 2. Phase mit Heroin substituiert wurden. Da davon auszugehen ist, dass es sich bei den 2-Jahres-Patienten bezüglich Motivation und Behandlungsbedarf um eine besondere Gruppe handelt, werden diese Patienten mit den übrigen (Beendern und Abbrechern) der 1. Studienphase verglichen.

Zunächst ist festzustellen, dass sich die Phase 2-Patienten hinsichtlich Zielgruppenstratum und Art der psychosozialen Betreuung nach wie vor etwa hälftig aufteilen und sich in dieser Zusammensetzung nicht von der ursprünglichen Untersuchungsgruppe der 1. Studienphase unterscheiden. Kamen am Beginn der Studie noch 52,0% aus dem Stratum der „Nicht-Erreichten“ (NE) und 48,0% aus der Zielgruppe der „Methadon-Substituierten“ (MS), ist die Verteilung in der P2-Stichprobe mit 49,3% zu 50,7% NE zu MS etwas ausgewogener (vgl. Abschnitt 3.1). Diese Aufteilung weicht nicht statistisch signifikant von den übrigen Patienten ab ( $\chi^2=2,23$ ,  $p=0,135$ ). Ebenso verhält es sich mit dem Verhältnis der beiden PSB-Arten. Die ursprüngliche Verteilung 50,5% Psychoedukation mit Drogenberatung versus 49,5% Case Management mit Motivational Interviewing hat sich in der P2-Stichprobe kaum verändert: 50,2% PE/DB versus 49,8% CM/MI ( $\chi^2=0,29$ ,  $p=0,864$ ).

Nachfolgend werden die Phase 2-Patienten anhand demographischer Daten und weiteren Patientencharakteristika zu Studienbeginn (T<sub>-1</sub>) mit den übrigen der Phase 1 verglichen (siehe Tabelle 3.6). Die Aufstellung erfolgt für alle Patienten der ursprünglichen ITT-Stichprobe (N=1.015), wobei jeweils zwischen den 2-Jahres-Heroinpatienten und den ehemaligen Methadonpatienten bzw. Wechslern unterschieden wird.

Tabelle 3.6

Patientencharakteristika der Phase-2-Stichprobe zu Studienbeginn (T<sub>1</sub>) im Vergleich zu den übrigen Patienten der 1. Studienphase getrennt nach 2-Jahres-Heroinpatienten und Methadon-Heroin-Wechslern. Die Standardabweichung ist in Klammern angegeben. Die grau unterlegten Werte verweisen auf signifikante Unterschiede zwischen den Stichproben.

| Merkmal   | P2-Stichprobe (N=434) |                    |                            | übrige Patienten P1 (N=581) |                    |                            |
|---|-----------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
|   | Heroin                | Wechsler           | Gesamt                     | Heroin                      | Metha              | Gesamt                     |
| Geschlecht, Anteil männlich                                     | 80,8%                 | 83,3%              | <b>81,3%</b>               | 78,4%                       | 79,0%              | <b>78,8%</b>               |
| Alter, Jahre  | 36,6 (6,6)            | 37,0 (7,0)         | <b>36,6 (7,6)</b>          | 35,4 (6,7)                  | 36,5 (6,8)         | <b>36,2 (6,7)</b>          |
| <b>Soziale Situation</b>  |                       |                    |                            |                             |                    |                            |
| Stabile Wohnsituation   | 72,9%                 | 75,6%              | <b>73,4%</b>               | 61,2%                       | 68,4%              | <b>66,3%</b>               |
| Feste Partnerschaft   | 36,9%                 | 37,8%              | <b>37,1%</b>               | 27,1%                       | 31,1%              | <b>29,9%</b>               |
| Kinder  | 40,2%                 | 34,4%              | <b>39,0%</b>               | 37,1%                       | 36,4%              | <b>36,6%</b>               |
| Abgeschlossene Berufsausbildung                                 | 47,5%                 | 50,0%              | <b>48,0%</b>               | 41,5%                       | 42,3%              | <b>42,0%</b>               |
| Haupteinkommensquelle Arbeit                                    | 5,2%                  | 5,6%               | <b>5,3%</b>                | 4,7%                        | 3,4%               | <b>3,8%</b>                |
| Haupteinkommensquelle ALU                                       | 20,3%                 | 17,8%              | <b>19,8%</b>               | 16,5%                       | 17,6%              | <b>17,3%</b>               |
| Haupteinkommensquelle Sozialhilfe                               | 31,1%                 | 35,6%              | <b>32,0%</b>               | 34,7%                       | 31,3%              | <b>32,3%</b>               |
| Haupteinkommen Rente/Krankengeld                                | 3,8%                  | 4,4%               | <b>3,9%</b>                | 7,6%                        | 6,6%               | <b>6,9%</b>                |
| Haupteinkommensquelle illegal                                   | 24,1%                 | 21,1%              | <b>23,5%</b>               | 18,2%                       | 24,2%              | <b>22,5%</b>               |
| Haupteinkommensquelle anderes                                   | 15,4%                 | 15,6%              | <b>15,4%</b>               | 18,2%                       | 16,9%              | <b>17,3%</b>               |
| Arbeit letzte 30 Tage   | 15,5%                 | 15,6%              | <b>15,5%</b>               | 9,9%                        | 11,5%              | <b>11,1%</b>               |
| Schulden  | 84,3%                 | 84,4%              | <b>84,3%</b>               | 78,8%                       | 82,6%              | <b>81,5%</b>               |
| Schuldenhöhe, Euro  | 13.088<br>(24.198)    | 19.550<br>(42.313) | <b>14.392<br/>(28.824)</b> | 11.933<br>(22.632)          | 22.614<br>(71.574) | <b>19.681<br/>(62.256)</b> |
| Jemals verurteilt   | 96,4%                 | 93,3%              | <b>95,8%</b>               | 97,6%                       | 96,3%              | <b>96,7%</b>               |
| Jemals in U- oder Strafhaft                                     | 72,5%                 | 77,4%              | <b>73,4%</b>               | 76,8%                       | 74,6%              | <b>75,3%</b>               |
| In Haft wegen BtM-Delikte                                       | 40,6%                 | 49,2%              | <b>42,3%</b>               | 41,3%                       | 34,9%              | <b>36,9%</b>               |
| In Haft wegen Beschaffungsdelikte                               | 33,8%                 | 33,9%              | <b>33,8%</b>               | 31,0%                       | 35,3%              | <b>33,9%</b>               |
| Illegale Geschäfte letzte 30 Tage                               | 71,7%                 | 70,8%              | <b>71,5%</b>               | 76,4%                       | 72,6%              | <b>73,7%</b>               |
| Anzahl Tage   | 22,4 (10,1)           | 20,2 (10,4)        | <b>21,9 (10,1)</b>         | 19,3 (10,9)                 | 20,7 (10,3)        | <b>20,3 (10,5)</b>         |
| <b>Körperlicher Gesundheitszustand</b>                          |                       |                    |                            |                             |                    |                            |
| OTI Gesundheitskala (0-50)                                      | 18,5 (5,2)            | 18,8 (4,8)         | <b>18,6 (5,1)</b>          | 19,2 (5,2)                  | 19,2 (5,5)         | <b>19,2 (5,4)</b>          |
| Karnofsky-Index (0-100)   | 72,5 (12,6)           | 71,3 (13,0)        | <b>72,3 (12,7)</b>         | 69,9 (12,9)                 | 71,2 (13,2)        | <b>70,8 (13,1)</b>         |
| Ernährungszustand BMI   | 22,9 (3,6)            | 22,6 (3,5)         | <b>22,8 (3,6)</b>          | 22,4 (3,3)                  | 22,5 (3,4)         | <b>22,5 (3,4)</b>          |
| HIV positiv   | 7,6%                  | 6,7%               | <b>7,5%</b>                | 10,6%                       | 10,1%              | <b>10,2%</b>               |
| HCV positiv   | 79,4%                 | 83,1%              | <b>80,2%</b>               | 82,8%                       | 81,6%              | <b>82,0%</b>               |
| Abszesse der Haut   | 6,8%                  | 5,7%               | <b>6,6%</b>                | 4,8%                        | 7,8%               | <b>6,9%</b>                |
| Entzugssymptomatik (SOWS, 0-30)                                 | 9,5 (6,6)             | 10,6 (7,1)         | <b>9,7 (6,7)</b>           | 9,6 (6,7)                   | 10,1 (7,0)         | <b>10,0 (7,0)</b>          |
| Echokardiographie pathol. Befund <sup>a)</sup>                  | 16,9%                 | 14,4%              | <b>16,4%</b>               | 15,2%                       | 15,6%              | <b>15,5%</b>               |
| EKG pathol. Befund <sup>a)</sup>                                | 21,5%                 | 21,1%              | <b>21,4%</b>               | 12,9%                       | 17,1%              | <b>15,8%</b>               |
| Oberbauchsonographie pathol. Befund <sup>a)</sup>               | 57,6%                 | 54,4%              | <b>56,9%</b>               | 58,5%                       | 52,4%              | <b>54,2%</b>               |
| Röntgen-Thorax pathol. Befund <sup>a)</sup>                     | 2,9%                  | 2,2%               | <b>2,8%</b>                | 1,2%                        | 1,5%               | <b>1,4%</b>                |
| <b>Psychischer Gesundheitszustand</b>                           |                       |                    |                            |                             |                    |                            |
| GSI-Wert, SCL-90-R (T-Wert)                                     | 68,8 (10,9)           | 69,6 (10,5)        | <b>69,0 (10,8)</b>         | 69,1 (11,0)                 | 69,7 (9,7)         | <b>69,5 (10,1)</b>         |
| GSI-Wert, SCL-90-R (Rohwert, 0-4)                               | 1,13 (0,65)           | 1,15 (0,55)        | <b>1,13 (0,63)</b>         | 1,13 (0,61)                 | 1,21 (0,68)        | <b>1,19 (0,66)</b>         |
| GAFS (0-100)  | 54,2 (11,2)           | 52,0 (11,6)        | <b>53,8 (11,3)</b>         | 52,9 (11,6)                 | 53,7 (11,8)        | <b>53,5 (11,7)</b>         |
| Suizidversuch bisher  | 41,5%                 | 42,5%              | <b>41,7%</b>               | 41,2%                       | 42,9%              | <b>42,4%</b>               |
| Globaler klin. Eindruck (CGI, 0-7)                              | 4,5 (1,0)             | 4,6 (1,0)          | <b>4,5 (1,0)</b>           | 4,6 (1,0)                   | 4,6 (1,0)          | <b>4,6 (1,0)</b>           |
| Lifetime-Diagnose F2-Störung (zu T <sub>1</sub> ) <sup>b)</sup> | 0,6%                  | 1,4%               | <b>0,8%</b>                | -                           | 0,7%               | <b>0,4%</b>                |
| Lifetime-Diagnose F3-Störung (zu T <sub>1</sub> ) <sup>b)</sup> | 34,3%                 | 31,0%              | <b>33,7%</b>               | 43,6%                       | 34,3%              | <b>38,2%</b>               |
| Lifetime-Diagnose F4-Störung (zu T <sub>1</sub> ) <sup>b)</sup> | 40,1%                 | 52,1%              | <b>42,2%</b>               | 46,8%                       | 51,5%              | <b>49,6%</b>               |
| Lifetime-Diagnose F5-Störung (zu T <sub>1</sub> ) <sup>b)</sup> | 3,1%                  | 4,2%               | <b>3,3%</b>                | 6,4%                        | 5,2%               | <b>5,7%</b>                |
| Mind. eine dieser Lifetime-Diagnosen <sup>b)</sup>              | 57,2%                 | 57,7%              | <b>57,3%</b>               | 70,2%                       | 63,4%              | <b>66,2%</b>               |



| <b>Drogenkonsum</b>                        |                  |              |                        |                  |                  |                          |
|--|------------------|--------------|------------------------|------------------|------------------|--------------------------|
| Beginn regelm. Heroinkonsums, Alter        | 20,3 (5,4)       | 20,0 (5,5)   | <b>20,3 (5,4)</b>      | 19,4 (5,3)       | 20,4 (5,2)       | <b>20,1 (5,2)</b>        |
| Beginn regelm. Kokainkonsums, Alter        | 22,7 (7,6)       | 23,2 (6,9)   | <b>22,8 (7,4)</b>      | 21,8 (7,7)       | 22,7 (7,0)       | <b>22,4 (7,3)</b>        |
| Jahre regelm. Heroinkonsums <sup>c)</sup>  | 13,8 (6,3)       | 13,9 (7,4)   | <b>13,8 (6,5)</b>      | 13,6 (6,4)       | 13,6 (6,2)       | <b>13,6 (6,2)</b>        |
| Jahre regelm. Kokainkonsum <sup>c)</sup>   | 6,2 (6,7)        | 5,8 (6,8)    | <b>6,1 (6,7)</b>       | 7,3 (6,9)        | 6,7 (6,5)        | <b>6,9 (6,6)</b>         |
| Jahre regelm. Benzodiazepingebruchs        | 4,6 (6,7)        | 5,9 (7,6)    | <b>4,8 (6,9)</b>       | 6,0 (7,5)        | 5,4 (7,1)        | <b>5,6 (7,2)</b>         |
| Jahre regelm. Mehrfachkonsums              | 13,1 (8,4)       | 14,8 (8,8)   | <b>13,5 (8,5)</b>      | 13,0 (8,6)       | 13,7 (8,1)       | <b>13,5 (8,2)</b>        |
| Heroinkonsum letzte 30 Tage <sup>c)</sup>  | 96,2%            | 94,4%        | <b>95,9%</b>           | 95,3%            | 95,8%            | <b>95,7%</b>             |
| Anzahl Tage <sup>c)</sup>                  | 22,7 (9,7)       | 20,7 (10,5)  | <b>22,3 (9,9)</b>      | 21,7 (10,6)      | 22,5 (9,8)       | <b>22,3 (10,0)</b>       |
| Kokainkonsum letzte 30 Tage <sup>c)</sup>  | 72,4%            | 63,3%        | <b>70,5%</b>           | 81,3%            | 71,6%            | <b>74,4%</b>             |
| Anzahl Tage <sup>c)</sup>                  | 13,7 (11,3)      | 11,3 (10,1)  | <b>13,3 (11,1)</b>     | 16,5 (10,9)      | 16,0 (11,4)      | <b>16,2 (11,2)</b>       |
| Benzodiazepingebruch letzte 30 Tage        | 54,7%            | 60,0%        | <b>55,8%</b>           | 60,6%            | 56,1%            | <b>57,4%</b>             |
| Anzahl Tage <sup>c)</sup>                  | 15,6 (11,7)      | 15,8 (11,4)  | <b>15,8 (11,6)</b>     | 17,3 (11,3)      | 16,7 (11,7)      | <b>16,9 (11,6)</b>       |
| Alkoholkonsum (schädl.) letzte 30 T.       | 16,6%            | 21,1%        | <b>17,5%</b>           | 9,9%             | 9,8%             | <b>9,8%</b>              |
| Anzahl Tage <sup>c)</sup>                  | 11,7 (11,5)      | 17,3 (13,1)  | <b>13,1 (12,1)</b>     | 12,0 (11,4)      | 12,2 (12,2)      | <b>12,1 (11,9)</b>       |
| Mehrfachkonsum letzte 30 Tage              | 87,4%            | 92,0%        | <b>88,3%</b>           | 86,7%            | 91,6%            | <b>90,2%</b>             |
| Anzahl Tage <sup>c)</sup>                  | 23,7 (9,1)       | 23,8 (8,9)   | <b>23,7 (9,1)</b>      | 22,9 (9,9)       | 23,8 (9,3)       | <b>23,5 (9,5)</b>        |
| Intravenöser Konsum letzte 30 Tage         | 97,1%            | 95,5%        | <b>96,8%</b>           | 95,9%            | 95,3%            | <b>95,5%</b>             |
| Anzahl Tage <sup>c)</sup>                  | 23,5 (9,6)       | 23,0 (10,0)  | <b>23,4 (9,7)</b>      | 23,4 (9,7)       | 23,6 (9,4)       | <b>23,5 (9,4)</b>        |
| Drogen-Überdosis bisher                    | 69,0%            | 80,7%        | <b>71,4%</b>           | 75,9%            | 64,6%            | <b>67,9%</b>             |
| Anzahl Drogen-Überdosen <sup>c)</sup>      | 6,2 (12,0)       | 8,2 (14,8)   | <b>6,6 (12,7)</b>      | 5,2 (9,9)        | 5,0 (7,5)        | <b>5,1 (8,3)</b>         |
| Geldausg. für Drogen letzte 30 T., Euro    | 1.022<br>(1.209) | 738<br>(806) | <b>963<br/>(1.143)</b> | 1.260<br>(2.044) | 1.123<br>(1.535) | <b>1.163<br/>(1.701)</b> |
| Geldausg. für Alkohol letzte 30 T., Euro   | 29 (56)          | 31 (55)      | <b>29 (55)</b>         | 30 (73)          | 30 (74)          | <b>30 (74)</b>           |
| Gemeinsame Nutzung von Spritzen            | 9,4%             | 10,2%        | <b>9,6%</b>            | 13,8%            | 6,7%             | <b>8,8%</b>              |
| Gemeins. Nutzung von Spritzutensilien      | 17,6%            | 21,6%        | <b>18,4%</b>           | 25,1%            | 18,1%            | <b>20,2%</b>             |
| <b>Suchtbehandlungen</b>                   |                  |              |                        |                  |                  |                          |
| Ambulante Entgiftung bisher                | 35,0%            | 36,9%        | <b>35,4%</b>           | 24,1%            | 34,1%            | <b>31,2%</b>             |
| durchschnittl. Anzahl <sup>d)</sup>        | 9,1 (12,6)       | 10,4 (13,5)  | <b>9,4 (12,8)</b>      | 5,6 (9,3)        | 7,2 (10,7)       | <b>6,8 (10,4)</b>        |
| Stationäre Entgiftung bisher               | 84,6%            | 93,3%        | <b>86,4%</b>           | 85,9%            | 83,5%            | <b>84,2%</b>             |
| durchschnittl. Anzahl <sup>d)</sup>        | 7,6 (7,3)        | 7,8 (7,4)    | <b>7,6 (7,3)</b>       | 7,4 (7,2)        | 6,5 (6,7)        | <b>6,8 (6,8)</b>         |
| Substitutionsbehandlung bisher             | 90,3%            | 90,1%        | <b>90,5%</b>           | 84,8%            | 90,1%            | <b>88,5%</b>             |
| durchschnittl. Dauer, Monate <sup>d)</sup> | 50,1 (43,6)      | 56,8 (42,7)  | <b>51,5 (43,4)</b>     | 48,4 (46,2)      | 45,9 (42,4)      | <b>46,6 (43,5)</b>       |
| Psychosoziale Betreuung bisher             | 48,5%            | 69,0%        | <b>52,8%</b>           | 51,5%            | 51,7%            | <b>51,6%</b>             |
| durchschnittl. Dauer, Monate <sup>d)</sup> | 41,4 (42,0)      | 50,3 (55,2)  | <b>43,9 (46,1)</b>     | 37,1 (39,0)      | 36,1 (35,6)      | <b>36,4 (36,6)</b>       |
| Ambul. drogenfreie Therapie bisher         | 12,3%            | 8,4%         | <b>11,5%</b>           | 6,1%             | 13,1%            | <b>11,0%</b>             |
| durchschnittl. Anzahl <sup>d)</sup>        | 1,7 (1,8)        | 1,4 (0,8)    | <b>1,7 (1,7)</b>       | 1,0 (0,0)        | 1,6 (1,6)        | <b>1,5 (1,4)</b>         |
| Station. drogenfreie Therapie bisher       | 56,8%            | 62,5%        | <b>58,0%</b>           | 61,4%            | 55,7%            | <b>57,4%</b>             |
| durchschnittl. Anzahl <sup>d)</sup>        | 2,1 (1,4)        | 2,5 (1,7)    | <b>2,2 (1,5)</b>       | 2,2 (1,5)        | 2,2 (1,5)        | <b>2,2 (1,5)</b>         |
| Therapeutische WG bisher                   | 24,8%            | 25,0%        | <b>24,8%</b>           | 26,2%            | 26,8%            | <b>26,6%</b>             |
| durchschnittl. Anzahl <sup>d)</sup>        | 1,4 (0,8)        | 1,3 (1,0)    | <b>1,4 (0,8)</b>       | 1,5 (0,7)        | 1,3 (0,7)        | <b>1,4 (0,7)</b>         |
| Keine dieser Behandlungen bisher           | 0,9%             | 2,2%         | <b>1,2%</b>            | 3,5%             | 1,5%             | <b>2,1%</b>              |
| <b>N</b>                                   | <b>344</b>       | <b>90</b>    | <b>434</b>             | <b>171</b>       | <b>410</b>       | <b>581</b>               |

a) Prozentangaben bezogen auf alle randomisierten Patienten (Untersuchung durchgeführt: Echokardiographie: N=890, EKG: N=940, Sonographie: N=935, Röntgen: N=78).

b) Die Werte beziehen sich auf die gültigen Angaben; der CIDI wurde zu T<sub>1</sub> bei 626 Patienten durchgeführt.

c) Heroinkonsum gilt einschließlich Speedballs (Heroin & Kokain). Kokainkonsum gilt einschließlich Crack und Speedballs. Die durchschnittliche Anzahl bezieht sich auf die Patienten mit Konsum (letzte 30 Tage) bzw. Überdosen (Anzahl).

d) Die durchschnittliche Anzahl (bzw. Dauer) der Behandlungen bezieht sich auf die Patienten mit der jeweiligen Behandlungsform.

Auf den ersten Blick ist festzuhalten, dass sich die Untersuchungsgruppe der 2. Studienphase kaum von den übrigen Patienten der 1. Phase unterscheidet. Insofern stellt die P2-Stichprobe

hinsichtlich ihrer Ausgangslage zu Studienbeginn eine weitgehend repräsentative Untergruppe aller jemals randomisierten Studienpatienten dar. Statistisch signifikante Unterschiede bestehen in den Bereichen Wohnen, Partnerschaft und Arbeitssituation sowie beim Drogenkonsum. Ferner waren die 2-Jahres-Patienten zu einem geringeren Anteil von psychischen Störungen (Lifetime-Diagnosen) betroffen. Die erstgenannten Unterschiede verweisen darauf, dass sich die Patienten der 2. Studienphase zu Behandlungsbeginn in einer stabileren sozialen Situation befanden, sich diese somit prognostisch günstig auf den längerfristigen Verbleib in der Heroinbehandlung auswirken dürfte. Dies konnte in der Abbrecheranalyse der 1. Studienphase bereits gezeigt werden (Naber & Haasen 2006). Beim Konsummuster stellen sich die Unterschiede weniger eindeutig dar. Die P2-Patienten konsumierten zu T<sub>1</sub> etwas seltener Kokain – auch dies konnte bereits unter den regulären Beendern der 1. Studienphase festgestellt werden – tranken aber zu einem deutlich höheren Anteil Alkohol in schädlichem Ausmaß. Andererseits wurde von ihnen weniger Geld für Drogen ausgegeben.

Somit trifft auch auf die Untergruppe der 2-Jahres-Patienten die Charakterisierung der ITT-Stichprobe des gesamten Modellprojekts zu. Die Mehrheit der P2-Patienten ist männlich und im Alter von Mitte 30. Ein Viertel lebte vor Behandlungsbeginn in instabilen Wohnverhältnissen (Pensionen, obdachlos, Institution), gut ein Drittel hatte einen festen Partner. Knapp die Hälfte verfügt über eine abgeschlossene Berufsausbildung, und die aktuelle Arbeitssituation stellte sich vergleichsweise schlecht dar: Nur 16% der 2-Jahres-Patienten hatten während des letzten Monats vor Beginn der Studienbehandlung gearbeitet. Als Einkommensquellen überwogen soziale Transferleistungen. Fast alle Studienteilnehmer wurden bisher gerichtlich verurteilt, drei Viertel waren jemals in Strafhaft.

Der Gesundheitszustand der Phase 2-Patienten stellte sich zu Studienbeginn als insgesamt schlecht dar. Sowohl 19 Symptome auf der OTI-Gesundheitsskala (Darke et al. 1991; 1992) als auch durchschnittlich 72 Punkte im Karnofsky-Index deuten auf starke gesundheitliche Beeinträchtigungen hin. 80% waren mit dem Hepatitis C Virus infiziert, und knapp 8% waren HIV-positiv. Auch der psychische Zustand der Untersuchungsgruppe war zu Studienbeginn sehr schlecht. 69 Punkte (T-Wert) im Global Severity Index der SCL-90-R verweisen auf eine durchschnittlich 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 P2-Patienten hatten bereits (mindestens) einen Suizidversuch hinter sich.

Fast alle Patienten konsumierten vor Studienbeginn intravenös Heroin und 71% Kokain innerhalb des letzten Monats vor der Baseline-Untersuchung (T<sub>1</sub>). Über die Hälfte gebrauchte (verschriebene oder nicht verschriebene) Benzodiazepine, Mehrfachkonsum stellte die Regel dar. Fast drei Viertel hatten schon mal eine Drogen-Überdosis, im Durchschnitt knapp 7 Mal. Bei fast allen 2-Jahres-Patienten liegen Erfahrungen mit bisherigen Suchtbehandlungen vor. Über 90% waren vor der Teilnahme am Modellprojekt jemals in Substitutionsbehandlung, deren Gesamtdauer im Durchschnitt bei mehr als vier Jahren lag. 86% waren zuvor in stationärer Entgiftungsbehandlung, durchschnittlich fast 8 Mal. Erfahrungen mit stationärer Langzeittherapie hatten 58% der Studienpatienten.

## 4. Wechsel von Methadon auf Heroin

Eine Besonderheit im Studiendesign des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung war die Möglichkeit für einen Teil der Kontrollgruppe am Ende der 1. Studienphase in die Heroinbehandlung im 2. Jahr zu wechseln (Krausz et al. 2001).<sup>6</sup> Wie bereits dargestellt, konnten 90 Patienten direkt aus der Methadon- in die Heroinsubstitution wechseln. Im Durchschnitt geschah dies nach 385 Tagen,<sup>7</sup> also nach etwas mehr als einem Jahr, da es bei der nach festgelegtem (Nach-)Randomisierungsplan erfolgten Wechselprozedur im Einzelfall zu Wartezeiten kam. In den kleineren Studienzentren konnten 100% aller Heroinbehandlungsplätze (wieder) besetzt werden (vgl. Abschnitt 3.1). Dort kam es zu dem Problem, dass einzelne Patienten der Kontrollgruppe, die die 1. Studienphase regulär durchliefen und wechseln wollten, nicht auf freie Heroinplätze nachrandomisiert wurden und somit die Studienbehandlung beenden mussten. Sie konnten in der Regel im Rahmen der GKV weiter substituiert werden.

Wenngleich es sich hier nicht um eine Cross-over-Untersuchung im engeren Sinne handelt (die darüber hinaus nicht verblindet durchgeführt wurde), so lassen sich doch aus der näheren Betrachtung der Gruppe der Methadon-Heroin-Wechsler Schlüsse über die unmittelbaren und längerfristigen Wirkungen des Wechsels des Substitutionsmittels ziehen. Insbesondere im Vergleich zu der Gruppe der über zwei Jahre mit Heroin Behandelten kann die Entwicklung der Wechsler nach dem Umstieg auf das neue Substitutionsmedikament aufschlussreich sein. Die Wirkungsanalyse des Behandlungsverlaufs erfolgt unter allen Patienten, die mit der 2. Studienphase begannen (Wechsler: N=90, 2-Jahres-Heroingruppe: N=344), d. h. unabhängig davon, ob die Behandlung der 2. Studienphase vollständig über weitere 12 Monate in Anspruch genommen wurde. Wie in Abschnitt 3.3 dargelegt, konnten zu T<sub>24</sub>, je nach Untersuchungsmethode (prüfärztlich vs. extern), zwischen 89% und 91% der P2-Stichprobe wieder nachuntersucht werden. Für die Verlaufsanalyse der 2. Studienphase des Modellprojekts kann somit auf eine solide, durch Studien-Drop-outs unwesentlich verzerrte, Datenbasis zurückgegriffen werden.

Zunächst ist von Interesse, inwieweit sich die Hauptzielkriterien der Vergleichsstudie aus der 1. Phase im Verlauf der 2. Phase bzw. über den Zeitraum von 24 Monaten reproduzieren lassen. Dazu werden die Zielkriterien „Verbesserung des Gesundheitszustands“ und „Rückgang illegalen Drogenkonsums“ entlang der bestehenden Operationalisierung (vgl. Verthein et al. 2005) für Phase 1 und Phase 2 berechnet. Da nach Abschluss der Vergleichsstudie im Rahmen der 2. Phase keine Urinalanalysen auf Straßenheroin sowie Haaranalysen auf Kokain mehr durchgeführt wurden, erfolgt die Berechnung der Zielkriterien ausschließlich auf Basis der Angaben des Patienten. Fehlende Angaben zu T<sub>24</sub> werden wiederum nach dem Prinzip des „Last Observation Carried Forward“ (LOCF) mit Daten zu T<sub>18</sub> ersetzt. Auch die Substitution von ärztlichen Untersuchungsdaten durch Daten der externen Interviewerhebungen war mög-

---

<sup>6</sup> Auch in der niederländischen Untersuchung hatten die Patienten der Kontrollgruppe die Möglichkeit, in die (mit Methadon kombinierte) Heroinbehandlung zu wechseln (van den Brink et al. 1999). Eine diesbezügliche Auswertung der Ergebnisse liegt derzeit noch nicht vor.

<sup>7</sup> Berechnet ab dem Randomisierungsdatum.

lich, diesmal allerdings nur im Bereich der Angaben zum Drogenkonsum innerhalb der letzten 30 Tage. Im Unterschied zur Primäranalyse der 1. Studienphase kann hier nicht auf die konservative Auswertungsstrategie des „Worst case“ – Studien-Drop-outs der Heroingruppe gelten als Non-Responder, Drop-outs der Methadongruppe als Responder – zurückgegriffen werden, sondern es wird ein symmetrisches Analyseszenario zugrunde gelegt, nach dem Drop-outs beider Behandlungsgruppen als Non-Responder gewertet werden.<sup>8</sup> Aufgrund des Wechsels der Methadonpatienten in die Heroinbehandlung wäre eine asymmetrische „Drop-out-Strategie“ ungeeignet, da die Patienten beider Untersuchungsgruppen aus der 1. Studienphase nun der Heroinbehandlung folgen.

Auf Grundlage dieser Auswertungsstrategie ergeben sich für die P2-Stichprobe in beiden Hauptzielkriterien zu T<sub>12</sub> nach wie vor signifikante Unterschiede in den Responderaten zwischen Heroin- und Methadonbehandlung (HZK Gesundheit: OR=2,77, 95%-KI: 1,59-4,82, p<0,001; HZK Drogenkonsum: OR=6,65, 95%-KI: 3,92-11,29, p<0,001). Die signifikanten Ergebnisse der Primäranalyse aus der Vergleichstudie (1. Studienphase) werden somit in der Untergruppe der 2-Jahres-Patienten bestätigt (siehe Abbildung 4.1). Nach dem Wechsel der Kontrollgruppenpatienten von Methadon auf Heroin ergibt sich zum Ende der 2. Studienphase jedoch ein anderes Bild: Bei beiden Hauptzielkriterien lassen sich nach 24 Monaten keine signifikanten Unterschiede in den Responderaten zwischen der Gruppe der Wechsler und den 2-Jahres-Heroinpatienten nachweisen (HZK Gesundheit: OR=1,30, 95%-KI: 0,74-2,29, p=0,365; HZK Drogenkonsum: OR=0,85, 95%-KI: 0,43-1,66, p=0,624). Im HZK Gesundheit liegen die Responderaten in beiden Gruppen zwischen 78% und 82%, im HZK Drogenkonsum liegt bei 85% bzw. 87% ein Response vor.<sup>9</sup> Insofern ist es den Methadon-Heroin-Wechslern offensichtlich gelungen, bei den Verbesserungen im Bereich Gesundheit und illegalen Drogenkonsum zur Heroingruppe „aufzuholen“. In dem Jahr nach der Umstellung des Substitutionsmittels wurden ähnlich große Fortschritte erzielt, wie es bei den Heroinpatienten während der 1. Studienphase der Fall war. Zugleich drückt sich in diesen Resultaten wiederum die größere Effektivität der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung aus. Selbst nach einem Jahr durchaus erfolgreich verlaufender Methadonsubstitution können bei der Gruppe der Schwertsabhängigen mit einem Umstieg auf Heroin noch bessere Wirkungen erzielt werden.

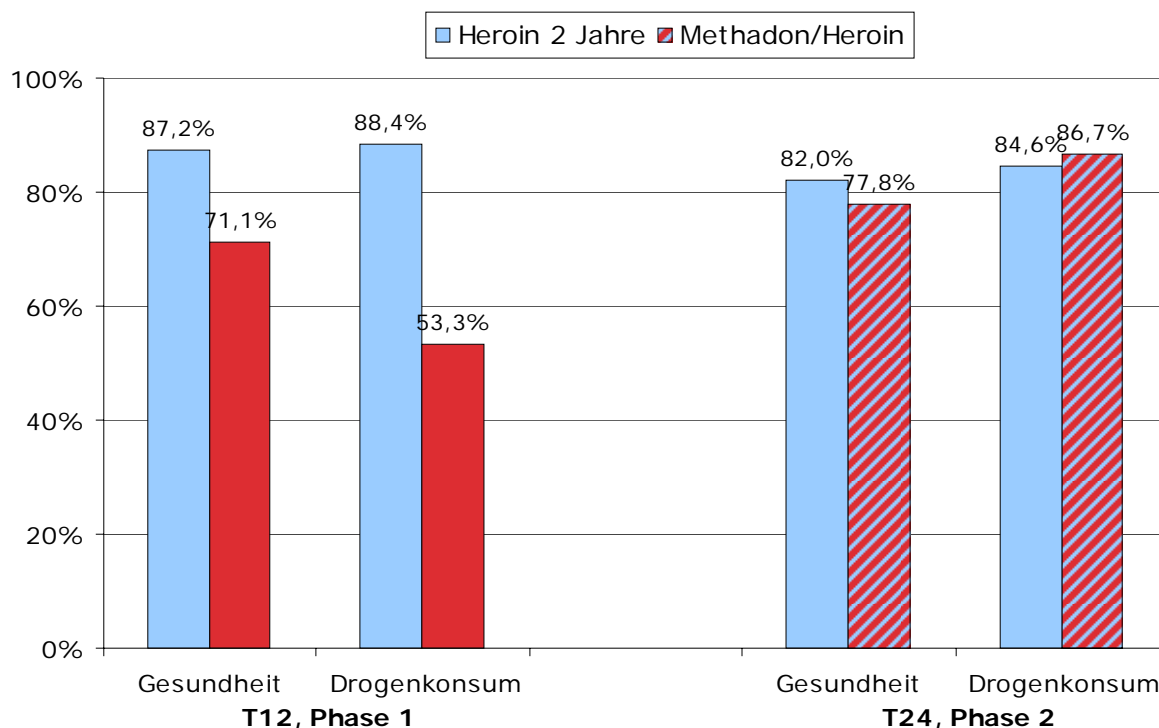
---

<sup>8</sup> Todesfälle während der 2. Studienphase werden wieder einheitlich als „Non-Responder“ gewertet.

<sup>9</sup> Der in der Heroingruppe zu beobachtende Rückgang der Responderaten zwischen T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub> ist vornehmlich auf Studien-Drop-outs zurückzuführen (vgl. Abschnitt 3.3), da fehlende Daten zu T<sub>24</sub> als „Non-Response“ gewertet wurden.

Abbildung 4.1

Responseraten in den Hauptzielkriterien Verbesserung des Gesundheitszustands und Reduktion des illegalen Drogenkonsums zu T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub> unter den 2-Jahres-Heroinpatienten (N=344) und den Methadon-Heroin-Wechslern (N=90)

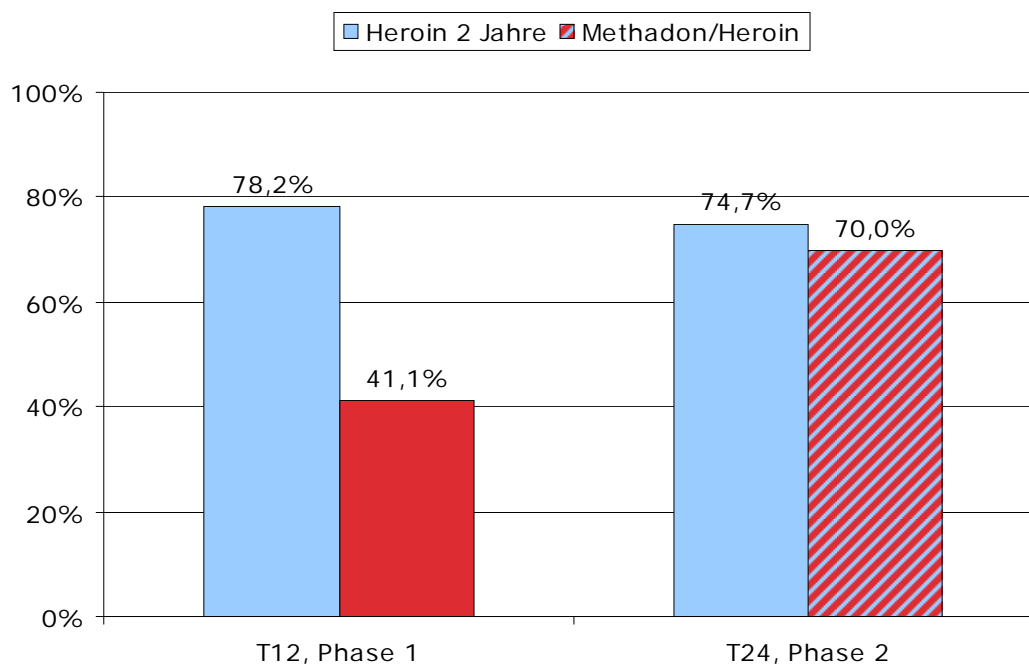


Diese Ergebnisse bestätigen sich auch bei der Analyse des „kombinierten“ Hauptzielkriteriums, d. h. bei Wertung des Behandlungsresponse in zugleich beiden HZK. Hier liegen die Responseraten definitionsgemäß wiederum niedriger; der signifikante Gruppenunterschied zu T<sub>12</sub> (OR=5,14, 95%-KI: 3,14-8,40, p<0,001) verschwindet zum Ende der 2. Studienphase (OR=1,27, 95%-KI: 0,76-2,11, p=0,366, siehe Abbildung 4.2).<sup>10</sup> Die Methadon-Heroin-Wechsler erzielen nach insgesamt zwei Jahren ähnliche Erfolge wie die über 24 Monate mit Heroin Behandelten.

<sup>10</sup> Der in der Heroingruppe zu beobachtende Rückgang der Responseraten zwischen T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub> ist wiederum hauptsächlich auf Studien-Drop-outs zurückzuführen (vgl. Abschnitt 3.3), da fehlende Daten zu T<sub>24</sub> als „Non-Response“ gewertet wurden.

Abbildung 4.2

Responseraten bei Erfüllung beider Hauptzielkriterien zu T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub> unter den 2-Jahres-Heroinpatienten (N=344) und den Methadon-Heroin-Wechslern (N=90)



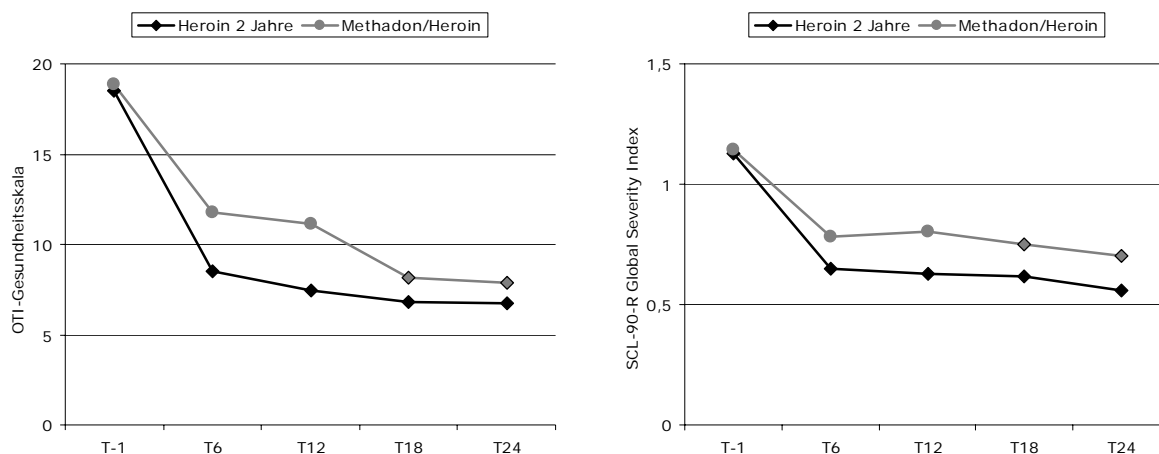
Im Einzelnen lassen sich die Verbesserungen beider Gruppen während der 1. und 2. Studienphase im Verlauf jedes einzelnen Kriteriums betrachten. Der körperliche Gesundheitszustand verbessert sich im ersten Behandlungsjahr deutlich, wobei es der Heroingruppe zum 12-Monats-Zeitpunkt besser geht als der Methadongruppe (vgl. Naber & Haasen 2006). Im Verlauf der 2. Studienphase verbessert sich die körperliche Symptomatik bei der 2-Jahres-Heroingruppe nur noch leicht, während es bei den Wechslern nach dem Umstieg von Methadon auf Heroin nochmals zu einer starken Symptomreduktion kommt (siehe Abbildung 4.3, linke Seite). Vergleicht man die Zeitpunkte T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub>, also Start und Endpunkt der 2. Studienphase, miteinander, so ergeben sich für beide Gruppen signifikante Verbesserungen. Die Messwiederholungsanalyse zeigt einen signifikanten Zeiteffekt (Pillai-Spur=0,107, df=1, p<0,001) mit signifikanter Wechselwirkung zwischen den Untersuchungsgruppen (Interaktion Zeit mit Gruppe: Pillai-Spur=0,061, df=1, p<0,001). Wird jede Gruppe einzeln bezüglich ihrer Symptomveränderung zwischen T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub> analysiert, erhält man sowohl für die Wechsler (T-Test für abh. Stichproben: t=5,28, df=80, p<0,001) als auch für die 2-Jahres-Heroingruppe eine signifikante Reduktion körperlicher Symptome (t=2,12, df=306, p=0,035).

Ähnlich verhält es sich bei der Reduktion der psychischen Beeinträchtigung. Wenngleich sich die Gruppe der Wechsler in ihrer Symptomreduktion kaum an die 2-Jahres-Heroingruppe annähert (siehe Abbildung 4.3, rechte Seite), erhalten wir auch bei der Verringerung des GSI der SCL-90-R in der Messwiederholungsanalyse einen signifikanten Zeiteffekt (Pillai-Spur=0,017, df=1, p=0,012). Der parallele Kurvenverlauf zwischen T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub> verweist allerdings darauf, dass sich eine Wechselwirkung zwischen Untersuchungszeitraum und Untersuchungsgruppe nicht nachweisen lässt (Interaktion: Pillai-Spur=0,001, df=1, p<0,512).

Bei den Methadon-Heroinwechslern zeigt sich im Einzelvergleich kein statistisch signifikanter Reduktionseffekt ( $t=1,87$ ,  $df=80$ ,  $p=0,065$ ),<sup>11</sup> bei den über 2 Jahre mit Heroin Behandelten erreicht der – wenngleich etwas geringer ausfallende – Rückgang der psychischen Symptomatik statistische Signifikanz ( $t=21,03$ ,  $df=302$ ,  $p<0,05$ ).

Abbildung 4.3

Veränderung des körperlichen Gesundheitszustands nach OTI-Gesundheitsskala (links) und des psychischen Gesundheitszustands anhand Global Severity Index (GSI) der SCL-90-R (rechts) unter den 2-Jahres-Heroinpatienten und den Methadon-Heroin-Wechslern<sup>a)</sup>



a) Fehlende Angaben zu T<sub>6</sub> und T<sub>12</sub> wurden, wenn möglich, durch im Rahmen des externen Interviews erhobene Informationen ergänzt. OTI-HSS: N<sub>1</sub>=434, N<sub>6</sub>=428, N<sub>12</sub>=434, N<sub>18</sub>=401, N<sub>24</sub>=388, SCL-90-R: N<sub>1</sub>=434, N<sub>6</sub>=425, N<sub>12</sub>=430, N<sub>18</sub>=400, N<sub>24</sub>=387.

Die deutlichste positive Veränderung nach Umstellung von Methadon auf Heroin ist – wie zu erwarten war – bei der Reduktion von Straßenheroin aufgetreten. Die auf den Angaben der Patienten beruhenden Ergebnisse zum Straßenheroinkonsum zeigen einen deutlichen Rückgang.<sup>12</sup> Zu T<sub>24</sub> unterscheiden sich beide Gruppen nicht mehr bezüglich ihres Konsum innerhalb der letzten 30 Tage (siehe Abbildung 4.4, linke Seite). In der Messwiederholungsanalyse ergibt sich zwischen T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub> ein signifikanter Rückgang über die Zeit (Pillai-Spur=0,186,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ) sowie ein Interaktionseffekt zwischen Gruppenzugehörigkeit und Zeit (Pillai-Spur=0,196,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ). Dem entsprechend zeigt die Einzelanalyse einen statistisch signifikanten Rückgang des Straßenheroingebrauchs in der Gruppe der Wechsler ( $t=6,65$ ,  $df=86$ ,  $p<0,001$ ), jedoch keinen in der 2-Jahres-Heroingruppe ( $t=-0,48$ ,  $df=313$ ,  $p=0,629$ ). Letzteres ist einsichtig, wenn man bedenkt, dass sich der bereits während der 1. Studienphase insgesamt ereignete Rückgang im Straßenheroinkonsum unter den Heroinpatienten (im Durchschnitt) kaum noch substantiell reduzieren lässt.

<sup>11</sup> Dies ist v. a. auf die kleinere Untersuchungsgruppe der Wechsler zurückzuführen. Obwohl der Symptommrückgang deutlicher ausfällt als in der 2-Jahres-Heroingruppe, erbringt die inferenzstatistische Prüfung kein signifikantes Ergebnis.

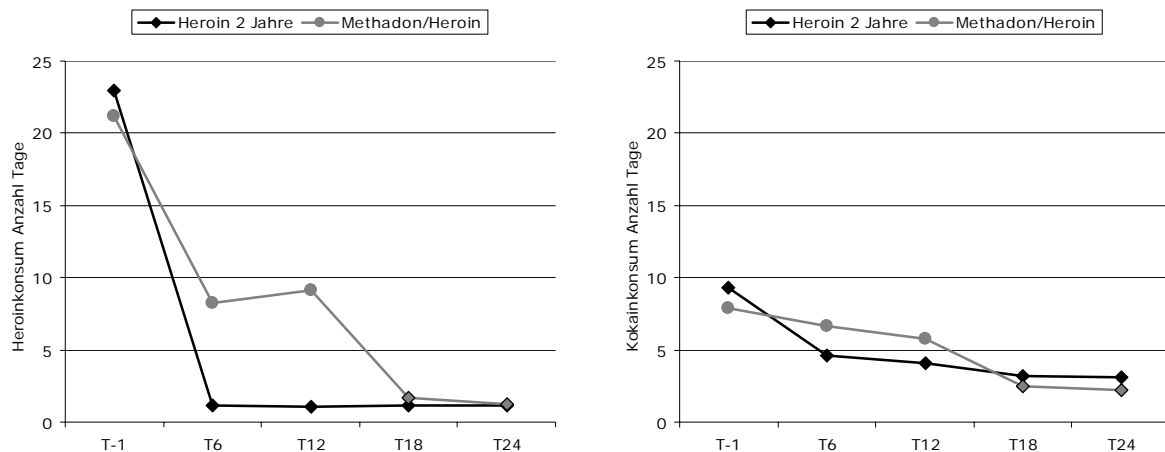
<sup>12</sup> Analysen der Urinkontrollen auf Straßenheroin wurden, wie erwähnt, in der 2. Studienphase nicht mehr durchgeführt.

Beim Kokainkonsum lässt sich wiederum ein Rückgang in beiden Gruppen beobachten, der unter den Wechslern in der 2. Studienphase allerdings deutlicher ausfällt. In Abbildung 4.4 (rechte Seite) ist zu erkennen, dass sich nach Umstellung auf Heroin der Kokainkonsum stärker reduziert als unter den 2-Jahres-Heroinpatienten im Verlauf der 2. Studienphase. Insgesamt lässt sich im Messwiederholungsmodell eine signifikante Konsumverringering nachweisen (Pillai-Spur=0,066,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ), auch eine Wechselwirkung zwischen Zeit- und Gruppeneffekt – gut erkennbar an den sich überkreuzenden Linien – ist festzustellen (Pillai-Spur=0,033,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ). In der getrennten statistischen Analyse ergibt sich in beiden Gruppen ein signifikanter Rückgang des Kokainkonsums während der 2. Studienphase (Wechsler:  $t=3,90$ ,  $df=86$ ,  $p<0,001$ ; 2-Jahres-Heroingruppe:  $t=1,96$ ,  $df=313$ ,  $p=0,050$ ).

Das leicht (wenngleich nicht signifikant) unterschiedliche Ausgangsniveau zwischen Wechslern und 2-Jahres-Heroingruppe in den Konsumtagen zu T<sub>1</sub> verweist auf einen sich andeutenden Selektionseffekt der Phase-2-Stichprobe. Wie schon gezeigt wurde, ist die Intensität des Kokainkonsums zu Studienbeginn in der 2-Jahres-Untersuchungsgruppe etwas geringer (vgl. Abschnitt 3.4). Die geringere Konsumintensität ist (wie auch beim Straßenheroin) vornehmlich in der Wechslergruppe zu beobachten, womit es offensichtlich den Patienten der Methadon-Kontrollgruppe mit anfänglich geringerem Konsum illegaler Drogen eher gelang, die 1. Studienphase regulär zu beenden und in die Heroinbehandlung zu wechseln (vgl. Naber & Haasen 2006).

Abbildung 4.4

Veränderung des Konsums von Straßenheroin (links) und Kokain (rechts) innerhalb der letzten 30 Tage anhand der Selbstangaben in den prüfärztlichen Untersuchungen<sup>a)</sup> unter den 2-Jahres-Heroinpatienten und den Methadon-Heroin-Wechslern<sup>b)</sup>



a) Aufgrund der Vergleichbarkeit über alle Untersuchungszeitpunkte sind hier die Angaben aus den prüfärztlichen Untersuchungen dargestellt, wobei fehlende Werte aus dem externen Interview ersetzt wurden.

b) Straßenheroin: N<sub>1</sub>=433, N<sub>6</sub>=434, N<sub>12</sub>=434, N<sub>18</sub>=413, N<sub>24</sub>=401, Kokain: N<sub>1</sub>=434, N<sub>6</sub>=434, N<sub>12</sub>=434, N<sub>18</sub>=413, N<sub>24</sub>=401.

Somit zeigen auch die Symptomverläufe im körperlichen und psychischen Gesundheitszustand sowie in der Veränderung des Konsums illegaler Drogen die positiven langfristigen Wirkungen der Heroinbehandlung. Sowohl die Gruppe der über zwei Jahre mit Heroin Be-

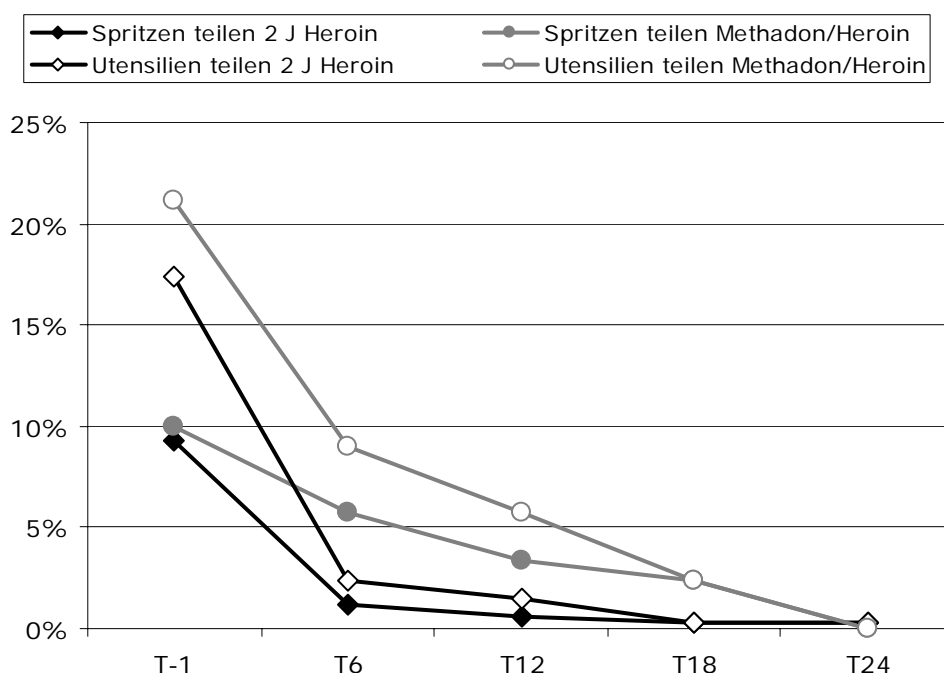


handelten als auch die Patienten der ehemaligen Kontrollgruppe nach Umstellung von Methadon auf Heroin erzielten im 2. Behandlungsjahr weitere Verbesserungen in den primären Untersuchungsbereichen.

Parallel zum Rückgang des illegalen Drogenkonsums und begleitend zur Verbesserung des gesundheitlichen Zustands erfolgt auch eine Abnahme des Risikoverhaltens bei den Studienteilnehmern. In Abbildung 4.5 ist erkennbar, dass zum Ende der 2. Studienphase praktisch kein Patient mehr Spritzen oder Spritzutensilien (Löffel, Filter usw.) mit anderen Drogenkonsumenten gemeinsam benutzt. Der Rückgang riskanter Konsum- bzw. Applikationsformen erfolgt bei den Heroinpatienten der 1. Studienphase bereits frühzeitig. Die Wechsler benötigen etwas mehr Zeit: Wenngleich bereits im ersten Jahr unter der Methadonbehandlung eine substantielle Reduktion des Risikoverhaltens erfolgte, wird das riskante Konsumieren erst während der 2. Behandlungsphase, nach dem Wechsel auf die Heroinmedikation aufgegeben. Dies korrespondiert mit dem deutlichen Rückgang des Konsums von Straßenheroin und Kokain im 2. Behandlungsjahr (siehe oben).

Abbildung 4.5

Veränderung des Risikoverhaltens anhand des gemeinsamen Benutzens von Spritzen oder Spritzutensilien unter den 2-Jahres-Heroinpatienten und den Methadon-Heroin-Wechslern



Mit der Verringerung des Konsums illegaler Drogen verändern sich auch die Kontakte zur Drogenszene. Hatten zum Ende der 1. Studienphase (T<sub>12</sub>) noch 47% der Heroinpatienten im Vergleich zu zwei Dritteln der Methadongruppe Kontakte zur Drogenszene (66%), vermindert sich dieser Anteil nach zwei Jahren (T<sub>24</sub>) auf 41% in der Heroingruppe bzw. 45% bei den Wechslern.

Abschließend erfolgt der Vergleich zwischen den 2-Jahres-Heroinpatienten und der Gruppe der Wechsler in anderen Lebensbereichen, die durch die *ASI-Composite Scores* repräsentiert

werden. Die Composite Scores (CS) erfassen das Ausmaß von Problemen in den vom Europ-ASI erhobenen Dimensionen auf einer Skala von 0-1, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Belastung bzw. Behandlungsbedürftigkeit entspricht (McGahan et al. 1986; Gsellhofer et al. 1999). Abgesehen von der Zufriedenheit mit der Arbeits-/Unterhaltungssituation und dem Alkoholkonsum ergibt sich für die Patienten der 2. Studienphase in allen Bereichen eine kontinuierliche Verbesserung der Lebenssituation über 24 Monate (siehe Tabelle 4.1). Gab es im Verlauf der 1. Studienphase (zu T<sub>12</sub>) in vielen Bereichen signifikante Unterschiede zwischen Heroin- und Methadongruppe (vgl. Naber & Haasen 2006), so haben die 2-Jahres-Heroinpatienten und die Wechsler zum Ende der 2. Studienphase in fast allen Dimensionen ähnlich große Fortschritte erzielt oder sich sogar einander angeglichen. Lediglich im Bereich des Drogenkonsums gibt es einen signifikanten Gruppenunterschied zum 24-Monatszeitpunkt, der vornehmlich darauf zurückzuführen ist, dass die Ausgangslage der Wechsler zu Beginn der 2. Studienphase (T<sub>12</sub>) deutlich schlechter war.<sup>13</sup> Insofern zeigt auch die Analyse der ASI-Composite Scores einen „Aufholeffekt“ bei Patienten, die von Methadon auf Heroin gewechselt haben.

---

<sup>13</sup> Um auch die Veränderungen während der 2. Studienphase in der statistischen Analyse entsprechend zu berücksichtigen, wurde die Varianzanalyse zu T<sub>24</sub> unter Berücksichtigung der Werte zu T<sub>12</sub> als Kovariate durchgeführt. Dies erklärt die fehlende Signifikanz bei augenscheinlich verschiedenen Werten zu T<sub>24</sub> (z. B. beim körperlichen Zustand MED).

Tabelle 4.1

ASI-Composite Scores zu T<sub>1</sub>, T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub> nach Untersuchungsgruppe. Mittelwerte, Standardabweichungen (in Klammern) und Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung des Werts zu T<sub>12</sub>

| ASI-CS <sup>a)</sup> |     | 2 J Heroin  | Wechsler    | Gesamt      | Signifikanz ANCOVA zu T24 |
|----------------------|-----|-------------|-------------|-------------|---------------------------|
| MED                  | T-1 | 0,41 (0,33) | 0,44 (0,33) | 0,42 (0,33) | F=0,26, df=1,<br>p=0,613  |
|                      | T12 | 0,31 (0,33) | 0,40 (0,35) | 0,33 (0,33) |                           |
|                      | T24 | 0,28 (0,33) | 0,34 (0,35) | 0,29 (0,33) |                           |
| ECON                 | T-1 | 0,90 (0,25) | 0,90 (0,26) | 0,90 (0,25) | F=0,10, df=1,<br>p=0,748  |
|                      | T12 | 0,84 (0,31) | 0,85 (0,30) | 0,84 (0,30) |                           |
|                      | T24 | 0,82 (0,34) | 0,81 (0,33) | 0,82 (0,34) |                           |
| SAT                  | T-1 | 0,37 (0,33) | 0,29 (0,32) | 0,35 (0,33) | F=0,12, df=1,<br>p=0,677  |
|                      | T12 | 0,15 (0,27) | 0,11 (0,23) | 0,14 (0,27) |                           |
|                      | T24 | 0,18 (0,27) | 0,19 (0,26) | 0,18 (0,27) |                           |
| ALC                  | T-1 | 0,12 (0,18) | 0,16 (0,22) | 0,13 (0,19) | F=2,55, df=1,<br>p=0,111  |
|                      | T12 | 0,09 (0,16) | 0,21 (0,26) | 0,11 (0,19) |                           |
|                      | T24 | 0,11 (0,18) | 0,13 (0,20) | 0,11 (0,18) |                           |
| DRU2                 | T-1 | 0,52 (0,13) | 0,53 (0,13) | 0,52 (0,13) | F=17,33, df=1,<br>p<0,001 |
|                      | T12 | 0,19 (0,15) | 0,41 (0,15) | 0,24 (0,18) |                           |
|                      | T24 | 0,19 (0,15) | 0,20 (0,15) | 0,19 (0,15) |                           |
| LEG                  | T-1 | 0,41 (0,26) | 0,35 (0,26) | 0,39 (0,26) | F=0,93, df=1,<br>p<0,336  |
|                      | T12 | 0,16 (0,22) | 0,27 (0,25) | 0,18 (0,23) |                           |
|                      | T24 | 0,14 (0,20) | 0,16 (0,20) | 0,14 (0,20) |                           |
| FAM                  | T-1 | 0,26 (0,20) | 0,25 (0,16) | 0,26 (0,19) | F=0,00, df=1,<br>p=0,984  |
|                      | T12 | 0,08 (0,15) | 0,11 (0,17) | 0,09 (0,15) |                           |
|                      | T24 | 0,06 (0,14) | 0,07 (0,13) | 0,06 (0,14) |                           |
| OTH                  | T-1 | 0,25 (0,21) | 0,29 (0,22) | 0,26 (0,21) | F=1,56, df=1,<br>p=0,213  |
|                      | T12 | 0,09 (0,15) | 0,15 (0,17) | 0,10 (0,16) |                           |
|                      | T24 | 0,06 (0,14) | 0,09 (0,15) | 0,07 (0,14) |                           |
| PSY                  | T-1 | 0,23 (0,21) | 0,25 (0,20) | 0,24 (0,21) | F=0,01, df=1,<br>p=0,914  |
|                      | T12 | 0,18 (0,21) | 0,24 (0,23) | 0,19 (0,21) |                           |
|                      | T24 | 0,15 (0,19) | 0,19 (0,20) | 0,16 (0,19) |                           |

<sup>a)</sup> EuropASI Composite Scores: MED(ical): körperlicher Zustand, ECON(nomic situation), SAT(isfaction): Arbeits- und Unterhaltssituation, ALC(ohol): Alkoholgebrauch, DRU(g)2: Drogengebrauch (nach EuropASI modifiziert), LEG(al): rechtliche Situation, FAM(ily), OTH(er): Familie und soziale Beziehungen, PSY(chiatric): psychischer Status.

## 5. Wirksamkeit der Heroinbehandlung über zwei Jahre

Im Mittelpunkt der folgenden Abschnitte steht die Entwicklung der Lebenssituation der Patienten, die über zwei Jahre mit Heroin behandelt wurden. Wie bereits dargestellt, erfolgte die Studienbehandlung auch im 2. Jahr „heroingestützt“ in einem integrierten Behandlungssetting basierend auf täglichen Applikationen des Substitutionsmedikaments, regelmäßigen Arztkontakten und medizinischen Untersuchungen mit begleitender psychosozialer Betreuung. Im internationalen Vergleich erlangt die Auswertung der 2-Jahres-Ergebnisse der bundesdeutschen Studie eine besondere Bedeutung, da mit Ausnahme der schweizer Untersuchung zur 6-Jahres-Katamnese (Güttinger et al. 2002; 2003) bisher keine vergleichbaren Studien zu langfristigen Effekten der heroingestützten Behandlung vorliegen.

Die Analysen zur zweijährigen Studienbehandlung beziehen sich grundsätzlich auf alle Heroinpatienten, die die 2. Studienphase angetreten haben (N=344). In Kapitel 3.2 wurde bereits beschrieben, dass nicht alle 2-Jahres-Heroinpatienten die 2. Studienphase regulär beendeten. 278 Patienten, entsprechend 80,8% der Heroingruppe, durchliefen die 2. Studienphase bis zum Ende. Fast alle traten in die unmittelbar anschließende Follow-up Phase ein (N=276, entsprechend 80,2% der 2-Jahres-Gruppe). Insofern enthält die Beschreibung des Entwicklungsverlaufs der Phase-2-Stichprobe auch Daten von zwischenzeitlich ausgeschiedenen Patienten. Im Einzelnen werden die gesundheitliche Entwicklung (Kapitel 5.1), die soziale Stabilisierung (Kapitel 5.2) sowie die langfristige Veränderung des Drogenkonsums (Kapitel 5.3) einer genaueren Analyse unterzogen. Im Kapitel 5.4 werden Dosis, Wirkungen und Nebenwirkungen beschrieben.

### 5.1 Die Entwicklung des Gesundheitszustands unter den Heroinpatienten

Durch die Einschlusskriterien im Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung wurde gewährleistet, dass die so genannten Schwerstabhängigen, deren Situation sich v. a. durch starke körperliche und psychische Beeinträchtigungen sowie soziale Marginalisierung beschreiben lässt, einbezogen werden. Vier Fünftel der 2-Jahres-Heroinpatienten waren zu Behandlungsbeginn mit dem Hepatitis C-Virus infiziert (79,4%), 7,6% waren HIV-positiv.<sup>14</sup> Dabei fällt die hohe somatische Komorbidität auf: Alle HIV-infizierten Heroinpatienten sind zugleich Träger des HCV-Virus. Aktuell zur Baseline-Untersuchung (T<sub>1</sub>) hatten 6,8% Abszesse der Haut, bezogen auf die letzten 12 Monate erhöht sich dieser Anteil um weitere 19,2%.

Besonders deutlich zeigt sich die gesundheitliche Vorbelastung bei internistischen Störungen, die im Rahmen der Studie gerätemedizinisch untersucht wurden. Bei fast drei Vierteln wurde

---

<sup>14</sup> Im Vergleich zu früheren Hamburger Daten aus den 90er Jahren ist die HIV-Rate der Studienpatienten leicht erhöht (vgl. Heinemann et al. 1999; Kalke & Raschke 1999). In der jüngsten Studie zu Konsumraumnutzern in Frankfurt aus dem Jahr 2004 gaben 10% der Befragten an, HIV-positiv zu sein (Schmid & Vogt 2005). Laut REITOX-Bericht der DBDD ist davon auszugehen, dass in 2004 weniger als 5% der i.v.-Drogenkonsumenten HIV positiv waren. Aufgrund der regional unterschiedlichen Betroffenheit durch HIV kann allein anhand der Infektionsrate nicht auf den Schweregrad des Gesundheitszustands unter den Studienpatienten geschlossen werden. Die Hepatitis C-Rate liegt im Vergleich zu anderen epidemiologischen Daten dagegen im oberen Bereich (Simon et al. 2005).

mindestens ein pathologischer Befund erhoben (72,4%). Insbesondere die anhand sonographischer Untersuchungen ermittelten Störungen im Oberbauch traten bei mehr als der Hälfte der Heroinpatienten auf, wobei es sich v. a. um Leber- und Milzvergrößerung und Parenchymverdichtung handelt (siehe Tabelle 5.1). Dabei stehen die Befunde Lebervergrößerung und Pfortaderstau statistisch nicht im Zusammenhang mit dem HCV-Infektionsstatus. Ein signifikanter Zusammenhang kann jedoch zwischen der Lebervergrößerung und dem HIV-Status festgestellt werden: der Anteil mit vergrößerter Leber ist unter den HIV-positiven Patienten mit 46,2% deutlich erhöht. Pathologische Befunde am Herzen wie Herzklappenfehler oder Rhythmus- bzw. Erregungsleitungsstörungen waren ebenfalls bei nicht wenigen Patienten vorhanden. Auch hier lassen sich – wenngleich weniger nahe liegend – keine Zusammenhänge mit dem Infektionsstatus (HCV, HIV) der Heroinpatienten aufzeigen.

Sucht man nach möglichen Zusammenhängen mit dem Konsumverhalten bzw. der Dauer des Konsums von Alkohol, Heroin oder Kokain/Crack, so folgen sie kaum der Erwartung, dass länger andauernder Drogenkonsum zu mehr internistischen Störungen führen würde. Bezogen auf kardiologische Störungen lassen sich diesbezüglich keine Einflüsse nachweisen. Lediglich die sonographischen Befunde im Oberbauch stehen mit der Dauer Drogenkarriere im Zusammenhang: Die Patienten mit internistischen Störungen sind mit durchschnittlich 37,3 Jahren (im Vergleich zu 35,6 Jahren) nicht nur älter, sie konsumierten auch über einen längeren Zeitraum regelmäßig Straßenheroin (14,6 gegenüber 12,6 Jahre) und länger andauernd intravenös (14,7 gegenüber 12,2 Jahre).

Tabelle 5.1

Internistische Störungen und pathologische Befunde der 2-Jahres-Heroinpatienten zu Behandlungsbeginn (T<sub>-1</sub>)<sup>a)</sup>

| <b>Internistischer Befund</b>                      | <b>%-Anteil</b> |
|--|-----------------|
| Echokardiographie, auffälliger Befund insgesamt    | 16,9            |
| Aortenklappe                                       | 4,1             |
| Mitralklappe                                       | 10,2            |
| Trikuspidalklappe                                  | 10,2            |
| Pulmonalklappe                                     | 5,5             |
| Kardiomyopathie                                    | 0,3             |
| Perikarderguss                                     | 0,6             |
| EKG, auffälliger Befund insgesamt                  | 21,5            |
| Rhythmusstörung                                    | 4,7             |
| Extrasystolen                                      | 1,5             |
| Überleitungsstörungen                              | 5,5             |
| Erregungsausbreitungsstörungen                     | 10,1            |
| Erregungsrückbildungsstörungen                     | 5,8             |
| Oberbauchsonographie, auffälliger Befund insgesamt | 57,6            |
| Lebervergrößerung                                  | 24,7            |
| Parenchymverdichtung                               | 33,1            |
| Parenchymvergrößerung                              | 9,9             |
| Stau der Vena porta                                | 6,7             |
| Fokale Läsionen                                    | 0,6             |
| Aszites  | 0,6             |
| Milzvergrößerung                                   | 11,0            |
| Vergrößerte Lymphknoten                            | 6,7             |
| Röntgen-Thorax, auffälliger Befund insgesamt       | 2,9             |
| Entzündliche Infiltrate                            | 0,3             |
| Pathologische Herzgröße                            | 0,3             |
| Stauung  | 0,3             |
| Pleuraschwarte                                     | 1,5             |
| Rundherde  | 0,6             |

<sup>a)</sup> Die Prozentangaben sind jeweils auf die Gesamtgruppe von N=344 Heroinpatienten bezogen, es wurden jedoch nicht bei allen Patienten sämtliche Untersuchungen durchgeführt (gültige Daten: Echokardiographie: N=322, EKG: N=330, Sonographie: N=340, Röntgen: N=34).

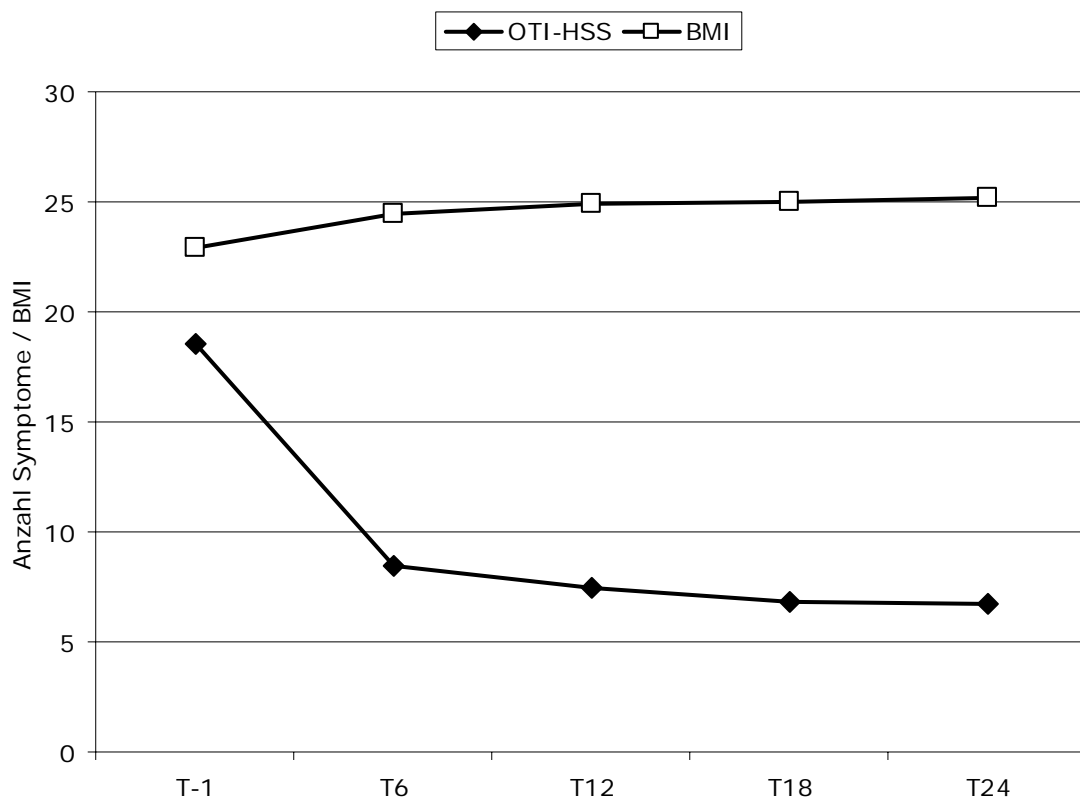
Die Befunde zur körperlichen Symptomatik, die mit der OTI-Gesundheitsskala erhoben wurden, sind teilweise schon im Kapitel 4 (im Vergleich zur Gruppe der Wechsler) berichtet worden. In der Abbildung 5.1 ist der Symptomverlauf über alle Untersuchungszeitpunkte im 6-Monatsabstand noch einmal anschaulich dargestellt. Es ist wiederum erkennbar, dass sich die größten Fortschritte in den ersten Monaten unter der Heroinbehandlung ergeben. Im weiteren Verlauf nimmt das Ausmaß der Verbesserung ab, und der Gesundheitszustand stabilisiert sich mit durchschnittlich 6-7 Punkten auf einem zufrieden stellenden Niveau. Das Ergebnis der Messwiederholungsanalyse zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung über

die Zeit (Pillai-Spur=0,836,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ). Die Innersubjektkontraste verweisen auf signifikante Änderungen zwischen den Werten zu den jeweils benachbarten Untersuchungszeitpunkten während der 1. Studienphase, die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten der 2. Phase (T<sub>12</sub> bis T<sub>18</sub>, T<sub>18</sub> bis T<sub>24</sub>) sind statistisch nicht signifikant.<sup>15</sup>

Zugleich verbessert sich der Ernährungszustand der Studienpatienten. Liegt der Body-Mass-Index (BMI) vor Behandlungsbeginn noch bei durchschnittlich 22,9 Punkten, so erhöht er sich kontinuierlich zum Ende der 2. Studienphase auf einen Wert von 25,2 Punkten (siehe Abbildung 5.1). Auch diese positive Entwicklung erweist sich im Zeitverlauf als statistisch signifikant (Pillai-Spur=0,424,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ).<sup>16</sup>

Abbildung 5.1

Veränderung des körperlichen Gesundheitszustands nach OTI-Gesundheitskala und des Ernährungszustands anhand des Body-Mass-Index (BMI) bei den Heroinpatienten über 24 Monate (N=344)



Bei den zum 24-Monats-Zeitpunkt am häufigsten vorhandenen körperlichen Symptomen handelt es sich um Schlafstörungen (52,0%), Müdigkeit (49,3%), Abhusten von Schleim (49,0%)

<sup>15</sup> Innersubjektkontraste im Zeiteffekt: T<sub>-1</sub> zu T<sub>6</sub>:  $F=929,7$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ; T<sub>6</sub> zu T<sub>12</sub>:  $F=29,8$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ; T<sub>12</sub> zu T<sub>18</sub>:  $F=3,6$ ,  $df=1$ ,  $p=0,059$ ; T<sub>18</sub> zu T<sub>24</sub>:  $F=0,4$ ,  $df=1$ ,  $p=0,543$ . Unabhängig von den Angaben zu einzelnen Werten im Text werden die Messwiederholungsanalysen in diesem Abschnitt grundsätzlich über fünf Untersuchungszeitpunkte im 6-Monats-Abstand durchgeführt.

<sup>16</sup> Innersubjektkontraste im Zeiteffekt zwischen den Untersuchungszeitpunkten: T<sub>-1</sub> zu T<sub>6</sub>:  $F=161,7$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ; T<sub>6</sub> zu T<sub>12</sub>:  $F=13,1$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ; T<sub>12</sub> zu T<sub>18</sub>:  $F=3,0$ ,  $df=1$ ,  $p=0,087$ ; T<sub>18</sub> zu T<sub>24</sub>:  $F=1,4$ ,  $df=1$ ,  $p=0,243$ .

und unregelmäßige Menstruation (48,6% der Frauen). Mit mittlerer bis geringer Häufigkeit traten Symptome wie Kopfschmerzen (30,9%), Libidoverlust (29,6%), Vergesslichkeit (27,8%), anhaltender Husten (27,5%), Atemnot (25,5%), Nachtschweiß (23,9%), Obstipation (22,5%) und Bauchschmerzen (19,9%), Zahnschmerzen (19,6%) sowie Gelenkschmerzen (18,6%) auf. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass es bei allen genannten Symptomen – mit Ausnahme der Menstruationsstörungen – einen statistisch signifikanten Rückgang im Vergleich zum Behandlungsbeginn gegeben hat (McNemar:  $p < 0,001$ ).

Auch die globale Einschätzung der Prüfarzte, gemessen anhand des Karnofsky-Index, bestätigt die positive gesundheitliche Entwicklung. Durchschnittlich 72,5 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 80,2 Punkte, nach 2 Jahren liegt er im Mittel bei 81,0 („normale Aktivitäten ohne Anstrengung möglich, einige Symptome oder Anzeichen von Krankheit“). Auch dieses Ergebnis ist in der Messwiederholungsanalyse statistisch signifikant (Pillai-Spur=0,358,  $df=4$ ,  $p < 0,001$ ).<sup>17</sup>

Die bereits in Abschnitt 4 dargestellten ASI-Composite-Scores zeigen ebenfalls die positive gesundheitliche Entwicklung an. Die Durchschnittswerte verbessern sich von 0,41 auf 0,31 nach 12 und 0,28 Punkte nach 24 Monaten. In der Messwiederholungsanalyse ergibt sich auch hier ein signifikant positiver Zeiteffekt (Pillai-Spur=0,099,  $df=2$ ,  $p < 0,001$ ; Innersubjekt-kontraste:  $T_{-1}$  zu  $T_{12}$ :  $F=21,4$ ,  $df=1$ ,  $p < 0,001$ ;  $T_{12}$  zu  $T_{24}$ :  $F=1,2$ ,  $df=1$ ,  $p=0,277$ ). Insofern weisen alle Ergebnisse zum Verlauf der körperlichen Gesundheit in die gleiche Richtung: eine deutliche Verbesserung während der 1. Studienphase und Stabilisierung des erreichten Gesundheitszustands im Verlauf des 2. Behandlungsjahres.

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 5.2 ist anschaulich dargestellt, dass sich hinsichtlich aller Kriterien über den 2-Jahres-Behandlungszeitraum eine kontinuierliche Verbesserung ergibt. Der Global Severity Index der SCL-90-R verringert sich von durchschnittlich 1,13 Punkten zu  $T_{-1}$  auf 0,63 Punkte zu  $T_{12}$  und 0,56 Punkte zu  $T_{24}$  (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,458,  $df=4$ ,  $p < 0,001$ ).<sup>18</sup> Die GSI-Rohwerte entsprechen standardisierten T-Werten von 68,8 Punkten zu  $T_{-1}$  und 55,3 Punkten zu  $T_{24}$ . Die psychische Beeinträchtigung der Heroinpatienten war mit fast 2 Standardabweichungen über dem Normwert (50 Punkte) zu Behandlungsbeginn deutlich ausgeprägt und nahm im 2-Jahresverlauf auf einen Durchschnittswert in Nähe des Normbereichs ab. Der klinische Eindruck der behandelnden Ärzte verbessert sich von einem Mittelwert von 4,5 („mäßig krank“ – „deutlich krank“) über 4,0 Punkte zu  $T_{12}$  auf 3,8 („leicht krank“ – „mäßig krank“) zum Ende der 2. Studienphase (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,285,

---

<sup>17</sup> Innersubjektkontraste im Zeiteffekt zwischen den Untersuchungszeitpunkten:  $T_{-1}$  zu  $T_6$ :  $F=81,2$ ,  $df=1$ ,  $p < 0,001$ ;  $T_6$  zu  $T_{12}$ :  $F=15,4$ ,  $df=1$ ,  $p < 0,001$ ;  $T_{12}$  zu  $T_{18}$ :  $F=0,2$ ,  $df=1$ ,  $p=0,621$ ;  $T_{18}$  zu  $T_{24}$ :  $F=0,4$ ,  $df=1$ ,  $p=0,530$ .

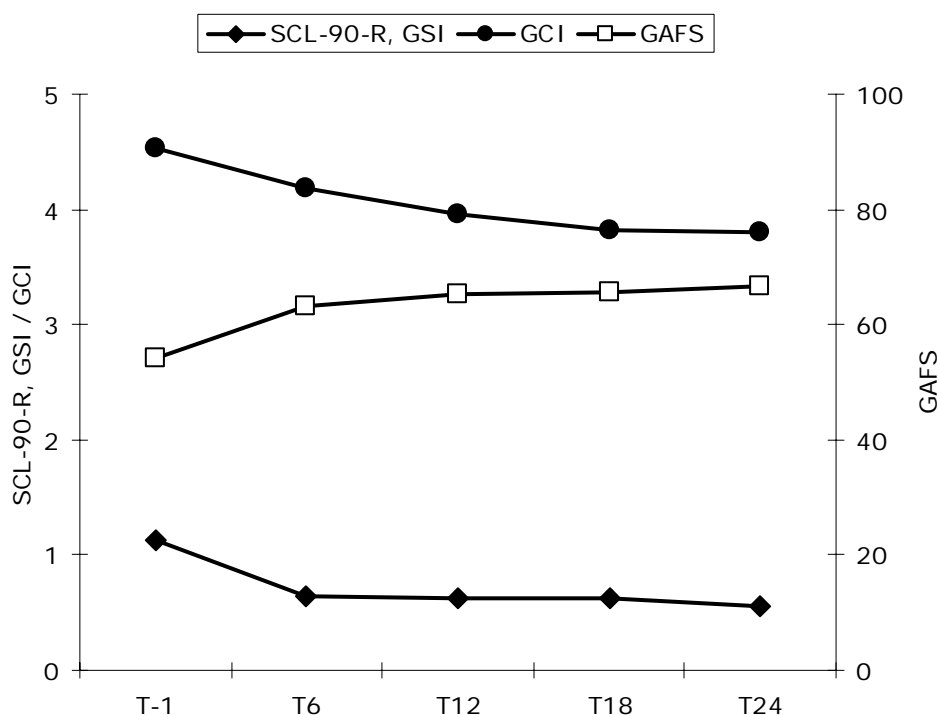
<sup>18</sup> Innersubjektkontraste im Zeiteffekt zwischen den Untersuchungszeitpunkten:  $T_{-1}$  zu  $T_6$ :  $F=183,8$ ,  $df=1$ ,  $p < 0,001$ ;  $T_6$  zu  $T_{12}$ :  $F=1,1$ ,  $df=1$ ,  $p=0,303$ ;  $T_{12}$  zu  $T_{18}$ :  $F=0,0$ ,  $df=1$ ,  $p=0,846$ ;  $T_{18}$  zu  $T_{24}$ :  $F=8,0$ ,  $df=1$ ,  $p < 0,01$ .



df=4,  $p<0,001$ ).<sup>19</sup> Und ebenfalls ist eine deutlich positive Entwicklung beim psychosozialen Funktionsniveau festzustellen: Der relativ niedrige durchschnittliche GAFS-Wert von 54,2 Punkten zu T<sub>-1</sub> erhöht sich nach 24 Monaten auf 66,8 Punkte, die auf „leichte“ psychische Symptome oder „leichte Schwierigkeiten hinsichtlich der sozialen oder beruflichen Leistungsfähigkeit“ verweisen (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,509, df=4,  $p<0,001$ ).<sup>20</sup>

Abbildung 5.2

Veränderung des psychischen Gesundheitszustands nach dem Global Severity Index (GSI) der SCL-90-R, der GAFS und dem Globalen Klinischen Eindruck (GCI) bei den Heroinpatienten über 24 Monate (N=344)



Schaut man auf psychische Symptome wie Depressivität und Ängstlichkeit (die im Rahmen der SCL-90-R erhoben wurden), ist nicht nur der deutliche Rückgang zu Behandlungsbeginn, sondern eine weitere – wenn auch geringer ausgeprägte – Verbesserung zum Ende des 2. Behandlungsjahres zu erkennen (siehe Abbildung 5.3). Die Verbesserung des psychischen Zustands im Zeitverlauf über 24 Monate erweist sich für beide Symptome als statistisch signifikant (Messwiederholungsanalysen: Depressivität: Pillai-Spur=0,496, df=4,  $p<0,001$ ; Ängstlichkeit: Pillai-Spur=0,355, df=4,  $p<0,001$ ).<sup>21</sup>

<sup>19</sup> Innersubjekttraste im Zeiteffekt zwischen den Untersuchungszeitpunkten: T<sub>-1</sub> zu T<sub>6</sub>: F=22,9, df=1,  $p<0,001$ ; T<sub>6</sub> zu T<sub>12</sub>: F=38,6, df=1,  $p<0,001$ ; T<sub>12</sub> zu T<sub>18</sub>: F=11,7, df=1,  $p<0,01$ ; T<sub>18</sub> zu T<sub>24</sub>: F=0,6, df=1,  $p=0,459$ .

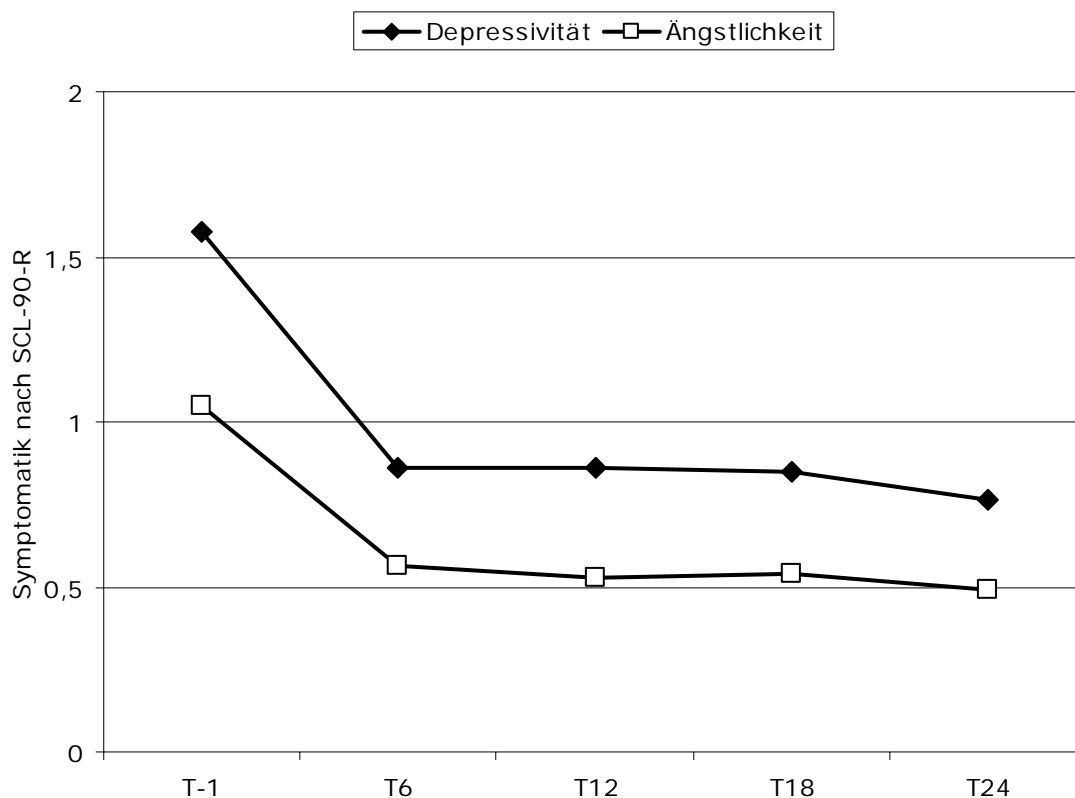
<sup>20</sup> Innersubjekttraste im Zeiteffekt zwischen den Untersuchungszeitpunkten: T<sub>-1</sub> zu T<sub>6</sub>: F=147,7, df=1,  $p<0,001$ ; T<sub>6</sub> zu T<sub>12</sub>: F=23,4, df=1,  $p<0,001$ ; T<sub>12</sub> zu T<sub>18</sub>: F=1,8, df=1,  $p=0,181$ ; T<sub>18</sub> zu T<sub>24</sub>: F=3,4, df=1,  $p=0,066$ .

<sup>21</sup> Innersubjekttraste im Zeiteffekt zwischen den Untersuchungszeitpunkten: Depressivität: T<sub>-1</sub> zu T<sub>6</sub>: F=227,0, df=1,  $p<0,001$ ; T<sub>6</sub> zu T<sub>12</sub>: F=0,0, df=1,  $p=0,982$ ; T<sub>12</sub> zu T<sub>18</sub>: F=0,0, df=1,  $p=0,905$ ; T<sub>18</sub> zu T<sub>24</sub>:

Die Werte im ASI-Composite-Score zum psychischen Status verbessern sich kontinuierlich: von durchschnittlich 0,23 zu T<sub>-1</sub> auf 0,18 zu T<sub>12</sub> sowie auf 0,15 zu T<sub>24</sub> (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,109, df=2, p<0,001; Innersubjektkontraste: T<sub>-1</sub> zu T<sub>12</sub>: F=18,3, df=1, p<0,001; T<sub>12</sub> zu T<sub>24</sub>: F=2,6, df=1, p=0,108). Auch bezüglich der psychischen Symptomatik zeigen somit alle Untersuchungsergebnisse einheitlich in die positive Richtung. Einer ausgeprägten Verbesserung während der 1. Studienphase folgt eine Phase der Stabilisierung bzw. weiteren leichten Verbesserung im 2. Studienjahr.

Abbildung 5.3

Veränderung von Depressivität und Ängstlichkeit anhand SCL-90-R bei den Heroinpatienten über 24 Monate (N=344)



Zwei Fünftel der Heroinpatienten hatten im bisherigen Leben vor Studienbeginn einen Suizidversuch unternommen (41,5%). Darunter waren 14 Personen, die in dem 12-Monatszeitraum vor der Eingangsuntersuchung (T<sub>-1</sub>) versucht hatten, sich das Leben zu nehmen (4,2%). Unter der Heroinbehandlung wurden insgesamt fünf weitere Suizidversuche bekannt, einer während der 1. und vier während der 2. Studienphase. Bei allen handelt es sich um verschiedene Personen. Drei Patienten mit Suizidversuch während des 2. Behandlungsjahres hatten bereits zuvor in ihrem Leben einen Selbstmordversuch verübt. Ebenfalls drei Personen waren nach zwei Jahren noch in der Studienbehandlung, ein Patient hatte in eine Entgiftungsbehandlung gewechselt. Von dem 5. Patienten ist der Behandlungsstatus zu T<sub>24</sub> unbekannt. Mit

F=10,0, df=1, p<0,01; Ängstlichkeit: T<sub>-1</sub> zu T<sub>6</sub>: F=114,2, df=1, p<0,001; T<sub>6</sub> zu T<sub>12</sub>: F=2,3, df=1, p=0,134; T<sub>12</sub> zu T<sub>18</sub>: F=0,4, df=1, p=0,510; T<sub>18</sub> zu T<sub>24</sub>: F=5,7, df=1, p<0,05.

Ausnahme eines Patienten war bei ihnen vor Behandlungsbeginn die Depressivität besonders ausgeprägt. Auch die psychische Beeinträchtigung insgesamt nach GSI (SCL-90-R, T-Wert) lag bei den Vieren mit 73-80 Punkten im oberen Bereich, so dass bei diesen Patienten eine depressive Grundstörung vermutet werden kann.<sup>22</sup>

Von psychischen Störungen nach ICD-10 unter den Studienteilnehmern ist bereits im Abschnitt 3.4 berichtet worden. 57,2% der 2-Jahres-Heroinpatienten haben mindestens eine Lifetime-Diagnose aus dem F2-, F3-, F4-, oder F5-Spektrum. Diese erhebliche Komorbiditätsbelastung steht im Einklang mit bekannten Ergebnissen aus Studien, die sich mit dieser Frage befassten (z. B. Krausz et al. 1998). Ferner ist die Bedeutung der Komorbidität, sofern sie konkret als psychische Beeinträchtigung erlebt wird, für den Behandlungsverlauf oder den Fortgang der „Abhängigkeitskarriere“ hervorgehoben worden (Cacciola et al. 2001; Verthein et al. 2005). Schaut man auf die aktuelle Komorbidität innerhalb der letzten 11-12 Monate vor Behandlungsbeginn,<sup>23</sup> hatten 45,0% der Heroinpatienten eine F2-, F3-, F4-, oder F5-Störung. Dabei dominierten mit 27,5% die affektiven Störungen (F3) sowie mit 26,9% die neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen (F4, meistens Angststörungen). Eine schizophrene oder wahnhaftige Störung (F2) trat nur bei einem Patienten innerhalb dieses Zeitraums auf (0,3%), Verhaltensstörungen mit körperlichen Auffälligkeiten (F5, in der Regel Essstörungen) wurden für fünf Patienten diagnostiziert (1,5%).

Wie in Tabelle 5.2 zu erkennen ist, sind die Patienten mit aktueller F3-, F4- oder F5-Störung zu Behandlungsbeginn über den gesamten 2-Jahresverlauf stärker von psychischen Beeinträchtigungen betroffen als Patienten ohne psychiatrische Zusatzdiagnose. Insbesondere die – nur wenigen – Patienten mit Essstörungen (F5) leiden besonders stark unter depressiven oder Angstsymptomen, was sich auch in den Werten des ASI-Composite-Scores widerspiegelt. Mit Ausnahme der letztgenannten nimmt bei allen Patientengruppen die psychische Belastung im Behandlungsverlauf ab. Wenngleich diese bei den psychiatrisch komorbiden Patienten während der Behandlung höher bleibt, wirkt sich die Teilnahme an der heroingestützten Behandlung insgesamt positiv auf den Symptomverlauf aus.

---

<sup>22</sup> Bei drei Patienten bestand zum Zeitpunkt T<sub>1</sub> eine affektive Störung (12-Monats-Prävalenz), bei einem weiteren Patienten wurden eine affektive und eine Angststörung festgestellt.

<sup>23</sup> Die standardisierte Diagnostik psychischer Störungen nach ICD-10 anhand des CIDI wurde zum Zeitpunkt T<sub>1</sub>, also nach einem Monat Behandlungsdauer vorgenommen.

Tabelle 5.2

12-Monats-Prävalenz von F3-, F4-, oder F5-Störungen am Beginn der Studienbehandlung (nach einem Monat zu T<sub>1</sub>) und psychische Symptome nach SCL-90-R (Mittelwerte über 3 Zeitpunkte) sowie ASI-CS-Werte bei den 2-Jahres-Heroinpatienten<sup>a)</sup>

| <b>SCL-90-R</b>           |     | <b>F3</b> | <b>F4</b> | <b>F5</b> | <b>keine</b> |
|---------------------------|-----|-----------|-----------|-----------|--------------|
| GSI                       | T-1 | 1,34      | 1,21      | 1,75      | 1,00         |
|                           | T12 | 0,74      | 0,72      | 1,55      | 0,53         |
|                           | T24 | 0,66      | 0,63      | 1,72      | 0,49         |
| Depressivität             | T-1 | 1,88      | 1,64      | 2,40      | 1,44         |
|                           | T12 | 1,04      | 0,93      | 1,77      | 0,75         |
|                           | T24 | 0,94      | 0,88      | 2,13      | 0,64         |
| Ängstlichkeit             | T-1 | 1,23      | 1,20      | 1,92      | 0,91         |
|                           | T12 | 0,63      | 0,71      | 1,52      | 0,40         |
|                           | T24 | 0,58      | 0,63      | 1,88      | 0,40         |
| ASI-Composite-Score (PSY) | T-1 | 0,31      | 0,28      | 0,51      | 0,19         |
|                           | T12 | 0,26      | 0,22      | 0,55      | 0,13         |
|                           | T24 | 0,23      | 0,20      | 0,59      | 0,11         |

<sup>a)</sup> Da bei nur einem Patienten eine F2-Störung auftrat, bleiben die Werte in dieser Tabelle unberücksichtigt.

## 5.2 Die Entwicklung der sozialen Situation und des Legalverhaltens

Die Mehrzahl der Schwerstabhängigen befindet sich in einer marginalisierten sozialen Lebenslage. Ihre Situation ist gekennzeichnet von Wohnungsnot, Arbeitslosigkeit, unregelmäßigem Einkommen, Schulden, eingeschränkten sozialen Kontakten, entsolidarisierten und kriminalisierten Lebensbedingungen sowie dem so genannten Beschaffungsstress und polizeilichem Verfolgungsdruck. Die Regelung der Grundbedürfnisse wie selbst bestimmtes Wohnen, Schlafen und regelmäßige Ernährung ist für viele Heroinabhängige kaum zu leisten bzw. mit großen Schwierigkeiten verbunden. Unterstützung erhalten sie in der Regel nur durch Szenebekanntschaften oder, sofern Kontakte bestehen, durch Mitarbeiter der niedrigschwelligen Drogenhilfe bzw. von Substitutionseinrichtungen.

Im Rahmen der 1. Studienphase konnte gezeigt werden, dass sich Fortschritte in der sozialen Situation der Studienpatienten nur zögerlich einstellen (Naber & Haasen 2006). Bei der Gruppe der Heroinpatienten, die in die 2. Studienphase eintraten, können im Langzeitverlauf allerdings 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<sub>1</sub>) noch 72,9% mit stabiler Wohnsituation,<sup>24</sup> so stieg der Anteil nach 12 Monaten auf 80,2% und nach einem weiteren Jahr (zu T<sub>24</sub>)

<sup>24</sup> Analog zum Ergebnisbericht der 1. Studienphase werden die Kategorien „eigene Wohnung“, „Wohnung des Partners“, „bei Eltern/Verwandten“ und „WG/Zimmer“ als „stabile“ Wohnsituation zusammengefasst (Naber & Haasen 2006). Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei Drogenabhängigen insbesondere die beiden letztgenannten Kategorien nicht grundsätzlich auf eine stabile und sichere Wohnsituation verweisen, es sich somit um eine Überschätzung des positiven Anteils handeln könnte.

auf 87,4%.<sup>25</sup> Im statistischen Vergleich sind sowohl die Veränderungen zwischen Behandlungsbeginn und T<sub>12</sub> sowie jene im 2. Behandlungsjahr signifikant (McNemar: T<sub>-1</sub> bis T<sub>12</sub>:  $\chi^2=9,8$ , N=342,  $p<0,01$ ; T<sub>12</sub> bis T<sub>24</sub>:  $\chi^2=8,6$ , N=308,  $p<0,01$ ). Damit lebt nach 24 Monaten nur noch eine Minderheit in einer prekären Wohnsituation (12,6%), wobei zu berücksichtigen ist, dass dies hauptsächlich auf jene Patienten zutrifft, die die 2. Studienphase *nicht* regulär durchlaufen haben (42,4%). Unter den Behandlungsbeendern leben nur noch 9,1% in instabiler Wohnsituation ( $\chi^2=29,8$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ). Dem entsprechend steigt auch die subjektive Zufriedenheit der Patienten. Zu Behandlungsbeginn sind nur 35,7% der Heroinpatienten mit ihrer Wohnsituation zufrieden, nach 12 Monaten erhöht sich dieser Anteil auf 51,5%, nach 2 Jahren liegt er auf ähnlichem Niveau bei 51,0%.

Viele Langzeitheroinabhängige haben nur noch 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. Zu Behandlungsbeginn (T<sub>-1</sub>) waren es insgesamt nur 36,9%, die einen festen Partner hatten. Dieser Anteil blieb innerhalb der zwei Behandlungsjahre stabil. Nach 12 Monaten waren es 34,7% und nach 24 Monaten 35,0%, die in fester Partnerschaft lebten (McNemar: T<sub>-1</sub> bis T<sub>12</sub>:  $\chi^2=0,7$ , N=343,  $p<0,396$ ; T<sub>12</sub> bis T<sub>24</sub>:  $\chi^2=0,0$ , N=308,  $p<0,885$ ). Verbessert hat sich allerdings die Zufriedenheit mit der Beziehungssituation. Waren zu Behandlungsbeginn noch 38,2% mit ihrer Beziehungssituation zufrieden, so stieg dieser Anteil auf 51,2% nach einem Jahr und stabilisierte sich auf diesem Niveau (51,5%) nach einem weiteren Jahr. Dabei handelt es sich in der Regel um jene Patienten, die in einer festen Partnerbeziehung leben.

40,2% der Heroinpatienten haben zu Behandlungsbeginn eigene Kinder. Dieser Anteil bleibt im Behandlungsverlauf konstant, zum 24-Monats-Zeitpunkt sind es 40,1%.<sup>26</sup> Dabei sind es über den gesamten Zeitraum prozentual gleich viele Männer und Frauen, die eigene Kinder haben.<sup>27</sup> Am Beginn der Heroinbehandlung lebten nur 11,5% der Mütter und 13,8% der Väter mit ihren Kindern zusammen (gesamt: 13,3%). Daran änderte sich im Verlauf der Heroinbehandlung kaum etwas. Nach 12 Monaten waren es nur 11,7% (Mütter: 15,5%, Väter: 10,8%) und nach 24 Monaten 14,8% der Eltern (Mütter: 12,5%, Väter: 15,3%), die mit ihren Kindern im gemeinsamen Haushalt lebten. Von der Mehrzahl der Patienten sind deren Kinder nach wie vor beim anderen Elternteil untergebracht (siehe Tabelle 5.3). Von einem Zehntel der Eltern leben ihre Kinder nach zwei Jahren bei Adoptiv- oder Pflegeeltern, von 8,2% bei Großeltern oder anderen Verwandten. Wenngleich sich der Anteil mit eigenen Kindern zwi-

---

<sup>25</sup> Es sind die Prozentanteile bezogen auf alle Patienten mit gültigen Daten wiedergegeben (T<sub>-1</sub>: N=343; T<sub>12</sub>: N=343; T<sub>24</sub>: N=309). Dies wird auch bei allen weiteren Ergebnissen so gehandhabt, wobei zu berücksichtigen ist, dass beim jeweiligen Test auf statistische Signifikanz fehlende Daten (paarweise) ausgeschlossen werden. Beim Beispiel Wohnsituation weichen die Werte unter den Patienten mit gültigen Werten zu allen Untersuchungszeitpunkten (N=309) nicht wesentlich von den oben dargestellten ab: stabile Wohnsituation zu T<sub>-1</sub>: 73,7%, zu T<sub>12</sub>: 80,8%, zu T<sub>24</sub>: 87,4%.

<sup>26</sup> Berechnet auf der Basis von N=309 gültigen Daten.

<sup>27</sup> Anteil mit Kindern zu T<sub>-1</sub>: Männer: 40,4%, Frauen: 39,4%; zu T<sub>12</sub>: Männer: 40,2%, Frauen: 40,9%; zu T<sub>24</sub>: Männer: 40,2%, Frauen: 40,0%. Die im Forschungsbericht der 1. Studienphase unter allen 1.015 Patienten bestehenden Unterschiede zwischen Männern und Frauen gelten somit nicht für die Gruppe der 2-Jahres-Heroinpatienten.

schen Frauen und Männern nicht unterscheidet, war bzw. ist die Frage der Unterbringung der Kinder vor allem ein Problem der Mütter. Leben die Kinder der Väter zum Großteil beim anderen Elternteil, ist der Aufenthaltsort von Kindern der mit Heroin behandelten Mütter unterschiedlich. Sowohl zu Behandlungsbeginn als auch nach 2-jähriger Heroinbehandlung leben deren Kinder überwiegend bei Adoptiv- oder Pflegeeltern, bei den Großeltern oder sogar im Heim (siehe Tabelle 5.3). 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 leiblichen Mutter verbleibt.

Insgesamt betrachtet verbessert sich die familiäre Beziehungssituation während der Heroinbehandlung deutlich. Der entsprechende ASI-Composite-Score verringert sich von durchschnittlich 0,26 zu Studienbeginn auf 0,08 nach einem Jahr. Zum Ende des 2. Behandlungsjahres sinkt er leicht auf 0,06 Punkte (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,469,  $df=2$ ,  $p<0,001$ ; Innersubjektkontraste:  $T_{-1}$  zu  $T_{12}$ :  $F=195,6$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ;  $T_{12}$  zu  $T_{24}$ :  $F=1,9$ ,  $df=1$ ,  $p=0,169$ ).

Tabelle 5.3

Aufenthaltsort der Kinder der Heroinpazienten zu Behandlungsbeginn ( $T_{-1}$ ), nach 12 ( $T_{12}$ ) und nach 24 Monaten ( $T_{24}$ )<sup>a)</sup>

| <b>Aufenthaltsort der Kinder</b> |     | <b>Väter</b> | <b>Mütter</b> | <b>Gesamt</b> |
|----------------------------------|-----|--------------|---------------|---------------|
| mit Patient                      | T-1 | 0,9%         | 3,8%          | 1,5%          |
|                                  | T12 | -            | 15,4%         | 2,9%          |
|                                  | T24 | 7,1%         | 8,3%          | 7,4%          |
| mit Patient und Partner          | T-1 | 12,8%        | 7,7%          | 11,9%         |
|                                  | T12 | 10,8%        | -             | 8,8%          |
|                                  | T24 | 8,2%         | 4,2%          | 7,4%          |
| beim anderen Elternteil          | T-1 | 63,3%        | 7,7%          | 52,6%         |
|                                  | T12 | 64,0%        | 3,8%          | 52,6%         |
|                                  | T24 | 62,2%        | 4,2%          | 50,8%         |
| bei Großeltern/Verwandten        | T-1 | 7,3%         | 23,1%         | 10,4%         |
|                                  | T12 | 7,2%         | 19,2%         | 9,5%          |
|                                  | T24 | 5,1%         | 20,8%         | 8,2%          |
| bei Adoptiv-/Pflegeeltern        | T-1 | 8,3%         | 30,8%         | 12,6%         |
|                                  | T12 | 6,3%         | 26,9%         | 10,2%         |
|                                  | T24 | 6,1%         | 29,2%         | 10,7%         |
| im Heim                          | T-1 | 1,8%         | 7,7%          | 3,0%          |
|                                  | T12 | 0,9%         | 11,5%         | 2,9%          |
|                                  | T24 | 1,0%         | 4,2%          | 1,6%          |
| woanders                         | T-1 | 5,5%         | 19,2%         | 8,1%          |
|                                  | T12 | 10,8%        | 23,1%         | 13,1%         |
|                                  | T24 | 10,2%        | 29,2%         | 13,9%         |

<sup>a)</sup>  $T_{-1}$ : N=135;  $T_{12}$ : N=137;  $T_{24}$ : N=122.

Nach wie vor schwierig ist die Situation für Heroinpatienten auf dem Arbeitsmarkt. Wenn- gleich es innerhalb der 2-jährigen Behandlungsphase einer Reihe von 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 mindestens der Hälfte der He- roinpatienten wären die Voraussetzungen, eine geregelte Beschäftigung aufzunehmen zumin- dest formal gegeben: 43,3% verfügen zu Behandlungsbeginn über einen Hauptschulabschluss, ein Viertel hat Mittlere Reife (25,9%) und weitere 15,1% haben Abitur (10,8%) oder erwar- ben die Fachhochschulreife (4,4%). 15,7% haben keinen Schulabschluss, womit diese Rate gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht ist.<sup>28</sup> Im Durchschnitt verbrachten die Heroinpatienten 9,9 Jahre in Allgemeinbildenden Schulen. Mit 47,5% verfügt knapp die Hälfte der Studienpatienten über eine abgeschlossene Berufsausbildung. Dabei handelt es sich zu drei Vierteln um eine betriebliche Lehre (75,3%, Gesamtanteil aller Patienten: 34,6%) und zu 18,4% um schulische Ausbildungen (Gesamtanteil: 8,4%). Einen universitären oder Fach- hochschulabschluss haben 3,2% der Patienten (Gesamtanteil: 1,5%).

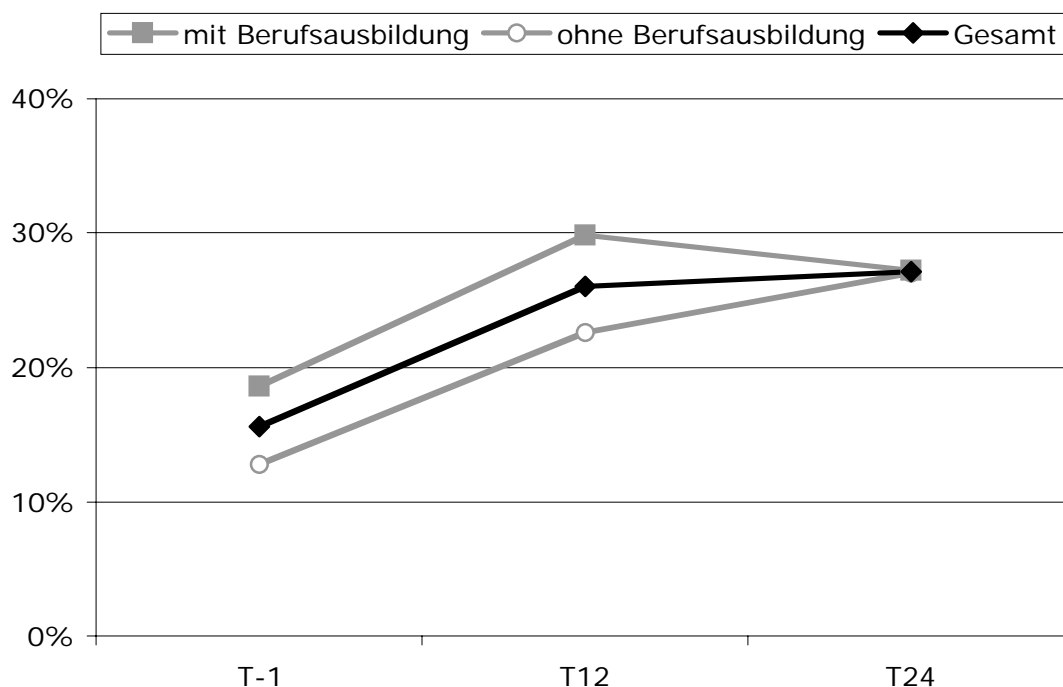
Zu Behandlungsbeginn (T<sub>1</sub>) gingen 15,5% aktuell, d. h. innerhalb der letzten 30 Tage, einer festen Arbeit nach. Dieser Anteil erhöhte sich im Behandlungsverlauf deutlich (T<sub>24</sub>: 26,9%, siehe Abbildung 5.4). Somit ist es gelungen, mehr als 10% der Studienpatienten innerhalb von zwei Jahren in eine Arbeitstätigkeit zu vermitteln (McNemar: T<sub>1</sub> bis T<sub>24</sub>:  $\chi^2=12,7$ , N=309,  $p<0,001$ ). Besteht zu Beginn noch ein Zusammenhang zum Ausbildungsabschluss, so spielt es im Behandlungsverlauf bei der Aufnahme einer Arbeit offensichtlich immer weniger eine Rolle, ob der Patient zuvor eine Ausbildung abgeschlossen hatte (siehe Abbildung 5.4). Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass es in den letzten Jahren eine Reihe von arbeits- marktpolitischen Änderungen gegeben hat, die v. a. den so genannten 2. Arbeitsmarkt betref- fen, der gerade bei den eingeschränkten beruflichen Möglichkeiten Drogenabhängiger eine größere Rolle spielt. Die Einführung von „1-Euro-Jobs“ oder die ausgeweiteten Möglichkei- ten „geringfügiger Beschäftigung“ dürften es Patienten ohne Ausbildungsabschluss zunächst erleichtert haben, eine regelmäßige Beschäftigung aufzunehmen.

---

<sup>28</sup> Bei einem Durchschnittsalter von knapp 37 Jahren zu Behandlungsbeginn müssen Vergleichszahlen zum Schulabschluss aus Mitte der 80er Jahre herangezogen werden. In diesem Zeitraum (1985) lag die Rate an Personen ohne Schulabschluss bei etwas über 8%. 37% machten einen Hauptschul- und 44% einen Real- schulabschluss. Die übrigen 29% erreichten die Hochschulreife (Statistisches Bundesamt: Grund- und Strukturdaten nach Ebner 2005). Damit liegt das Schulbildungsniveau der Heroinpatienten insgesamt unter dem Bevölkerungsdurchschnitt.

Abbildung 5.4

Aktuelle Arbeitstätigkeit der Heroinpatienten vor Behandlungsbeginn, nach 12 und nach 24 Monaten in Abhängigkeit vom Ausbildungsabschluss



Auffällig sind die Unterschiede in den beteiligten Städten. Gelingt es den großen und mittleren Studienzentren nur schwer, Patienten in den Arbeitsprozess zu integrieren, sind die kleineren Zentren Karlsruhe und München ausgesprochen erfolgreich. Ein genauere Blick auf die Ergebnisse zeigt allerdings in Karlsruhe bereits zu Behandlungsbeginn eine ausgesprochen hohe Rate an sich in Arbeit befindlichen Heroinpatienten. Tabelle 5.4 zeigt, dass es – mit Ausnahme von Hannover – auch in allen anderen Studienzentren gelungen ist, den Anteil an arbeitenden Studienpatienten deutlich zu erhöhen.

Tabelle 5.4

Aktuelle Arbeitstätigkeit der Heroinpatienten vor Behandlungsbeginn und nach 24 Monaten in den sieben Studienzentren

|     | <b>HH</b> | <b>Han</b> | <b>Fft</b> | <b>Köln</b> | <b>Bonn</b> | <b>Ka</b> | <b>Mü</b> | <b>Gesamt</b> |
|-----|-----------|------------|------------|-------------|-------------|-----------|-----------|---------------|
| T-1 | 13,8      | 15,0       | 17,1       | 8,3         | 16,7        | 43,8      | 8,7       | 15,5          |
| T24 | 22,9      | 16,2       | 27,3       | 23,5        | 20,0        | 73,3      | 47,6      | 26,9          |

Nicht nur die grundsätzlich 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 geregelten Beschäftigung nachzugehen. So „bescheinigen“ die behandelnden Ärzte zu Beginn der Heroinbehandlung nicht einmal einem Viertel der Patienten eine vollständige Arbeitsfähigkeit (23,6%). Die Mehrheit war nur eingeschränkt (46,1%), die übrigen 30,0%



nicht arbeitsfähig.<sup>29</sup> Dieser Zustand veränderte sich unter der Heroinbehandlung deutlich. Nach zwölf Monaten war zwar mit 48,1% nach wie vor der Großteil nur eingeschränkt arbeitsfähig, aber der Anteil an vollständig Arbeitsfähigen erhöhte sich auf 40,2%. Dieser Zustand stabilisierte sich nach 24 Monaten (arbeitsfähig: 40,4%, eingeschränkt arbeitsfähig: 44,6%, nicht arbeitsfähig: 13,7%).<sup>30</sup> Unter diesem Gesichtspunkt müssen die Arbeitsmöglichkeiten der Heroinpatienten differenziert bewertet werden. Betrachtet man die vollständig Arbeitsfähigen, so zeigt sich, dass unter diesen Patienten nach 12 Monaten 39,7% und nach 24 Monaten sogar 43,4% einer Beschäftigung nachgehen (siehe Tabelle 5.5). Auch unter den eingeschränkt arbeitsfähigen Patienten ist diesbezüglich ein leichter Anstieg festzustellen. Bei Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustands als nicht arbeitsfähig beurteilt werden, ändert sich deren Arbeitssituation nicht wesentlich.

Tabelle 5.5

Aktuelle Arbeitssituation in Abhängigkeit von der Arbeitsfähigkeit der Heroinpatienten zu Behandlungsbeginn (T<sub>1</sub>), nach 12 (T<sub>12</sub>) und nach 24 Monaten (T<sub>24</sub>)<sup>a)</sup>

|                       |     | nicht arbeitsfähig | eingeschränkt arbeitsfähig | arbeitsfähig | Gesamt <sup>b)</sup> |
|-----------------------|-----|--------------------|----------------------------|--------------|----------------------|
| Arbeit letzte 30 Tage | T-1 | 10,7%              | 13,9%                      | 25,0%        | 15,5% *              |
|                       | T12 | 5,6%               | 19,5%                      | 39,7%        | 26,2% ***            |
|                       | T24 | 9,8%               | 18,5%                      | 43,4%        | 27,5% ***            |

a) T<sub>1</sub>: N=341; T<sub>12</sub>: N=336; T<sub>24</sub>: N=298.

b) Chi<sup>2</sup>-Test: \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001.

Entsprechend der positiven Entwicklung der Arbeitssituation ändert sich auch die Einkommensstruktur bei den Heroinpatienten. Die Erwerbstätigkeit als Haupteinkommensquelle nimmt an Bedeutung zu, staatliche Transferleistungen stehen mit insgesamt 76% (zu T<sub>24</sub>) aber nach wie vor an erster Stelle (siehe Tabelle 5.6).<sup>31</sup> Zudem 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 24% auf 2% nach zwei Jahren. Insofern spiegelt sich auch in der Entwicklung der Einkommensstruktur die verbesserte Integration der Heroinpatienten während des 2-jährigen Behandlungsverlaufs wider. Auch der entsprechende ASI-Composite-Score zur ökonomischen Situation entwickelt sich signifikant positiv, wenngleich die Durchschnittswerte mit 0,90 zu T<sub>1</sub>, 0,84 zu T<sub>12</sub> und 0,82 zu T<sub>24</sub> eine nach wie vor hohe Problembelastung in diesem Bereich anzeigen (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,049, df=2, p<0,01; Innersubjektkontraste: T<sub>1</sub> zu T<sub>12</sub>: F=9,7, df=1, p<0,01; T<sub>12</sub> zu T<sub>24</sub>: F=0,9, df=1, p=0,342).

<sup>29</sup> Bei einem Patienten wurde explizit angegeben, dass die Arbeitsfähigkeit nicht erhoben bzw. beurteilt werden konnte.

<sup>30</sup> Siehe die vorherige Fußnote.

<sup>31</sup> Die Verschiebung von Sozialhilfeleistungen zur Arbeitslosenunterstützung zwischen T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub> dürfte in erster Linie auf die zwischenzeitliche Neuregelung der Sozialgesetze („Hartz IV“) zurückzuführen sein.

Tabelle 5.6

Haupteinkommensquelle der Heroinpatienten zu Behandlungsbeginn (T<sub>-1</sub>), nach 12 (T<sub>12</sub>) und nach 24 Monaten (T<sub>24</sub>)

| <b>Einkommensquelle</b>      | <b>T-1</b> | <b>T12</b> | <b>T24</b> |
|------------------------------|------------|------------|------------|
| Erwerbstätigkeit             | 5,2%       | 9,6%       | 12,4%      |
| Arbeitslosenunterstützung    | 20,3%      | 24,0%      | 44,8%      |
| Sozialhilfe                  | 31,1%      | 55,3%      | 31,4%      |
| Rente, Pension, Krankengeld  | 3,8%       | 5,0%       | 5,9%       |
| Partner, Angehörige, Freunde | 3,8%       | 1,8%       | 1,0%       |
| Dealen                       | 16,9%      | 1,5%       | 1,3%       |
| andere illegale Einkünfte    | 7,3%       | 0,3%       | 0,7%       |
| Prostitution, Zuhälterei     | 4,1%       | 0,6%       | 1,3%       |
| Kredit, Ersparnisse          | 1,2%       | -          | 0,7%       |
| Betteln                      | 3,8%       | 0,6%       | 0,7%       |
| Anderes                      | 2,6%       | 1,5%       | -          |
| <b>N</b>                     | <b>344</b> | <b>342</b> | <b>306</b> |

Am Beginn dieses Abschnitts wurde bereits darauf hingewiesen, dass auch nach zwei Jahren nur gut ein Drittel der Heroinpatienten einen festen Partner hat. Mit ihrem Partner zusammen leben (zu T<sub>24</sub>) nur 22,3%, die Mehrzahl der Studienteilnehmer lebt allein (55,5%). Dies hat sich während der 2-jährigen Behandlungsdauer kaum geändert. Mit der eingangs beschriebenen Stabilisierung der Wohnsituation geht somit nicht eine Zunahme der sozialen Kontakte einher. Immerhin sinkt der Anteil an Patienten, die mit Personen zusammen leben, die Alkohol- und/oder Drogenprobleme haben. Waren es vor Behandlungsbeginn noch 35,1%, fiel dieser Anteil nach 12 Monaten auf 29,8% und nach insgesamt 24 Monaten auf 20,9% (McNemar: T<sub>-1</sub> bis T<sub>24</sub>:  $\chi^2=14,3$ , N=284,  $p<0,001$ ). Bezogen auf die Heroinpatienten, die angaben, nicht alleine (oder in Institutionen) zu leben, lebten damit zu Beginn mehr als die Hälfte mit Drogen- oder Alkoholkonsumenten zusammen (54,7%). Dieser Anteil veränderte sich nach 12 Monaten nicht (54,4%), erst nach 2 Jahren Behandlungsdauer gab es hier einen Rückgang auf 45,5%. Somit zeigt sich, dass ein Großteil der alltäglichen sozialen Kontakte der Heroinpatienten nach wie vor zu Personen mit Drogen- oder Alkoholproblemen besteht.<sup>32</sup> Da sich diese aus der Beziehungs- sowie der gemeinsamen Wohnsituation ergeben, dürfte eine Veränderung dieses Zustands den Heroinpatienten ohne intensive Unterstützung allerdings nicht leicht fallen.

Die überwiegende Mehrheit gibt an, gute Freunde bzw. Personen zu haben, auf die man sich „im Ernstfall“ verlassen kann. Dieser Anteil steigt von 82,1% zu Studienbeginn auf 87,4% bzw. 88,3% nach 12 bzw. 24 Monaten leicht an. Bei jeweils zwei Dritteln der Patienten handelt es sich jedoch um höchstens 1 bis 3 Personen. Erfreulich ist allerdings, dass es sich dabei überwiegend ausschließlich um Personen außerhalb des Drogenkontextes handelt (T<sub>-1</sub>: 60,3%, T<sub>12</sub>: 62,2%, T<sub>24</sub>: 66,7%). Für die Studienteilnehmer ohne verlässliche Freunde (11,7% zu T<sub>24</sub>)

<sup>32</sup> Der zuvor beschriebene Rückgang des Patientenanteils, der mit Personen mit Alkohol- oder Drogenproblemen zusammen lebt, betrifft somit auch Patienten, die in Institutionen leben oder keine feste Unterkunft haben.

dürfte ihre soziale Situation von starker Einsamkeit und Isolation geprägt sein. Immerhin geben 41,9% der Heroinpatienten an, innerhalb des zurückliegenden 2-Jahres-Zeitraums neue Freunde oder gute Bekannte kennen gelernt zu haben.<sup>33</sup> Der Freundeskreis der Heroinpatienten erweiterte sich, die Anzahl „guter Freunde“ erhöhte sich von durchschnittlich 1,8 zu Behandlungsbeginn auf 2,0 nach 12 sowie 2,1 nach 24 Monaten.

Der ASI-Composite-Score der auf die Problembelastung im Bereich sozialer Beziehungen (außerhalb der Familie) verweist, verbessert sich deutlich. Zu Studienbeginn lag der Wert bei durchschnittlich 0,26 Punkten, nach 12 Monaten bei 0,09 und nach 24 Monaten bei 0,06 Punkten. In der Messwiederholungsanalyse zeigt sich ein signifikant positiver Zeiteffekt über den 2-jährigen Behandlungszeitraum (Pillai-Spur=0,443,  $df=2$ ,  $p<0,001$ ; Innersubjektkontraste:  $T_{-1}$  zu  $T_{12}$ :  $F=138,0$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ;  $T_{12}$  zu  $T_{24}$ :  $F=4,6$ ,  $df=1$ ,  $p<0,05$ ).

Es stieg auch die Anzahl an Patienten, die ihre Freizeit größtenteils mit Familienangehörigen oder Freunden/Bekanntem *ohne* Alkohol- oder Drogenprobleme verbringen. Zu Studienbeginn waren es nur 15,3%, im Verlauf der Behandlung erhöhte sich der Anteil auf 22,2% nach einem Jahr und 31,5% nach zwei Jahren (McNemar:  $T_{-1}$  bis  $T_{24}$ :  $\chi^2=24,7$ ,  $N=298$ ,  $p<0,001$ ). Dennoch bleibt auch zum Ende der 2-jährigen Behandlungsphase ein Großteil, der seine Freizeit überwiegend allein verbringt (43,7%). Insgesamt hat sich das Freizeitverhalten im Behandlungsverlauf positiv entwickelt. Zu Behandlungsbeginn geben 61,6% der Heroinpatienten Freizeitbeschäftigungen an, nach 12 Monaten sind es 69,6% und zum Ende der 2. Studienphase 72,7% (McNemar:  $T_{-1}$  bis  $T_{24}$ :  $\chi^2=13,4$ ,  $N=305$ ,  $p<0,001$ ). Die durchschnittliche Anzahl an Hobbys und Freizeitaktivitäten hat sich von 1,4 zu  $T_{-1}$  auf 1,6 zu  $T_{12}$  und schließlich auf 1,7 zu  $T_{24}$  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 54,2% zu Studienbeginn über 41,1% nach einem auf 34,3% nach 2 Jahren (McNemar:  $T_{-1}$  bis  $T_{24}$ :  $\chi^2=37,1$ ,  $N=308$ ,  $p<0,001$ ). Fragt man die Studienteilnehmer danach, ob sie damit zufrieden seien, wie sie ihre Freizeit verbringen, ergibt sich ein ähnlich positiver Trend. Danach äußern sich zu  $T_{-1}$  15,7% und zu  $T_{12}$  35,7% zufrieden über ihr Freizeitverhalten. Zum 24-Monats-Zeitpunkt steigt der Wert nur noch leicht auf 37,5% an.

Es kann insgesamt von einer positiven Entwicklung bei der Ausbildung (drogenfreier) sozialer Kontakte sowie der Freizeitgestaltung unter der 2-jährigen Heroinbehandlung gesprochen werden. Nicht zu übersehen ist, dass die vollständige Lösung vom Drogenkontext Zeit braucht und bei vielen Patienten mit Problemen vermehrter Einsamkeit einhergeht.

Die Entwicklung des Delinquenzverhaltens der Heroinpatienten ist Gegenstand zweier Spezialstudien zum Bundesmodellprojekt, die im Herbst bzw. zum Ende des Jahres 2006 abgeschlossen werden. An dieser Stelle erfolgt ein kurzer Überblick über die rechtlichen Konflikte und von den Patienten angegebenen illegalen Aktivitäten im Verlauf der 2-jährigen Behandlungsphase. Die justitielle Vorbelastung der Heroinpatienten ist im Abschnitt 3.4 bereits kurz beschrieben worden. Fast alle wurden vor Studienbeginn gerichtlich verurteilt, drei Viertel

<sup>33</sup> Aufgrund der relativ großen Anzahl fehlender Werte (missing data = 112) bezieht sich diese Angabe auf alle 344 Patienten. Bezogen auf die gültigen Daten ergäbe sich ein Anteil von 62,1%.

waren bisher in U- oder Strafhaft. Bezogen auf die letzten 12 Monate vor Beginn wurden Verurteilungen nicht explizit erfasst,<sup>34</sup> in U- oder Strafhaft befanden sich in diesem einjährigen Zeitraum 22,2% der Heroinpatienten. Dieser Anteil sank während der Studienbehandlung auf 6,0% im ersten und 4,2% im zweiten Behandlungsjahr.

Verurteilungen und Haftaufenthalten gehen in der Regel Straftaten voraus, die zeitlich länger zurückliegen. Deshalb eignen sich diese administrativen Ereignisse kaum, um die Kriminalitätsentwicklung der Patienten angemessen abbilden zu können.<sup>35</sup> Darüber hinaus wurde mit der Formulierung der Einschlusskriterien von vornherein versucht, Patienten mit voraussehbaren Gefängnisaufenthalten von der Studie auszuschließen (vgl. Naber und Haasen 2006). Als globales Veränderungsmaß kann wieder der ASI-Composite-Score herangezogen werden. Dieser Wert verringert sich im Durchschnitt von 0,41 zu Studienbeginn auf 0,16 zum Ende der 1. sowie 0,14 zum Ende der 2. Studienphase. Dies ist ein statistisch signifikanter Rückgang über den gesamten 2-Jahres-Zeitraum, wobei dieser Effekt in erster Linie auf die deutliche Verbesserung während des 1. Behandlungsjahres zurückzuführen ist (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,480, df=2, p<0,001; Innersubjektkontraste: T<sub>1</sub> zu T<sub>12</sub>: F=214,8, df=1, p<0,001; T<sub>12</sub> zu T<sub>24</sub>: F=1,2, df=1, p=0,280). Aufschluss über kriminelles Verhalten gibt ferner die in dem EuropASI standardmäßig enthaltene Frage nach der Verwicklung in illegale Geschäfte innerhalb der letzten 30 Tage. Diese wurde von 71,7% in der Baselineuntersuchung bejaht. Nach 12 Monaten gaben noch 24,5% an, in illegale Geschäfte involviert zu sein, mit 24,4% zum 24-Monatszeitpunkt verringerte sich dieser Anteil nicht weiter. Bezogen auf die durchschnittliche Anzahl an Tagen mit illegalen Aktivitäten wird wiederum der drastische Rückgang innerhalb der 1. Studienphase deutlich (siehe Abbildung 5.5). Während der 2. Studienphase stabilisierte der Wert mit 2,6 Tagen auf einem niedrigen Niveau (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,488, df=2, p<0,001; Innersubjektkontraste: T<sub>1</sub> zu T<sub>12</sub>: F=244,8, df=1, p<0,001; T<sub>12</sub> zu T<sub>24</sub>: F=0,1, df=1, p=0,813).

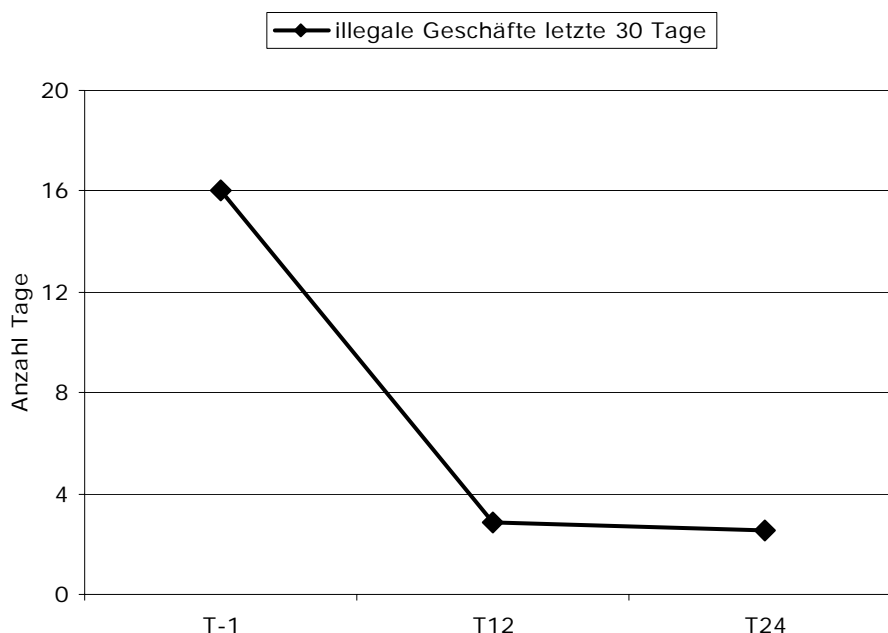
---

<sup>34</sup> Der Anteil an Patienten, die im 1. Studienjahr verurteilt wurden, beträgt 38,7%; im 2. Studienjahr waren es 31,4%.

<sup>35</sup> Mehr Aufschluss über die den Verurteilungen und Haftstrafen zugrunde liegenden Delikte erbringt die Helffeldanalyse im Rahmen der kriminologischen Spezialstudie.

Abbildung 5.5

Verwicklung in illegale Geschäfte der Heroinpatienten (innerhalb der letzten 30 Tage) vor Behandlungsbeginn, nach 12 und nach 24 Monaten



In den letzten Jahren halten zunehmend Konzepte der Lebensqualität Einzug in Evaluationsstudien zur Suchtbehandlung, sei es als formales Zielkriterium, um den Effekt einer Intervention daran zu messen, oder als deskriptives Merkmal zur Verlaufsbeschreibung paralleler Entwicklungen bei Symptomveränderungen (Perneger et al. 1998; Deering et al. 2004; Giacomuzzi et al. 2003). In der Heroinstudie wurde die allgemeine Lebensqualität mit dem multidimensionalen Messinstrument MSLQ (Pukrop et al. 1999) erhoben (vgl. Naber & Haasen 2006). Das Kernmodul dieses Lebensqualitätsinventars besteht aus den sechs Dimensionen „Körperliche Gesundheit“, „Vitalität“, „Psychosoziale LQ“, „Materielle Versorgung“, „Freizeit-LQ“ und „Affektive/Emotionale LQ“. Neben einem LQ-Summscore, der die Werte der im Kernmodul aufgeführten Dimensionen zusammenfasst, wird zusätzlich die allgemeine, auf das Leben insgesamt bezogene Einschätzung der Lebensqualität erhoben. Darüber hinaus gibt es spezifische Module zur Lebensqualität in den Bereichen Familie, Partnerschaft, Kinder und Beruf, die an dieser Stelle für die Auswertung unberücksichtigt bleiben.

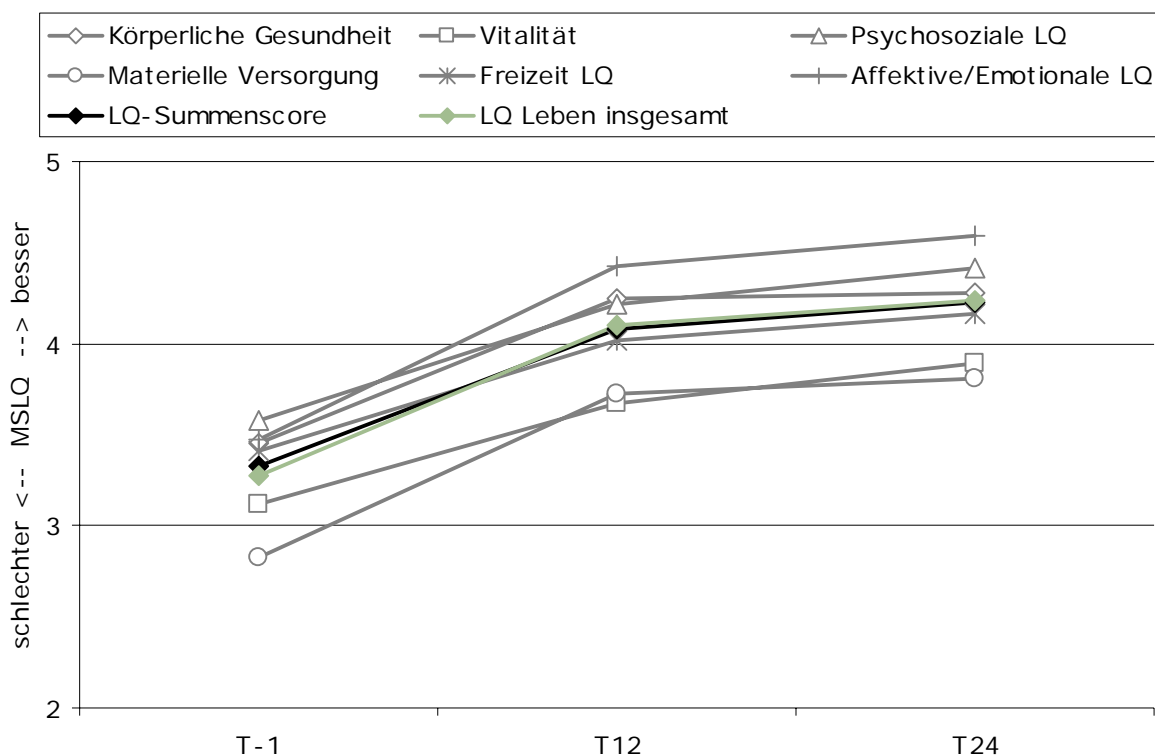
Wie aus Abbildung 5.6 hervorgeht, hat sich über den 2-jährigen Behandlungszeitraum die Lebensqualität in allen dokumentierten Bereichen verbessert. Der LQ-Summscore verhält sich exakt parallel zur Einschätzung der Lebensqualität insgesamt. In der Messwiederholungsanalyse ergibt sich für beide Bereiche ein signifikanter Zeiteffekt (LQ-Summscore: Pillai-Spur=0,452,  $df=2$ ,  $p<0,001$ ; Lebensqualität insgesamt: Pillai-Spur=0,347,  $df=2$ ,  $p<0,001$ ).<sup>36</sup> Neben der deutlichen Verbesserung während des ersten Behandlungsjahres ist in einigen Bereichen (Vitalität, Affektive LQ, Psychosoziale LQ) auch eine weitere positive

<sup>36</sup> Innersubjekttraste: LQ-Summscore: T<sub>-1</sub> zu T<sub>12</sub>:  $F=217,3$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ; T<sub>12</sub> zu T<sub>24</sub>:  $F=7,0$ ,  $df=1$ ,  $p<0,01$ ; LQ-Summscore: T<sub>-1</sub> zu T<sub>12</sub>:  $F=122,1$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ; T<sub>12</sub> zu T<sub>24</sub>:  $F=2,0$ ,  $df=1$ ,  $p=0,156$ .

Entwicklung im zweiten Behandlungsjahr zu erkennen. In der affektiven bzw. emotionalen Lebensqualität sind augenscheinlich die größten Fortschritte erzielt worden. Auch die Lebensqualität im Bereich der materiellen Versorgung hat sich bei den Heroinpatienten besonders deutlich verbessert, bleibt aber insgesamt am problematischsten.

Abbildung 5.6

Entwicklung der Lebensqualität der Heroinpatienten (nach MSLQ)<sup>a)</sup> vor Behandlungsbeginn, nach 12 und nach 24 Monaten



<sup>a)</sup> Die Lebensqualität wird auf folgender Skala abgebildet: „sehr schlecht“ (1), „schlecht“ (2), „eher schlecht“ (3), „weder noch“ (4), „eher gut“ (5), „gut“ (6), „sehr gut“ (7).

### 5.3 Konsum von Alkohol und Drogen

Im Zentrum jeder Suchtbehandlung steht die Reduktion bzw. Abstinenz des Konsums von Drogen und ggf. Alkohol. Auch in der Heroinbehandlung, bei der die illegale Substanz durch pharmakologisch reines Heroin – und damit die illegale Straßendroge durch ein gleich wirksames Medikament – 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, dies jedoch vorwiegend in Abhängigkeit der verfügbaren „Stoffqualität“.

Im Rahmen der Auswertung der 1. Studienphase konnte bereits über einen Rückgang des Beikonsums berichtet werden. In beiden Untersuchungsgruppen kam es zu einer Reduktion des Gebrauchs von Straßenheroin, Kokain, Benzodiazepinen und Cannabis. Der Konsum von Straßenheroin und Kokain (Anzahl Konsumtage) ging in der Heroingruppe signifikant stärker zurück. Auch der Alkoholkonsum verringerte sich unter den Heroinpatienten insgesamt deutlicher als unter den Methadonpatienten (Naber & Haasen 2006).

Über beide Studienphasen hinweg lässt sich für die 2-Jahres-Heroingruppe eine Abnahme des Konsums zu Beginn der Behandlung erkennen, wobei sich der erreichte Zustand im weiteren Verlauf auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau stabilisiert. Zieht man als globale Kriterien die ASI-Composite-Scores zum Alkohol- und Drogenkonsum heran, zeigt sich genau dieses Verlaufsmuster, wobei sich im Zeitverlauf ein statistisch signifikanter Rückgang ergibt (Messwiederholungsanalyse: Alkohol: Pillai-Spur=0,098,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ; Drogen: Pillai-Spur=0,844,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ).<sup>37</sup> Beim Alkohol deutet sich sogar eine leichte Zunahme im 2. Behandlungsjahr an, die jedoch aufgrund des insgesamt niedrigen Konsumniveaus nicht als besorgniserregend zu bewerten ist (siehe Abbildung 5.7). Allerdings deutet dieses Ergebnis auf eine kleinere Gruppe von Patienten mit möglicherweise problematischem Alkoholkonsum. Waren es zu Behandlungsbeginn 16,6% mit Alkoholgebrauch über der Gefährdungsgrenze innerhalb der letzten 30 Tage (nach Definition des EuropASI), so reduziert sich dieser Anteil nur gering auf 10,3% nach einem und 12,5% nach zwei Jahren Heroinbehandlung. Diese Gruppe trinkt an durchschnittlich 23 Tagen Alkohol, davon an 18 Tagen in einem (zumindest langfristig) gefährdenden Ausmaß. Dies lässt sich auch an den Konsummengen ablesen. Die betroffenen Patienten nehmen im Durchschnitt täglich 12,3 Konsumeinheiten Alkohol zu sich, was etwa 2,5 Liter Bier entspricht.<sup>38</sup> Im Vergleich dazu kommen die übrigen Patienten (ohne Alkoholgebrauch über der Gefährdungsgrenze) nur auf täglich 2,3 Konsumeinheiten Alkohol (entsprechend etwa 0,5 Liter Bier).

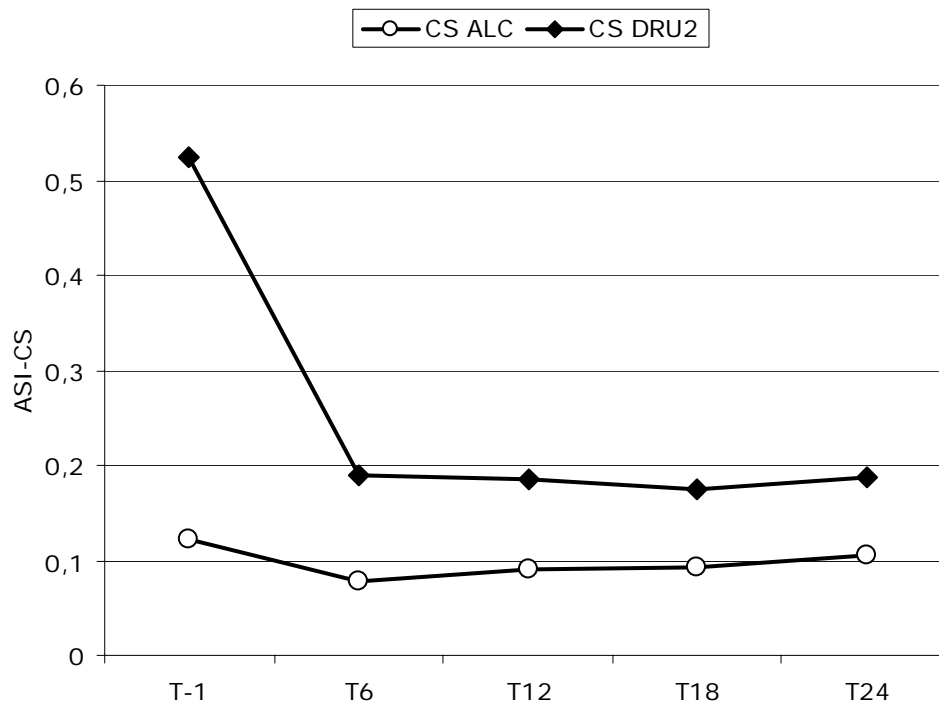
---

<sup>37</sup> Innersubjekttraste: Alkohol:  $T_1$  zu  $T_6$ :  $F=23,0$ ,  $p<0,001$ ;  $T_6$  zu  $T_{12}$ :  $F=2,3$ ,  $p=0,133$ ;  $T_{12}$  zu  $T_{18}$ :  $F=0,0$ ,  $p=0,987$ ;  $T_{18}$  zu  $T_{24}$ :  $F=2,9$ ,  $p=0,089$ ; Drogen:  $T_1$  zu  $T_6$ :  $F=881,4$ ,  $p<0,001$ ;  $T_6$  zu  $T_{12}$ :  $F=0,6$ ,  $p=0,446$ ;  $T_{12}$  zu  $T_{18}$ :  $F=1,1$ ,  $p=0,289$ ;  $T_{18}$  zu  $T_{24}$ :  $F=2,0$ ,  $p=0,155$ .

<sup>38</sup> 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 auszuschließen 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 5.7

Entwicklung des Konsums von Alkohol („ALC“) und Drogen („DRU2“) der Heroinpatienten anhand der ASI-Composite-Scores (CS) während der 1. und 2. Studienphase



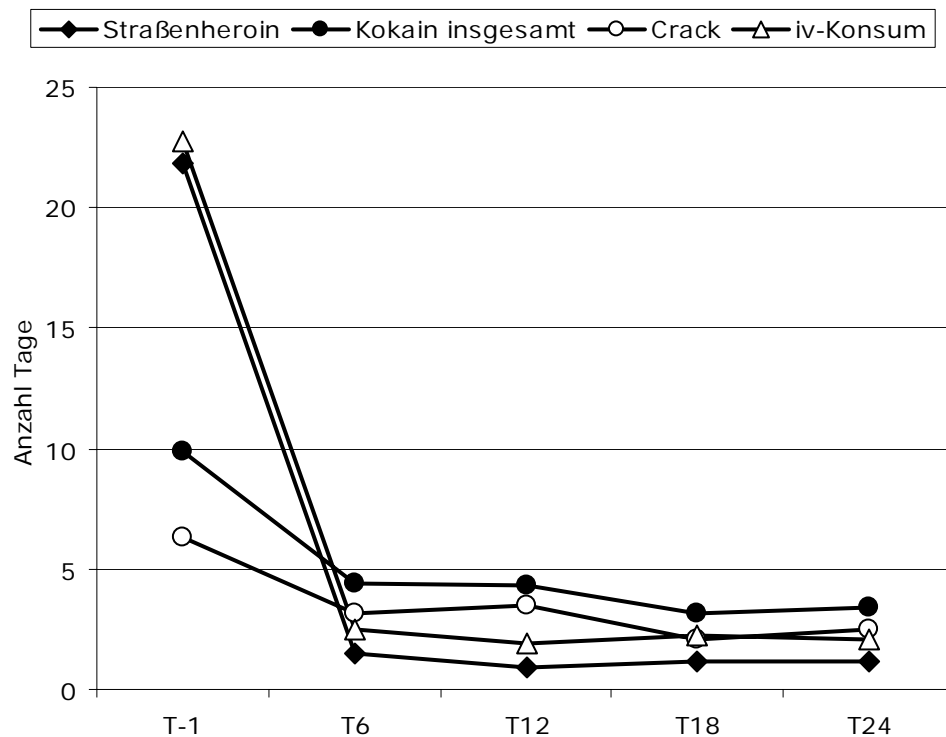
Das in den Composite-Scores präsentierte Verlaufsmuster erkennt man auch bei der Entwicklung des Konsums von Straßenheroin, Kokain und Crack sowie dem intravenösen Konsum. In Abbildung 5.8 ist dargestellt, dass sich der Rückgang beim Konsum „harter“ Drogen wiederum am stärksten in der Anfangsphase vollzieht und im weiteren 2-Jahres-Verlauf eine Stabilisierung eintritt (Messwiederholungsanalyse: Straßenheroin: Pillai-Spur=0,790,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ; Kokain: Pillai-Spur=0,283,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ; Crack: Pillai-Spur=0,157,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ; iv-Konsum: Pillai-Spur=0,800,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ).<sup>39</sup> Kokain und Crack werden auch im 2. Behandlungsjahr weiter reduziert, so dass im 24. Monat im Durchschnitt an 3,4 Tagen Kokain und an 2,5 Tagen Crack genommen wird.

<sup>39</sup> Innersubjektkontraste: Straßenheroin: T<sub>-1</sub> zu T<sub>6</sub>:  $F=982,9$ ,  $p<0,001$ ; T<sub>6</sub> zu T<sub>12</sub>:  $F=4,3$ ,  $p<0,05$ ; T<sub>12</sub> zu T<sub>18</sub>:  $F=0,4$ ,  $p=0,542$ ; T<sub>18</sub> zu T<sub>24</sub>:  $F=0,2$ ,  $p=0,649$ ; Kokain: T<sub>-1</sub> zu T<sub>6</sub>:  $F=75,7$ ,  $p<0,001$ ; T<sub>6</sub> zu T<sub>12</sub>:  $F=0,5$ ,  $p=0,492$ ; T<sub>12</sub> zu T<sub>18</sub>:  $F=5,6$ ,  $p<0,05$ ; T<sub>18</sub> zu T<sub>24</sub>:  $F=0,2$ ,  $p=0,693$ ; Crack: T<sub>-1</sub> zu T<sub>6</sub>:  $F=30,0$ ,  $p<0,001$ ; T<sub>6</sub> zu T<sub>12</sub>:  $F=0,1$ ,  $p=0,799$ ; T<sub>12</sub> zu T<sub>18</sub>:  $F=7,5$ ,  $p<0,01$ ; T<sub>18</sub> zu T<sub>24</sub>:  $F=0,6$ ,  $p=0,452$ ; iv-Konsum: T<sub>-1</sub> zu T<sub>6</sub>:  $F=885,5$ ,  $p<0,001$ ; T<sub>6</sub> zu T<sub>12</sub>:  $F=0,8$ ,  $p=0,372$ ; T<sub>12</sub> zu T<sub>18</sub>:  $F=0,4$ ,  $p=0,554$ ; T<sub>18</sub> zu T<sub>24</sub>:  $F=0,3$ ,  $p=0,605$ .



Abbildung 5.8

Entwicklung des Beikonsums harter Drogen (Konsumtage innerhalb des letzten Monats) nach den Patientenangaben im externen Interview während der 1. und 2. Studienphase



Gibt 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 der gleiche deutliche Rückgang ab. Es ist allerdings zu erkennen, dass sich dieser im gesamten Behandlungsverlauf kontinuierlich vollzieht, also auch während des 2. Behandlungsjahres (siehe Tabelle 5.7). Dies gilt insbesondere für den Kokain- und Crackkonsum, bei dem der Anteil konsumierender Patienten im 2. Jahr noch einmal um 14,5% bzw. 8,0% zurückgeht. In diesem Zusammenhang verringert sich auch der intravenöse Drogengebrauch zwischen Monat 12 und Monat 24. Der Anteil, der überhaupt noch Straßenheroin oder Kokain (mindestens einmal innerhalb der letzten 30 Tage) konsumiert, liegt nach 24 Monaten bei 45,2%. Im Durchschnitt konsumieren diese Patienten Straßenheroin an 2,6 Tagen innerhalb des letzten Monats. Kokain (oder Crack) wird noch an durchschnittlich 7,5 Tagen genommen.

Tabelle 5.7

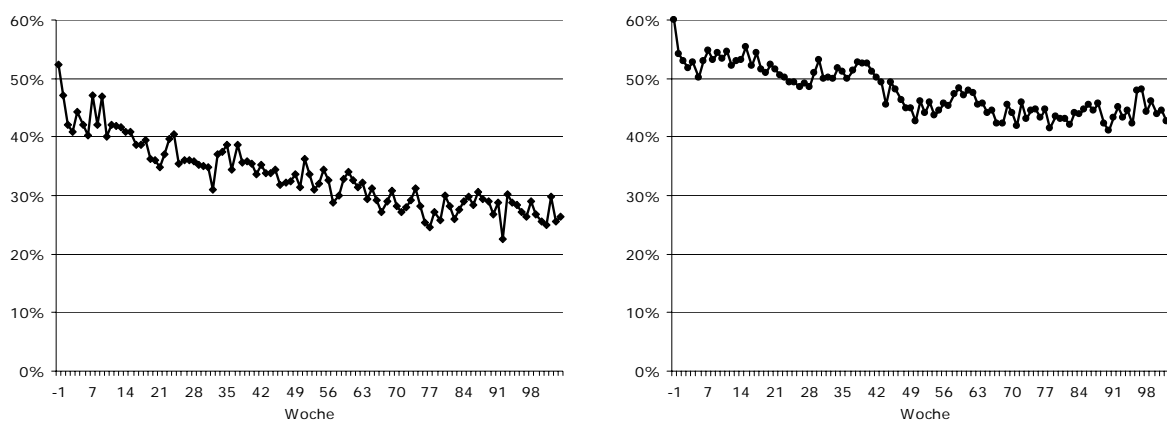
Beikonsum von Straßenheroin, Kokain, Crack und intravenöser Konsum nach den Patientenangaben im externen Interview während der 1. und 2. Studienphase. 30-Tages-Prävalenz pro Untersuchungszeitpunkt

|                  | T-1   | T6    | T12   | T18   | T24   | Signifikanz<br>Cochran-Test |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------|
| Straßenheroin    | 96,2% | 29,5% | 20,8% | 19,1% | 18,4% | Q=577,0 ***                 |
| Kokain insgesamt | 72,4% | 56,7% | 51,9% | 43,2% | 37,4% | Q=120,9 ***                 |
| Crack            | 37,8% | 32,2% | 33,2% | 24,8% | 25,2% | Q=28,6 ***                  |
| iv-Konsum        | 97,1% | 45,5% | 34,7% | 33,3% | 28,9% | Q=344,1 ***                 |

Auch im 2. Behandlungsjahr sind wöchentlich Urinkontrollen vorgenommen worden.<sup>40</sup> Bei den Substanzen Kokain, Benzodiazepine und Cannabis ergibt sich über den gesamten 2-jährigen Behandlungsverlauf ein kontinuierlicher Rückgang an positiven Urinproben (siehe Abbildungen 5.9 und 5.10). Der Anteil an Patienten mit positiven Kokainbefunden reduziert sich von über 50% auf 25% bis 30% im letzten Halbjahr. Benzodiazepine werden vergleichsweise häufig im Urin nachgewiesen, aber auch hier zeigt sich eine Abnahme von 60% zu Behandlungsbeginn auf Werte zwischen 50% und 55% im ersten sowie 40% bis 45% im zweiten Jahr. Wie schon im Verlauf der 1. Studienphase muss wiederum berücksichtigt werden, dass in den Urinkontrollen zwischen verschriebenen und selbständig erworbenen Benzodiazepinen nicht unterschieden werden kann. Nicht ganz so deutlich verändert sich der Gebrauch von Cannabis, wenngleich er insbesondere im 2. Behandlungsjahr beständig abnimmt. Liegt der Anteil an Patienten mit positiven Befunden im 1. Jahr noch um 45%, so reduziert sich dieser Anteil auf ca. 35% in den letzten Wochen des 2. Behandlungsjahres. Amphetamine spielen praktisch keine Rolle, der Anteil an Patienten mit positiven Urintests liegt zwischen 0% und 2%.

Abbildung 5.9

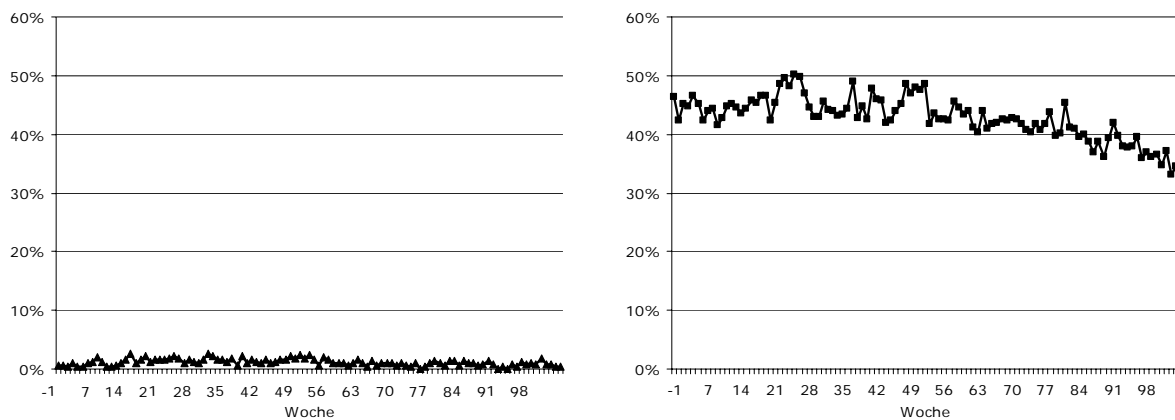
Konsum von Kokain (links) und Benzodiazepinen (rechts) während der 1. und 2. Studienphase anhand der Ergebnisse der Urinkontrollen pro Woche



<sup>40</sup> Der Labornachweis von Straßenheroin wurde in der 2. Studienphase nicht mehr durchgeführt.

Abbildung 5.10

Konsum von Amphetaminen (links) und Cannabis (rechts) während der 1. und 2. Studienphase anhand der Ergebnisse der Urinkontrollen pro Woche



Verbunden mit dem Rückgang des intravenösen Drogengebrauchs ist die Reduktion riskanten Konsumverhaltens, d. h. der gemeinsame (unhygienische) Gebrauch von Spritzen oder Spritzenutensilien wie Dosen, Löffel oder Filter. In Kapitel 4 ist die positive Veränderung im Risikoverhalten (für beide Untersuchungsgruppen der 2. Studienphase) bereits dargestellt. Unter den 2-Jahres-Heroinpatienten kommt es zu einer drastischen Abnahme des gemeinsamen Gebrauchs von Spritzen, Nadeln oder Spritzbestecks, der im 2. Behandlungsjahr praktisch vollständig aufgegeben wird. Waren es zum Baseline-Untersuchungszeitpunkt noch 9,3% die hin und wieder „Nadeln tauschten“ und 17,4%, die Spritzenutensilien gemeinsam benutzt haben, so reduzierte sich dieser Anteil auf jeweils 0,3% nach 24 Monaten.<sup>41</sup> Dieser signifikante, gesundheitspräventive Effekt der Heroinbehandlung verdient insbesondere im Zusammenhang mit der ggf. notwendigen medikamentösen Behandlung von HIV- oder Hepatitisinfektionen besondere Beachtung, da zukünftige Reinfektionsrisiken minimiert und die Erfolge antiretroviraler Therapien besser abgesichert werden.

Im Einklang mit der Reduktion des (illegalen) Drogenkonsums verringern sich die Kontakte der Heroinpatienten zur Drogenszene. 89,2% hielten sich in den letzten 30 Tagen vor Behandlungsbeginn mehr oder weniger regelmäßig auf der Drogenszene auf. Im Durchschnitt begaben sich die Patienten an 18,5 Tagen auf die Szene. Nach 12 Monaten sank dieser Anteil deutlich auf 46,8% und verringerte sich nach 24 Monaten weiter auf 41,4% (Cochrane-Test:  $Q=238,9$ ,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ). Die Anzahl an Aufenthaltstagen verringerte sich signifikant auf durchschnittlich 5,3 Tage zu  $T_{12}$  und 5,2 Tage zu  $T_{24}$  (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,551,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ).

Es wurde schon erwähnt, dass 45,2% der Heroinpatienten auch nach 2 Jahren noch (mindestens einmal innerhalb des letzten Monats) Straßenheroin und/oder Kokain konsumieren. 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 20,7%

<sup>41</sup> Cochrane-Test über alle Untersuchungszeitpunkte: Spritzen teilen:  $Q=57,2$ ,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ; Spritzenutensilien teilen:  $Q=107,5$ ,  $df=4$ ,  $p<0,001$ .

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 Heroinbehandlung stärker einschränken konnten, unterscheiden. Zunächst fällt auf, dass diese Patienten nicht zu denen gehören, die übermäßig Alkohol trinken (gefährlicher Gebrauch an durchschnittlich 0,8 Tagen vs. 2,6 Tagen), auch ihr Cannabiskonsum ist etwas geringer als der der anderen Patienten (6,4 vs. 7,4 Tage). Erhöht ist allerdings der Gebrauch von Benzodiazepinen (10,4 vs. 7,6 Tage), wobei vermutet werden kann, dass es sich nicht nur um „illegalen“ Beikonsum handelt, sondern auch verordnete Benzodiazepine zur therapeutischen Steuerung der Suchtprobleme und psychischen Beeinträchtigungen vermehrt eingesetzt werden dürften. Dies zeigt sich auch in der psychischen Belastung der Patienten mit Konsum harter Drogen: mit durchschnittlich 0,75 Punkten im Global Severity Index der SCL-90-R und 63,2 Punkten auf der GAF-Skala haben sie schlechtere Werte (übrige Patienten: GSI: 0,52, GAFS: 67,4). Auch der körperliche Gesundheitszustand ist schlechter: Der OTI-Wert liegt mit durchschnittlich 8,4 Symptomen über dem der Patienten ohne regelmäßigen Drogenkonsum (6,4 Punkte). Bei dieser etwa einem Fünftel aller Heroinpatienten entsprechenden Gruppe geht somit ein schlechter gesundheitlicher Zustand mit einem höheren Beikonsum einher. Ferner ist darauf zu verweisen, dass der Anteil dieser Patientengruppe unter den Abbrechern mit 37,5% signifikant erhöht ist. Unter den regulären Beendern befinden sich nur 18,7% mit regelmäßigem Beikonsum harter Drogen. Hier ist ein noch nach zwei Jahren heroingestützter Behandlung besonderer Behandlungsbedarf erkennbar, der weitere therapeutische Bemühungen nach sich ziehen sollte.

#### **5.4 Dosis, Wirkungen und Nebenwirkungen**

Die Heroindosis konnte nach den Vorgaben des Studienprotokolls individuell eingestellt werden. So ergab sich für alle Heroinpatienten der 1. Studienphase eine durchschnittliche Tagesdosis von 442 mg. Wenn zusätzlich Methadon zur Nacht abgegeben wurde, handelte es sich – bezogen auf alle Heroindosistage – um knapp 8 mg d,l-Methadon Tagesdosis (vgl. Naber & Haasen 2006). Damit lag die mittlere Herointagesdosis inklusive der Methadonzusatzdosis unter der im niederländischen Heroinprojekt (van den Brink et al. 2003). Ferner konnte in der 1. Studienphase beobachtet werden, dass sich die mittlere Heroindosis im Behandlungsverlauf verringert, und sich somit entgegen ursprünglicher Annahmen kein (unerwünschter) Effekt dahingehend einstellt, dass die Patienten nach immer höheren Dosen verlangen. Zudem haben sich Zentrumsunterschiede gezeigt: In Karlsruhe wurde am niedrigsten dosiert (344 mg), in Köln am höchsten (528 mg).

Im Folgenden wird der Dosisverlauf des abgegebenen Diacetylmorphins (sowie des zusätzlich verordneten Methadons) über zwei Behandlungsjahre beschrieben. Die durchschnittliche Tagesdosis aller Heroinpatienten über 24 Monate beträgt 452 mg. Lag der Wert in der 1. Studienphase noch bei 470 mg, wurde im 2. Behandlungsjahr mit 425 mg Diacetylmorphin pro Tag insgesamt niedriger dosiert.<sup>42</sup> Dies ist auch im Verlauf zu erkennen. Nachdem im ersten

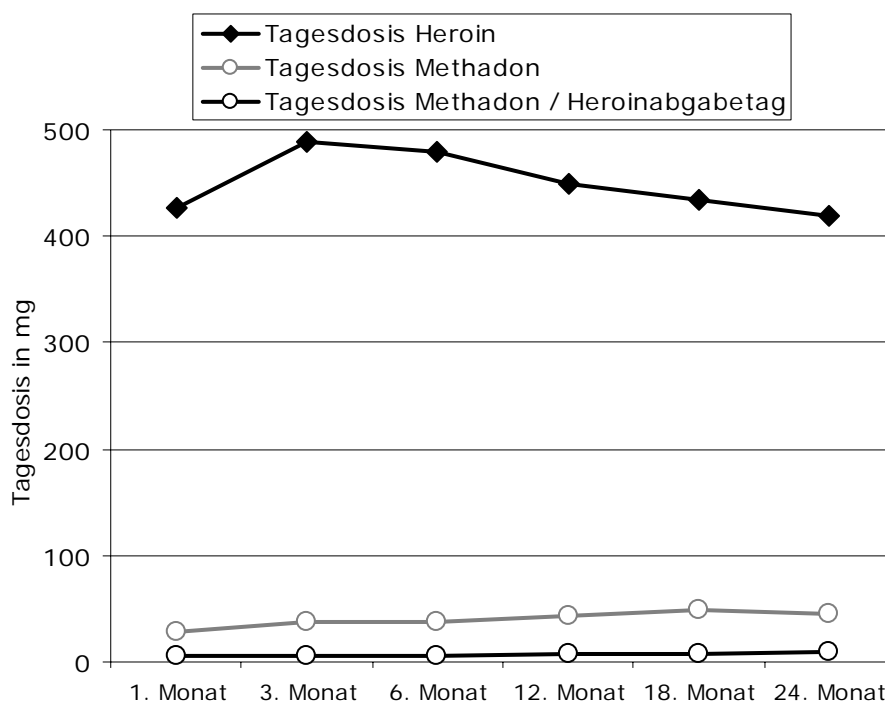
---

<sup>42</sup> In diesem Kapitel stehen ausschließlich die Wirkungen bei den 2-Jahres-Heroinpatienten im Mittelpunkt. Es soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass die Durchschnittsdosis der Methadon-Heroin-Wechsler mit 505 mg Diacetylmorphin (in der 2. Studienphase) über der der schon länger mit Heroin Behandelten liegt.

Behandlungsmonat die mittlere Tagesdosis bei 427 mg lag, erreichte sie ihr Maximum mit durchschnittlich 489 mg im 3. Monat (siehe Abbildung 5.11). Von diesem Zeitpunkt an ist eine kontinuierliche Abnahme der Dosis zu erkennen, so dass sich im 24. Monat der Studienbehandlung die Tagesdosis auf durchschnittlich 420 mg Diacetylmorphin einstellte. Damit können die im Vorfeld des Modellprojekts geäußerten Befürchtungen, dass die Patienten nach stetig höheren Heroin Dosen verlangen würden, auch langfristig als widerlegt betrachtet werden. Dem gegenüber stieg die Dosis zusätzlich verordneten Methadons leicht an: von 28 mg im ersten Monat auf 46 mg nach zwei Jahren. Der 2-Jahres-Durchschnitt liegt hier bei 40 mg Methadon (1. Studienjahr: 38 mg, 2. Studienjahr: 47 mg). Bezieht man die Methadondosis auf alle Heroinabgabeta-ge, errechnet sich eine Tagesdurchschnittsdosis „real“ zusätzlich ausgegebenen Methadons von 7,0 mg über 24 Monate. Auch hier lässt sich ein leichter Anstieg von 6,4 mg zu Behandlungsbeginn auf 9,3 mg zum Ende der 2. Studienphase feststellen (1. Studienjahr: 6,2 mg, 2. Studienjahr: 7,8 mg).

Abbildung 5.11

Durchschnittliche Tagesdosis der Studienmedikation (in mg) im 1., 3., 6., 12., 18. und 24. Behandlungsmonat bei den 2-Jahres-Heroinpatienten

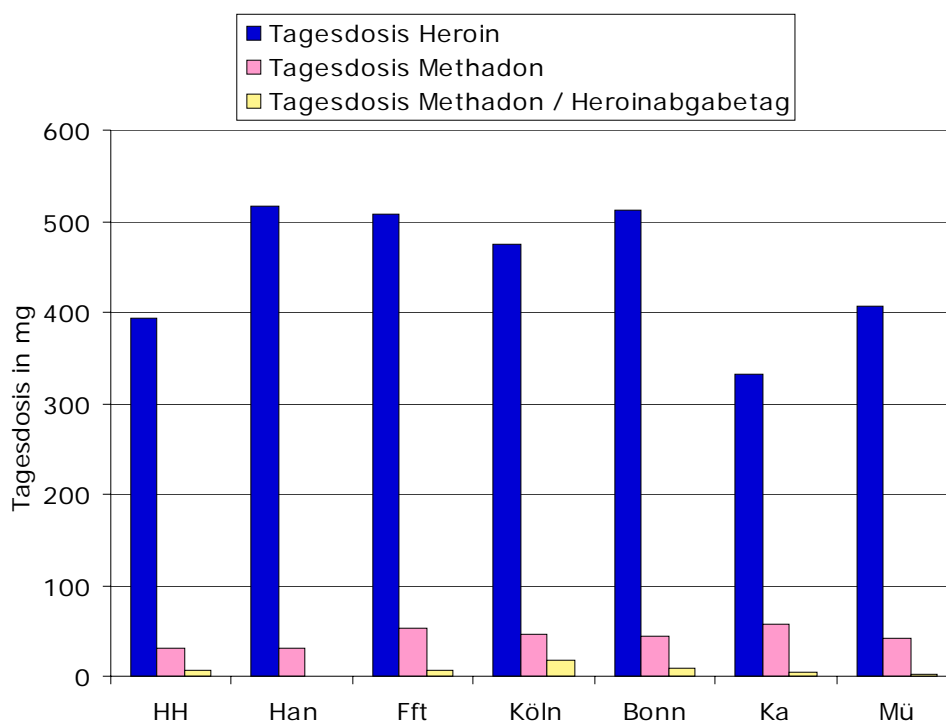


Ähnlich wie in der 1. Studienphase bestehen Unterschiede in den Dosierungsgewohnheiten zwischen den Studienzentren. Zieht man wiederum den Gesamtmittelwert aller Tagesdosen über 24 Monate heran, wird in Karlsruhe mit 331 mg Heroin nach wie vor am niedrigsten dosiert, am höchsten ist die Herointagesdosis mit 517 mg in Hannover (siehe Abbildung 5.12). Im Gegensatz dazu wird in Hannover eine nur geringe Menge Methadon zusätzlich abgegeben, im Durchschnitt 31 mg, bezogen auf alle Heroinabgabeta-ge sogar nur knapp 1 mg. Aber auch in Hamburg wird mit einer mittleren Tagesdosis von 30 mg wenig orales

Methadon zusätzlich verordnet (6 mg bezogen auf alle Heroinabgabetaße). In Karlsruhe hingegen scheint die niedrige Heroindosis mit Abgabemengen von durchschnittlich 56 mg Methadon (bezogen auf Heroinabgabetaße: 4 mg) „ausgeglichen“ zu werden.

Abbildung 5.12

Durchschnittliche Tagesdosis der Studienmedikation (in mg) über den gesamten Zeitraum der 2-jährigen Studienbehandlung nach Studienzentrum



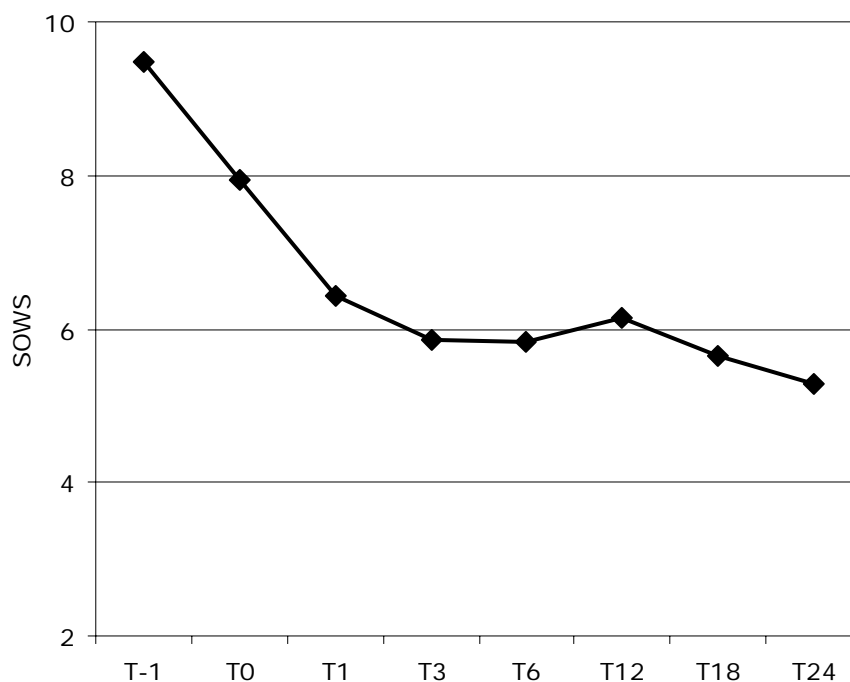
Die individuelle Dosishöhe wurde im Rahmen der Höchstgrenzen – 1.000 mg pro Tag, 400 mg pro Einzeldosis – je nach Zustand und Befinden des Patienten festgelegt, wobei es aufgrund subjektiver Wirkungen auch zu Schwankungen im Behandlungsverlauf kam. Die Vermutung, dass solche Schwankungen im Zusammenhang mit Entzugssymptomen stünden, kann nicht bestätigt werden. Zu keinem Untersuchungszeitpunkt gibt es eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß von Entzugssymptomen und der Dosishöhe, was darauf hindeutet, dass die Patienten zumindest in Bezug auf die Unterdrückung der Entzugssymptome individuell richtig dosiert sind. Dies trifft sowohl auf die Heroindosis wie auf die zusätzliche Methadonmenge zu. Der Verlauf der Entzugssymptomatik, die mit der Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS) erhoben wurde (Gossop 1990), ist in Abbildung 5.13 dargestellt. Es ist ein deutlicher, statistisch signifikanter Rückgang in den ersten Monaten zu erkennen,<sup>43</sup>

<sup>43</sup> Auch bei der Entzugssymptomatik ist – wie beim Verlauf des körperlichen Gesundheitszustands nach OTI-HSS – das Phänomen zu erkennen, dass bereits vor Beginn der Studienbehandlung ( $T_0$ ) eine deutliche Reduktion eingetreten ist (vgl. Naber & Haasen 2006). Da sich in der SOWS auch die körperliche Gesamtbeurteilung widerspiegelt, sind solche Verbesserungen mit den bereits vor der Heroinbehandlung durchgeführten gesundheitlichen Untersuchungen und Behandlungsmaßnahmen während der Baselineuntersuchung ( $T_{-1}$ ) sowie der intensiven Betreuung im Rekrutierungsprozess zu erklären.

wobei sich die Entzugssymptomatik ab dem 3. Monat auf einem niedrigen Niveau (entsprechend 6 von maximal 30 Punkten) stabilisiert (Messwiederholungsanalyse: Pillai-Spur=0,305,  $df=7$ ,  $p<0,001$ ). Während der 2. Studienphase ist noch einmal ein leichter Rückgang auf durchschnittlich 5,3 Punkte zu verzeichnen.<sup>44</sup>

Abbildung 5.13

Verlauf der Entzugssymptomatik (SOWS) bei den Heroinpatienten während der 1. und 2. Studienphase



Auch der Beikonsum von Straßenheroin, Kokain und anderen Substanzen nimmt im Behandlungsverlauf ab (siehe Abschnitt 5.3); insofern lässt sich hier ein Zusammenhang zum Ausmaß der Entzugssymptomatik vermuten. Denkbar wäre eine Reaktion der Patienten, auf Entzugssymptome mit vermehrtem Drogenkonsum (v. a. von Straßenheroin und/oder Benzodiazepinen) zu reagieren. Zieht man in dieser Analyse den ASI-Composite-Score zum Drogenkonsum heran, lassen sich zu fast allen Untersuchungszeitpunkten signifikante, niedrige bis mittlere Korrelationen feststellen.<sup>45</sup> Eine einzelne Substanz lässt sich hier allerdings nicht ausmachen. Am ehesten sind es die Benzodiazepine, die bei stärkerer Entzugssymptomatik häufiger eingenommen werden,<sup>46</sup> beim Straßenheroin, Kokain und Cannabis sind zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Korrelationen vorhanden. Insofern könnte sich hier der

<sup>44</sup> Innersubjektkontraste: T<sub>1</sub> zu T<sub>0</sub>:  $F=1229$ ,  $p<0,01$ ; T<sub>0</sub> zu T<sub>1</sub>:  $F=15,3$ ,  $p<0,001$ ; T<sub>1</sub> zu T<sub>3</sub>:  $F=4,9$ ,  $p<0,05$ ; T<sub>3</sub> zu T<sub>6</sub>:  $F=0,0$ ,  $p=0,990$ ; T<sub>6</sub> zu T<sub>12</sub>:  $F=0,7$ ,  $p=0,408$ ; T<sub>12</sub> zu T<sub>18</sub>:  $F=2,7$ ,  $p=0,100$ ; T<sub>18</sub> zu T<sub>24</sub>:  $F=1,3$ ,  $p=0,253$ .

<sup>45</sup> Pearson-Korrelationen: SOWS mit Composite-Score DRU2:  $r_{12}=.10$ ,  $p=0,058$ ;  $r_6=.20$ ,  $p<0,001$ ;  $r_{12}=.23$ ,  $p<0,001$ ;  $r_{18}=.28$ ,  $p<0,001$ ;  $r_{18}=.18$ ,  $p<0,05$ .

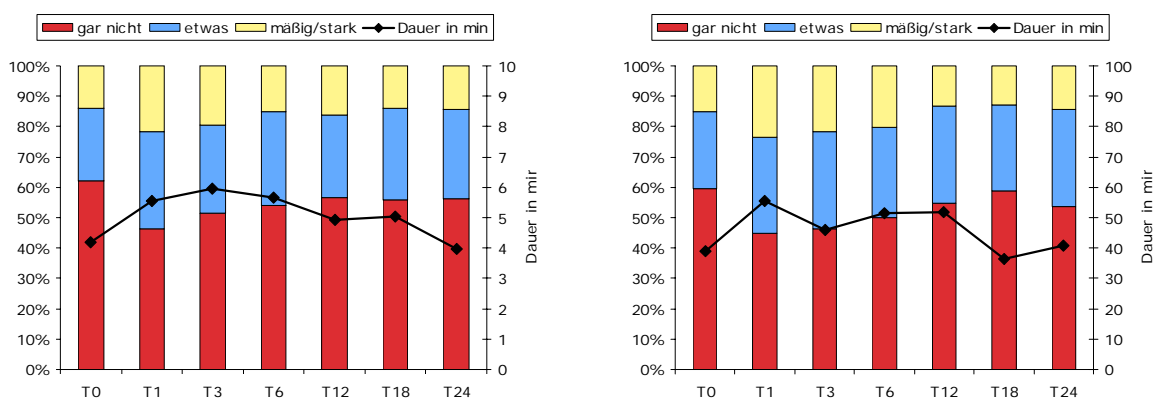
<sup>46</sup> Pearson-Korrelationen: SOWS mit Benzodiazepinkonsum letzte 30 Tage:  $r_{12}=.07$ ,  $p=0,226$ ;  $r_6=.04$ ,  $p=0,444$ ;  $r_{12}=.09$ ,  $p=0,114$ ;  $r_{18}=.13$ ,  $p<0,05$ ;  $r_{18}=.16$ ,  $p<0,01$ .

Benzodiazepingebrauch als Reaktion auf körperliche (Entzugs-)Symptome erweisen, der wiederum überwiegend unter ärztlicher Kontrolle stattfinden dürfte.

Betrachtet man die unmittelbaren, rauschbedingten (erwünschten) Wirkungen der Heroinapplikation, zeigt sich im Verlauf insgesamt ein Rückgang in der Intensität und Dauer des so genannten Kicks sowie des Euphoriegefühls (siehe Abbildung 5.14). Der Anteil an Patienten, die ein mäßiges bis starkes „Kickempfinden“ spüren, steigt nach einem Monat zunächst von 14,0% auf 21,6% an, was sich mit einem allmählich nachlassenden Misstrauen gegenüber der Wirkung der Studienmedikation erklären lässt. Danach verringert sich dieser Anteil auf 16,0% nach 12 Monaten, um sich auf etwa 14% im 2. Behandlungsjahr zu stabilisieren. Im Mittel dauert das Gefühl des „Kicks“ 4-6 Minuten, wobei auch hier ein Rückgang ab dem 3. Behandlungsmonat zu erkennen ist. Praktisch vergleichbar verhält es sich mit dem Euphoriegefühl: Hier schwankt die Dauer zwischen 36 und 56 Minuten, wobei ebenfalls ein abnehmender Trend erkennbar ist. D. h., in der unmittelbaren Heroinwirkung nach Applikation tritt im Behandlungsverlauf eine Gewöhnung ein. Dies unterstreicht den Status des Heroins als ärztlich verordnetes Medikament. Bemerkenswert dabei ist, dass etwa die Hälfte der Heroinpatienten keinerlei „Kick-“ oder Euphoriegefühl nach Applikation der Studienmedikation empfindet.

Abbildung 5.14

Rauschbedingte Wirkungen: „Kick/Flash“ (links) und Euphorie-Gefühl (rechts) unmittelbar nach Einnahme der Studienmedikation im Verlauf der 2-jährigen Heroinbehandlung



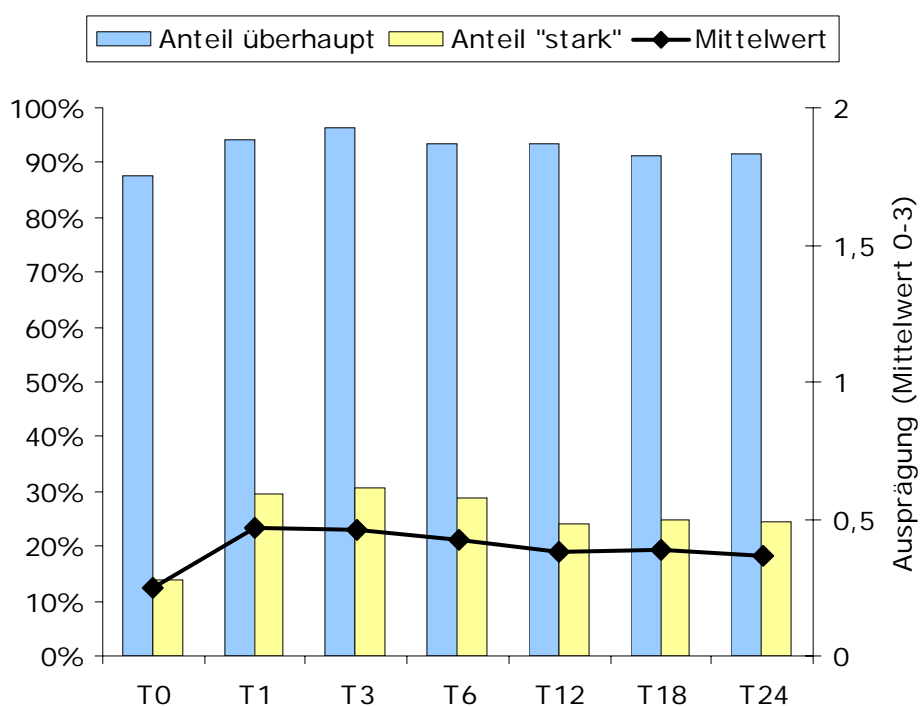
Über die anlassbezogene Dokumentation unerwünschter Ereignisse hinaus (vgl. Kapitel 7) wurde im Rahmen der Heroinstudie auch direkt nach unerwünschten Wirkungen der Prüfsubstanz gefragt. Es sollten pro Untersuchungszeitpunkt opioidbedingte Symptome bzw. Nebenwirkungen hinsichtlich der Stärke des Auftretens 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, Krampfanfall, bei denen das Auftreten innerhalb des zurückliegenden Zeitraums seit der letzten Untersuchung dokumentiert werden konnte. Da sich diese Symptome auf die Studienmedikation beziehen, kann der Wert zu Behandlungsbeginn (T<sub>0</sub>) als Baseline herangezogen werden, wobei zu berücksichtigen ist, dass diese Angaben nur auf den Wirkungen der allerersten (wenigen) Heroinapplika-



tionen beruhen. Aus Abbildung 5.15 ist ersichtlich, dass bei durchgängig fast 90% der Heroinpatienten, solche Nebenwirkungen im gesamten Behandlungsverlauf auftreten. Dabei ist die subjektiv empfundene Stärke der Symptome eher 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 (bei T<sub>1</sub> bis T<sub>6</sub>) höchstens bei 30% liegt. Darüber hinaus ergibt sich im 2-jährigen Behandlungsverlauf insgesamt eine leichte Abnahme, die auf einen zunehmenden Gewöhnungseffekt der Heroinwirkung (sowie der gesamten Behandlungsmaßnahmen) schließen lässt.

Abbildung 5.15

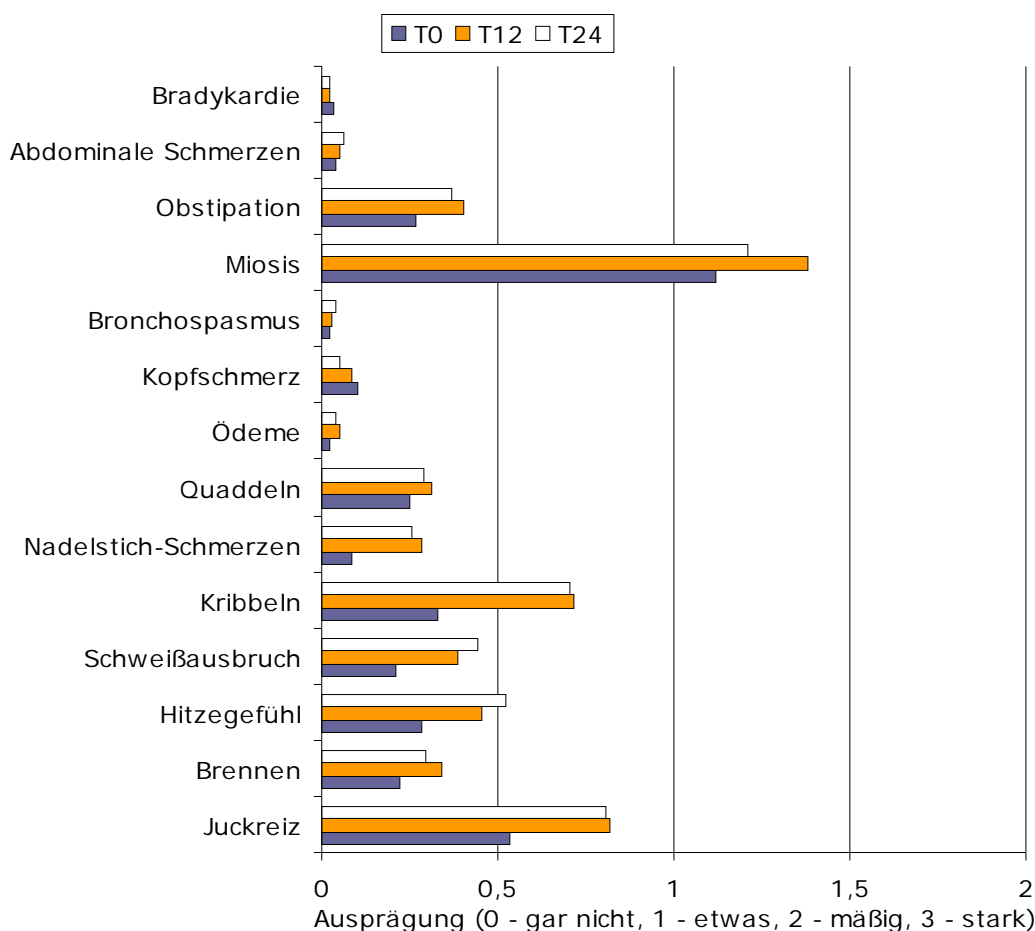
Anteil der betroffenen Patienten und durchschnittliche Ausprägung unerwünschter Wirkungen von Heroin während der 1. und 2. Studienphase. Gesamtbetrachtung aus 14 möglichen Einzelsymptomen



Werden die einzelnen Nebenwirkungen genauer betrachtet, fällt insbesondere die Miosis auf, die als einziges Symptom eine im Durchschnitt nennenswerte Ausprägung aufweist (siehe Abbildung 5.16). In der Gesamtheit heben sich auch die durch vermehrte Histaminfreisetzung hervorgerufenen Hautsymptome wie Juckreiz, Kribbeln o. ä. 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 auch im Verlauf der 2. Studienphase kaum verändert.

Abbildung 5.16

Durchschnittliche Ausprägung unerwünschter Begleitsymptome von Heroin zu T<sub>0</sub>, T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub>.



Bei Auftreten solcher Nebenwirkungen wird in erster Linie nach Zusammenhängen mit der Dosis des Substitutionsmittels gesucht. Zu allen Untersuchungszeitpunkten lässt sich allerdings kein linearer Zusammenhang zur Heroindosis nachweisen. Stellt man die Patientengruppe mit „stark“ ausgeprägten Begleitsymptomen in den Mittelpunkt (vgl. Abbildung 5.15), lässt sich bei ihnen zwar im späteren Verlauf der Behandlung (ab T<sub>6</sub>) eine etwas niedrigere Heroindosis ausmachen. Die Unterschiede in der durchschnittlichen Dosishöhe sind allerdings zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant, so dass sich keine weiteren Schlussfolgerungen im Sinne einer etwaigen Unterdosierung ableiten lassen. Auch beim zweiten nahe liegenden Einflussfaktor, dem Beikonsum von Straßenheroin, ist zu keinem Untersuchungszeitpunkt 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 überhaupt auf. Hervorzuheben sind Krampfanfälle, zu denen es bei einzelnen Patienten hin und wieder kommen kann. Um solche ggf. auftretenden schwerwiegen-

den Symptome adäquat behandeln zu können, ist es vorgesehen, dass sich die Patienten nach der Heroinapplikation für 30 Minuten in der Ambulanz aufhalten müssen. Auf diese Weise konnte vermieden werden, dass diese Komplikationen weitere Folgeschäden nach sich zogen (vgl. auch Kapitel 7 zu den unerwünschten Ereignissen).

Tabelle 5.8

Schwerwiegende unerwünschte Begleitsymptome bei den Heroinpacienten während der 1. und 2. Studienphase<sup>a)</sup>

| <b>Symptom</b>      | <b>T6</b> | <b>T12</b> | <b>T18</b> | <b>T24</b> |
|---------------------|-----------|------------|------------|------------|
| Bradypnoe           | 0,3%      | 1,5%       | 0,7%       | 0,7%       |
| Apnoe               | 0,3%      | 1,2%       | 0,7%       | 0,4%       |
| Zyanose             | 0,6%      | 1,2%       | 1,0%       | -          |
| Muskelspasmen       | 0,9%      | 0,3%       | -          | -          |
| Krampfanfall        | 1,5%      | 2,4%       | 2,3%       | 2,1%       |
| Lungenödem          | -         | 0,3%       | 0,3%       | 0,4%       |
| Bewusstseinsverlust | 1,2%      | 1,2%       | 1,0%       | 0,4%       |
| Hypotonie           | -         | -          | 0,3%       | 0,7%       |

<sup>a)</sup> Zu T<sub>0</sub> sind keine dieser Symptome aufgetreten.

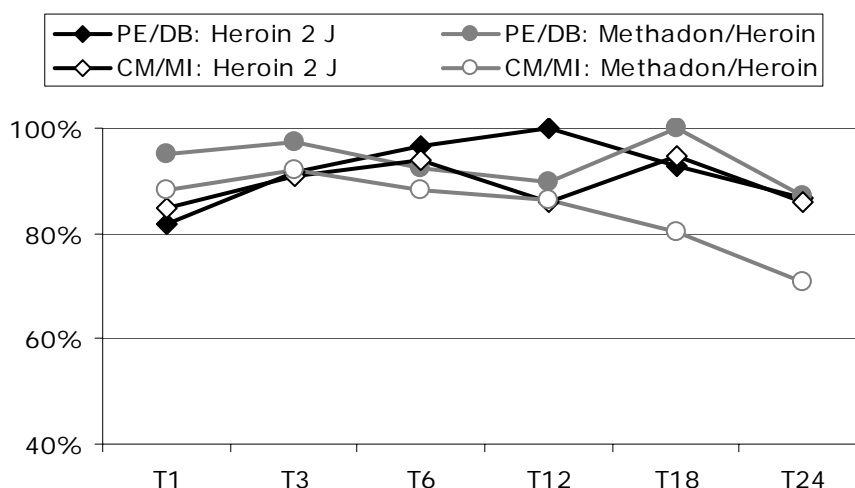
## 6. Inanspruchnahme und Akzeptanz der psychosozialen Betreuung

Auch während der 2. Studienphase wurde die begleitende psychosoziale Betreuung entweder in Form von psychoedukativen Gruppen ergänzt durch Drogenberatung (PE/DB) oder als Case Management mit Motivierender Gesprächsführung (CM/MI) fortgesetzt. Die differenziellen Wirkungen der beiden Formen psychosozialer Betreuung sowie deren Inanspruchnahme und Akzeptanz sind im Rahmen der Spezialstudie zur Binnenevaluation für das erste Studienjahr ausführlich untersucht worden (vgl. Kuhn et al. 2006). In der vorliegenden Analyse geht es um den Verlauf der psychosozialen Betreuung über zwei Behandlungsjahre. Da eine Auswertung der internen Dokumentation von Leistungen und Tätigkeiten während der 2. Studienphase nicht mehr vorgenommen wurde, beruhen die hier präsentierten Ergebnisse auf den Angaben im CRF (prüfärztlich und extern) sowie der gesonderten Erhebung zur PSB, den so genannten Booklets, die alle sechs Monate von den Betreuern ausgefüllt wurden (vgl. Krausz et al. 2001).

Zunächst ist festzustellen, dass die Teilnahme an der PSB unter den 2-Jahres-Patienten außerordentlich hoch ist. Während der 1. Studienphase liegen die Teilnahmequoten zwischen 80% und 100% (siehe Abbildung 6.1). Im Verlauf des 2. Behandlungsjahres geht in der 2-Jahres-Heroingruppe mit PE/DB die Inanspruchnahme etwas zurück, bleibt aber auf insgesamt hohem Niveau. In der Gruppe der Methadon-Heroin-Wechsler, die mit Case Management betreut wird, nimmt die Teilnahme an der PSB ab dem 3. Monat kontinuierlich ab, liegt aber im 24. Monat noch bei 71%.

Abbildung 6.1

Inanspruchnahme der psychosozialen Betreuung bei den 2-Jahres-Heroinpatienten und den Wechslern nach PSB-Art über beide Studienphasen, prüfärztliche Angaben (N=434)



Bei Betrachtung der Betreuungsintensität, d. h. der Anzahl an Einzel- bzw. Gruppengesprächen während der beiden Behandlungsjahre, lässt sich in der 2. Studienphase ein Rückgang unter den 2-Jahres-Heroinpatienten feststellen. Bei den Methadon-Heroin-Wechslern nimmt

im PE/DB-Arm die Betreuungsfrequenz nur leicht ab, unter den mit Case Management Betreuten ist sogar ein leichter Anstieg im 2. Behandlungsjahr zu erkennen, nachdem allerdings im 1. Jahr die Frequenz vergleichsweise niedrig war (siehe Tabelle 6.1). Damit ergibt sich über den gesamten Studienzeitraum betrachtet ein uneinheitliches Bild. Fast man Einzel- und Gruppengespräche zusammen, wird im *Psychoedukationsarm* die Gruppe der Wechsler mit durchschnittlich 63 Gesprächsterminen am intensivsten betreut, bei den 2-Jahres-Heroinpatienten sind es 50 Termine. Insofern gehen die im Kapitel 4 geschilderten Erfolge der Wechsler, nachdem sie in die Heroinbehandlung kamen, mit einer vergleichsweise intensiven (wenngleich gegenüber der 1. Studienphase leicht rückläufigen) psychosozialen Betreuung einher. Etwas anders verhält es sich beim *Case Management*. Die 2-Jahres-Heroinpatienten werden mit hoher Kontaktdichte weiter betreut, bei den Wechslern nimmt – wiederum analog zu den positiven Wirkungen im 2. Behandlungsjahr – die Intensität der (Einzel-)Gespräche zu und unterscheidet sich dann nicht mehr zu den übrigen mit CM/MI betreuten Heroinpatienten.

Tabelle 6.1

Durchschnittliche Anzahl der Einzel- und Gruppengespräche bei den 2-Jahres-Heroinpatienten und den Wechslern nach PSB-Art über beide Studienphasen

|              |                                | Phase 1 | Phase 2 | Gesamt |
|--------------|--------------------------------|---------|---------|--------|
| <b>PE/DB</b> | Heroin 2 J: Einzelgespräche    | 21,2    | 14,9    | 36,1   |
|              | Heroin 2 J: Gruppengespräche   | 10,5    | 3,9     | 14,4   |
|              | M-H-Wechsler: Einzelgespräche  | 25,4    | 22,6    | 48,0   |
|              | M-H-Wechsler: Gruppengespräche | 9,6     | 5,8     | 15,4   |
| <b>CM/MI</b> | Heroin 2 J: Einzelgespräche    | 33,0    | 28,7    | 61,8   |
|              | M-H-Wechsler: Einzelgespräche  | 25,5    | 28,9    | 54,3   |

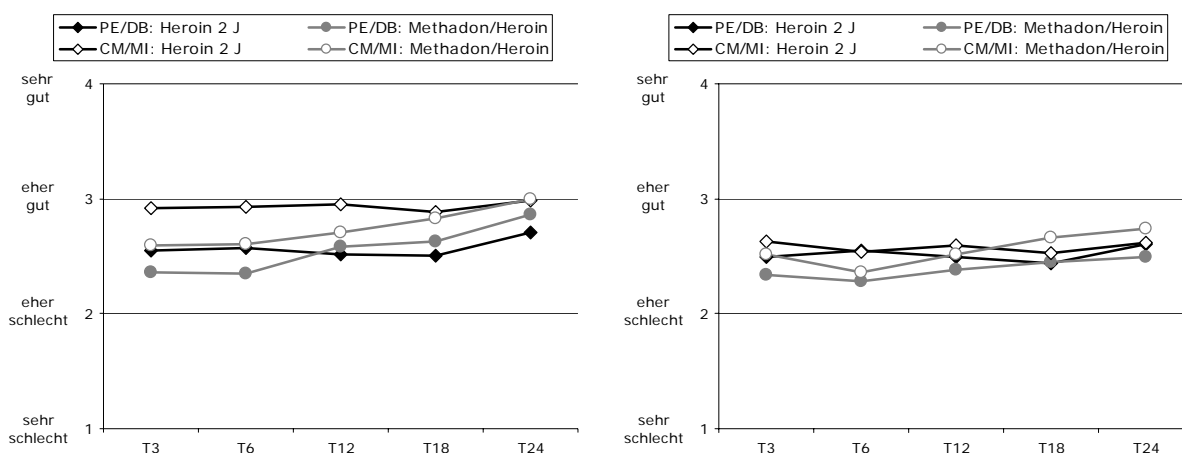
Die (Arbeits-)Beziehung zum Patienten wird von den psychosozialen Betreuern der Drogenberatung im PSB-Arm PE/DB im Durchschnitt als mittelmäßig (zwischen „eher schlecht“ und „eher gut“) beschrieben, wobei sich 2-Jahres-Heroinpatienten und Wechsler während der 1. Studienphase noch unterscheiden. Im 2. Behandlungsjahr ist in beiden Gruppen eine Verbesserung der Betreuer-Patient-Beziehung zu erkennen (siehe Abbildung 6.2, linke Seite). Von den Case Managern wird ihre Beziehung zu den Heroinpatienten über den gesamten 2-jährigen Zeitraum als „eher gut“ beschrieben. Dies war bei der Gruppe der Heroin-Methadon-Wechsler zunächst anders. Ihre Beziehung zum jeweiligen Case Manager gestaltete sich im ersten Behandlungsjahr etwas schlechter, die Beziehungsqualität stieg aber in der 2. Studienphase, also unter der Heroinbehandlung, auf das Niveau der 2-Jahres-Heroingruppe. Die Qualität der Beziehung zum Patienten ist beim Case Management somit insgesamt etwas besser.<sup>47</sup> Bei beiden Betreuungsarten wirkt sich allerdings auch die Art der medikamentösen Behandlung auf die Beziehungsqualität aus; bei den mit Heroin behandelten Patienten ist das Verhältnis zwischen Patient und psychosozialem Betreuer (während der 1. Studienphase) besser. Wird von den Betreuern das Engagement der Patienten in der Mitarbeit des Betreuungs-

<sup>47</sup> Zu allen Untersuchungszeitpunkten bestehen signifikante Unterschiede zugunsten von CM/MI (T-Test für 2-Jahres-Heroingruppe und Wechsler zusammengefasst: T<sub>3</sub>: t=-4,1, p<0,001; T<sub>6</sub>: t=-4,3, p<0,001; T<sub>12</sub>: t=-4,9, p<0,001; T<sub>18</sub>: t=-4,7, p<0,001; T<sub>24</sub>: t=-3,3, p<0,01).

prozesses beurteilt, lassen sich zwischen PE/DB und CM/MI keine relevanten Unterschiede feststellen.<sup>48</sup> Unter den 2-Jahres-Heroinpatienten ist über 24 Monate ein im Durchschnitt befriedigendes, zwischen „eher gut“ und „eher schlecht“ bewertetes Engagement festzustellen (siehe Abbildung 6.2, rechte Seite). Bei den Wechslern ist das Engagement im ersten Jahr etwas geringer ausgeprägt, steigt dann aber im 2. Behandlungsjahr nach dem Wechsel zum Heroin auf das Niveau der anderen Patientengruppe.

Abbildung 6.2

Patient-Betreuer-Beziehung (links), Engagement der Patienten (rechts) nach Beurteilung der psychosozialen Betreuer im Verlauf der 2-jährigen Studienbehandlung



Die Zufriedenheit mit der psychosozialen Betreuung wurde mit dem Treatment Perceptions Questionnaire, TPQ (Marsden et al. 2000) im Rahmen der externen Interviews alle sechs Monate erhoben. Die mit Case Management und Motivational Interviewing betreuten Patienten sind insgesamt zufriedener mit der psychosozialen Betreuung (siehe Abbildung 6.3).<sup>49</sup> Zudem fällt auf, dass die mit CM/MI betreuten Methadon-Heroin-Wechsler bereits im ersten Behandlungsjahr ähnlich zufrieden mit der PSB sind, wie die 2-Jahres-Heroinpatienten, die Psychoedukation und Drogenberatung in Anspruch nahmen. Die Zufriedenheit steht offensichtlich mit der Qualität der Beziehung zum psychosozialen Betreuer im Zusammenhang, die von den Case Managern ebenfalls besser bewertet wurde (siehe oben).<sup>50</sup> Der Wechsel der Studienmedikation hat auf die Zufriedenheit mit der psychosozialen Betreuung allerdings kaum einen Einfluss.

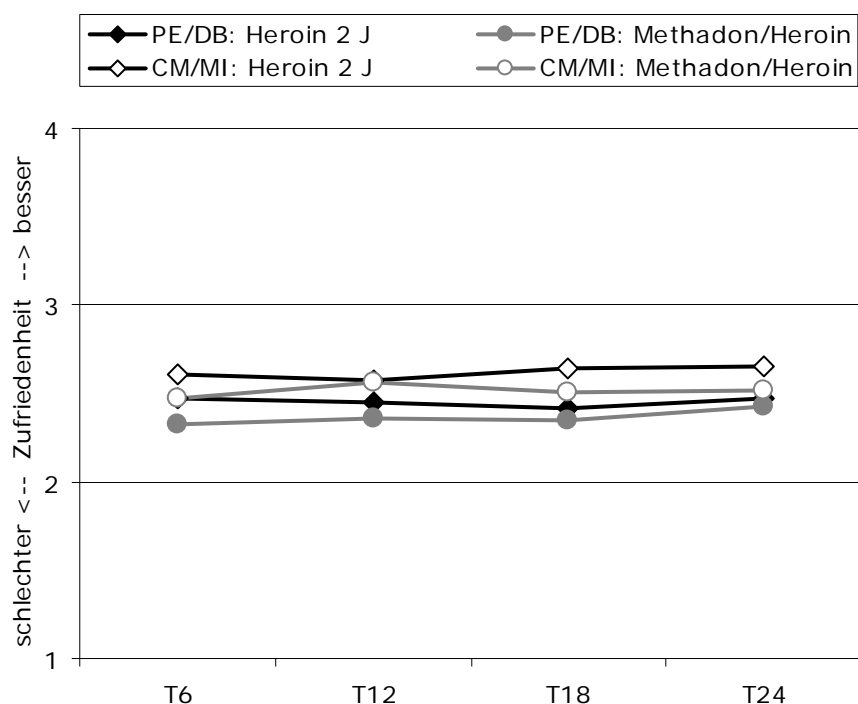
<sup>48</sup> T-Test für 2-Jahres-Heroingruppe und Wechsler zusammengefasst: T<sub>3</sub>: t=-1,8, p=0,068; T<sub>6</sub>: t=0,3, p=0,975; T<sub>12</sub>: t=-1,4, p=0,176; T<sub>18</sub>: t=-1,5, p=0,135; T<sub>24</sub>: t=-0,7, p=0,494.

<sup>49</sup> Zu allen Untersuchungszeitpunkten bestehen signifikante Unterschiede zugunsten von CM/MI (T-Test für 2-Jahres-Heroingruppe und Wechsler zusammengefasst: T<sub>6</sub>: t=-2,3, p<0,05; T<sub>12</sub>: t=-2,4, p<0,05; T<sub>18</sub>: t=-3,6, p<0,001; T<sub>24</sub>: t=-2,8, p<0,01).

<sup>50</sup> Pearson-Korrelation zwischen Patient-Betreuer-Beziehung und Behandlungszufriedenheit (alle Patienten): T<sub>6</sub>: r=.24, p<0,001; T<sub>12</sub>: r=.17, p<0,01; T<sub>18</sub>: r=.12, p<0,05; T<sub>24</sub>: r=.17, p<0,01.

Abbildung 6.3

Zufriedenheit mit der psychosozialen Betreuung (nach TPQ) bei den 2-Jahres-Heroinpatienten und den Wechslern nach PSB-Art im Verlauf der 2-jährigen Studienbehandlung



Dass Akzeptanz und Zufriedenheit mit der jeweiligen Betreuungsart nicht unbedingt in direktem Zusammenhang mit den Behandlungseffekten stehen, zeigt ein Blick auf die langfristigen Wirkungen der Studienbehandlung. Zieht man wiederum das kombinierte Hauptzielkriterium, d. h. den Anteil an Respondern in beiden Kriterien „Gesundheitszustand“ und „illegaler Drogenkonsum“ heran, lässt sich zum Ende der 1. Studienphase (T<sub>12</sub>) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Arten psychosozialer Betreuung nachweisen (vgl. Naber & Haasen 2006; Kuhn et al. 2006). Nach 24 Monaten jedoch liegen die Responderaten bei den mit Case Management und Motivational Interviewing betreuten Patienten deutlich unter denen der PE/DB-Patienten. Dies gilt für die 2-Jahres-Heroinpatienten ebenso wie für die Wechsler (siehe Abbildung 6.4). Im logistischen Regressionsmodell ergibt sich ein Odds-Ratio von 1,96 (95%-KI: 1,14-3,39, p=0,015) und verweist auf eine statistisch signifikante Überlegenheit der Kombination aus Psychoedukation und Drogenberatung. Dabei ergibt sich kein signifikanter Einfluss der Faktoren Behandlungsgruppe (2-Jahre-Heroin vs. Wechsler, p=0,285), Zielgruppenstratum (MS vs. NE, p=0,679) und Studienzentrum (p=0,106).<sup>51</sup> Auffällig ist ferner, dass sich die über zwei Jahre mit Heroin und Case Management Behandelten bezüglich der primären Zielkriterien im 2. Behandlungsjahr verschlechtern, während sich bei den an Psychoedukation und Drogenberatung teilnehmenden Heroinpatienten eine Erhöhung der Responderate zeigt. Dies dürfte zum Teil auf den mit 84,4% größeren Anteil an regulären Behandlungsbeendern unter den PE/DB-Patienten zurückzuführen sein.<sup>52</sup> Die mit

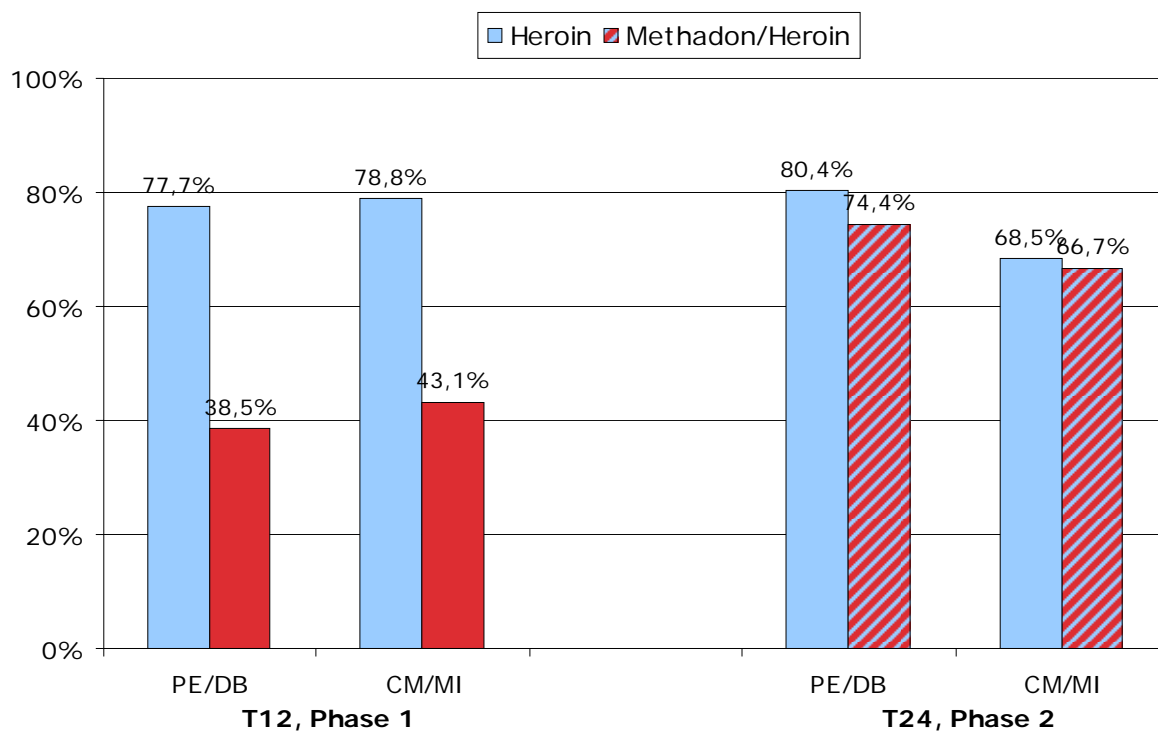
<sup>51</sup> Goodness of Fit nach Hosmer & Lemeshow:  $\chi^2=12,83$ , df=8, p=0,118.

<sup>52</sup> Beim Hauptzielkriterium werden Studien-Drop-outs als Non-Responder gewertet (vgl. Kapitel 4).

CM/MI betreuten Patienten nahmen nur zu 76,9% an der Studienbehandlung der 2. Phase vollständig teil.

Abbildung 6.4

Responseraten der Patienten, die beide Hauptzielkriterien erfüllen, zu T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub> nach Art der PSB (N=434)



Die im Rahmen der Spezialstudie zur Binnenevaluation der PSB diskutierten Zentrumsunterschiede sind im multivariaten Analysemodell zum Ende der 2. Studienphase wiederum nicht nachweisbar. Dies gilt auch für die Auswertung der Effekte nur unter den Zentren (Hamburg, Hannover, Frankfurt), in denen beide Arten der PSB angeboten wurden (OR=1,90, 95%-KI: 1,10-3,28, p=0,022). Auch hier ergeben sich signifikant höhere Responseraten in der PE/DB-Gruppe als unter den CM/MI-Patienten (zu T<sub>24</sub> (N=277): PE/DB: 2-Jahre-Heroin 81,0%, Wechsler 61,9%; CM/MI: 2-Jahre-Heroin 65,1%, Wechsler 55,2%). Die Effekte sind unabhängig von den Faktoren Zielgruppenstratum (p=0,570) und Studienzentrum (p=0,573), allerdings hat in den hier ausgewählten Studienzentren die Behandlungsgruppenzugehörigkeit einen Einfluss: die 2-Jahre-Heroinpatienten haben nach wie vor höhere Responseraten als die Methadon-Heroin-Wechsler (OR=1,93, 95%-KI: 1,01-3,71, p=0,048).<sup>53</sup> In den Städten Hamburg, Hannover und Frankfurt ist der in Kapitel 4 beschriebene Aufholeffekt unter den Patienten, die nach einem Jahr von Methadon auf Heroin gewechselt haben, somit nicht ganz so stark ausgeprägt. Der Unterschied in den Wirkungen der heroingestützten Behandlung zwischen den Formen psychosozialer Betreuung ist jedoch auch in den Zentren, in denen mit PE/DB und CM/MI beide Arten angeboten wurden, vorhanden.

<sup>53</sup> Goodness of Fit nach Hosmer & Lemeshow:  $\chi^2=8,13$ , df=8, p=0,421.



Die Beobachtung, dass die Kombination aus traditioneller Drogenberatung und psychoedukativen Gruppen im Rahmen der Heroinbehandlung mit der Klientel von Schwerstabhängigen langfristig möglicherweise wirksamer ist als „Motivierendes Case Management“, verdient eingehendere Analysen, die im Rahmen des vorliegenden Berichts nicht bearbeitet werden können. Es kann zwar festgestellt werden (ohne hier auf Einzelergebnisse einzugehen), dass die Responder zum 24-Monatszeitpunkt mit der psychosozialen Betreuung insgesamt zufriedener sind, die größere Behandlungszufriedenheit bei den mit Case Management betreuten Patienten spiegelt sich allerdings nicht in einer höheren Haltequote und stärkeren Effekten wider. Dies ist vor dem Hintergrund einer vergleichbaren Behandlungsintensität in beiden PSB-Gruppen ungewöhnlich und sollte ebenfalls in weitergehenden Auswertungen untersucht werden.

## 7. Sicherheitsanalysen über zwei Jahre

Im Folgenden werden die während der 1. und 2. Studienphase aufgetretenen unerwünschten Ereignisse beschrieben. Die Darstellung erfolgt in der Regel getrennt nach den 2-Jahres-Heroinpatienten und jenen, die nach der 1. Studienphase von Methadon auf Heroin wechselten. Abschließend werden die während der 2. Studienphase neu aufgetretenen Todesfälle beschrieben.

### 7.1 Unerwünschte Ereignisse (UEs)

#### 7.1.1 Erfassung der UE-Meldungen

Die während der Dauer der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UEs) wurden in den teilnehmenden Studienzentren personenbezogen dokumentiert. Für die Dokumentation der UEs im gesamten Untersuchungszeitraum waren in den CRFs acht Seiten pro Teilnehmer vorgesehen. Pro Seite konnten neun UEs beschrieben werden, womit alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse vollständig und umfassend erhoben werden konnten.

Entsprechend den GCP-Richtlinien wurden neben der Beschreibung der 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 Prüfärzte erfolgte sehr umfassend, deshalb kann dem der Analyse zugrunde liegenden Datensatz ein hohes Maß an Vollständigkeit bescheinigt werden. Lediglich der Zeitraum des Auftretens des UEs, d. h. die Kategorien, in der der Beginn und das Ende des aufgetretenen UEs festgehalten werden sollte, 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 – machen eine eindeutige Zuordnung zu 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

Insgesamt wurden unter den 434 Patienten der 2-Jahres-Untersuchungsgruppe in beiden Studienphasen 7.257 UEs dokumentiert. Von lediglich drei Heroinpatienten wurden keine UEs berichtet.

Die Safety-Analyse erfolgt ausschließlich für UEs, die zwischen der Randomisierung in die Studie und dem Ende der 2. Studienphase bzw. dem Abbruch der Behandlung (im 2. Jahr) aufgetreten sind. Damit reduziert sich die Anzahl der zu analysierenden UEs auf 6.813 (siehe Tabelle 7.1). Dies liegt einerseits darin begründet, dass die Prüfarzte schon vor Beginn der Studienbehandlung (ab T<sub>1</sub>) mit der Dokumentation begonnen hatten und andererseits darin, dass auf den UE-Bögen der 1. und 2. Studienphase schon Ereignisse beschrieben wurden, die zeitlich in die Phase der Anschlussbehandlung (Follow-up) fallen.

Tabelle 7.1

Anzahl der dokumentierten Unerwünschten Ereignisse (UEs)

|                          | N   | vor Studienbeginn | nach 24 Monaten | zwischen Randomisierung und T24 | insgesamt |
|--------------------------|-----|-------------------|-----------------|---------------------------------|-----------|
| Heroinpatienten          | 341 | 205               | 127             | <b>5.130</b>                    | 5.462     |
| Methadon-Heroin-Wechsler | 90  | 92                | 20              | <b>1.683</b>                    | 1.795     |
| Gesamt                   | 431 | 297               | 147             | <b>6.813</b>                    | 7.257     |

Die Anzahl der erhobenen UEs unterscheidet sich im zweiten Jahr erheblich von der Anzahl im ersten Studienjahr. Von allen UEs im Beobachtungszeitraum traten mehr als zwei Drittel im ersten Studienjahr auf, unabhängig davon, ob es sich um die Patientengruppe handelt, die durchgängig Heroin erhielt oder um die Gruppe der Methadon-Heroin-Wechsler (siehe Tabelle 7.2).

Tabelle 7.2

Anzahl der dokumentierten Unerwünschten Ereignisse (UEs) im ersten und im zweiten Studienjahr

|                          | N   | 1. Studienjahr | 2. Studienjahr | insgesamt    |
|--------------------------|-----|----------------|----------------|--------------|
| Heroinpatienten          | 341 | 3.753 (73,2%)  | 1.377 (26,8%)  | 5.130 (100%) |
| Methadon-Heroin-Wechsler | 90  | 1.198 (71,2%)  | 485 (28,8%)    | 1.683 (100%) |
| Gesamt                   | 431 | 4.951 (72,7%)  | 1.862 (27,3%)  | 6.813 (100%) |

Die Patienten, die über zwei Jahre Heroin erhalten haben, hatten im Durchschnitt im ersten Studienjahr 11,0 und im zweiten Studienjahr 4,0 UEs. Die Patienten der Wechsler-Gruppe berichteten im ersten Studienjahr unter Methadon im Durchschnitt von 13,3 und im zweiten Studienjahr unter Heroin von 5,4 UEs. Die durchschnittliche Häufigkeit der UEs pro Patient ist im zweiten Studienjahr in beiden Gruppen erheblich gesunken. Im zweiten Behandlungsjahr, in dem auch die Wechsler Heroin erhielten, wurde für diese Gruppe im Mittel ein Uner-

wünschtes Ereignis mehr beschrieben als für diejenigen Patienten, die von Studienbeginn an Heroin erhalten hatten. Es ist demnach nicht so, dass durch den Wechsel von Methadon auf Heroin in einem bedeutenden Umfang neue, möglicherweise herointypische UEs hinzugekommen sind (zur differenzierten Betrachtung siehe Abschnitt 7.1.4). Die Tabelle 7.3 zeigt zudem, dass die Auftretenshäufigkeit der UEs, bezogen auf die Behandlungsdauer im zweiten Studienjahr, deutlich gesunken ist.

Tabelle 7.3

Behandlungsdauer in Tagen und UEs im ersten und zweiten Studienjahr

|                          | 1. Studienjahr   |                                   | 2. Studienjahr   |                                   |
|--------------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------|
|                          | Behandlungsdauer | Dauer bis zum Auftreten eines UEs | Behandlungsdauer | Dauer bis zum Auftreten eines UEs |
| Heroinpatienten          | 366              | 33,4                              | 334              | 83,5                              |
| Methadon-Heroin-Wechsler | 371              | 27,9                              | 363              | 67,2                              |

Die Ergebnisse der Beurteilungen des Schweregrads, des Kausalzusammenhangs mit der Prüfsubstanz, den eingeleiteten Maßnahmen bzgl. der Studienmedikation und dem Ausgang des unerwünschten Ereignisses finden sich in den Tabellen 7.4 bis 7.7.

Insgesamt wurden lediglich 5,0% aller beobachteten UEs in der Gruppe der 2-Jahres-Heroinpatienten bzgl. des Schweregrads als „schwer“ eingeschätzt und 4,7% der UEs in der Gruppe der Wechsler (siehe Tabelle 7.4). Bezogen auf die Behandlungstage wurde in der Heroingruppe im Durchschnitt alle 933,3 Tage und in der Wechslergruppe im Durchschnitt alle 796,6 Behandlungstage ein „schweres“ UE erhoben. Die Einschätzung eines UEs als „schwer“ ist nicht gleichzusetzen mit der Bewertung eines UEs als ein definiertes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Die SUEs werden gesondert im Abschnitt 7.2 beschrieben.

Tabelle 7.4

Angaben zum Schweregrad der UEs getrennt nach dem 1. und 2. Studienjahr und den Untersuchungsgruppen (Anzahl, %)

| Schweregrad des UEs | 2-Jahre-Heroin         |                        |                        | Methadon-Heroin-Wechsler |                      |                        |
|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|
|                     | Phase 1                | Phase 2                | Gesamt                 | Phase 1                  | Phase 2              | Gesamt                 |
| leicht              | 2.257<br>(60,3%)       | 753<br>(54,9%)         | 3.010<br>(58,9%)       | 617<br>(51,8%)           | 277<br>(57,1%)       | 894<br>(53,3%)         |
| mäßig               | 1.263<br>(33,8%)       | 547<br>(39,9%)         | 1.810<br>(35,4%)       | 512<br>(43,0%)           | 186<br>(38,4%)       | 698<br>(41,6%)         |
| schwer              | 193<br>(5,2%)          | 63<br>(4,6%)           | 256<br>(5,0%)          | 58<br>(4,9%)             | 21<br>(4,3%)         | 79<br>(4,7%)           |
| nicht zutreffend    | 29<br>(0,8%)           | 8<br>(0,6%)            | 37<br>(0,7%)           | 5<br>(0,4%)              | 1<br>(0,2%)          | 6<br>(0,4%)            |
| <b>Gesamt</b>       | <b>3.742</b><br>(100%) | <b>1.371</b><br>(100%) | <b>5.113</b><br>(100%) | <b>1.192</b><br>(100%)   | <b>485</b><br>(100%) | <b>1.677</b><br>(100%) |

Bei ca. 60% aller UEs bestand kein ursächlicher Zusammenhang mit der Prüfmedikation, weder in der 2-Jahre-Heroin- noch in der Wechslergruppe (siehe Tabelle 7.5). Ein möglicher bis sicherer Zusammenhang ergab sich bei 19,3% aller UEs (2-J-Heroin: 19,8%; M-H-Wechsler: 17,7%). Während in der Heroingruppe ein UE mit einem ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation alle 235,7 Tage auftritt, so geschah dies in der Gruppe der Wechsler nur alle 212,4 Tage. Auf die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen wird in den Abschnitten 7.1.3 und 7.1.4 noch genauer eingegangen.

Tabelle 7.5

Ursächlicher Zusammenhang zwischen UEs und Prüfmedikation getrennt nach dem 1. und 2. Studienjahr und den beiden Untersuchungsgruppen (Anzahl, %)

| Ursächlicher Zusammenhang mit der Prüfmedikation | 2-Jahre-Heroin         |                        |                        | Methadon-Heroin-Wechsler |                      |                        |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|
|  | Phase 1                | Phase 2                | Gesamt                 | Phase 1                  | Phase 2              | Gesamt                 |
| keiner   | 2.177<br>(58,2%)       | 924<br>(67,4%)         | 3.101<br>(60,7%)       | 684<br>(57,1%)           | 304<br>(62,7)        | 988<br>(58,7%)         |
| unwahrscheinlich                                 | 738<br>(19,7%)         | 258<br>(18,8%)         | 996<br>(19,5%)         | 291<br>(24,3%)           | 105<br>(21,6%)       | 396<br>(23,5%)         |
| möglich  | 572<br>(15,3%)         | 130<br>(9,5%)          | 702<br>(13,7%)         | 188<br>(15,7%)           | 42<br>(8,7%)         | 230<br>(13,7%)         |
| wahrscheinlich                                   | 188<br>(5,0%)          | 42<br>(3,1%)           | 230<br>(4,5%)          | 31<br>(2,6%)             | 27<br>(5,6%)         | 58<br>(3,5%)           |
| sicher   | 66<br>(1,8%)           | 17<br>(1,2%)           | 83<br>(1,6%)           | 3<br>(0,3%)              | 7<br>(1,4%)          | 10<br>(0,6%)           |
| <b>Gesamt</b>                                    | <b>3.741</b><br>(100%) | <b>1.371</b><br>(100%) | <b>5.112</b><br>(100%) | <b>1.197</b><br>(100%)   | <b>485</b><br>(100%) | <b>1.682</b><br>(100%) |

Zu einem sehr hohen Anteil (92,5%) erforderten die dokumentierten UEs keine Änderung in der Gabe der Studienmedikation, weder bezüglich der Prüfmedikation Heroin noch bezüglich der Verabreichung von Methadon bzw. Heroin in der M-H-Wechsler-Gruppe (siehe Tabelle 7.6).

Tabelle 7.6

Eingeleitete Maßnahmen im Hinblick auf die Studienmedikation getrennt nach dem 1. und 2. Studienjahr und den beiden Untersuchungsgruppen (Anzahl, %)

| Maßnahmen           | 2-Jahre-Heroin         |                        |                        | Methadon-Heroin Wechsler |                      |                        |
|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|
|                     | Phase 1                | Phase 2                | Gesamt                 | Phase 1                  | Phase 2              | Gesamt                 |
| keine Änderung      | 3.450<br>(92,1%)       | 1.253<br>(91,3%)       | 4.703<br>(91,9%)       | 1.151<br>(96,2%)         | 440<br>(90,7%)       | 1.591<br>(94,6%)       |
| reduziert           | 128<br>(3,4%)          | 43<br>(3,1%)           | 171<br>(3,3%)          | 17<br>(1,4%)             | 20<br>(4,1%)         | 37<br>(2,2%)           |
| erhöht              | 24<br>(0,6%)           | 7<br>(0,5%)            | 31<br>(0,6%)           | 9<br>(0,8%)              | 4<br>(0,8%)          | 13<br>(0,8%)           |
| zeitweise abgesetzt | 77<br>(2,1%)           | 44<br>(3,2%)           | 121<br>(2,4%)          | 7<br>(0,6%)              | 11<br>(2,3%)         | 18<br>(1,1%)           |
| abgesetzt           | 5<br>(0,1%)            | 1<br>(0,1%)            | 6<br>(0,1%)            | -<br>-                   | 2<br>(0,4%)          | 2<br>(0,1%)            |
| nicht zutreffen     | 62<br>(1,7%)           | 25<br>(1,8%)           | 87<br>(1,7%)           | 13<br>(1,1%)             | 8<br>(1,6%)          | 21<br>(1,3%)           |
| <b>Gesamt</b>       | <b>3.746</b><br>(100%) | <b>1.373</b><br>(100%) | <b>5.119</b><br>(100%) | <b>1.197</b><br>(100%)   | <b>485</b><br>(100%) | <b>1.682</b><br>(100%) |

Ein sehr geringer Prozentsatz aller unerwünschten Ereignisse (insgesamt 3%) 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. 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, %)

| Ausgang des UEs              | 2-Jahre-Heroin         |                        |                        | Methadon-Heroin Wechsler |                      |                        |
|------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|
|                              | Phase 1                | Phase 2                | Gesamt                 | Phase 1                  | Phase 2              | Gesamt                 |
| wiederhergestellt            | 3.080<br>(82,4%)       | 1.058<br>(77,2%)       | 4.138<br>(81,0%)       | 891<br>(74,6%)           | 370<br>(76,3%)       | 1.261<br>(75,1%)       |
| wiederhergestellt mit Folgen | 68<br>(1,8%)           | 51<br>(3,7%)           | 119<br>(2,3%)          | 65<br>(5,4%)             | 17<br>(3,5%)         | 82<br>(4,9%)           |
| andauernd                    | 563<br>(15,1%)         | 252<br>(18,4%)         | 815<br>(16,0%)         | 223<br>(18,7%)           | 93<br>(19,2%)        | 316<br>(18,8%)         |
| Pat. verstorben              | -<br>-                 | 3<br>(0,2%)            | 3<br>(0,1%)            | 1<br>(0,1%)              | 1<br>(0,2%)          | 2<br>(0,1%)            |
| unbekannt                    | 26<br>(0,7%)           | 6<br>(0,4%)            | 32<br>(0,6%)           | 15<br>(1,3%)             | 4<br>(0,8%)          | 19<br>(1,1%)           |
| <b>Gesamt</b>                | <b>3.737</b><br>(100%) | <b>1.370</b><br>(100%) | <b>5.107</b><br>(100%) | <b>1.195</b><br>(100%)   | <b>485</b><br>(100%) | <b>1.680</b><br>(100%) |

### 7.1.3 Unerwünschte Ereignisse klassifiziert nach ICD-10

Jedes dokumentierte Unerwünschte Ereignis wurde mit bis zu drei ICD-10-Diagnosen vercodet. Lediglich ein UE konnte nicht anhand einer ICD-10-Diagnose beschrieben werden (Random-Nr.: 70036, UE: Brennen). Es wurden 6.812 erste Diagnosen vergeben sowie bei 525 UEs eine zweite und bei 60 UEs 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 der übergeordneten Kategorien.

Tabelle 7.8

Verzeichnis der gebildeten übergeordneten ICD-10-Kategorien

| Kategorie | Bezeichnung der Kategorie   | ICD-10                          |
|-----------|---|---------------------------------|
| 1         | Infektiöse Magen- und Darmkrankheiten   | A09                             |
| 2         | Infektiöse bakterielle Krankheiten, Infektionen durch Geschlechtsverkehr            | A4 – A6                         |
| 3         | Virusinfektion (Haut-, Schleimhautläsionen)   | B0                              |
| 4         | Virushepatitis  | B1                              |
| 5         | HIV-Krankheit   | B2                              |
| 6         | Mykosen   | B35 – B49                       |
| 7         | Pedikulose und sonst. Infektionskrankheiten   | B85 – B89, B99                  |
| 8         | Neubildungen (benigne oder maligne)   | D7.9, D2 – D4                   |
| 9         | Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe                                 | D5 - D7                         |
| 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, G83.4, G91.1                |
| 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   | 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                             |
| 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                            |
| 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 2-Jahres-Heroinpatienten und Methadon-Heroin-Wechslern. Um die Übersichtlichkeit zu wahren, wird in dieser, wie auch in den Tabellen 7.10 und 7.11 nicht nach erster und zweiter Studienphase getrennt, auch weil die Besetzung der einzelnen Kategorien ohnehin sehr klein ist.

Tabelle 7.9

Häufigkeit der UEs in den übergeordneten ICD-10-Kategorien nach Untersuchungsgruppe

| Kategorie | 2-J-Heroin |     | M-H-Wechsler |     | Gesamt |     |
|-----------|------------|-----|--------------|-----|--------|-----|
|           | Anzahl     | %   | Anzahl       | %   | Anzahl | %   |
| 1         | 72         | 1,4 | 21           | 1,2 | 93     | 1,4 |
| 2         | 30         | 0,6 | 7            | 0,4 | 37     | 0,5 |
| 3         | 43         | 0,8 | 24           | 1,4 | 67     | 1,0 |
| 4         | 15         | 0,3 | 2            | 0,1 | 17     | 0,2 |
| 5         | 4          | 0,1 | 3            | 0,2 | 7      | 0,1 |
| 6         | 38         | 0,7 | 12           | 0,7 | 50     | 0,7 |
| 7         | 13         | 0,3 | 2            | 0,1 | 15     | 0,2 |
| 8         | 6          | 0,1 | 3            | 0,2 | 9      | 0,1 |
| 9         | 41         | 0,8 | 21           | 1,2 | 62     | 0,9 |
| 10        | 17         | 0,3 | 6            | 0,4 | 23     | 0,3 |
| 11        | 6          | 0,1 | 0            | 0,0 | 6      | 0,1 |
| 12        | 168        | 3,3 | 50           | 3,0 | 218    | 3,2 |
| 13        | 17         | 0,3 | 3            | 0,2 | 20     | 0,3 |
| 14        | 61         | 1,2 | 32           | 1,9 | 93     | 1,4 |



|               |              |              |              |              |              |              |
|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 15            | 23           | 0,4          | 12           | 0,7          | 35           | 0,5          |
| 16            | 60           | 1,2          | 27           | 1,6          | 87           | 1,3          |
| 17            | 16           | 0,3          | 9            | 0,5          | 25           | 0,4          |
| 18            | 203          | 4,0          | 43           | 2,6          | 246          | 3,6          |
| 19            | 20           | 0,4          | 5            | 0,3          | 25           | 0,4          |
| 20            | 54           | 1,1          | 10           | 0,6          | 64           | 0,9          |
| 21            | 51           | 1,0          | 19           | 1,1          | 70           | 1,0          |
| 22            | 54           | 1,1          | 24           | 1,4          | 78           | 1,1          |
| 23            | 156          | 3,0          | 46           | 2,7          | 202          | 3,0          |
| 24            | 399          | 7,8          | 107          | 6,4          | 506          | 7,4          |
| 25            | 31           | 0,6          | 16           | 1,0          | 47           | 0,7          |
| 26            | 64           | 1,2          | 32           | 1,9          | 96           | 1,4          |
| 27            | 96           | 1,9          | 36           | 2,1          | 132          | 1,9          |
| 28            | 237          | 4,6          | 55           | 3,3          | 292          | 4,3          |
| 29            | 40           | 0,8          | 6            | 0,4          | 46           | 0,7          |
| 30            | 159          | 3,1          | 41           | 2,4          | 200          | 2,9          |
| 31            | 118          | 2,3          | 31           | 1,8          | 149          | 2,2          |
| 32            | 364          | 7,1          | 112          | 6,7          | 476          | 7,0          |
| 33            | 81           | 1,6          | 29           | 1,7          | 110          | 1,6          |
| 34            | 67           | 1,3          | 28           | 1,7          | 95           | 1,4          |
| 35            | 72           | 1,4          | 24           | 1,4          | 96           | 1,4          |
| 36            | 87           | 1,7          | 23           | 1,4          | 110          | 1,6          |
| 37            | 2            | 0,0          | 1            | 0,1          | 3            | 0,0          |
| 38            | 245          | 4,8          | 104          | 6,2          | 349          | 5,1          |
| 39            | 353          | 6,9          | 116          | 6,9          | 469          | 6,9          |
| 40            | 122          | 2,4          | 31           | 1,8          | 153          | 2,2          |
| 41            | 64           | 1,2          | 27           | 1,6          | 91           | 1,3          |
| 42            | 29           | 0,6          | 11           | 0,7          | 40           | 0,6          |
| 43            | 124          | 2,4          | 44           | 2,6          | 168          | 2,5          |
| 44            | 686          | 13,4         | 230          | 13,7         | 916          | 13,4         |
| 45            | 58           | 1,1          | 27           | 1,6          | 85           | 1,2          |
| 46            | 314          | 6,1          | 121          | 7,2          | 435          | 6,4          |
| 47            | 47           | 0,9          | 23           | 1,4          | 70           | 1,0          |
| 48            | 70           | 1,4          | 15           | 0,9          | 85           | 1,2          |
| 49            | 32           | 0,6          | 12           | 0,7          | 44           | 0,6          |
| <b>Gesamt</b> | <b>5.129</b> | <b>100,0</b> | <b>1.683</b> | <b>100,0</b> | <b>6.812</b> | <b>100,0</b> |

Die einzige übergeordnete ICD-10-Kategorie, deren Häufigkeit des Vorkommens über 10% liegt (2-J-Heroin: 13,4%; M-H-Wechsler: 13,7%), enthält nur eine ICD-10-Diagnose (R5). Diese Diagnose subsumiert 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 7,4% die am zweithäufigsten dokumentieren UEs (2-J-Heroin: 7,8%; M-H-Wechsler: 6,4%), gefolgt von den Krankheiten der Haut und der Unterhaut (Kategorie 32) mit 7,0% (2-J-Heroin: 7,1%, M-H-Wechsler: 6,7%) und von Symptomen des Verdauungssystems und des Abdomens (Kategorie 39) mit 6,9% (2-J-Heroin: 6,9%; M-H-Wechsler: 6,9%). Mit einer über 5-prozentigen Häufigkeit wurden le-

diglich noch mit 6,4% Verletzungen durch äußere Ursachen (2-J-Heroin: 6,1%; M-H-Wechsler: 7,2%) und mit 5,1% Symptome des Kreislauf- und des Atmungssystems (2-J-Heroin: 4,8%; M-H-Wechsler: 6,2%) 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%) | 37   | 2,0  |
| seltener (weniger als 1%)                    | 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 17, 19, 20, 25, 29, 42, 49  | 36,8 |
| gelegentlich (1-10%)                         | 1, 3, 12, 14, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 47, 48 | 59,2 |
| häufig (mehr als 10%)                        | 44   | 2,0  |

Die Tabelle 7.11 gibt einen Überblick über die übergeordneten ICD-10-Kategorien hinsichtlich der Schwere der zu Grunde liegenden UEs und ihres angenommenen kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation. Unter der Rubrik „Zusammenhang“ sind alle UEs zusammengefasst, die von den Prüfarzten in einem möglichen, wahrscheinlichen oder sicheren Zusammenhang mit der Heroin- bzw. Methadongabe gesehen wurden. UEs ohne oder mit einem unwahrscheinlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation werden unter „kein Zusammenhang“ dargestellt.

Tabelle 7.11

Anzahl der übergeordneten ICD-10-Kategorien hinsichtlich des Zusammenhangs mit der Studienmedikation und der Schwere des erfassten UEs

| ICD-10-Kategorie | 2-J-Heroin   |       |           |                   |       |        | M-H-Wechsler |       |          |                   |       |        |
|------------------|--------------|-------|-----------|-------------------|-------|--------|--------------|-------|----------|-------------------|-------|--------|
|                  | Zusammenhang |       |           | kein Zusammenhang |       |        | Zusammenhang |       |          | kein Zusammenhang |       |        |
|                  | leicht       | mäßig | schwer    | leicht            | mäßig | schwer | leicht       | mäßig | schwer   | leicht            | mäßig | schwer |
| 1                | 11           | 14    | -         | 27                | 17    | 2      | 4            | 1     | -        | 9                 | 7     | -      |
| 2                | -            | 1     | -         | 11                | 16    | 2      | -            | -     | -        | 1                 | 5     | -      |
| 3                | -            | -     | -         | 35                | 8     | -      | -            | -     | -        | 18                | 6     | -      |
| 4                | -            | -     | -         | 7                 | 6     | 2      | -            | -     | -        | -                 | 2     | -      |
| 5                | -            | 1     | -         | -                 | 1     | 2      | -            | -     | -        | -                 | 1     | 2      |
| 6                | -            | -     | -         | 31                | 6     | 1      | -            | -     | -        | 6                 | 6     | -      |
| 7                | -            | -     | -         | 6                 | 5     | 1      | -            | -     | -        | 2                 | -     | -      |
| 8                | -            | -     | -         | 3                 | 2     | 1      | 1            | -     | -        | 1                 | -     | -      |
| 9                | 2            | 1     | -         | 26                | 11    | 1      | -            | 3     | -        | 10                | 8     | -      |
| 10               | 1            | -     | -         | 13                | 2     | -      | -            | -     | -        | 3                 | 3     | -      |
| 11               | 2            | -     | -         | 1                 | 3     | -      | -            | -     | -        | -                 | -     | -      |
| 12               | 43           | 32    | <b>11</b> | 28                | 22    | 8      | 9            | 10-   | -        | 12                | 13    | 5      |
| 13               | -            | -     | -         | -                 | 11    | 6      | -            | -     | -        | 1                 | -     | -      |
| 14               | 1            | 1     | -         | 15                | 36    | 8      | 1            | 2     | <b>1</b> | 11                | 14    | 3      |
| 15               | -            | 1     | <b>2</b>  | 3                 | 12    | 5      | -            | 1     | <b>1</b> | 2                 | 6     | 2      |
| 16               | 26           | 16    | <b>1</b>  | 6                 | 6     | 3      | 10           | 7     | -        | 4                 | 6     | -      |
| 17               | 6            | 4     | -         | 5                 | 1     | -      | 4            | -     | <b>1</b> | 3                 | 1     | -      |

|    |    |    |           |     |     |    |    |    |          |     |    |   |
|----|----|----|-----------|-----|-----|----|----|----|----------|-----|----|---|
| 18 | 24 | 43 | <b>32</b> | 58  | 35  | 8  | 5  | 11 | <b>1</b> | 13  | 12 | 1 |
| 19 | -  | -  | <b>1</b>  | 9   | 9   | 1  | -  | -  | -        | 2   | 3  | - |
| 20 | 3  | 1  | -         | 31  | 16  | 3  | -  | 1  | -        | 4   | 4  | - |
| 21 | 23 | 2  | -         | 22  | 4   | -  | 6  | 2  | -        | 7   | 4  | - |
| 22 | 3  | -  | -         | 38  | 12  | 1  | 4  | 1  | -        | 11  | 5  | 1 |
| 23 | 14 | 11 | <b>3</b>  | 66  | 52  | 7  | 4  | -  | -        | 19  | 20 | 3 |
| 24 | 1  | 1  | <b>1</b>  | 212 | 173 | 9  | 1  | -  | -        | 62  | 40 | 4 |
| 25 | -  | -  | -         | 6   | 15  | 10 | -  | -  | -        | 1   | 8  | 7 |
| 26 | -  | -  | -         | 31  | 30  | 3  | -  | 2  | -        | 5   | 22 | 3 |
| 27 | 5  | 7  | <b>2</b>  | 29  | 47  | 6  | 1  | 2  | -        | 12  | 18 | 3 |
| 28 | 3  | 2  | -         | 123 | 98  | 7  | -  | -  | -        | 3   | 25 | - |
| 29 | 2  | 2  | -         | 17  | 19  | -  | -  | -  | -        | 2   | 3  | 1 |
| 30 | 9  | 9  | <b>1</b>  | 104 | 34  | 2  | 4  | -  | -        | 19  | 18 | - |
| 31 | 59 | 21 | <b>5</b>  | 15  | 12  | 5  | 15 | 1  | <b>2</b> | 6   | 6  | 1 |
| 32 | 36 | 28 | <b>2</b>  | 193 | 94  | 10 | 2  | 1  | -        | 43  | 59 | 7 |
| 33 | 2  | 1  | -         | 53  | 24  | 1  | 1  | -  | -        | 18  | 10 | - |
| 34 | 1  | 4  | -         | 28  | 28  | 6  | -  | -  | -        | 13  | 15 | - |
| 35 | 2  | 1  | -         | 47  | 21  | 1  | -  | 2  | -        | 15  | 7  | - |
| 36 | 6  | -  | -         | 39  | 38  | 1  | 6  | 2  | -        | 9   | 4  | 2 |
| 37 | -  | -  | -         | -   | 1   | 1  | -  | -  | -        | -   | 1  | - |
| 38 | 15 | 11 | <b>6</b>  | 158 | 49  | 5  | 8  | -  | -        | 63  | 33 | - |
| 39 | 66 | 35 | <b>2</b>  | 155 | 91  | 4  | 14 | 16 | -        | 41  | 44 | 1 |
| 40 | 17 | 12 | <b>1</b>  | 77  | 13  | 2  | 2  | 3  | -        | 19  | 7  | - |
| 41 | 17 | 7  | -         | 34  | 6   | -  | 5  | 3  | -        | 14  | 5  | - |
| 42 | 6  | 3  | -         | 13  | 6   | 1  | 2  | -  | -        | 8   | 1  | - |
| 43 | 30 | 14 | <b>2</b>  | 56  | 20  | 2  | 13 | 4  | -        | 22  | 4  | 1 |
| 44 | 95 | 36 | <b>3</b>  | 384 | 149 | 14 | 43 | 22 | <b>1</b> | 106 | 51 | 5 |
| 45 | 1  | 2  | -         | 29  | 24  | 2  | -  | 7  | -        | 4   | 14 | 2 |
| 46 | 5  | 10 | <b>3</b>  | 158 | 126 | 8  | 1  | 4  | -        | 53  | 52 | 9 |
| 47 | 11 | 14 | <b>2</b>  | 12  | 5   | 3  | 5  | 4  | -        | 5   | 6  | 2 |
| 48 | 11 | 16 | <b>3</b>  | 20  | 17  | 2  | 6  | -  | <b>1</b> | 5   | 2  | 1 |
| 49 | 1  | -  | <b>2</b>  | 11  | 11  | 4  | -  | -  | -        | 3   | 5  | 2 |

Schwere UEs, die in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, sind bezogen auf die Gesamtzahl aller gemeldeten UEs eher selten. In der 2-Jahres-Heroingruppe fallen 85 UEs (8,4%) und in der Gruppe der Wechsler lediglich 8 (2,7%) in diese Kategorie (siehe Tabelle 7.12). Diese UEs werden im Abschnitt 7.1.4 auf der Symptomebene näher beschrieben.

Tabelle 7.12

Anzahl der UEs hinsichtlich des Zusammenhangs mit der Studienmedikation und des Schweregrads

| Schweregrad      | Zusammenhang mit der Prüfmedikation | 2-Jahre-Heroin |         |        | Methadon-Heroin-Wechsler |         |        |
|------------------|-------------------------------------|----------------|---------|--------|--------------------------|---------|--------|
|                  |                                     | Phase 1        | Phase 2 | Gesamt | Phase 1                  | Phase 2 | Gesamt |
| leicht           | kein Zusammenhang                   | 1.784          | 661     | 2.445  | 474                      | 243     | 717    |
|                  | Zusammenhang                        | 469            | 92      | 561    | 143                      | 34      | 177    |
| mäßig            | kein Zusammenhang                   | 974            | 471     | 1445   | 437                      | 149     | 586    |
|                  | Zusammenhang                        | 288            | 76      | 364    | 75                       | 37      | 112    |
| schwer           | kein Zusammenhang                   | 128            | 43      | 171    | 55                       | 16      | 71     |
|                  | Zusammenhang                        | 65             | 20      | 85     | 3                        | 5       | 8      |
| nicht zutreffend | kein Zusammenhang                   | 25             | 5       | 30     | 5                        | 1       | 6      |
|                  | Zusammenhang                        | 4              | 1       | 5      | -                        | -       | -      |

#### 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). In Bezug auf die beobachteten Krampfanfälle unterscheidet sich die 2-Jahres-Heroin- von der Wechslergruppe. Die Heroinpatienten erlitten unter Studienbedingungen häufiger Krampfanfälle als die M-H-Wechsler (siehe Tabelle 7.13). In der 2-Jahres-Heroingruppe wurden insgesamt 73 Krampfanfälle als UE mit einem Zusammenhang zur Prüfmedikation gemeldet, von denen 31 als „schwer“ gewertet wurden. In der Methadon-Heroin-Wechsler-Gruppe gab es nur fünf mäßig schwere Krampfanfälle im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Während in der Gruppe der Patienten, die im gesamten 2-jährigen Studienzeitraum Heroin erhalten hatten, die gemeldeten Krampfanfälle mit einem Zusammenhang zur Prüfmedikation von 43 im ersten Behandlungsjahr auf 30 im zweiten Behandlungsjahr zurückgingen, stieg in der Gruppe der Patienten, die im ersten Studienjahr Methadon und im zweiten Studienjahr Heroin erhielt, die Anfallhäufigkeit an. Alle fünf gemeldeten Krampfanfälle mit einem Zusammenhang zur Prüfmedikation ereigneten sich im zweiten Studienjahr, also unter der Gabe von Heroin.

Tabelle 7.13

Häufigkeit der Krampfanfälle in Heroin- und Methadongruppe nach Schweregrad des UEs und Behandlungszeitpunkt

|                       |                   | leicht | mäßig | schwer    | nicht zutreffend | Gesamt |
|-----------------------|-------------------|--------|-------|-----------|------------------|--------|
| 2-J-Heroin<br>Phase 1 | kein Zusammenhang | 2      | 1     | 5         | 0                | 8      |
|                       | Zusammenhang      | 5      | 17    | <b>19</b> | 2                | 43     |
| 2-J-Heroin<br>Phase 2 | kein Zusammenhang | 4      | 2     | 1         | -                | 7      |
|                       | Zusammenhang      | 3      | 15    | <b>12</b> | -                | 30     |
| Wechsler<br>Phase 1   | kein Zusammenhang | -      | 2     | -         | -                | 2      |
|                       | Zusammenhang      | -      | -     | -         | -                |        |
| Wechsler<br>Phase 2   | kein Zusammenhang | 1      | 1     | -         | -                | 2      |
|                       | Zusammenhang      | 1      | 5     | -         | -                | 6      |

In der Tabelle 7.14 werden die 85 UEs der 2-Jahres-Heroingruppe und die 8 UEs der Methadon-Heroin-Wechsler auf der Symptomebene dargestellt. Diese UEs wurden von den Prüfärzten jeweils als schwerwiegend eingeschätzt und in einem Zusammenhang mit der Prüfmedikation gesehen.

Tabelle 7.14

Häufigkeit des Auftretens schwerer Symptome mit einem Zusammenhang zur Studienmedikation nach Untersuchungsgruppe

|  | 2-J-Heroin |         | M-H-Wechsler |         |
|--|------------|---------|--------------|---------|
|  | 1. Jahr    | 2. Jahr | 1. Jahr      | 2. Jahr |
| Atemdepression/-insuffizienz/Benommenheit          | 10         | 3       | -            | 1       |
| Allergische Reaktion, Haut (z. B. Kribbeln, Ödeme) | 6          | 1       | -            | -       |
| Durchblutungsstörungen mit Infektion der Haut      | 1          | -       | -            | -       |
| arterielle Applikation                             | 2          | -       | -            | 1       |
| Bauchschmerzen/Obstipation/Durchfall               | 5          | 1       | -            | 2       |
| Mischintoxikation/Entzug                           | 5          | 2       | -            | -       |
| Sturz/Unfall                                       | 4          | -       | -            | -       |
| grippaler Infekt                                   | 1          | -       | -            | -       |
| Hepatitis Schub/Ikterus                            | 2          | -       | -            | -       |
| Infektion einer Herzklappe                         | 1          | -       | -            | -       |
| Kopfschmerz  | 3          | -       | 1            | -       |
| Schweißausbruch                                    | 2          | -       | -            | -       |
| Schlafstörungen                                    | 2          | -       | 1            | -       |
| Wärmeentwicklung                                   | 1          | -       | -            | -       |
| Depression/Angststörung/Psychose/Erregung          | 1          | 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 Minu-

ten) nach der Applikation auftraten, konnten sie klinisch gut behandelt werden. Die Prüfarzte wie auch die Studienleitung sahen hierin jedoch keine erhöhte Gefährdung der Studienteilnehmer, da diese Ereignisse nicht als unerwartet eingeschätzt wurden. 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) 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 derzeit 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 erfolgt 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.

### 7.2.1 Safety Board

Das Safety Board sichtet und bewertet in regelmäßigen Abständen alle UEs/SUEs. Hierbei geht es um die Kontrolle der Einhaltung von Meldeverpflichtungen, Beurteilung der Einstufung als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend und die Bewertung des Zusammenhangs mit der Studienmedikation. Das Safety Board trifft sich in halbjährlichen Abständen. Jedes Mitglied des Safety Boards hat die Möglichkeit, eine außerordentliche Sitzung einzuberufen, z. B. wenn ein aufgetretenes SUE vermuten lässt, dass die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährdet ist.

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; PD Dr. Christian Haasen, Stufenplanbeauftragter; Dr. Peter Degkwitz, Studienkoordinator
- *Leitender Monitor:* Dr. Andreas Kolt.

### 7.2.2 Beschreibung der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse

In der zweiten Studienphase wurden 114 SUEs dokumentiert. Bezogen auf die Patienten, die über 2 Jahre behandelt wurden, Heroinpatienten und Methadon-Heroin-Wechsler, wurden in dem gesamten Zeitraum 282 SUEs berichtet (siehe Tabelle 7.15). In der ersten und zweiten Studienphase wurden 210 SUEs für die Heroinpatienten beschrieben: 123 für die erste Studienphase und 87 für die zweite Studienphase. Die 210 Fälle verteilen sich auf 121 der 344 Patienten. Für die MH-Wechsler wurden in der ersten Studienphase 45 und in der zweiten Studienphase 27 SUEs dokumentiert. Diese traten wiederum bei 37 der 90 MH-Wechsler auf.

Tabelle 7.15

Patienten mit SUEs in der 1. und 2. Studienphase, Anzahl und %-Angaben

|                          | <b>Phase 1</b>     | <b>Phase 2</b>     | <b>Gesamt</b>     |
|--------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 2-Jahre-Heroin           | 123 (58,6%)        | 87 (41,4%)         | 210 (100%)        |
| Methadon-Heroin-Wechsler | 45 (62,5%)         | 27 (37,5%)         | 72 (100%)         |
| <b>Gesamt</b>            | <b>168 (59,6%)</b> | <b>114 (40,4%)</b> | <b>282 (100%)</b> |

In Tabelle 7.16 ist der Zusammenhang mit der Prüfmedikation dargestellt. Für beide Gruppen wurde in der Mehrzahl der Fälle kein oder ein unwahrscheinlicher Zusammenhang festgestellt. Ein ursächlicher Zusammenhang (möglich, wahrscheinlich oder sicher) zwischen SUE und Studienmedikation wurde häufiger in der 2-Jahres-Heroingruppe als in der Wechslergruppe beobachtet. In der Heroingruppe wurden 57 und unter den Wechslern sechs Fälle beobachtet. Es konnte keine Zunahme eines ursächlichen Zusammenhanges bei den Methadon Patienten mit dem Wechsel der Studienmedikation von Heroin zu Methadon beobachtet werden.

Werden diese Fälle im Verhältnis zu den individuellen Behandlungstagen gesetzt, so trat ein SUE mit Zusammenhang zur Prüfmedikation in der 2-Jahres-Heroingruppe alle 4.227 Tage auf. Bei den M-H-Wechslern, bei denen die Behandlung mit Heroin kürzer war, trat ein SUE mit Zusammenhang alle 10.518 Behandlungstage auf.

Tabelle 7.16

SUEs und Zusammenhang mit der Prüfmedikation, Anzahl und %-Angaben

| Zusammenhang mit der Prüfmedikation | 2-Jahre-Heroin    |                 |                   | Methadon-Heroin-Wechsler |                  |                  |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------------------------|------------------|------------------|
|                                     | Phase 1           | Phase 2         | Gesamt            | Phase 1                  | Phase 2          | Gesamt           |
| keiner                              | 62 (50,4%)        | 47 (54,0%)      | 109 (51,9%)       | 24 (53,3%)               | 15 (55,6%)       | 39 (54,2%)       |
| unwahrscheinlich                    | 21 (17,1%)        | 23 (26,4%)      | 44 (21,0%)        | 18 (40,0%)               | 9 (33,3%)        | 27 (37,5%)       |
| möglich                             | 24 (19,5%)        | 5 (5,7%)        | 29 (13,8%)        | 2 (4,4%)                 | 2 (7,4%)         | 4 (5,6%)         |
| wahrscheinlich                      | 11 (8,9%)         | 4 (4,6%)        | 15 (7,1%)         | 1 (2,2%)                 | 1 (3,7%)         | 2 (2,89)         |
| sicher                              | 5 (4,1%)          | 8 (9,25)        | 13 (6,2%)         | -                        | -                | -                |
| <b>Gesamt</b>                       | <b>123 (100%)</b> | <b>87(100%)</b> | <b>210 (100%)</b> | <b>45 (100%)</b>         | <b>27 (100%)</b> | <b>72 (100%)</b> |

Bei der Auflistung der eingeleiteten Maßnahmen im Hinblick auf die Studienmedikation wird deutlich, dass sowohl für die M-H-Wechsler als auch für die 2-Jahres-Heroingruppe das Auftreten eines SUEs nicht zwingend eine Änderung der Studienmedikation zur Folge hatte. Es zeigt sich, dass in der Heroingruppe ein SUE häufiger zu einer Reduktion, zum zeitweiligen Absetzen oder zum vollständigen 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. In zwei Fällen der Wechslergruppe wurde die Studienmedikation erhöht. In einigen wenigen Fällen (Heroingruppe: 5, M-H-Wechsler: 2) musste die Studienmedikation abgesetzt werden.

Tabelle 7.17

Eingeleitete Maßnahmen im Hinblick auf die Studienmedikation, Anzahl und %-Angaben<sup>a)</sup>

| Maßnahmen           | 2-Jahre-Heroin    |                  |                   | Methadon-Heroin-Wechsler |                  |                  |
|---------------------|-------------------|------------------|-------------------|--------------------------|------------------|------------------|
|                     | Phase 1           | Phase 2          | Gesamt            | Phase 1                  | Phase 2          | Gesamt           |
| keine Änderung      | 28 (23,0%)        | 24 (27,6%)       | 52 (24,9%)        | 30 (66,7%)               | 9 (33,3%)        | 39 (55,7%)       |
| reduziert           | 23 (18,9%)        | 13 (14,9%)       | 36 (17,2%)        | 1 (2,2%)                 | 1 (3,7%)         | 2 (2,9%)         |
| erhöht              | -                 | -                |                   | 1 (2,2%)                 | 1 (3,7%)         | 2 (2,9%)         |
| zeitweise abgesetzt | 52 (42,6%)        | 42 (48,3%)       | 94 (44,8%)        | 8 (17,8%)                | 12 (44,4%)       | 20 (28,6%)       |
| abgesetzt           | 4 (3,3%)          | 1 (1,1%)         | 5 (2,4%)          | 1 (2,2%)                 | 1 (3,7%)         | 2 (2,8%)         |
| nicht zutreffend    | 15 (12,3%)        | 7 (8,0%)         | 22 (10,5%)        | 2 (4,7%)                 | 3 (11,1%)        | 5 (2,9%)         |
| <b>Gesamt</b>       | <b>122 (100%)</b> | <b>87 (100%)</b> | <b>209 (100%)</b> | <b>43 (100%)</b>         | <b>27 (100%)</b> | <b>70 (100%)</b> |

<sup>a)</sup> Für drei der insgesamt 282 SUEs (eines in der Heroin- und zwei in der Wechslergruppe) liegen keine Angaben zu Maßnahmen im Zusammenhang mit der Prüfmedikation vor.

Betrachtet man den Ausgang bzw. die Folgen der SUEs, so zeigt sich für beide Gruppen, dass zum Großteil der Zustand vor dem SUE wiederhergestellt werden konnte (siehe Tabelle 7.18). Zu einem kleineren Teil konnte der Zustand „mit Folgen“ wiederhergestellt werden. Insgesamt verstarben vier Patienten. Die Umstände, die zum Tod führten werden im Abschnitt 7.2.4 näher erläutert.



Tabelle 7.18

Ausgang der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Anzahl und %-Angaben<sup>a)</sup>

| Ausgang/Folgen               | 2-Jahre-Heroin    |                  |                   | Methadon-Heroin-Wechsler |                  |                  |
|------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|--------------------------|------------------|------------------|
|                              | Phase 1           | Phase 2          | Gesamt            | Phase 1                  | Phase 2          | Gesamt           |
| wiederhergestellt            | 101 (82,1%)       | 58 (66,7%)       | 159 (75,7%)       | 28 (62,2%)               | 13 (48,1%)       | 41 (56,9%)       |
| wiederhergestellt mit Folgen | 18 (14,6%)        | 24 (27,6%)       | 42 (20,0%)        | 13 (28,9%)               | 12 (44,4%)       | 25 (34,7%)       |
| noch andauernd               | 2 (1,6%)          | 1 (1,1%)         | 3 (1,4%)          | 2 (4,4%)                 | 1 (3,7%)         | 3 (4,2%)         |
| verstorben                   | -                 | 3 (3,4%)         | 3 (1,4%)          | -                        | 1 (3,7%)         | 1 (1,4%)         |
| unbekannt                    | 2 (1,6%)          | 1 (1,1%)         | 3 (1,4%)          | 1 (2,2%)                 | -                | 1 (1,4)          |
| <b>Gesamt</b>                | <b>123 (100%)</b> | <b>87 (100%)</b> | <b>210 (100%)</b> | <b>44 (100%)</b>         | <b>27 (100%)</b> | <b>71 (100%)</b> |

<sup>a)</sup> Für ein SUE aus der Gruppe der Methadon-Heroin-Wechsler liegen keine Angaben zu Ausgang/Folgen vor.

### 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=282 (vgl. Abschnitt 7.1.3, Tabelle 7.8)

| Kategorie     | 2-J-Heroin |              | M-H-Wechsler |              | Gesamt     |              |
|---------------|------------|--------------|--------------|--------------|------------|--------------|
|               | Anzahl     | %            | Anzahl       | %            | Anzahl     | %            |
| 2             | 8          | 3,8          | 1            | 1,4          | 9          | 3,2          |
| 4             | 2          | 1,0          | -            | -            | 2          | 0,7          |
| 5             | 2          | 1,0          | 3            | 4,2          | 5          | 1,8          |
| 7             | 2          | 1,0          | -            | -            | 2          | 0,7          |
| 8             | 4          | 1,9          | 1            | 1,4          | 5          | 1,8          |
| 9             | 1          | 0,5          | -            | -            | 1          | 0,4          |
| 10            | 2          | 1,0          | 1            | 1,4          | 3          | 1,1          |
| 11            | -          | -            | 1            | 1,4          | 1          | 0,4          |
| 12            | 38         | 18,1         | 9            | 12,5         | 47         | 16,7         |
| 13            | 3          | 1,4          | 2            | 2,8          | 5          | 1,8          |
| 14            | 12         | 5,7          | 3            | 4,2          | 15         | 5,3          |
| 15            | 5          | 2,4          | 1            | 1,4          | 6          | 2,1          |
| 18            | 14         | 6,7          | 2            | 2,8          | 16         | 5,7          |
| 19            | 2          | 1,0          | -            | -            | 2          | 0,7          |
| 20            | 2          | 1,0          | -            | -            | 2          | 0,7          |
| 22            | -          | -            | 1            | 1,4          | 1          | 0,4          |
| 23            | 14         | 6,7          | 3            | 4,2          | 17         | 6,0          |
| 24            | 3          | 1,4          | -            | -            | 3          | 1,1          |
| 25            | 15         | 7,1          | 10           | 13,9         | 25         | 8,9          |
| 26            | 2          | 1,0          | 1            | 1,4          | 3          | 1,1          |
| 27            | 4          | 1,9          | 7            | 9,7          | 11         | 3,9          |
| 29            | 4          | 1,9          | 2            | 2,8          | 6          | 2,1          |
| 31            | 6          | -            | 5            | 6,9          | 11         | 3,9          |
| 32            | 16         | 7,6          | 4            | 5,6          | 20         | 7,1          |
| 33            | 5          | 2,4          | -            | -            | 5          | 1,8          |
| 34            | 2          | 1,0          | -            | -            | 2          | 0,7          |
| 35            | -          | -            | 3            | 4,2          | 3          | 1,1          |
| 36            | 3          | 1,4          | 1            | 1,4          | 4          | 1,4          |
| 37            | 1          | 0,5          | -            | -            | 1          | 0,4          |
| 38            | 6          | 2,9          | 1            | 1,4          | 7          | 2,5          |
| 39            | 2          | 1,0          | 1            | 1,4          | 3          | 1,1          |
| 43            | 1          | 0,5          | 1            | 1,4          | 2          | 0,7          |
| 44            | 7          | 3,3          | 1            | 1,4          | 8          | 2,8          |
| 45            | 2          | 1,0          | -            | -            | 2          | 0,7          |
| 46            | 14         | 6,7          | 4            | 5,6          | 18         | 6,4          |
| 47            | 1          | 0,5          | -            | -            | 1          | 0,4          |
| 48            | 3          | 1,4          | 1            | 1,4          | 4          | 1,4          |
| 49            | 2          | 1,0          | 2            | 2,8          | 4          | 1,4          |
| <b>Gesamt</b> | <b>210</b> | <b>100,0</b> | <b>72</b>    | <b>100,0</b> | <b>282</b> | <b>100,0</b> |

Tabelle 7.20

Häufigkeit der SUEs in den gebildeten übergeordneten ICD-10 Kategorien hinsichtlich des Zusammenhangs<sup>a)</sup> mit der Studienmedikation für N=282

| Kategorie     | 2-J-Heroin             |                       | M-H-Wechsler           |                       | Gesamt                 |                       |
|---------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
|               | ohne Zusammen-<br>hang | mit Zusammen-<br>hang | ohne Zusammen-<br>hang | mit Zusammen-<br>hang | ohne Zusammen-<br>hang | mit Zusammen-<br>hang |
| 2             | 8                      |                       | 1                      |                       | 9                      |                       |
| 4             | 1                      | 1                     |                        |                       | 1                      | 1                     |
| 5             | 2                      |                       | 3                      |                       | 5                      |                       |
| 7             | 2                      |                       |                        |                       | 2                      |                       |
| 8             | 4                      |                       | 1                      |                       | 5                      |                       |
| 9             | 1                      |                       |                        |                       | 1                      |                       |
| 10            | 2                      |                       | 1                      |                       | 3                      |                       |
| 11            |                        |                       | 1                      |                       |                        |                       |
| 12            | 10                     | 28                    | 7                      | 2                     | 17                     | 30                    |
| 13            | 3                      |                       | 2                      |                       |                        |                       |
| 14            | 11                     | 1                     | 2                      | 1                     | 13                     | 2                     |
| 15            | 5                      |                       | 1                      |                       | 6                      |                       |
| 18            | 3                      | 11                    | 2                      |                       | 5                      | 11                    |
| 19            | 2                      |                       |                        |                       | 2                      |                       |
| 20            | 2                      |                       |                        |                       | 2                      |                       |
| 22            |                        |                       | 1                      |                       |                        |                       |
| 23            | 11                     | 3                     | 2                      | 1                     | 13                     | 4                     |
| 24            | 3                      |                       |                        |                       | 3                      |                       |
| 25            | 15                     |                       | 9                      | 1                     | 26                     | 1                     |
| 26            | 2                      |                       | 1                      |                       | 3                      |                       |
| 27            | 3                      | 1                     | 7                      |                       | 10                     | 1                     |
| 29            | 4                      |                       | 2                      |                       | 6                      |                       |
| 31            | 5                      | 1                     | 5                      |                       | 10                     | 1                     |
| 32            | 14                     | 2                     | 4                      |                       | 18                     | 2                     |
| 33            | 5                      |                       |                        |                       | 5                      |                       |
| 34            | 1                      | 1                     |                        |                       | 1                      | 1                     |
| 35            |                        |                       | 3                      |                       | 3                      |                       |
| 36            | 3                      |                       | 1                      |                       | 4                      |                       |
| 37            | 1                      |                       |                        |                       | 1                      |                       |
| 38            | 1                      | 5                     | 1                      |                       | 2                      | 5                     |
| 39            | 1                      | 1                     | 1                      |                       | 2                      | 1                     |
| 43            | 1                      |                       |                        | 1                     | 1                      | 1                     |
| 44            | 7                      |                       | 1                      |                       | 8                      |                       |
| 45            | 2                      |                       |                        |                       |                        |                       |
| 46            | 12                     | 2                     | 4                      |                       | 16                     | 2                     |
| 47            | 1                      |                       |                        |                       | 1                      |                       |
| 48            | 3                      |                       | 1                      |                       | 4                      |                       |
| 49            | 2                      |                       | 2                      |                       | 2                      |                       |
| <b>Gesamt</b> | <b>153</b>             | <b>57</b>             | <b>66</b>              | <b>6</b>              | <b>219</b>             | <b>63</b>             |

<sup>a)</sup> „Ohne Zusammenhang“ beschreibt die Beurteilungskategorien: kein bzw. unwahrscheinlicher Zusammenhang. „Mit Zusammenhang“ beschreibt die Beurteilungskategorien: möglicher, wahrscheinlicher bzw. sicherer Zusammenhang.

Anhand der Tabelle 7.20 zeigt sich, dass in der 2-Jahres-Heroingruppe die häufigste Erkrankung mit einem Zusammenhang zur Prüfmedikation in Beziehung zu der Grunderkrankung Opiatabhängigkeit („F1-Diagnose“) steht (in 28 von 57 Fällen, entsprechend 49%). Nur zwei Fälle (6%) traten in der Gruppe der Wechsler auf. In diesen Fällen lauteten die Beschreibungen und Diagnosen auf dem SUE-Meldebogen meistens „Atemdepression nach intravenöser Applikationsform bei unklarem Beikonsum“.

Beikonsum spielt auch eine Rolle bei den zweithäufigsten Meldungen mit einem Zusammenhang zur Prüfmedikation, den zerebralen Krampfanfällen. Hier wurden in der 2-Jahres-Heroingruppe elf Fälle beschrieben (19%). Bei den M-H-Wechslern traten zwei Krampfanfälle, jedoch ohne Zusammenhang zur Prüfmedikation auf. In allen Fällen wurde der Ausgangszustand nach dem SUE wiederhergestellt.

#### 7.2.4 Todesfälle

Abweichend von der vorangegangenen Systematik, in der ausschließlich Patienten betrachtet wurden, die sowohl die erste, als auch die zweite Studienphase durchlaufen haben, werden in diesem Abschnitt alle verstorbenen Patienten beider Studienphasen betrachtet.

In der 1. Studienphase wurden 12 Todesfälle (5 aus der Heroingruppe, 7 aus der Methadongruppe) beschrieben (siehe Tabelle 7.21). 4 Todesfälle (3 aus der 2-Jahres-Heroingruppe, 1 aus der Methadon-Heroin-Wechslergruppe) sind in der 2. Studienphase aufgetreten.

Tabelle 7.21

Todesfälle während der 1. und 2. Studienphase nach Geschlecht

| Studienmedikation |         | Frauen   | Männer    | Gesamt    |
|-------------------|---------|----------|-----------|-----------|
| Heroin            | Phase 1 | 1        | 4         | 5         |
| Heroin            | Phase 2 |          | 3         | 3         |
| Methadon          | Phase 1 | 1        | 6         | 7         |
| Heroin            | Phase 2 |          | 1         | 1         |
| <b>Gesamt</b>     |         | <b>2</b> | <b>14</b> | <b>16</b> |

Von den 12 Todesfällen der ersten Studienphase fanden 7 (2 aus der Heroingruppe, 5 aus der Methadongruppe) *nach* Abbruch der Studienbehandlung oder nach der Randomisierung *ohne* Behandlungsbeginn statt. Die übrigen 5 Todesfälle (3 aus der Heroingruppe, 2 aus der Methadongruppe) traten während des Behandlungszeitraums auf. In der zweiten Studienphase traten 3 der 4 Todesfälle während der Behandlung auf.

Ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation wurde in 9 Fällen verneint und in 7 Fällen für unwahrscheinlich erachtet. Die Todesursachen sind in Tabelle 7.22 dargestellt.

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

Tabelle 7.22

Todesursachen während der 1. und 2. Studienphase

| <b>Todesursache</b>                | <b>in Behandlung</b> | <b>nicht in Behandlung</b> | <b>Gesamt</b> |
|------------------------------------|----------------------|----------------------------|---------------|
| Mischintoxikation                  | 1                    | 2                          | 3             |
| Unfall                             | 1                    | -                          | 1             |
| Komplikationen der Grunderkrankung | 1                    | 2                          | 3             |
| Suizid                             | 3                    | -                          | 3             |
| unbekannt                          | 2                    | 4                          | 6             |
| <b>Gesamt</b>                      | <b>8</b>             | <b>8</b>                   | <b>16</b>     |

In Tabelle 7.23 ist eine Kurzübersicht über alle Todesfälle der 1. und 2. Studienphase dargestellt. Eine ausführliche Beschreibung der Todesfallereignisse des 1. Studienjahres ist dem Bericht der ersten Studienphase (Naber & Haasen 2006) zu entnehmen. Weiter unten erfolgt eine detaillierte Darstellung der Todesfälle der 2. Studienphase.

Tabelle 7.23

Übersicht über Todesfälle in der 1. und 2. Studienphase

| Rd-Nr.                 | Untersuchungsgruppe | Geschlecht/<br>Alter | Ereignisdatum                   | Behandlg.<br>angetreten | Todeszeitpunkt                 | Todesursache                    |
|------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>1. Studienphase</b> |                     |                      |                                 |                         |                                |                                 |
| 10061                  | Heroin              | Männl./46            | 23.04.2003                      | Ja                      | nach Abbruch                   | Sepsis                          |
| 10129                  | Methadon            | Männl./34            | 09.06.2003 (tot<br>aufgefunden) | Nein                    | -                              | unbekannt                       |
| 10133                  | Methadon            | Männl./36            | 05.02.2004 (tot<br>aufgefunden) | Ja                      | während Behandl.<br>(245 Tage) | unbekannt                       |
| 30025                  | Methadon            | Männl./45            | 03.10.2003                      | Ja                      | Nach Abbruch<br>(194 Tage)     | unbekannt                       |
| 30067                  | Heroin              | Männl./41            | 14.12.2002                      | Ja                      | während Behandl.<br>(77 Tage)  | Myokarditis,<br>Pneumonie       |
| 30087                  | Methadon            | Männl./35            | 06.07.2003                      | Nein                    | -                              | unbekannt                       |
| 40046                  | Heroin              | Weibl./44            | 15.08.2003                      | Ja                      | während Behandl.               | Sturz auf<br>Bahngleise         |
| 40076                  | Methadon            | Männl./35            | 23.08.2004 (tot<br>aufgefunden) | Nein                    | -                              | unbekannt                       |
| 50065                  | Heroin              | Männl./31            | 13.11.2003 (tot<br>aufgefunden) | Ja                      | nach Abbruch<br>(226 Tage)     | unbekannt,<br>V.a. Intoxikation |
| 50077                  | Methadon            | Männl./38            | 21.10.2003                      | Ja                      | während Behandl.<br>(344 Tage) | Herzbeutel-<br>tamponade        |
| 60099                  | Heroin              | Männl./38            | 30.03.2003 (tot<br>aufgefunden) | Ja                      | während Behandl.<br>(2 Tage)   | Intoxikation                    |
| 80057                  | Methadon            | Weibl./40            | Nein                            | Nein                    | -                              | V.a. Intoxikation               |
| <b>2. Studienphase</b> |                     |                      |                                 |                         |                                |                                 |
| 1010                   | 2-Jahre-Heroin      | Männl./37            | 17.07.2004                      | Ja                      | während Behandl.<br>(660 Tage) | Suizid                          |
| 1117                   | M-H-Wechsler        | Männl./36            | 26.11.2004 (tot<br>aufgefunden) | Ja                      | während Behandl.<br>(424 Tage) | Suizid                          |
| 3026                   | 2-Jahre-Heroin      | Männl./45            | 31.01.2005                      | Ja                      | während Behandl.<br>(457 Tage) | Suizid                          |
| 4078                   | 2-Jahre-Heroin      | Männl./43            | 13.07.2005                      | Ja                      | nach Abbruch<br>(734 Tage)     | AIDS                            |

## 7.2.4.1 Einzelbeschreibung der Todesfälle 2. Studienphase

|   |                         |
|---|-------------------------|
| <b>Random-Nr.:</b>  | <b>1010</b>             |
| Geschlecht:   | männlich                |
| Eintritt in die Behandlung/<br>Wechsel i. d. zweite Studienphase: | 23.09.2002 / 24.09.2003 |
| Tagesdosis:   | 240 mg Diaphin          |
| Ereignisdatum:  | 17.07.2004              |
| Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:                       | 240 mg Diaphin          |

Symptomatik, Verlauf, Endzustand: an einer Brücke erhängt  
aufgefunden  
Verdachtsdiagnose: Suizid  
Notfallmaßnahmen: entfällt  
Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation: unwahrscheinlich  
Relevante Untersuchungsergebnisse: keine  
Gleichzeitig verabreichte Medikamente: bei Bedarf Amitryptilin  
Bemerkungen: Patient befand sich in  
neurologischer Behandlung

**Random-Nr.:**

**1117**

Geschlecht: männlich  
Eintritt in die Behandlung/  
Wechsel i. d. zweite Studienphase: 09.10.2003 / 15.10.2004  
Tagesdosis: 120 mg d,l-Methadon  
Ereignisdatum: 26.11.2004 (tot aufgefunden)  
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis: 120 mg d,l-Methadon  
Symptomatik, Verlauf, Endzustand: in der Wohnung tot aufgefunden  
Verdachtsdiagnose: Suizid  
Notfallmaßnahmen: entfällt  
Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation: unwahrscheinlich  
Relevante Untersuchungsergebnisse: keine  
Gleichzeitig verabreichte Medikamente: Rivotril 1 mg/d, Doxepin  
100mg/d  
Bemerkungen: Pat. wechselte am 15.10.2003 von  
der Kontrollgruppe in die Heroi-  
ngruppe und bekam zuletzt am  
27.10.2004 2 x 220 mg DAM +  
2 ml d,l-Methadon take-home

**Random-Nr.:**

**3026**

Geschlecht: männlich  
Eintritt in die Behandlung/  
Wechsel i. d. zweite Studienphase: 31.10.2002 / 02.11.2003  
Tagesdosis: 400 mg Diaphin, 6 ml  
d,l-Methadon take-home  
Ereignisdatum: 01.02.2004  
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis: 200 mg Diaphin (31.01.2004)  
Symptomatik, Verlauf, Endzustand: von einem Hochhaus gesprungen  
Verdachtsdiagnose: Suizid  
Notfallmaßnahmen: entfällt

|   |   |
|---|---|
| Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation:                  | unwahrscheinlich  |
| Relevante Untersuchungsergebnisse:                                | keine   |
| Gleichzeitig verabreichte Medikamente:                            |   |
| Bemerkungen:  |   |
| <br>  |   |
| <b>Random-Nr.:</b>  | <b>4078</b>   |
| Geschlecht:   | männlich  |
| Eintritt in die Behandlung/<br>Wechsel i. d. zweite Studienphase: | 11.11.2003 / 12.11.2004                                   |
| Tagesdosis:   | 240 mg Diaphin (ab 26.9.05:<br>40 mg d,l-Methadon)        |
| Ereignisdatum:  | 30.11.2005  |
| Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:                       | 40 mg d,l-Methadon  |
| Symptomatik, Verlauf, Endzustand:                                 | HIV-Erkrankung  |
| Verdachtsdiagnose:  | Todesfall im Rahmen der AIDS-<br>Erkrankung               |
| Notfallmaßnahmen:   | entfällt  |
| Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation:                  | keiner  |
| Relevante Untersuchungsergebnisse:                                | keine   |
| Gleichzeitig verabreichte Medikamente:                            |   |
| Bemerkungen:  | Patient verstarb in einem<br>Pflegeheim für HIV Patienten |



## 8. Schlussfolgerungen

Nachdem der klinische Studienbericht zum Abschluss der 1. Studienphase des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger eine statistisch signifikante Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung nachweisen konnte (Naber & Haasen 2006), wurden im Rahmen der 2. Studienphase die längerfristigen Wirkungen der Heroinbehandlung im Verlauf untersucht. Dabei kommt es insgesamt zu einer Stabilisierung und weiteren Verbesserung der während des 1. Behandlungsjahres eingetretenen Wirkungen. Insbesondere die Gruppe derjenigen, die von Methadon auf Heroin wechselten, profitierte in besonderem Maße von der im 2. Jahr aufgenommenen Heroinbehandlung.

434 Patienten traten in die 2. Studienphase ein, 344 setzten die Heroinbehandlung fort (79,3%) und 90 Patienten wechselten aus der Methadonbehandlung (20,7%). Gemäß des Studiendesigns in der 2. Phase verteilten sich die 434 Patienten nach Zielgruppenstratum und Art der psychosozialen Betreuung auf vier etwa gleich große Gruppen. Vier Fünftel der Patienten haben die Studienbehandlung der 2. Phase regulär abgeschlossen (und traten zum Großteil in die Follow-up Phase über). Wie zu erwarten ergibt sich somit eine höhere Haltequote im 2. Behandlungsjahr. Bezogen auf den 2-jährigen Gesamtzeitraum – unter Berücksichtigung aller 515 in den Heroinarm randomisierten Patienten – waren nach 24 Monaten noch 55% in der Heroinbehandlung. Damit liegt die Haltekraft nach zwei Jahren auf dem Niveau der schweizerischen Studie (Rehm et al. 2001).<sup>54</sup> Dies ist bemerkenswert angesichts der Tatsache, dass es sich bei dem schweizerischen Projekt um eine naturalistische Kohortenstudie (und nicht um ein klinisch-randomisiertes „Experiment“) handelte,<sup>55</sup> deren Rekrutierungsprozedur sich den natürlichen Zugangsbedingungen besser anpassen konnte. Offensichtlich ist unter den Teilnehmern der deutschen Studie eine Gewöhnung an die (hochschwellig) Studien- und Behandlungsbedingungen eingetreten, wozu nicht zuletzt die positiven Wirkungen ihren Beitrag geleistet haben dürften. Mehr als die Hälfte aller aus der Heroinbehandlung Ausgeschiedenen hatte danach eine andere Suchtbehandlung aufgenommen, überwiegend eine Substitution mit Methadon oder Buprenorphin, 10% wechselten in eine Abstinenztherapie. Auffallend ist, dass sich nach zwei Jahren eine Differenz zwischen den Zielgruppen „Methadon-Substituierte“ und „Nicht-Erreichte“ abzeichnet. Unter den zuvor mit Methadon Behandelten ist die Haltequote nach 24 Monaten um 10% höher. Zugleich fanden auch von den vorzeitig Ausgeschiedenen mehr MS-Patienten den Weg in eine Anschlusstherapie als jene, die sich vor Beginn der Studienbehandlung nicht in Therapie befanden. Dies kann dahin gehend interpretiert werden, dass die Behandlungsvorerfahrungen es den zuvor Substituierten erleichtern, eher den Bedingungen der Studienbehandlung (sowie einer Anschlusstherapie) zu folgen. Es verweist aber zugleich darauf, dass die Gruppe der „Nicht-Erreichten“ eine besondere Herausforderung

---

<sup>54</sup> Bezogen auf die Studienpatienten, die mit der Heroinbehandlung tatsächlich begannen, liegt der – mit den schweizerischen Ergebnissen eher zu vergleichende – Anteil bei 56%. 24-Monats-Daten aus dem niederländischen Projekt liegen nicht vor. Sie wären angesichts des nach einem Jahr für 2 Monate andauernden Absetzversuchs auch nicht mit den deutschen und schweizerischen direkt vergleichbar.

<sup>55</sup> Was in diesem Zusammenhang nicht als methodische Kritik an der schweizer Studie missverstanden werden soll.

für das Behandlungssystem darstellt, und sich über adäquate (niedrigschwellige) Behandlungsangebote zusätzliche Gedanken gemacht werden müssen.

Die Ergebnisse der 2. Studienphase verweisen auf den Stellenwert einer längerfristigen Heroinsubstitution, die es möglich macht, nach vielen Jahren der Opiatabhängigkeit allmähliche positive Veränderungsprozesse in Gang zu bringen. Legt man als Outcomeparameter die Hauptzielkriterien der 1. Studienphase, Verbesserung des Gesundheitszustands und Reduktion des illegalen Drogenkonsums, zugrunde, liegen diese nach 24 Monaten auf weiterhin hohem Niveau. Leichte Rückgänge in den Responderaten sind – methodenbedingt – hauptsächlich auf eine geringere Wiedererreichung und die Codierung der Studien-Drop-outs als Non-Responder zurückzuführen. Der Einfluss von Heroin als geeignetes Substitutionsmittels wird besonders deutlich an den Erfolgen der 90 Patienten, die aus der mit Methadon behandelten Kontrollgruppe nach einem Jahr in die Heroinbehandlung wechselten. Im Gegensatz zum Ergebnis nach 12 Monaten lassen sich zum 24-Monats-Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den 2-Jahres-Heroinpatienten und den Methadon-Heroin-Wechslern mehr nachweisen. Das bedeutet, dass es den Wechslern gelingt, im 2. Jahr der Studienbehandlung unter der Heroinsubstitution zu den 2-Jahres-Heroinpatienten aufzuschließen. Diese Sonderauswertung der „Cross-over-Gruppe“ liefert somit einen wissenschaftlich-methodisch eigenständigen Beitrag zur Bestätigung der Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung. Aber auch die 2-Jahres-Heroinpatienten profitieren weiter von der Behandlung: Im körperlichen und psychischen Gesundheitszustand lassen sich auch im 2. Jahr statistisch signifikante Verbesserungen feststellen. Ähnliches gilt für die Reduktion des Kokainkonsums. Auch hier führt die fortdauernde Heroinbehandlung zu einer signifikanten Reduktion zwischen Monat 12 und Monat 24. Der Konsum von Straßenheroin verändert sich in der 2. Studienphase im Durchschnitt nicht. Allerdings bleibt das ausgesprochen niedrige Niveau der bereits während des 1. Behandlungsjahres reduzierten Konsumintensität im 2. Jahr bestehen. Die eindrucksvollste Veränderung zeigt sich in dem mit illegalem Drogenkonsum unmittelbar verknüpften Risikoverhalten, d. h. dem gemeinsamen Nutzen von Spritzen oder Spritzutensilien. Sowohl von den Methadon-Heroin-Wechslern, bei denen sich der Wandel wiederum verzögert vollzieht, als auch den 2-Jahres-Heroinpatienten wird dieses riskante Konsumverhalten nach zwei Jahren vollständig aufgegeben. Damit kann der Heroinbehandlung bezüglich der Vermeidung von (Re-)Infektionen eine außerordentlich wirkungsvolle präventive Funktion bescheinigt werden, die eine gute Voraussetzung für die spezifische medikamentöse Behandlung von bereits vorhandenen Virusinfektionen darstellt.

Im Mittelpunkt der 2. Studienphase stehen die Effekte der 2-jährigen Heroinbehandlung. 67% aller ursprünglich in den Heroinarm randomisierten Studienteilnehmer, setzten diese direkt im Anschluss an die 1. Phase fort. Die durchschnittliche Tagesdosis Heroin über den gesamten 2-Jahres-Zeitraum beider Studienphasen beträgt 452 mg. Die mittlere Tagesdosis des den Heroinpatienten zusätzlich verordneten Methadons liegt bei 40 mg, bezogen auf alle Heroinabgabetape ergibt sich eine „reale“ Tagesdurchschnittsdosis von 7,0 mg Methadon. Lässt sich bei der Heroinosis insgesamt eine kontinuierliche Abnahme über 24 Monate beobachten, steigt die durchschnittliche Methadontagesdosis im Behandlungsverlauf leicht an. Offensichtlich vollzieht sich ein schleichender Übergang bzw. eine Annäherung an die Struktur der Methadonbehandlung, wobei das Heroin allerdings nach wie vor das primäre Substitutions-

mittel bleibt. Die individuell abgestimmten Dosierungsschemata tragen dazu bei, dass sich die im Behandlungsverlauf reduzierte Entzugssymptomatik auf einem niedrigen, subjektiv kaum beeinträchtigenden Niveau stabilisiert. Gleichzeitig gehen die unmittelbaren mit der Heroinapplikation verbundenen unerwünschten (Neben-)Wirkungen im Behandlungsverlauf kontinuierlich zurück, was auf einen zunehmenden Gewöhnungseffekt der Heroinwirkung zurückzuführen sein dürfte.

Der Gesundheitszustand der Heroinpatienten verbesserte sich in der Regel schnell, innerhalb der ersten Behandlungsmonate. In fast allen Bereichen wie der körperlichen Symptomatik, dem Ernährungszustand, dem psychischen Zustand, dem psychosozialen Funktionsniveau sowie den Symptomen Depressivität und Ängstlichkeit lassen sich allerdings auch während der 2. Studienphase weiterhin leichte Verbesserungen erkennen. Zu bedenken bleibt jedoch das hohe Ausmaß an psychischen Störungen, die unter der Substitutionsbehandlung einer besonderen Aufmerksamkeit bedürfen. Die am Beginn der 1. Studienphase – sowie bereits während der Indikationsuntersuchungen im Rekrutierungsprozess – eingetretenen gesundheitlichen Verbesserungen in der Heroin- und der Methadongruppe deuten auf Substitutionsmittelspezifische Effekte, die auf eine suffiziente medizinische Betreuung im Rahmen (und im Vorfeld) der Studienbehandlung zurückzuführen sind.<sup>56</sup> Erst im weiteren Verlauf kam es zu differenzierten Wirkungen, nach denen sich die Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonsubstitution einstellte. Hier deuteten sich bereits die längerfristigen Erfolge der Heroinbehandlung an, die sich im weiteren Verlauf des 2. Behandlungsjahres bestätigen. Dies verweist auf die Notwendigkeit, dem Patienten die heroingestützte Therapie für einen längeren Zeitraum anzubieten. Eine kurze, zeitlich begrenzte Heroinbehandlung dürfte zwar einen (zumindest vorübergehenden) gesundheitlichen „Erholungseffekt“ bewirken, die Stärken dieser Behandlungsform erweisen sich vor allem langfristig.

Letzteres gilt insbesondere für Veränderungen der sozialen Lebenssituation der Studienteilnehmer. Aufgrund der allzu häufig durch Marginalisierung und Kriminalisierung gekennzeichneten Lebenslage, brauchen Verbesserungen im sozialen und beruflichen Bereich viel Zeit. Umso beeindruckender ist es, dass sich die Wohnsituation der Heroinpatienten während der 1. und der 2. Studienphase in jeweils signifikantem Ausmaß stabilisieren konnte. Die sozialen Kontakte nehmen leicht zu, auch unter Freunden oder Bekannten, die sich außerhalb des Drogenkontextes befinden. Auch die Freizeitgestaltung entwickelt sich positiv. Dennoch bleibt für einige Heroinpatienten das Problem der Einsamkeit. Zwei Drittel haben keinen festen Partner, gut ein Zehntel hat nach 2 Jahren keine verlässlichen Freunde, bei den übrigen Patienten besteht der Freundeskreis noch zu einem Drittel – unter anderen – aus Drogenkonsumenten. Auch wenn hier zu einem Großteil andere Patienten der Einrichtung gemeint sein dürften, zeigt sich, wie langwierig der soziale Integrationsprozess außerhalb des über Jahre zur Gewohnheit gewordenen Drogen- und Szenekontextes verläuft.

Unerwartet positiv entwickelt sich die Arbeitssituation. Vor dem Hintergrund der allgemein schwierigen Arbeitsmarktlage sowie der erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen ist die 11%ige Zunahme an regelmäßig arbeitenden Patienten auf 27% nach 2-jähriger Heroinbe-

---

<sup>56</sup> Dabei ist selbstverständlich auch der immer wieder nachgewiesene Effekt der Methadonsubstitution auf die Verbesserung des Gesundheitszustands zu berücksichtigen (z. B. Ball & Ross 1991; Gossop et al. 2001; Verthein et al. 1998; Ward et al. 1998).

handlung ein Erfolg. Mit der Verbesserung des Gesundheitszustands und der damit einhergehenden Zunahme der ärztlich beurteilten Arbeitsfähigkeit wirkt sich die Heroinbehandlung positiv aus. Unter den arbeitsfähigen Patienten steigt der Anteil an Erwerbstätigen sogar von 25% auf 43%. Wenngleich es mittlerweile üblich ist, auf dem Sektor der beruflichen Integration bei der Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger, insbesondere unter den „Schwerstabhängigen“, bescheidene Erfolgsmaßstäbe anzulegen, zeigen die Ergebnisse der Heroinbehandlung, dass anspruchsvolle Ziele erreicht werden können. Die begleitende psychosoziale Betreuung dürfte hier einen zentralen Beitrag leisten, die Opiatabhängigen an den Arbeitsprozess (wieder) heranzuführen.

Die Entwicklung des Delinquenzverhaltens wird eingehend im Rahmen der kriminologischen Spezialstudie untersucht (Löbmann 2006; Köllisch & Kreuzer 2006). Legt man als globales Veränderungsmaß den entsprechenden ASI-Composite-Score zugrunde, ergibt sich ein deutlicher Rückgang des kriminellen Verhaltens während des 1. Behandlungsjahres und eine leichte Verbesserung bzw. Stabilisierung während der 2. Studienphase. Ohne den Ergebnissen der Spezialstudien vorzugreifen, lassen sich im Bereich der Legalbewährung ausgesprochen positive Effekte der Heroinbehandlung feststellen. Diese dürften in erster Linie über den Rückgang des illegalen Drogenkonsums sowie die Abkehr vom Drogenkontext vermittelt sein. Auch die Regulierung der Einkommensverhältnisse (insbesondere der Inanspruchnahme staatlicher Transferleistungen) sowie die Aufnahme einer Arbeitstätigkeit bei einem Teil der Patienten sollten einen Einfluss auf die Abnahme der Delinquenz haben. Der Rückgang krimineller Handlungen ist nach bisherigen Erkenntnissen der Bereich, der den größten Teil zum ökonomischen Nutzen der Heroinbehandlung beiträgt (Uchtenhagen et al. 2000; Dijkgraaf et al. 2005).

Das – neben der Verbesserung des Gesundheitszustands – zentrale Ziel der heroingestützten Behandlung, die Reduktion des Drogenkonsums, wird zu einem großen Teil erreicht: Wenngleich sich der Rückgang des Gebrauchs von Straßenheroin, Kokain und Crack sowie der intravenöse Konsum am stärksten zu Beginn des 1. Behandlungsjahres vollzieht, werden auch im 2. Behandlungsjahr weitere Erfolge sichtbar. Die 30-Tages-Prävalenzraten von Kokain, Crack und i.v.-Konsum nehmen während der 2. Studienphase weiter ab. Anhand der Urinkontrollen ist darüber hinaus ein (kontinuierlicher) Rückgang des Cannabis- und Benzodiazepingebrauchs festzustellen. Die Konsumintensität, d. h. die durchschnittliche Anzahl an Konsumtagen im letzten Monat, stabilisiert sich auf einem gegenüber dem Behandlungsbeginn niedrigen Niveau. Da die Prävalenz abnimmt, bedeutet dies, dass es eine Gruppe von Heroinpatienten gibt, die auch nach zwei Jahren noch mehr oder weniger regelmäßig harte Drogen konsumiert. Nimmt man als Kriterium einen mindestens wöchentlichen Konsum, ist es ein Fünftel, das weiterhin Straßenheroin und/oder Kokain mit einer gewissen Regelmäßigkeit konsumiert. Unter ihnen sind vermehrt Behandlungsabbrecher und sie befinden sich in einem schlechteren Gesundheitszustand. Gerade diese problematischen Patienten zeigen einen erhöhten Behandlungs- und Unterstützungsbedarf, der im Rahmen der Heroinbehandlung besondere Beachtung finden sollte, bevor sich ein Behandlungsabbruch ankündigt.

Die Inanspruchnahme der psychosozialen Betreuung ist während der 2. Studienphase bei beiden Formen, Psychoedukation mit Drogenberatung und Case Management mit Motivational Interviewing, außerordentlich hoch. Dies war angesichts der Auswahl der Behandlungs-

gruppe, die sich nur aus regulären Beendern der 1. Studienphase zusammensetzt, zu erwarten. Auch die Akzeptanz und Zufriedenheit der Patienten mit der PSB ist gut; hier schneidet die Methode des Case Management besser ab als die Kombination aus Gruppen- und Einzelberatung. Hatte nach den Ergebnissen der 1. Studienphase die Art der psychosozialen Begleitbetreuung keinen (statistisch nachweisbaren) Einfluss auf den Behandlungseffekt, so stellt sich die Situation nach 24 Monaten anders dar. Die mit Drogenberatung und in psychoedukativen Gruppen betreuten Patienten erzielen signifikant größere Behandlungserfolge, was nicht im Einklang mit der höheren Akzeptanz und Behandlungszufriedenheit beim Case Management steht. Ein möglicher Einflussfaktor dürfte in der höheren Haltequote bei den mit Psychoedukation und Drogenberatung betreuten Patienten liegen. Die Erfolgsdifferenz ist unabhängig von Zentrumseffekten und wirft Fragen nach der Optimierung des psychosozialen Betreuungsangebots auf. Es wäre denkbar, dass sich mit zunehmender Behandlungsdauer der Gruppeneffekt positiv auswirkt, indem sich allgemeine therapeutische Wirkprinzipien wie Problembewältigung, Motivationale Klärung und Ressourcenaktivierung (nach Grawe et al. 1993; Grawe 1998) besser entfalten können. In Kombination mit Einzelberatung dürfte sich hier ein optimierter, auf den Patienten individuell abgestimmter Betreuungsprozess herausbilden, der zu entsprechenden Behandlungserfolgen beiträgt.

Die Arzneimittelsicherheit wurde im Rahmen der 2. Studienphase wiederum anhand (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse evaluiert. Bei der Betrachtung der Unerwünschten Ereignisse über den gesamten 2-jährigen Studienzeitraum hinweg ist die Abnahme der UEs im zweiten Studienjahr bemerkenswert. Sowohl in der Patientengruppe, die durchgängig Heroin erhielt, als auch in der Gruppe der Methadon-Heroin-Wechsler traten von allen gemeldeten UEs jeweils zwei Drittel im ersten Studienjahr auf. Dies dürfte zum einen mit dem sich stark verbesserten Gesundheitszustand der Patienten zusammenhängen, zum anderen sind dafür vermutlich auch Entwicklungen auf Seiten der Ärzte und des Pflegepersonals verantwortlich. Sie dürften im Umgang mit den Patienten und den zu verabreichenden Medikamenten, insbesondere dem Heroin, vertrauter geworden sein.

Der Wechsel von Methadon auf Heroin bringt keine neuen Komplikationen für die Patienten mit sich. Herointypische UEs wie Krampfanfälle, Atemdepressionen, Applikationsprobleme etc. werden von den Methadon-Heroin-Wechslern nur in einem sehr geringen Umfang im 2. Studienjahr berichtet und kommen in der 2-Jahres-Heroingruppe auch in der 2. Studienphase häufiger vor. Dafür sind neben der Stabilisierung dieser Patienten im ersten Studienjahr, vor allem bzgl. der Reduktion des Beikonsums, wahrscheinlich Selektionseffekte von Bedeutung. Gerade in der ursprünglichen Methadon-Kontrollgruppe haben eher Patienten mit hoher Compliance und (vermeintlich) weniger Behandlungskomplikationen die 1. Phase regulär durchlaufen. Nach dem (gewünschten) Wechsel auf Heroin treten bei dieser Patientengruppe im direkten Vergleich zu den 2-Jahres-Heroinpatienten während der 2. Studienphase die größeren Effekte auf, wodurch die Auftretenswahrscheinlichkeit von Unerwünschten Ereignissen aufgrund der gesundheitlichen Verbesserung und des Abnahme illegalen Drogenkonsums tendenziell verringert wird.

Bei den Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen gibt es über beide Studienphasen hinweg ebenfalls eine deutliche Abnahme im Behandlungsverlauf. Sowohl in der Patienten-

gruppe, die durchgängig Heroin erhielt, als auch in der Wechslergruppe traten weniger SUEs im zweiten Studienjahr auf. Auch dies ist am ehesten auf den gebesserten Gesundheitszustand und den deutlichen Rückgang illegalen Drogenkonsums zurückzuführen. Selbstverständlich spielen auch hier Gewöhnungseffekte bei Patienten und Behandlern sowie Selektionseffekte eine Rolle, da Patienten mit vermehrten Komplikationen mit höherer Wahrscheinlichkeit bereits früher ausgeschieden sind.

Bezüglich der Sicherheit der Prüfmedikation sind insbesondere solche SUEs, die in einem wahrscheinlichen, möglichen, oder sicheren Zusammenhang zur Prüfsubstanz stehen, zu betrachten. Auch für diese SUEs mit einem kausalem Zusammenhang ist eine Abnahme im zweiten Studienjahr auffällig. Dies betrifft beide Patientengruppen. Hervorzuheben ist hier vor allem die Erkenntnis, dass nach dem Wechsel des Substitutionsmedikaments keine Zunahme an SUEs erfolgte.

Im ersten Studienjahr waren in der Mehrheit zerebrale Krampfanfälle und Atemdepressionen für die SUEs mit Zusammenhang zur Studienmedikation verantwortlich (Naber & Haasen 2006). Da solche Komplikationen außerhalb der Behandlung nach dem Konsum von Straßenheroin häufig vorkommen dürften, kann die Dokumentation dieser SUEs als Abbild des Gefährdungsgrads betrachtet werden, dem Heroinkonsumenten in der Regel ausgesetzt sind. In der zweiten Studienphase verändern sich die mit kausalen unerwünschten Ereignissen verbundenen Diagnosen. Neben zerebralen Krampfanfällen und Atemdepressionen werden zudem Erkrankungen des Herz-Kreislaufs- und Verdauungssystems beobachtet. In der Wechslergruppe treten nach dem Wechsel der Medikation von Methadon zu Heroin drei SUEs mit einem sicheren Zusammenhang zur Studienmedikation auf. In keinem Fall wurde allerdings ein Krampfanfall oder eine Atemdepression beobachtet.

Die Mortalität liegt in der zweiten Studienphase wiederum bei 1%, was dem Ergebnis der 1. Studienphase entspricht und generell dem Mortalitätsniveau von substituierten Opiatabhängigen vergleichbar ist (Rehm et al. 2005). Auch in der zweiten Studienphase stand kein Todesfall in einem kausalen Zusammenhang mit der Prüfmedikation. Das gehäufte Auftreten von Suiziden ist jedoch auffällig. Im weiteren Studienverlauf sollte evaluiert werden, inwieweit es sich um eine zufällige Häufung oder eine latente Suizidgefährdung langjährig Opiatabhängiger handelt, die möglicherweise erst im Verlauf langfristiger Substitutionsbehandlungen zum Vorschein kommt.

Gegenüber der 1. Studienphase hat sich angesichts der Beschränkung auf die Verlaufsevaluation der Heroinbehandlung in der 2. Phase der methodische Ansatz geändert. Auswertungen wurden vorwiegend im Längsschnitt vorgenommen und weniger im Gruppenvergleich. Aufgrund der Untersuchungsanlage, dass nur reguläre Beender der 1. Studienphase in die 2. übertreten konnten, stellt die Phase-2-Stichprobe eine bestimmte Auswahl der ursprünglich randomisierten Patienten dar. Allerdings ergaben sich im Vergleich zu den übrigen Patienten, die nicht ins 2. Behandlungsjahr übergangen – abgesehen von einer etwas stabileren Wohn- und Arbeitssituation – kaum Unterschiede in den Patientencharakteristika zu Behandlungsbeginn. Das spricht dafür, dass es sich bei der Untersuchungsgruppe der 2. Studienphase um eine durchaus repräsentative Auswahl aller jemals randomisierten Heroinabhängigen handelt. Die Responserate unter den 2-Jahres-Heroinpatienten war nach 12 Monaten, also zu Beginn

der 2. Studienphase, etwas höher, was wiederum mit der regulären Beendigung des 1. Behandlungsjahres korreliert.

Insgesamt ergaben sich auch bei den Untersuchungen der 2. Studienphase (zu T<sub>18</sub> und T<sub>24</sub>) hohe Erreichungsquoten, die für eine valide Datengrundlage sprechen. Aufgrund der geringen Merkmalsunterschiede und vergleichbarer Ergebnisse in der Primäranalyse der 1. Studienphase wurden die Zielgruppenstrata „Methadon-Substituierte“ (MS) und „Nicht-Erreichte“ (NE) wiederum gemeinsam ausgewertet. Die bereits erwähnte langfristig geringere Haltquote unter den Nicht-Erreichten verweist darauf, dass dieser problematischen Konsumentengruppe zukünftig besondere Beachtung geschenkt werden sollte.

In der Regel wurden in der Auswertung Verläufe bestimmter Merkmale über alle Patienten bzw. Patientengruppen dargestellt, die deskriptiv bewertet werden. Signifikanztests erfolgten bei weniger veränderungssensitiven Merkmalen (soziale Situation) im Einjahresabstand (zwischen T<sub>12</sub> und T<sub>24</sub>), bei den Gesundheits- und Konsumdaten im Abstand von sechs Monaten (zwischen T<sub>12</sub> und T<sub>18</sub> sowie zwischen T<sub>18</sub> und T<sub>24</sub>). Bei letzteren Verlaufskriterien können somit Unterschiede im Einjahresabstand durchaus statistische Signifikanz aufweisen, ohne dass dies in den Kontrasten zwischen den 6-Monats-Messzeitpunkten sichtbar würde. Aber auch hier werden die Veränderungen im Verlauf deskriptiv interpretiert.

Von den Effektstärken her kann die heroingestützte Behandlung als hochwirksame Therapie der Opiatabhängigkeit bezeichnet werden (das wird in der begleitenden Spezialstudie zur Versorgungsforschung eingehender untersucht). Insofern lassen sich auf Dauer nur noch kleine Schritte hinsichtlich der Verbesserung der Gesamtsituation der Heroinpatienten erwarten. Eine langfristige Stabilisierung ist das Ziel, um es den Patienten Schritt für Schritt zu ermöglichen, die Heroinbehandlung erfolgreich zu beenden.

Die Ergebnisse der 2. Studienphase bestätigen und untermauern die Erkenntnisse aus der Vergleichsstudie der 1. Phase in eindrucksvoller Weise. Die Heroinbehandlung erweist sich als langfristig ausgesprochen erfolgreiche Therapie schwerstabhängiger Heroinkonsumenten. Der bei Einführung in die Regelversorgung entfallende studienbedingte „Selektionsmechanismus“ und der reduzierte Untersuchungsaufwand dürften zu einer noch höheren Akzeptanz dieser Behandlungsform beitragen. Die Einschlusskriterien und Qualitätsstandards der Heroinbehandlung haben sich bewährt und sollten – so lange nicht neue Erkenntnisse über sinnvolle Modifikationen vorliegen – im Rahmen der Regelbehandlung aufrechterhalten werden.

Angesichts der mittlerweile in verschiedenen Studien nachgewiesenen wissenschaftlichen Evidenz der positiven Wirkungen der Heroinbehandlung sollten die erforderlichen gesundheitspolitischen Schritte zur Schaffung der gesetzlichen Voraussetzungen für die Implementierung zügig eingeleitet werden. Verzögerungen schaffen für die Betroffenen – insbesondere die Patienten sowie die Mitarbeiter in den Behandlungseinrichtungen – eine unklare Situation, die ethisch verantwortungsvolles (Be-)Handeln und fürsorgliche Unterstützung erschweren. Im Einklang mit den Bewertungen und Forderungen zahlreicher in- und ausländischer Experten sowie von Vertretungen der Ärzte, Behandlungsinstitutionen und Verbänden der Suchthilfe mündet die Beurteilung der positiven Ergebnisse beider Studienphasen des bundesdeutschen Modellprojekts in der ausdrücklichen Empfehlung, diese Behandlungsform in die Regelversorgung Heroinabhängiger aufzunehmen.

## 9. Literatur

- Arzneimittelgesetz (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.
- Ball J.C. & Ross A. (1991) *The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment*. New York: Springer.
- 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.
- 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.
- 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.
- Deering D., Frampton C., Horn J., Sellman D., Adamson S. & Potiki T. (2004) Health status of clients receiving methadone maintenance treatment using the SF-36 health survey questionnaire. *Drug and Alcohol Review* 23: 273-280.
- 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.
- Ebner, C. (2005) Konsequenzen den demografischen Wandels für Bildung, Arbeit, Weiterbildung. Vortrag auf der Tagung „Vielfalt leben: Jung und Alt – Wie geht das zusammen?“ am 29. März in Frankfurt/Main. IAB Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung der Bundesagentur für Arbeit.
- 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.
- Franke G. (1995) SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis. Deutsche Version. Göttingen: Beltz-Test.



- Giacomuzzi S.M., Riemer Y., Errtl M., Kemmler G., Rössler H., Hinterhuber H. & Kurz M. (2003) Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment. *Addiction* 98: 693-702.
- Gossop M. (1990) The development of a Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS). *Addictive Behaviours* 15: 487-490.
- Gossop M., Marsden J., Steward D. & Treacy, S. (2001) Outcomes after methadone maintenance and methadone reduction treatments: two-year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. *Drug and Alcohol Dependence* 62: 255-264.
- Grawe K., Donati R. & Bernauer F. (1993) Psychotherapie – Von der Konfession zur Profession? Weinheim: Beltz.
- Grawe K. (1998) Psychologische Therapie. Göttingen: Hogrefe.
- 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.
- 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.
- Köllisch T. & Kreuzer A. (2006) Qualitative kriminologische Untersuchung des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger. Institut für Kriminologie e. V. an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Gießen.
- 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. (2006) Spezialstudie zur Binnenevaluation der psychosozialen Begleitung. Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger – eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie. Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg ZIS. Hamburg.
- Löbmann R. (2006) Der Einfluss der Heroinverschreibung auf die Delinquenz Opiatabhängiger. Kriminologische Spezialstudie im Rahmen des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung. Kriminologisches Forschungsinstitut Niedersachsen. Hannover.
- 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.
- Marsden J., Steward D., Gossop M., Rolfe A., Bacchus L., Griffiths P., Clarke K. & Strang J. (2000) Assessing client satisfaction with treatment for substance use problems and the development of the Treatment Perceptions Questionnaire (TPQ). *Addiction Research* 8: 455-470.
- McGahan P.L., Parente J.A., Parente R. & McLellan A.T. (1986) Addiction Severity Index. Composite Scores Manual. Philadelphia, Pa.
- McLellan A.T., Arndt I.O., Metzger D.S., Woody G.E. & O'Brien C.P. (1993) The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *Journal of the American Medical Association* 269: 1953-1959.
- 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., Görden 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.
- Pukrop R., Möller H.J., Saß H., Sauer H., Klosterkötter J., Czernik A., Krausz M., Stieglitz R.-D., Lambert M., Matthies H., Schaub A., Woschnik M., Wulfinghoff F. & Steinmeyer E.M. (1999) Das Konstrukt Lebensqualität. Metaanalytische Validierung und die Entwicklung eines modularen Erhebungssystems. *Nervenarzt* 70: 41-53.

- 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.
- Schmid M. & Vogt I. (2005) Die Nutzung von Konsumräumen in Frankfurt/Main unter besonderer Berücksichtigung des Konsums von Crack. *Sucht* 51: 233-239.
- von der Schulenburg J.M. Graf & Claes C. (2006) Gesundheitsökonomische Begleitforschung. Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger – eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie. Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung. Leibniz Universität Hannover. Hannover.
- 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](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., 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.
- Verthein U., Kalke J. & Raschke P. (1998) Substitution treatment with methadone in Germany – politics, programmes and results. *International Journal of Drug Policy* 9: 71-78.
- Verthein 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.
- Ward, J., Mattick, R.P. & Hall, W. (1998) Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid Replacement Therapies. Amsterdam: Harwood Academic Publishers.
- Wendt W.R. (1997) Case Management im Sozial- und Gesundheitswesen. Eine Einführung. Freiburg: Lambertus.

## Unterschriften

Klinischer Projektleiter: \_\_\_\_\_ Datum  
Christian Haasen

LKP: \_\_\_\_\_ Datum  
Dieter Naber