

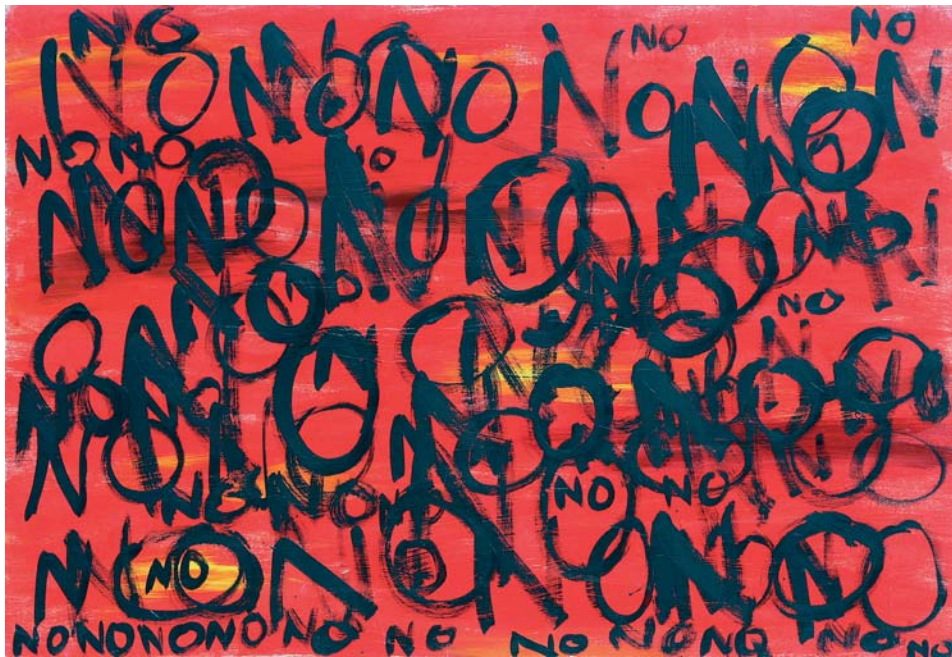
# SUCHTMEDIZIN IN FORSCHUNG UND PRAXIS

Ergebnisse und Schlussfolgerungen der PREMOS-Studie  
(Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatment)

Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Prof. Dr. Gerhard Bühringer, Prof. Dr. Jürgen Rehm

2011

5



Karsten Gessulat: "Bild Nr. 21"

Effekte der  
langfristigen  
Substitution  
Opioidabhängiger:  
Prädiktoren,  
Moderatoren und  
Outcome

Herausgeber: Michael Soyka, Markus Backmund

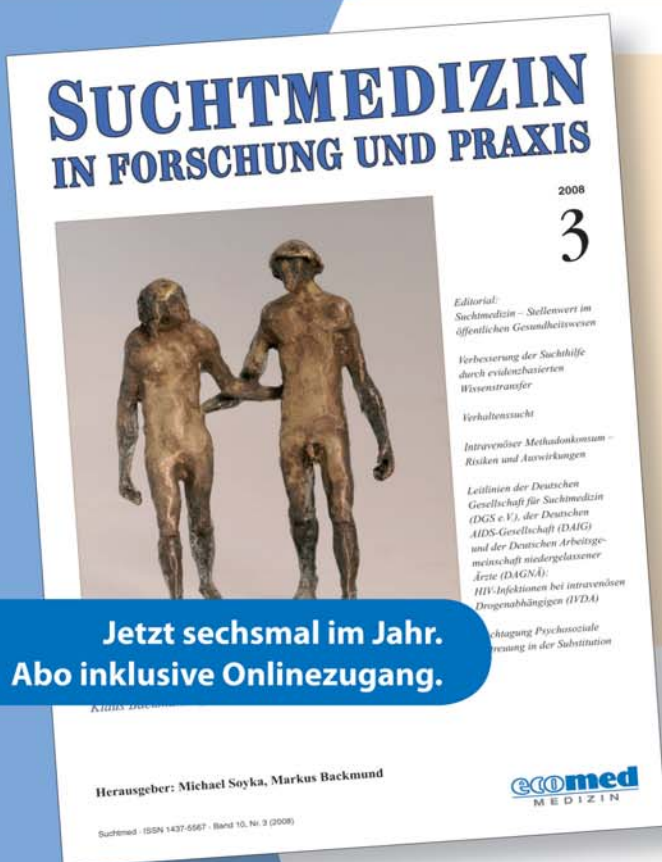
Suchtmed · ISSN 1437-5567 · Band 13, Nr. 5 (2011)

**ecommed**  
MEDIZIN

Daten. Fakten. Analysen.

# Suchtmedizin in Forschung und Praxis

Fundiert. Geprüft. Übersichtlich aufbereitet.



Jetzt sechsmal im Jahr.  
Abo inklusive Onlinezugang.

## Fundierte, verlässliche Fachinformationen zu drängenden Fragen der Suchtmedizin

- Mit wissenschaftlichen **Originalartikeln** und **Übersichtsbeiträgen**, aktuellen Berichten und interessanten Beobachtungen
- **Profiliertes Herausgeberteam** unter der Leitung von Prof. Dr. Michael Soyka und PD Dr. Markus Backmund
- **Gutachterverfahren (Peer review)** – dadurch hohe Expertise
- Ihr lebendiges **Service-Forum** der Suchtmedizin: Leserbrief, Rezensionen, Veranstaltungskalender, Weiterbildung ...
- **Umfassende Abstract-Dokumentation** der Interdisziplinären Kongresse für Suchtmedizin in München

Weitere Infos unter [www.ecomed-medin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medin.de/suchtmedizin)

Michael Soyka / Markus Backmund (Hrsg.)

## Suchtmedizin in Forschung und Praxis

ISSN 1437-5567

erscheint sechsmal jährlich

### Jahresabonnement:

Print (inkl. Online): € 162,-

IP-Zugang: € 220,-

Einzelheft: € 36,-

(zzgl. Versandkosten)

**2 Gratishefte!**

**Gleich Probeabo anfordern!**

Fax-Bestellung: (08191) 9 70 00-103

WAN 513523

Institution / Firma

Name

Straße

PLZ/Ort

Datum  Unterschrift

Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH  
Justus-von-Liebig-Str. 1 · 86899 Landsberg

Tel. (08191) 9 70 00-641  
E-Mail: [aboservice@hjr-verlag.de](mailto:aboservice@hjr-verlag.de)



**Ja, ich teste Suchtmedizin in Forschung und Praxis im Probeabonnement.**

Nach Erhalt des zweiten Heftes habe ich 21 Tage Zeit, mich zu entscheiden:

### Abo ja:

Ich brauche weiter nichts tun und erhalte Suchtmedizin in Forschung und Praxis automatisch im Print-Abo bis auf Widerruf für mindestens 1 Jahr (6 Hefte). Das Abo verlängert sich um ein weiteres Jahr, wenn es nicht spätestens 6 Wochen zum Jahresende gekündigt wird.

### Abo nein:

Ich teile dem Verlag bis spätestens 21 Tage nach Erhalt des zweiten kostenlosen Probeheftes schriftlich mit, dass ich an weiteren Zusendungen nicht interessiert bin. Die Lieferung wird dann sofort und ohne jegliche Verpflichtung für mich wieder eingestellt.

Wir sind ein Unternehmen der Süddeutscher Verlag Mediengruppe. Ihre Angaben werden von uns und den Unternehmen der Gruppe sowie unseren Dienstleistern zur Abwicklung Ihrer Bestellung sowie für Marketingzwecke genutzt, um interne Marktforschung zu betreiben und Sie über Produkte und Dienstleistungen zu informieren. Sollten Sie dies nicht mehr wünschen, schreiben Sie bitte an den Verlagsbereich ecomed Medizin.

Redaktionsstand 6/09.  
Preisritümler und Änderungen vorbehalten.

# Suchtmedizin in Forschung und Praxis

## HERAUSGEBER:

**Prof. Dr. Michael Soyka**  
(Wissenschaftliche Schriftleitung)  
Privatklinik Meiringen  
Postfach 612  
CH-3860 Meiringen  
Tel. 0041-33 972-82 95  
Fax 0041-33 972-82 91  
E-Mail: [michael.soyka@privatklinik-meiringen.ch](mailto:michael.soyka@privatklinik-meiringen.ch)

**Priv.-Doz. Dr. med Markus Backmund**  
(Schriftleitung Innere Medizin, Akutmedizin)  
Institut für Suchtmedizin und Adipositas  
Tal 9, Rgb.  
80331 München  
Tel. 0049-89-452 28 56-0  
Fax 0049-89-452 28 56-22  
E-Mail: [Markus.Backmund@p-i-t.info](mailto:Markus.Backmund@p-i-t.info)

## HERAUSGEBERGREMIUM:

**Prof. Dr. Wolfgang Eisenmenger**  
Institut für Rechtsmedizin  
Pettenkoflerstraße 26  
80336 München

**Prof. Dr. Jörg M. Fegert**  
Universitätsklinikum Ulm  
Klinik für Kinder- und  
Jugendpsychiatrie/Psychotherapie  
Steinhövelstraße 5  
89075 Ulm

**Prof. Dr. Gabriele Fischer**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie-AKH  
Währingergürtel 18-20  
A-1090 Wien

**Prof. Dr. Ulrich John**  
Institut für Epidemiologie und  
Sozialmedizin  
Medizinische Fakultät  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Greifswald  
Walther-Rathenau-Straße 48  
17487 Greifswald

**Dr. Heinrich Kufner**  
Institut für Therapieforschung (IFT)  
Parzivalstraße 25  
80804 München

**Prof. Dr. Karl Mann**  
Klinik für Abhängiges Verhalten  
und Suchtmedizin  
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit  
Universität Heidelberg  
Postfach 12 21 20  
68072 Mannheim

**Prof. Dr. Dieter Naber**  
Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie des Universitäts-  
Krankenhauses Eppendorf  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg

**Prof. Dr. Dennis Nowak**  
Institut und Poliklinik für  
Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin  
Klinikum der Universität-Innenstadt  
Ziemssenstraße 1  
80336 München

**Priv.-Doz. Dr. Ulrich W. Preuss**  
Psychiatrische Klinik und  
Poliklinik  
für Psychiatrie und Psychotherapie  
Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg  
Julius-Kühn-Straße 7  
06097 Halle

**Prof. Dr. Rainer Spanagel**  
Zentralinstitut für  
Seelische Gesundheit  
Abt. Psychopharmakologie J 5  
68159 Mannheim

**Prof. Dr. Claudia Spies**  
Klinik für Anästhesiologie und  
operative Intensivmedizin  
Universitäts-Klinikum  
Charité Campus Mitte  
10098 Berlin

**Prof. Dr. Reinhart Zchoval**  
Medizinische Klinik II  
Klinikum Großhadern der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
Marchioninistraße 15  
81377 München

Redaktion: Susanne Fischer  
ecomed Medizin, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH · Justus-von-Liebig-Str. 1 · 86899 Landsberg  
Tel.: 08191-125-500 · Fax: 08191-125-292 · E-Mail: [susanne.fischer@hjr-verlag.de](mailto:susanne.fischer@hjr-verlag.de)  
Internet: <http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin>



## INHALT

### UMSCHLAGBILD

Karsten Gessulat  
Bild Nr. 21  
Mehr über den Künstler unter [www.karstengessulat.com](http://www.karstengessulat.com)  
vertr. d. Galerie radical room ([www.radical-room.com](http://www.radical-room.com))

- |     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|
| 199 | Impressum   | 258 | Die Rolle der Psychosozialen Begleitung in der langfristigen Substitutionsbehandlung<br>(H.-U. WITTCHEN, A. TRÄDER, J. KLOTSCHKE, M. BACKMUND, G. BÜHRINGER, J. T. REHM)  |
| 200 | Editorial<br>(H.-U. WITTCHEN, G. BÜHRINGER, J. T. REHM)   | 263 | Die Rolle des Substitutionsmittels und seiner Dosierung in der langfristigen Substitutionsbehandlung<br>(H.-U. WITTCHEN, A. TRÄDER, J. KLOTSCHKE, M. BACKMUND, G. BÜHRINGER, J. T. REHM, M. SOYKA)  |
| 202 | Die Substitutionsbehandlung Opioidabhängiger: Grundlagen, Versorgungssituation und Problembereiche<br>(K. LANGER, G. BÜHRINGER, J. T. REHM, H.-U. WITTCHEN)   | 269 | Die Stabilität der 6-Jahres-Langzeitbefunde in PREMOS: Ein Vergleich mit den 7-Jahres-Daten ein Jahr später<br>(H.-U. WITTCHEN, G. BÜHRINGER, J. T. REHM, J. KLOTSCHKE)   |
| 213 | Ziele und Methodik der PREMOS-Studie ( <i>Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments</i> )<br>(H.-U. WITTCHEN, J. T. REHM, M. SOYKA, K. LANGER, S. TRAUTMANN, G. BÜHRINGER)  | 272 | Einrichtungskarakteristika und Behandlungsformate von Substitutionseinrichtungen<br>(H.-U. WITTCHEN, G. BÜHRINGER, J. T. REHM, S. TRAUTMANN)  |
| 227 | Die soziale, klinische und therapeutische Situation von Substitutionspatienten: Der Status der PREMOS-Patienten bei Studienbeginn (Baseline t <sub>1</sub> )<br>(H.-U. WITTCHEN, G. BÜHRINGER, J. T. REHM, M. SOYKA, A. TRÄDER, S. TRAUTMANN) | 278 | Abstinenzorientierung und Behandlungspraxis – Eine Analyse von 161 Substitutionseinrichtungen in Deutschland (Extended Abstract)<br>(S. TRAUTMANN & H.-U. WITTCHEN)   |
| 232 | Der Verlauf und Ausgang von Substitutionspatienten unter den aktuellen Bedingungen der deutschen Substitutionsversorgung nach 6 Jahren<br>(H.-U. WITTCHEN, G. BÜHRINGER, J. T. REHM, M. SOYKA, A. TRÄDER, K. MARK, S. TRAUTMANN)              | 280 | Zusammenfassung der Ergebnisse der PREMOS-Studie<br>(H.-U. WITTCHEN, G. BÜHRINGER, J. T. REHM)  |
| 247 | Mortalität in der langfristigen Substitution: Häufigkeit, Ursachen und Prädiktoren<br>(M. SOYKA, A. TRÄDER, J. KLOTSCHKE, M. BACKMUND, G. BÜHRINGER, J. T. REHM, H.-U. WITTCHEN)  | 287 | Schlussfolgerungen und Empfehlungen für eine bedarfs- und zielgruppengerechtere Gestaltung der langfristigen Substitution Opioidabhängiger<br>(H.-U. WITTCHEN, J. T. REHM, J. GÖLZ, M.-R. KRAUS, M. SCHÄFER, M. SOYKA, N. SCHERBAUM, M. BACKMUND, G. BÜHRINGER) |
| 253 | Abstinenz als ein Behandlungsziel der opiatgestützten Substitutionstherapie: Häufigkeit und Risiken<br>(H.-U. WITTCHEN, S. TRAUTMANN, A. TRÄDER, J. KLOTSCHKE, M. BACKMUND, G. BÜHRINGER, J. T. REHM)   | 294 | Kurzbericht an das Bundesministerium für Gesundheit<br>(H.-U. WITTCHEN, G. BÜHRINGER, J. T. REHM)   |
|     |   | 296 | Literaturverzeichnis  |
|     |   | 300 | Hinweis für Autoren   |

**Suchtmedizin in Forschung und Praxis wird referiert in:**  
CCMed – Current Contents Medizin deutscher und deutschsprachiger Zeitschriften, Deutsche Zentralbibliothek für Medizin, Köln  
PSYINDEX – Zentralstelle für Psychologische Information und Dokumentation, Universität Trier  
EMBASE, Excerpta Medica, Elsevier  
SCOPUS, Elsevier  
Die Herausgeberschaft ist Mitglied der "International Society of Addiction Journal Editors" (ISAJE)

## IMPRESSUM

Suchtmedizin in Forschung und Praxis, Jg. 13, Nr. 5, 2011  
ISSN 1437-5567

**Herausgeber:**

**Prof. Dr. Michael Soyka (Wissenschaftliche Schriftleitung)**

Privatklinik Meiringen

Postfach 612, CH-3860 Meiringen

Tel.: 0041-33 972-82 95; Fax: -82 91

E-Mail: michael.soyka@privatklinik-meiringen.ch

**Priv.-Doz. Dr. med. Markus Backmund**

**(Schriftleitung Innere Medizin, Akutmedizin)**

Institut für Suchtmedizin und Adipositas

Tal 9, Rgb., D-80331 München

Tel.: 089-45 22 85 60; Fax: -22

E-Mail: Markus.Backmund@p-i-t.info

Internet: <http://www.p-i-t.info>

**Verlag:**

ecomед Medizin · Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Justus-von-Liebig-Str. 1, D-86899 Landsberg

Internet: <http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin>

**Redaktion (verantwortlich):**

Susanne Fischer

Tel.: 08191-125-500

Fax: 08191-125-292

E-Mail: susanne.fischer@hjr-verlag.de

**Redaktionsassistent:**

Susanne Parthe

Tel.: 08191-125-802

Fax: 08191-125-292

E-Mail: susanne.parthe@hjr-verlag.de

**Anzeigen:**

Dr. Reingard Herbst

Edelweißring 61

86343 Königsbrunn

Tel.: 08231-90861

Fax: 08231-90862

E-Mail: media2001@t-online.de

**Abonnenenverwaltung:**

Rhenus Medien Logistic

Tel.: 08191-97000-641

Fax: 08191-97000-103

E-Mail: aboservice@hjr-verlag.de

**Bezugspreise 2011:**

6 Hefte pro Jahr

alle Preise inkl. MwSt. und zzgl. Versandkosten

**Print-Abo inkl. Online:** € 162,00

**Einzelheft:** € 36,00

**IP-Zugang:** € 220,00

Veröffentlichung gemäß Art. 8 Abs. 3 Bayerisches Pressegesetz:

Alleinige Gesellschafterin der VERLAGSGRUPPE HÜTHIG JEHLE REHM GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig Fachinformationen GmbH, München. An dieser sind beteiligt: Süddeutscher Verlag GmbH, München: 91,98%; Kaufmann Holger Hüthig, Heidelberg: 7,01%.

**Umschlaggestaltung:** m media design, D-86916 Kaufering

**Satz und Lithographie:** m media, D-86916 Kaufering

**Druck:** AZ Druck und Datentechnik GmbH, 87437 Kempten

**Urheberrecht:**

© 2011, ecomed Medizin, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Landsberg  
Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden. Der Inhalt dieses Hefes wurde sorgfältig erarbeitet; jedoch sind Fehler nicht vollständig auszuschließen. Aus diesem Grund übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag keine Haftung für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen.

**ecomед**  
MEDIZIN

## Sonderheft

Effekte der langfristigen Substitution  
Opioidabhängiger:  
Prädiktoren, Moderatoren und Outcome:  
Ergebnisse und Schlussfolgerungen der  
PREMOS-Studie (**P**redictors, **M**oderators  
and **O**utcome of **S**ubstitution Treatments)

Professor Dr. Hans-Ulrich Wittchen

Professor Dr. Gerhard Bühringer

Professor Dr. Jürgen Rehm

**Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen

Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie & Center  
of Clinical Epidemiology and Longitudinal Studies

Technische Universität Dresden

Chemnitzer Str. 46

D-01187 Dresden

Tel: +49 351 463 36983

Fax: +49 351 463 36984

E-Mail: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

## DANKSAGUNG

Dieses Sonderheft fasst die Ergebnisse eines vom Bundesministerium für Gesundheit (Förderkennzeichen IIA2-2507DSM411) geförderten Projekts zusammen und basiert auf dem entsprechenden Schlussbericht an das Ministerium.

Ergänzende Informationen und Tabellen sind im Text mit Hinweis auf unsere Webpage versehen.

Dem Studienbeirat gehören an: PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Gölz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

## Editorial

Hans-Ulrich Wittchen<sup>1</sup>, Gerhard Bühringer<sup>1,2</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Institut für Therapieforchung (IFT), München

<sup>3</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie & Center of Clinical Epidemiology and Longitudinal Studies, Technische Universität Dresden, Chemnitzer Str.46, D-01187 Dresden, Tel +49 351 463 36983, Fax +49 351 463 36984, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

Die kurz- und mittelfristige (6- bis 12-monatige) Wirksamkeit einer Substitutionstherapie Opioidabhängiger wurde ebenso wie ihre Kosteneffektivität in der Vergangenheit vielfach und eindrucksvoll nachgewiesen. Die Erkenntnislage zu den Effekten der langfristigen Substitutionstherapie (über Jahre) bleibt demgegenüber bisher immer noch lückenhaft und vor allem unter Berücksichtigung der aktuellen Behandlungsoptionen unklar. Die PREMOS-Studie hatte das übergeordnete Ziel, den langfristigen Verlauf opioidgestützter Substitutionstherapien zu beschreiben und damit Grundlagen für eine zielgruppenspezifische und bedarfsgerechte Optimierung der Versorgung zu schaffen. Damit wurde in vielerlei Hinsicht wissenschaftliches Neuland betreten, da derartige Langzeitstudien an repräsentativen Stichproben von Patienten unter den aktuellen Versorgungsbedingungen und Behandlungsoptionen bislang fehlten.

Auf der Grundlage einer bundesweit repräsentativen Auswahl von Substitutionspatienten wurde in einer vielschichtigen prospektiv-longitudinalen klinisch-epidemiologischen Studie der klinische, psychopathologische, soziale und substanzbezogene Verlauf und Outcome von mehr als 2.200 Patientinnen und Patienten aus über 200 Einrichtungen über sechs Jahre untersucht und beschrieben. Die übergeordneten Fragestellungen der PREMOS-Studie lassen sich zwei großen Themenbereichen zuordnen:

### (1) Beschreibung von Verlauf und Ergebnis langfristiger Substitution

Im Mittelpunkt stehen hier deskriptive Analysen zur Ausgangslage der Patienten, zur Stabilität und zu Unterbrechungen im Verlauf der Substitution über sechs Jahre sowie zum Erfolg einer langfristigen Substitution hinsichtlich verschiedener in der Literatur etablierter *Zielkriterien* wie Mortalität, Haltequoten und Erreichen von Abstinenz. Weitere *Zielkriterien* waren Fortschritte im Bereich der psychischen und somatischen Morbidität, der Lebensqualität und der Delinquenz

sowie die Prüfung von Unterschieden des Verlaufs und Ausgangs nach verschiedenen relevanten Teilgruppen wie z.B. Frauen mit Kindern.

### (2) Analyse der Einflussfaktoren auf Verlauf und Ergebnis langfristiger Substitution

Untersucht wurde die mögliche Relevanz von Patienten-, Einrichtungs- und Behandlungsmerkmalen auf Verlauf und Ergebnis der Substitution. Beispiele für solche Merkmale sind somatische und psychische Komorbidität, Größe der Substitutionseinrichtung, Art und Dosierung des Substitutionsmittels oder Art und Umfang der psychosozialen Betreuung.

Die immense Größe und Vielschichtigkeit des PREMOS-Projekts hat allen Beteiligten, den wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, den teilnehmenden Behandlungseinrichtungen und den über 2.200 Patientinnen und Patienten über mehrere Jahre viel abverlangt. Dies bezieht sich nicht nur auf den enormen logistischen und zeitlichen Aufwand, mit dem die über unsere Studienmonitore durchgeführten persönlichen Untersuchungen der Einrichtungen und oft auch der Patienten über 6 Jahre verbunden waren, sondern vor allem auf die unvermeidbare Störung des klinischen Routineablaufs in den Einrichtungen, die sich aus den methodischen Besonderheiten des Forschungsprojekts ergab. Unser Dank geht deswegen in erster Linie an die Einrichtungen und ihr Personal sowie ihre Patientinnen und Patienten. Sie haben entscheidend dazu beigetragen, dass wir die Studie mit einer überaus befriedigenden und international herausragend guten Ausschöpfungsrate von über 70% abschließen konnten.

Wissenschaftliches Neuland haben wir hinsichtlich der Wahl geeigneter Auswertungsstrategien und statistischer Methoden betreten müssen, da es für eine mehrjährige prospektiv-longitudinale Studie dieser Art an der überaus herausfordernden Population substituierter Opioidabhängiger kaum einschlägige Vorerfahrungen gab.

Dieses Sonderheft fasst die Ergebnisse eines mehrjährigen vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderten Projekts zu den langfristigen Effekten der Substitution Opioidabhängiger zusammen. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der Deskription, während weiterführende kausalanalytische und hypothesengeleitete Themen, die auch Teil des Projekts waren (z.B. hinsichtlich Prädiktoren und Moderatoren, geschlechtsspezifische Einflüsse) nicht Gegenstand dieser Publikation sind.

Mit der vorliegenden Veröffentlichung wollen wir die PREMOS Hauptergebnisse zeitnah einer breiteren Öffent-

lichkeit zugänglich machen. Wir hoffen, dass wir mit der Ergebnisübersicht, der Zusammenfassung und den Schlussfolgerungen einen entscheidenden Beitrag im Hinblick auf verbesserte Grundlagen für eine zielgruppenspezifische und bedarfsgerechte Optimierung der langfristigen Versorgung substituierter Opioidabhängiger geleistet haben, der sich auch in zukünftig verbesserten gesetzlichen Rahmenbedingungen niederschlägt. Zudem hoffen wir, dass die Ergebnisse eine kritische Diskussion in den Fachkreisen stimulieren und über die Daten auch zur Versachlichung der Diskussion beitragen.

# Die Substitutionsbehandlung Opioidabhängiger: Grundlagen, Versorgungssituation und Problembereiche

Kornelia Langer<sup>1</sup>, Hans-Ulrich Wittchen<sup>1</sup>, Gerhard Bühringer<sup>1,2</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Institut für Therapieforchung (IFT), München

<sup>3</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitz Str. 46, D-01187 Dresden, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

## Zusammenfassung

In Deutschland konsumieren etwa 200.000 Menschen pro Jahr illegale opioidhaltige Substanzen. Opioidabhängigkeit wird aufgrund des stark ausgeprägten Abhängigkeitssyndroms mit rascher Toleranzentwicklung, dem zumeist lebenslang chronischen Spontanverlauf, Komplikationsreichtum, beträchtlicher somatischer und psychischer Komorbidität sowie hohem Mortalitätsrisiko als schwerwiegende chronische Erkrankung und als die schwerwiegendste Form der Suchterkrankung eingeordnet. Im Hinblick auf die Behandlung ist eine Vielzahl von z.T. einzigartig vielschichtigen Herausforderungen und Besonderheiten zu beachten, die von den komplexen gesetzlichen Rahmenbedingungen einer opiatgestützten Substitutionstherapie bis hin zu ihrer praktischen klinischen Umsetzung reichen. Die Therapieziele einer opiatgestützten Substitutionstherapie im Rahmen eines umfassenderen Therapieplans unter Einschluss von somatischen, psychiatrisch/psychotherapeutischen Behandlungselementen sowie psychosozialer Betreuung sind: Überlebenssicherung und Schadensminimierung für Patient und Gesellschaft, Verbesserung der somatischen und psychischen Gesundheit, Sicherung von gesellschaftlicher Teilhabe sowie letztlich das Erreichen von dauerhafter Substanzfreiheit, wobei letztgenanntes Ziel national zunehmend infrage gestellt und international selten als Ziel genannt wird. Die kurzfristige (1-Jahres-)Effektivität einer Substitutionstherapie hinsichtlich Reduktion von Kriminalitätsraten, Mortalität, Beikonsum, familiärer Belastung sowie besserer therapeutischer Haltequote ist vielfach belegt. Zudem wird neben begleitender Behandlung komorbider Störungen die soziale und berufliche Reintegration ermöglicht. Am häufigsten eingesetzt wird Methadon, gefolgt von Buprenorphin. Die deutsche Versorgungssituation hinsichtlich der opioidgestützten Substitution ist gekennzeichnet durch eine im internationalen Vergleich relativ niedrige aber ansteigende Therapierate sowie durch verschiedenartige institutionelle Angebotsformen (Hausärzte bis spezialisierte Zentren). Trotz des kontinuierlichen Anstiegs von Substituierten in den letzten Jahren ist die Rate aktiv substituierender Ärzte eher gesunken bzw. konstant geblieben. Versorgungsdefizite bestehen vor allem in ländlichen Regionen.

**Schlagwörter:** Substitution, Opiatabhängigkeit, Heroin, Methadon, Buprenorphin

Die PREMOS-Studie wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK 313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

## Abstract

### Opioid Maintenance Treatment of Opioid Dependent Patients: Background, Care Structure and Challenges

In Germany there are about 200.000 people per year using opioids illegally. Among all diseases opioid dependence patients rank as the most challenging chronic disease group. Among substance use disorders opioid dependence is considered as the most serious form due to the severe addiction syndrome with fast development of tolerance and withdrawal, a chronic long-term course, a wide spectrum of somatic, mental and psychosocial complications, as well as a high mortality risk. In terms of treatment delivery opioid maintenance treatment is associated with a wide range of special requirements, ranging from complex legal-administrative to complex clinical therapeutic issues. Aims of opioid maintenance treatment within a broad therapy plan, including somatic, psychiatric/psychotherapeutic as well as psychosocial components, are: ensuring survival and harm reduction, improvement of somatic and mental health and participation in social life and ultimately abstinence, although this aim is controversial and typically not specified in other countries.

The short-term effectiveness of substitution treatment has been demonstrated in many studies regarding reducing criminality, mortality, concomitant substance use, social functioning as well as a better retention rate. Further, comorbid disorders can be treated and social reintegration and employment can be improved. Most common used drugs are methadone and buprenorphine. Germany overall is characterised by internationally relatively low substitution rates as well as the existence of a quite diverse spectrum of providers (ranging from primary care based to specialised treatment centers). The rate of substituted patients has increased continuously over the past decade, whereas the number of substituting physicians has decreased or remained stable. There are deficiencies in care especially in rural areas.

**Keywords:** Opioid maintenance treatment, opioid dependence, heroin, methadone, buprenorphine

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träger, Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf (Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Gölz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

\* **Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome**



## 1 EINLEITUNG

### Was ist Opioidabhängigkeit?

Suchterkrankungen werden nach dem heutigen Stand der Wissenschaft als "disorders of the brain" bzw. "psychische Störungen" angesehen – nicht nur, weil alle abhängig machenden Substanzen direkt das neuronale Kommunikationssystem des Gehirns beeinflussen, sondern vor allem, weil sie bei regelmäßigem Gebrauch die Struktur und Funktionsweise tiefgreifend und überdauernd auf vielfältige Weise verändern. Dabei wirken die meisten abhängig machenden Substanzen primär über die sog. "Belohnungsstrukturen und -systeme" unseres Gehirns. Diese steuern über Regelkreise zentraler Neurotransmitter (z.B. Dopamin) diejenigen Hirnregionen, die Denken, Emotionen, Gefühle, Motivation und Verhalten beeinflussen. Substanzabhängigkeiten sind also ungeachtet ihrer vielfältigen psychischen und Verhaltenskorrelate nicht einfach dysfunktionale Verhaltensauffälligkeiten im sozialen Kontext oder gar Ausdruck von Willensschwäche, sondern schwerwiegende und damit behandlungsbedürftige Krankheiten des ganzen Menschen. Unter den Suchterkrankungen wird die Opioidabhängigkeit (F11.2 nach ICD-10) als die schwerwiegendste chronische Erkrankungsform eingeordnet. Dies ist einerseits durch das bei der Opioidabhängigkeit besonders ausgeprägte Abhängigkeitssyndrom (Toleranz, Entzug, Kontrollverlust, körperliche und psychische Folgeerscheinungen etc.), den zumeist lebenslangen chronischen Spontanverlauf, den Komplikationsreichtum und die hohe Komorbidität, das hohe Mortalitätsrisiko, die extremen Herausforderungen in der Therapie sowie das Leiden der betroffenen Personen und deren Umfeldes bedingt, andererseits durch die hohen gesellschaftlichen Kosten, die sich aus der Symptomatik ergeben. Hierzu gehören neben dem zumeist jahrzehntelangen Behandlungs- und Betreuungsaufwand und den damit verbundenen direkten Kosten auch die indirekten Kosten, die sich aus dem krankheitsbedingten Verhalten (z.B. Beschaffungskriminalität, Haft) sowie den krankheitsassoziierten Behinderungen (z.B. Schul- und Ausbildungsabbruch, Arbeitsunfähigkeit, Einschränkungen in der Selbstversorgung, soziale Isolation bzw. Desintegration) ergeben (Soyka et al. 2011).

Eine Abhängigkeit von Opioiden entsteht bei den meisten Betroffenen relativ rasch. Das heißt, die meisten Betroffenen entwickeln schon nach regelmäßiger Einnahme über wenige Wochen ein bedeutsames Ausmaß von Toleranz mit der Notwendigkeit der Dosiserhöhung zur Erzielung des bisherigen Effekts und erleben beim Absetzen Entzugserscheinungen (Übelkeit/Erbrechen, dysphorische Stimmung, Muskelschmerzen, Fieber, Schlaflosigkeit etc.). Die Applikationswege stellen dabei einen wichtigen Faktor für

die Bestimmung des Schweregrades, der Prognose und der Therapie dar. Applikationswege, die eine schnelle und effiziente Absorption ermöglichen (z.B. intravenös, rauchen, schnupfen), führen zu intensiverer Intoxikation, bewirken einen Konditionierungseffekt und ziehen mit höherer Wahrscheinlichkeit eine schnelle Abhängigkeitsentwicklung nach sich. In der Folge entwickelt sich ein gleichmäßiges Muster zwanghaften Drogenkonsums, sodass Erwerb und Anwendung der Opioiden gewöhnlich im Mittelpunkt der alltäglichen Aktivitäten stehen und bei den meisten Betroffenen zu einer schnellen Aufgabe bzw. Reduktion aller üblichen sozialen Rollenaufgaben führen. Da die Beschaffung zumeist illegal auf dem Schwarzmarkt und in der Szene erfolgt, entwickelt sich eine zunehmende Beschaffungskriminalität sowie ein zusätzlicher Gebrauch verschiedenster anderer Substanzen (u.a. Kokain, Cannabis, Halluzinogene, Alkohol), der sich in vielen Fällen bis zur Abhängigkeit ausweitet.

Die pharmakologischen Effekte des Opioidkonsums führen zu einer tiefgreifenden und komplexen Reprogrammierung neuronaler Strukturen und ihrer Funktionsweise, die sich einerseits in den charakteristischen körperlichen, psychischen und verhaltensbezogenen Symptomen des Abhängigkeitssyndroms manifestieren. Andererseits führen diese Symptome über komplexe Wechselbeziehungen auch zu mannigfachen charakteristischen Folgekomplifikationen. Hierzu gehören:

1. eine Vielzahl von neuropsychiatrischen Komplikationen, z.B. im Sinne von mit dem Konsum assoziierten psychischen Störungen (Depression, psychotische Syndrome, Angstsyndrome und Angststörungen, Persönlichkeitsveränderungen und Persönlichkeitsstörungen, Selbstverletzung und suizidale Handlungen, Schlafstörungen u.v.m.),
2. körperliche Erkrankungen in nahezu allen Organsystemen als direkte oder indirekte Folge, wie z.B. Infektionen der Venen, Abszesse als Folge intravenöser Injektion des Suchtmittels, Hepatitis A, B und C, bakterielle Endokarditis, gastrointestinale und pulmonale Erkrankungen (Tuberkulose), HIV und AIDS, Störungen des sexuellen Reproduktionszyklus sowie eine massiv erhöhte frühzeitige Mortalität und
3. vor allem zumeist schwerwiegendste mit der Abhängigkeitserkrankung assoziierte Einschränkungen und Behinderungen in nahezu allen psychologischen und sozialen Funktions- und Lebensbereichen (Ausbildung, Beruf, familiäre und persönliche Beziehungen).

Das bedeutet, dass die Diagnose einer Opioidabhängigkeit immer die Erhebung einer detaillierten Vorgeschichte unter Einbeziehung aller Informationsquellen (Patient, Angehörige, klinisch-medizinische Untersuchung, Laborbefunde

einschließlich Drogen-Urinscreening und Blutuntersuchungen) erfordert, um neben der Abhängigkeitsdiagnose auch das erhebliche Ausmaß an Komorbidität hinsichtlich körperlicher und psychischer Störungen zu erfassen und daraus Art und Umfang der psychologischen und sozialen Einschränkungen und Behinderungen und schließlich ein patientengerechtes Indikationsprofil abzuleiten.

### Die Behandlung der Opioidabhängigkeit

Die Behandlungsziele, Methoden und Vorgehensweisen bei Opioidabhängigkeit haben sich vor dem Hintergrund des Erkenntnisfortschritts in Wissenschaft und Forschung weltweit recht unterschiedlich im Zusammenhang regional, kulturell, politisch und versorgungsstrukturell unterschiedlicher Traditionen und Normen entwickelt (Farrel et al. 1996). Entsprechend sind in den letzten Jahren vielfältige therapeutische Angebote und Strategien entstanden, die im Rahmen der Suchttherapie Opioidabhängiger mit unterschiedlich akzentuierter Zielrichtung zur Anwendung kommen. Hierzu gehören:

- unterschiedliche Formen der psychologischen, psychotherapeutischen und psychosozialen Therapie zur Beeinflussung der Opioidabhängigkeit (hierfür sind international und national unterschiedliche und nicht scharf voneinander abgrenzbare Begrifflichkeiten und Therapien gebräuchlich wie z.B. Psychosoziale Beratung (PSB), abstinenzorientierte (substitutionsfreie) Therapie, verhaltenstherapeutische Programme) sowie
- die sog. Substitutionstherapie (auch Opioid Maintenance Therapie), die im Vordergrund des Berichts steht.

Beide Verfahrensgruppen sind nicht als alternativ anzusehen, sondern werden in verschiedener Weise auch kombiniert durchgeführt (NICE 2007; Drake et al. 2008; Amato et al. 2008a, b).

Die Ziele der Suchttherapie sind im Sinne einer hierarchisch angeordneten Priorität und unter Beachtung der individuellen Erkrankungssituation des Patienten aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht (Bundesärztekammer 2010):

- Sicherung des Überlebens,
- Reduktion des Gebrauchs von Suchtmitteln,
- Gesundheitliche Stabilisierung und Behandlung von körperlichen und psychischen Begleiterkrankungen,
- Soziale Stabilisierung im Sinne von Teilhabe am Leben in der Gesellschaft und am Arbeitsleben sowie Reduktion kriminellen Verhaltens,
- Opiatfreiheit.

## 2 WAS IST EINE SUBSTITUTIONSTHERAPIE?

Eine **Substitutionstherapie Opioidabhängiger** (engl.: *Opioid Maintenance Treatment* (OMT, wegen der längeren Verfügbarkeit von Methadon auch *Methadone Maintenance Treatment* – MMT); umgangssprachlich auch: *Drogen-substitution* oder *Drogensatztherapie*) ist eine Behandlung von Personen, die an einer Abhängigkeit von Opioiden (meist Heroin) leiden. Die Behandlung erfolgt mit gesetztes- und richtlinienkonform zu verordnenden Medikamenten, zumeist Methadon und Buprenorphin. Hierbei werden die international üblichen übergeordneten Idealziele verfolgt (Soyka et al. 2011):

- a) Im Sinne einer langfristigen Dauersubstitution wird eine Schadensminimierung angestrebt, um den Gesundheitszustand und die soziale Situation der Patienten deutlich zu verbessern und gleichzeitig Schaden von der Gesellschaft abzuwenden.
- b) In (mehr oder weniger) absehbarer Zeit wird versucht, eine dauerhafte Substanzfreiheit (Abstinenz) herbeizuführen.

Beide Zielorientierungen sind als gleichwertig zu betrachten und schließen sich gegenseitig nicht aus. Die Substitutionstherapie dient der Behandlung einer Opioidabhängigkeit einschließlich psychischer und somatischer Erkrankungen sowie assoziierter psychosozialer Problemlagen. Deshalb erfordert sie ein umfassendes individuelles Behandlungskonzept, das an den jeweiligen Ebenen und Teilzielen orientiert ist. Entsprechend werden nach dem Stand der Forschung in der Regel bessere Resultate erzielt, wenn die Verabreichung der Substitutionsmittel bei gleichzeitiger sozialarbeiterischer und psychoedukativer – wesentlich seltener auch psychotherapeutischer – Begleitung erfolgt. Ein sogenanntes *Substitutionsprogramm* beinhaltet zumeist diese psychosoziale Betreuung und bietet zudem die Möglichkeit, die Teilnehmer bezüglich häufiger Begleitkrankheiten (wie einer Hepatitis C) aufzuklären, sie einer Behandlung zuzuführen und beispielsweise Impfungen gegen Hepatitis A und B anzubieten.

Der konsequente Ersatz der bisher illegal erworbenen Opiode durch die tägliche Abgabe eines Substitutionsmedikaments hat einsichtige Vorteile: Die eingesetzten Substanzen enthalten die angegebene Wirkstoffmenge und keine Verunreinigungen; somit können die Komplikationen des intravenösen Drogenkonsums wie Spritzenabszesse sowie die Übertragung von Hepatitis C und B und HIV vermieden werden. Die Betroffenen werden außerdem zeitlich und finanziell entlastet, Prostitution und Beschaffungskriminalität können deutlich reduziert werden. Der behandelnde Arzt und die psychosoziale Beratungsstelle versuchen gemeinsam mit dem Patienten, auftauchende Krisen

möglichst frühzeitig zu erkennen bzw. diese im Sinne einer Krisenintervention zu bearbeiten und auf die Erhaltung des Arbeitsplatzes (Aufnahme einer Arbeit, Beginn oder Abschluss einer Ausbildung) sowie den Aufbau sozialer Kontakte außerhalb des Drogenmilieus hinzuwirken. In verschiedenen Beratungsstellen wird auch eine Tagesstrukturierung oder Übernachtungsmöglichkeit angeboten.

Substitutionsprogramme wurden erstmals 1949 in den USA erprobt und gelten seither aufgrund von überzeugenden Studienbelegen als die etablierte Therapie der Wahl. Methadonreduktions- (Entgiftung, Entzug) und Methadonerhaltungsmethode (Dauersubstitution) werden heute in vielen Ländern gleichzeitig angeboten. Daneben gibt es auch Behandlungsstrategien, die als "Erhaltungstherapie zum Entzug" oder "abstinenzorientierte Erhaltungstherapie" bezeichnet werden. Die Langzeitbehandlung Opioidabhängiger wird auch als "medizinische Erhaltungstherapie" bezeichnet, diese selbst als spezifische Behandlung einer metabolischen Störung gesehen und mit der Insulinverabreichung bei einer Zuckerkrankheit oder der Dauertherapie einer arteriellen Hypertonie verglichen. Damit wird sie der zeitlich begrenzten "Kurzzeit-" bzw. "psychotherapeutischen Erhaltungstherapie" gegenübergestellt, wo davon ausgegangen wird, dass mit der abnehmenden Opioidtoleranz bei ausschleichender Behandlung und psychosozialer Unterstützung ein andauernder Normalzustand hergestellt werden kann. Die Zielsetzung "Abstinenz als Normalzustand" wird jedoch von vielen Experten infrage gestellt, wobei neben Laborstudien auf die hohe Rückfallquote nach allen Formen der Entzugsbehandlung verwiesen wird. Allerdings können sehr viele Faktoren das Rückfallrisiko erhöhen. Auch die klinische Relevanz der Laborstudien ist noch unklar, sodass bis zum heutigen Tag der Richtungsstreit unentschieden bleibt. Die britische National Treatment Outcome Research Study (NTORS) stellt fest, dass sich Patienten in einer abstinenzorientierten Erhaltungstherapie bezüglich ihrer Methadondosierung nach einem Jahr nicht signifikant von Patienten in einer klassischen Erhaltungstherapie unterscheiden. Nach zwei Jahren zeigte sich, dass umso mehr Heroin konsumiert wurde, je schneller Methadon reduziert worden war. Die Autoren zogen unter anderem den Schluss, dass die spezifische Form der Methadonreduktionstherapie und die entsprechenden Behandlungsziele nicht nur den Patienten, sondern auch dem Behandlungsteam besser zu vermitteln seien (Soyka et al. 2011).

### Wirksamkeit einer Substitutionstherapie

Die Substitutionstherapie Opioidabhängiger gilt heute als so wirksam, dass es für die behandelnden Ärzte nur schwer möglich ist, eine Verletzung des Behandlungsvertrages durch einen Therapieabbruch zu sanktionieren (Seivewright 2009). Metaanalytische Studien zeigen, dass ohne Substitution

oder nach Abbruch einer Substitution 2- bis 3-mal häufiger Todesfälle als während der Substitution auftraten, die Rate an Todesfällen durch Opioidkonsum war mehrfach höher (Degenhardt et al. 2011). Eine mehrfach erhöhte Sterblichkeit unter Substitution wurde ebenso durch vermutlich vor Beginn der Behandlung erworbene Erkrankungen beobachtet. Diese war jedoch wesentlich geringer als die erhöhte Sterblichkeit von Abhängigen ohne Therapie oder die Sterblichkeit von Abhängigen, die von einem Substitutionsprogramm wegen Regelverletzungen entlassen wurden (Grönbladh et al. 1990).

Die Kosten-Nutzen-Analyse einer Substitutionstherapie ergibt bei einer konservativen Berücksichtigung von Gesundheitskosten und Kosten der Sozialbetreuung sowie der Folgen kriminellen Verhaltens ein Verhältnis von 1:9,5 bis 1:19 (Godfrey et al. 2004). Dies ist vor allem die Folge einer deutlich gesenkten Kriminalitätsrate (Gossop et al. 2005), auch wenn eine Cochrane-Studie unter Berücksichtigung aller auswertbaren vorhandenen Studien hier keinen signifikanten Vorteil belegen konnte (Mattick, Breen, Kimber & Davoli 2009). Neben den erwähnten Kostenkriterien sind die Auswirkungen auf die familiäre Belastung durch eine Abhängigkeit von Opioiden, die Angst der Gesellschaft vor einem Anwachsen der Kriminalität oder die Auswirkungen einer Änderung des Konsumverhaltens schwerer zu fassen und werden somit in Kosten-Nutzen-Analysen von Substitutionsprogrammen in der Regel nicht eingeschlossen (Mattick, Ali & Lintzeris 2009).

### Substitutionssubstanzen

Der am meisten verwendete Ersatzstoff ist Methadon, zunehmend wird auch Buprenorphin verwendet. Aufgrund der erhöhten formalen Anforderungen kommt Dihydrocodein/Codein nur noch selten zur Anwendung. Die Substanzen werden oral eingenommen unter Aufsicht (bei dem verordnenden Arzt oder in der Apotheke). Nach einer gewissen Zeit kann der Arzt entscheiden, ob er dem Opioidabhängigen eine Verschreibung über ein Substitutionsmittel aushändigt und ihm dessen eigenverantwortliche Einnahme erlaubt (sog. *take-home-Verordnung*). Im Folgenden werden nur die für die Studie unmittelbar relevanten Optionen angesprochen. Bezüglich einer vollständigen aktuellen Übersicht wird auf die neuen "Guidelines" der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (Soyka et al. 2011) verwiesen.

### Methadon

Vor allem für Patienten in Dauersubstitution gibt es belegbare Hinweise für die Wirksamkeit von Methadon.

Die übliche wirksame Dosierung liegt zwischen 60 und 100 mg pro Tag. Patienten wünschen meist jene Dosie-

rung, mit der sie sich "wohl fühlen", die Dosis also, die Entzugssymptome nicht aufkommen lässt. Mittlere bis hohe Dosen unterdrücken auch das Substanzverlangen und bei hohen Substituten kommt es zu einer vollständigen Opioidblockade (Eap et al. 2002). Patienten zeigen sich bei der Gabe solcher hoher Dosen (auch bei fehlenden Nebenwirkungen) meist nicht kooperativ, da sie das – oft unrealistische – Ziel einer völligen Substanzfreiheit nicht aufgeben möchten (Seivewright 2009; Fareed et al. 2009). Für die Opioidblockade können aufgrund großer individueller Unterschiede in der Verstoffwechslung von Methadon (genetischer Polymorphismus bezüglich der die Abbauenzyme kodierenden Gene, von Transportproteinen und  $\mu$ -Rezeptoren) 55 mg/Tag ausreichen, andererseits bis zu 921 mg/Tag erforderlich sein (Li, Kantelip, Gerritsen-van Schieveen & Davani 2008). In letzterem Fall (bei Patienten, die den Wirkstoff sehr schnell abbauen können, also sog. Fast- oder Ultra-Fast-Metabolizern) kann eine zweimal tägliche Einnahme Abhilfe schaffen. Zusammenfassend stützt eine Methadon-Dosierung von mehr als 60 mg/Tag signifikant den Verbleib in der Substitution und führt zu geringerem Heroinkonsum. Umgekehrt zeigt sich bei mehr als 100 mg/Tag in der Mehrzahl der Fälle keinen Zusatznutzen. Es gibt keine kontrollierten Studien, die eine routinemäßige Dosierung in dieser Höhe rechtfertigen würden (Mattick, Ali & Lintzeris 2009).

Methadon ist in der Langzeitverordnung bemerkenswert sicher (Kreek 1978; Ward, Mattick & Hall 1998). Metaanalysen (52 Studien mit insgesamt 12.075 Patienten) zeigen, dass eine Substitutionstherapie besser ist als andere Methoden hinsichtlich a) der therapeutischen Haltequote, b) der Reduzierung des Beikonsums und der Mortalität (Amato, Davoli, Perucci, Ferri, Faggiano & Mattick 2005). Buprenorphin soll eingesetzt werden, wenn dessen Einsatz gegenüber der Therapie mit Methadon Vorteile bringt. Methadon ist deutlich preisgünstiger – eine Tatsache, die bei der Behandlung Opioidabhängiger (wie in allen anderen Bereichen der Medizin ebenfalls) zu beachten ist.

### Buprenorphin

Auch die Kombination von Buprenorphin und psychosozialer Betreuung ist im Gegensatz zu einer alleinigen intensiven psychosozialen Betreuung sicher und hocheffektiv und in den Effekten Methadon gegenüber gleichwertig (Kakko, Svanborg, Kreek & Heilig 2003). Als partieller Antagonist bewirkt Buprenorphin einen Sättigungseffekt bezüglich der atemdepressorischen Wirkung und erhöht damit die Sicherheit. Dennoch kann es auch mit Buprenorphin, v.a. bei konkomitantem Gebrauch von Benzodiazepinen, zu ungewollten Überdosierungen und Todesfällen kommen (Tracqui, Kintz & Ludes 1998; Kintz 2002).

Buprenorphin kann auch bei gleichzeitig vorhandener Hepatitis C zu einer Erhöhung der Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und Alanin-Aminotransferase (ALAT) sowie in Einzelfällen zu einer akuten Lebernekrose führen. Somit muss auch vor Beginn einer Buprenorphin-substitution auf eine bestehende Hepatitis B und C untersucht werden, eine periodische Kontrolle der Leberfunktionsparameter wird empfohlen (Taikato et al. 2005). Zudem soll auf die Einnahme von Alkohol verzichtet werden. Bei einem gleichzeitig bestehenden problematischen Alkoholkonsum ist Methadon als geeigneteres Substitut anzusehen.

### Diamorphin

Seit wenigen Jahren wurde als dritte Option Heroin (Diamorphin) in Deutschland mit besonderen Ausführungsbestimmungen für schwerkranke Patienten zugelassen, deren Abhängigkeit von Heroin mit Ersatzdrogen nicht befriedigend behandelt werden kann. Da diese Option in den vorliegenden Bericht nicht mit einbezogen wurde, wird auf Haasen et al. (2007) verwiesen.

## 3 DIE GRÖßENORDNUNG IN DEUTSCHLAND: HEROIN UND ANDERE OPIOIDE

Konservative Schätzungen gehen bei schwer abschätzbarer Dunkelziffer davon aus, dass in der letzten Dekade ein harter Kern von 200.000 Menschen pro Jahr in Deutschland illegale opioidhaltige Substanzen injiziert bzw. riskant und ohne ärztliche Verschreibung konsumiert haben (Drogenbeauftragte der Bundesregierung 2009). Epidemiologische Bevölkerungsstudien – zumeist in großstädtischen Regionen und ihrem Umland – schätzen die Zahl mit einem oberen Vertrauensintervall von über 300.000 (Heilmann & Scherbaum 2009). Illegale Drogen werden vor allem in jüngeren Altersgruppen bis etwa 40 Jahre konsumiert (EBDD 2008). Für Heroin- und Opiatabhängige ist die Altersverteilung jedoch deutlich zu höheren Altersgruppen verschoben und liegt bei einem Durchschnittsalter von 35 Jahren (Pfeiffer-Gerschel et al. 2008; EBDD 2009).

### 3.1 SUBSTITUTION OPIOIDABHÄNGIGER IN DEUTSCHLAND

Die Rate der Substituierten ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich weiter angestiegen, während der Anteil aktiv substituierender Ärzte im gleichen Zeitraum weitgehend konstant blieb. Demnach ist es zu einer kontinuierlichen Zunahme der Zahl zu substituierender Patienten pro Arzt gekommen. Versorgungsprobleme bestehen zunehmend in ländlichen Regionen, die sich vor allem in Urlaubszeiten und an Wochenenden verschärfen. Zudem hat die COBRA-



Studie gezeigt, dass die Motivation, sich dieser Aufgabe zu widmen, in der Ärzteschaft sinkt. Als Gründe wurden u.a. hoher Dokumentationsaufwand, verschlechterte Vergütungssituation, vermehrte Kontrollen der Strafverfolgungsbehörden, restriktive Vergaberegeln insbesondere in Urlaubszeiten sowie an Wochenenden (seit März 2009 durch die 23. BtMÄndV wurden diesbezüglich Erleichterungen eingeführt), Probleme bei der Sicherstellung der psychosozialen Betreuung und ein wachsender Anteil schwerkranker Opioidabhängiger benannt (Wittchen et al. 2004).

### 3.2. SUBSTITUTIONSREGISTER UND SUBSTITUTIONSREGISTERZAHLEN

Nach § 13 Abs. 3 BtMG i. V. mit § 5 a der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) führt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für die Länder ein zentrales Substitutionsregister. Zu den Aufgaben des Substitutionsregisters gehören insbesondere die frühestmögliche Verhinderung von Mehrfachverschreibungen der Substitutionsmittel durch verschiedene Ärztinnen und Ärzte für dieselben Patienten, die Feststellung der Erfüllung von Mindestanforderungen an eine suchtherapeutische Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte sowie die Übermittlung statistischer Auswertungen an die zuständigen Überwachungsbehörden und obersten Landesgesundheitsbehörden.

Die Zahl der gemeldeten Substitutionspatienten steigt seit Beginn der Meldepflicht kontinuierlich an: Zum 1. Juli 2002 waren 46.000 Substitutionspatientinnen und -patienten gemeldet, zum 1. Juli 2010 waren im Substitutionsregister bereits 77.400 Patientinnen und Patienten verzeichnet (► [Abb. 1](#)). Im Jahr 2010 wurden rund 100.000 An-, Ab- und Ummeldungen von Patientencodes im Substitutionsregister erfasst. Diese hohen Zahlen sind die Folge davon, dass oftmals dieselben Patientinnen und Patienten innerhalb weniger Monate entweder durch dieselben Ärz-

tinnen und Ärzte oder verschiedene Ärzte mehrfach an- und wieder abgemeldet werden.

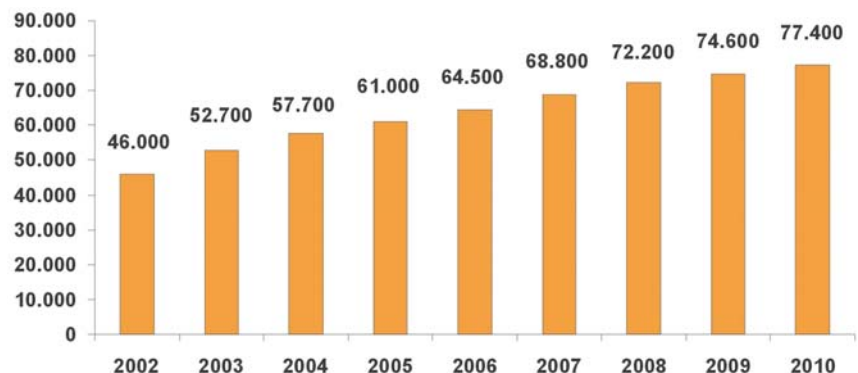
Auch seitens der Ärztinnen und Ärzte besteht eine nicht zu vernachlässigende Fluktuation (z.B. in Substitutionsambulanzen), die mit Folgeummeldungen der Patientinnen und Patienten verbunden ist. Bei der Zahl der meldenden Substitutionsärzte lässt sich bis 2007 ein leichter, aber kontinuierlicher Anstieg feststellen. Im Jahr 2008 haben Ärztinnen und Ärzte mit nur wenigen angemeldeten Patientinnen und Patienten auf individuelle Nachfrage des BfArM rückwirkend mitgeteilt, dass sie keine Substitutionsbehandlungen mehr durchführen, sodass die Zahl 2010 auf 2.710 substituierende Ärztinnen und Ärzte gesunken ist. Die Zahl der seitens der Ärztekammern gemeldeten und registrierten suchtherapeutisch qualifizierten Ärztinnen und Ärzte (2010: ca. 7.800) liegt deutlich höher als die Zahl der substituierenden Ärztinnen und Ärzte (► [Abb. 2](#)).

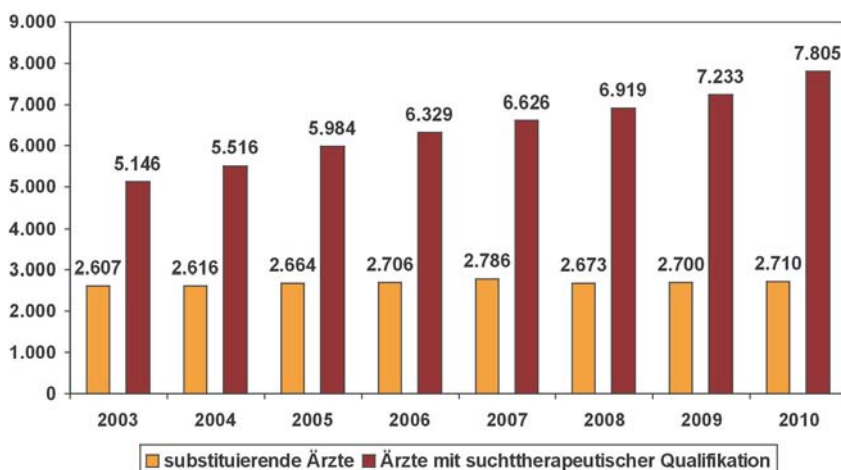
Im Jahr 2010 haben 510, das entspricht in etwa 19% der substituierenden Ärztinnen und Ärzte, die Konsiliar-Regelung genutzt (2009: etwa 18%). Rund 14% der substituierenden Ärztinnen und Ärzte hatten am genannten Stichtag die Hälfte aller Substitutionspatienten gemeldet (Bundesopiumstelle 2011).

### 3.3. INGESETZTE SUBSTITUTIONSMITTEL IN DEUTSCHLAND

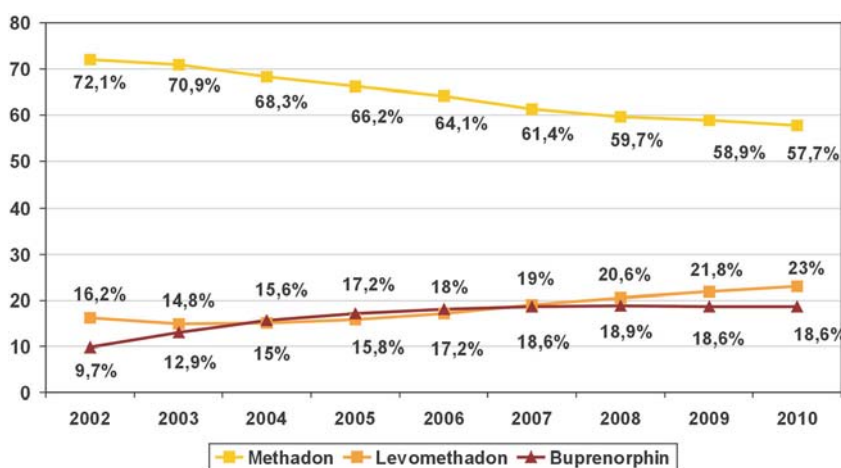
Das überwiegend gemeldete Substitutionsmittel ist Methadon (2010: 57,7%). Allerdings steigt seit mehreren Jahren der Anteil von Buprenorphin (von 9,7% in 2002 auf 18,6% in 2010) und Levomethadon (von 16,2% in 2002 auf 23% in 2010, ► [Abb. 3](#)). Weitere gemeldete Substitutionsmittel im Jahr 2010 waren: Dihydrocodein (0,3%), Diamorphin (0,3%) und Codein (0,1%). 2010 wurden dem Substitutionsregister bundesweit ca. 190 Doppelbehandlungen von Patientinnen und Patienten (2009: ebenfalls 190) bestätigt, die von den betroffenen Ärztinnen und Ärzten aufgrund der Mitteilungen des Substitutionsregisters beendet wurden.

**Abb. 1:** Anzahl gemeldeter Substitutionspatienten in Deutschland von 2002 bis 2010 (Stichtag 01. Juli). Quelle: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte





**Abb. 2:** Anzahl der im Substitutionsregister registrierten Ärzte von 2003 bis 2010. Quelle: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte



**Abb. 3:** Entwicklung der Häufigkeit gemeldeter Substitutionsmittel. Quelle: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Die durchschnittliche Relation der gemeldeten Substitutionspatienten pro substituierender/m Ärztin/Arzt beträgt bundesweit 29.

### 3.4 REGULIERUNG UND GESETZLICHE GRUNDLAGEN UND VERORDNUNGEN

Die Bundesärztekammer hat 2010 gemäß § 5 Abs. 11 Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) auf Grundlage des allgemein anerkannten Standes der Wissenschaft die Richtlinien zur Durchführung der substitions-gestützten Behandlung Opioidabhängiger ([www.ecomedizin.delsuchtmedizin](http://www.ecomedizin.delsuchtmedizin)) novelliert.

## 4 PROJEKTE UND INITIATIVEN ZUR EVALUATION UND VERBESSERUNG DER VERSORGUNG

Mithilfe der deutschen Bundesregierung wurden in den letzten Jahren verschiedene Initiativen gefördert, die zum

Ziel hatten, belastbare Daten zur Situation Opioidabhängiger in Substitution zu gewinnen sowie erkennbare Schwachstellen zu identifizieren und gezielt Verbesserungsmaßnahmen anzustoßen.

### 4.1 UNTERSUCHUNGEN DES BMBF SUCHTFORSCHUNGS-VERBUND ASAT

Im Rahmen des vom BMBF geförderten Forschungsverbunds wurden eine Reihe von Forschungsarbeiten durchgeführt, die für die Weiterentwicklung der Substitutionstherapie und Versorgungssituation in Deutschland bedeutsam sind.

#### ASAT-Projekt F8.1:

**Substitutionstherapie in Deutschland: Substitutionstherapie ist kurzfristig effektiv und kostengünstig**

Im Rahmen der längsschnittlichen COBRA-Studie, die an über 2.600 bundesrepräsentativ ausgewählten Substitutionspatienten durchgeführt wurde, zeigten sich nach einem

Jahr eine geringe Mortalitätsrate (1,2%) und überaus ermutigende Befunde. Knapp 10% aller Patienten wurden abstinent oder sind im Studienverlauf zu einer weiterführenden, substitutionsfreien Abstinenztherapie anderer Art gewechselt. Die Haltemotivation war mit nahezu 70% aller Patienten, die erfolgreich über 1 Jahr in der Therapie gehalten wurden, hoch. Der Drogenbeigebrauch konnte bedeutsam verringert werden. Der durch vielfache Komorbiditäten an chronischen körperlichen Erkrankungen gekennzeichnete, extrem kritische Gesundheitszustand der Patienten wurde deutlich gebessert. Besonders bemerkenswert ist, dass substituierende Hausärzte, die nur wenige Patienten und keine speziellen personellen Zusatzressourcen haben, zumindest ähnlich gute Ergebnisse erzielen wie die großen Substitutionszentren.

Erhebliche Mängel und Defizite wurden jedoch hinsichtlich der effektiven Beeinflussung der psychischen Morbidität (s.u. F8.3) sowie der Therapie von komorbider Hepatitis C deutlich. Die COBRA-Studie zeigte ferner, dass die medizinischen und sonstigen Gesamtkosten einer Ersatzstoffbehandlung angesichts der hohen Krankheitslast der Patienten mit im Mittel 8.100,- €/Jahr vergleichsweise niedrig sind. Die Kosten werden in erster Linie durch die Behandlung der körperlichen Krankheitslast bedingt, während die direkten substitutionsbedingten Kosten pro Fall nur 3.800,- € ausmachen. Die durchschnittlichen Fallkosten in den kleinen hausärztlichen Einrichtungen sind mit durchschnittlich 7.148,- € günstiger als in den großen spezialisierten Zentren.

#### Publikation:

Wittchen HU, Appelt S, Soyka M, Gastpar M, Backmund M, Gözl J et al. Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: A naturalistic study in 2694 patients. *Drug Alcohol Depend* 2008; 95: 245-257.

#### ASAT-Projekt F8.2:

##### Hepatitis C: Begleitende Interferonbehandlung verschlechtert nicht die Prognose in der Substitution

Die Daten der ASAT-Substitutionsstudie sprechen dafür, dass Hepatitis C als häufigste komorbide Komplikation der Opioidabhängigkeit häufig gar nicht bzw. nicht hinreichend intensiv behandelt wird. Die Annahme, dass eine teure Interferonbehandlung während der Substitution aufgrund von Wechselwirkungen und Nebenwirkungen problematisch sei und deshalb bei dieser Patientengruppe abzulehnen ist, konnte nicht bestätigt werden. Die Befunde zeigen, dass (1) eine HCV-Behandlung mit Interferonen bei substituierten Opioidabhängigen wirksam ist und (2) die Wirksamkeit der Substitutionstherapie sowie der Grad der Schwere komorbider Psychopathologie durch eine HCV-Behandlung mit Interferon nicht negativ beeinflusst

wird. Vielmehr sprechen die Daten der Studie dafür, dass (3) es zu wechselseitig positiven Effekten kommt. Mit Interferon behandelte HCV-Patienten hatten tendenziell bessere substitutionsbezogene Outcomes als Patienten, die nicht mit Interferon behandelt wurden.

#### Publikation:

Schäfer A, Wittchen HU, Backmund M, Soyka M, Gözl J, Siegert J, Schäfer M, Tretter F, Kraus MR. Psychopathological changes and quality of life in hepatitis C virus-infected, opioid-dependent patients during maintenance therapy. *Addiction* 2009; 104 (4): 630-640.

#### ASAT-Projekt F8.3:

##### Defizitäre Versorgungssituation bei Substitutionspatienten: Psychotherapeutische Fachbehandlung

Substitutionsärzte beschreiben vor allem die psychiatrisch-psychotherapeutische Versorgung ihrer zumeist hochkomorbiden Substitutionspatienten als extrem defizitär. Zwar wird die sogenannte psychosoziale Betreuung als positiv beschrieben, die Situation bei der psychotherapeutischen Fachbehandlung hingegen als beunruhigend defizitär charakterisiert. 23% aller Substitutionseinrichtungen beschreiben das psychotherapeutische Versorgungsangebot für ihre Substitutionspatienten als "ungenügend", 32% als mangelhaft. Nur unwesentlich besser ist die Situation in der fachpsychiatrischen Versorgung (14% ungenügend, 23% mangelhaft).

#### Publikation:

Soyka M, Apelt SM, Wittchen HU. Die unzureichende Beteiligung von Psychiatern an der Substitutionsbehandlung. *Der Nervenarzt* 2006; 77 (11): 1368-1372.

#### ASAT-Projekt F9:

##### Optimierung der Substitutionsbehandlung durch indikative Zuordnung von Patientenproblemen und Therapiebausteinen

Aus diesem Projekt, das angesichts der oft unzureichenden psychologisch/psychotherapeutischen Versorgung die Entwicklung einer optimierten Vorgehensweise erprobte, ist ein erweitertes psychotherapeutisches Therapieprogramm-Manual entstanden. Die neue Version 2.0 des Therapiemanuals kann in unterschiedlicher Weise verwendet werden: 1. Als Einführungstext in die psychotherapeutische Behandlung von Drogenabhängigen, 2. für die Planung eines Therapieprogramms, 3. als Planungshilfe für einzelne Therapiesitzungen, 4. als Sammlung von Materialien für die Durchführung von Therapiesitzungen und 5. für das Training von angehenden Therapeuten für die Suchtbehandlung.

#### Publikation:

Küfner H, Rindinger M. Psychosoziale Behandlung von Drogenabhängigen unter Substitution (PSB-D). Lengerich u.a., Pabst, 2008.

**ASAT-Projekt F9.2:****Keine signifikanten Unterschiede zwischen Methadon und Buprenorphin**

Diese Studie ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substitutionsmitteln Methadon und Buprenorphin – auch wenn die Haltequote unter Methadon leicht höher war als unter Buprenorphin. Die Intensität der Entzugssymptome war am stärksten mit einem Therapieabbruch korreliert, danach folgten das Auftreten von Nebenwirkungen und die Anzahl positiver Urin-Tests. Das Alter bei Beginn des Drogenmissbrauchs und die Dauer kontinuierlichen Drogenkonsums korrelierten nur in der Buprenorphin-Gruppe signifikant mit dem Therapieabbruch. Dagegen ergab sich weder in der Methadon- noch in der Buprenorphin-Gruppe ein Zusammenhang zwischen der Dosis des Substitutionsmittels und der Haltequote. Nach 8-10 Wochen zeigte sich unter beiden Substitutionsmitteln eine Besserung der Konzentrationsfähigkeit und der exekutiven Funktionen (Wortflüssigkeit, kognitive Flexibilität). Im Vergleich zu einer parallelisierten Gruppe gesunder Normalpersonen wiesen Drogenabhängige jedoch schlechtere Leistungen in fast allen Funktionsbereichen auf. Die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und wahrgenommener Stressbelastung ließ sich nicht bestätigen. Auch die Dosis ergab keinen Zusammenhang mit kognitiven Leistungsfunktionen.

**Publikation:**

Soyka M, Lieb M, Kagerer S, Zingg C, Koller G, Lehnert P, et al. Cognitive functioning during methadone and buprenorphine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 699-703.

Soyka M, Zingg C, Koller G, Kuefner H. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: results from a randomized study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 641-653.

## 4.2 BUNDESDEUTSCHE PROJEKTE UND INITIATIVEN: PRÄVENTION VON BEGLEITERKRANKUNGEN VON INFIZIERTEN BEI INTRAVENÖSEM DROGENKONSUM

**Hepatitis-C-Infektion und Therapie**

Oberste Ziele der Sekundär- und Tertiärprävention bei Substituierten sind die Aufklärung über Infektionsrisiken und eine Vermeidung derselben. Hierbei ist insbesondere darauf zu achten, nicht nur auf die Risiken hinzuweisen, die lediglich indirekt auf den gemeinsamen Spritzengebrauch zurückzuführen sind, z.B. durch gemeinsame Benutzung anderer Spritz- und Drogenzubereitungsutensilien (Filter u.ä.), sondern auch von Haushaltsgegenständen (Rasierer, Zahnbürsten, Nagelscheren u.ä.), sowie die Risiken ungeschützten sexuellen Kontakts. Die sexuelle Übertragung von Hepatitis B und C spielt eine große Rolle in

der Weiterverbreitung unter Drogenabhängigen und ihren Partnern. Während mit der Hepatitis-B-Impfung eine aktive Präventionsmaßnahme zur Verfügung steht, liegen keine Daten zur Abschätzung der Inanspruchnahme dieser Leistung bzw. des bestehenden Schutzes bei Drogenabhängigen vor. Es ist anzunehmen, dass nur ein geringer Teil der Betroffenen gegen eine Hepatitis B-Infektion geschützt ist.

Hepatitis C ist eine typische Folgekrankheit bei injizierenden Drogenkonsumenten mit massiven individuellen wie gesellschaftlichen Folgekosten. Eine Hepatitis-C-Infektion wird oft bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt des Konsumverlaufs erworben. In Deutschland leben nach einer Schätzung, die auf den Daten des Bundes-Gesundheitssurveys von 1998 beruht, zwischen 400.000 und 500.000 Menschen, die chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert sind (Thierfelder, Meisel, Schreier & Dortsch 1999; RKI 2005). Die Zahl der Neuinfektionen mit Hepatitis C stieg in den vergangenen Jahren nicht mehr an. Nach den Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden 2005 8.363, 2006 7.561 und 2007 6.858 Hepatitis C-Fälle verzeichnet. Der Anteil von intravenös Drogenkonsumierenden bei den Erstdiagnosen beträgt seit 2005 kontinuierlich 35%. Insgesamt wird die Antikörperprävalenz bei intravenös Drogenkonsumierenden auf 60-80% geschätzt (RKI 2010). In den ambulanten Einrichtungen der Sucht- und Drogenhilfe lag der Anteil von HCV-Infizierten bei Patientinnen und Patienten mit illegaler Drogenproblematik nach den Zahlen der Deutschen Suchthilfestatistik bei knapp 50%. Angesichts hoher Hepatitisprävalenzen unter injizierenden Drogenkonsumenten (insbesondere Hepatitis B und C) wird auch die Behandlung von Hepatitis zu einem wichtigeren Bestandteil der medizinischen Versorgung von Drogenabhängigen. Dazu hat zunächst die Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin "Leitlinien für die Therapie der chronischen Hepatitis C bei intravenösen Drogengebrauchern" veröffentlicht. Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) hat 2010 eine überarbeitete Auflage der "Leitlinien zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virusinfektion" herausgegeben (Sarrazin et al. 2010). In diesen Leitlinien wird insbesondere eine Hepatitis-Behandlung im Rahmen einer drogenfreien Therapie oder einer Substitutionsbehandlung empfohlen. In Anbetracht der erheblichen Folgekosten chronischer Hepatitis C ist die Behandlung dieser Erkrankung auch bei Drogenabhängigen nicht nur medizinisch, sondern auch ökonomisch wichtig und sinnvoll.

Die Behandlung kann unter geeigneten Bedingungen dabei durchaus erfolgreich durchgeführt werden. Im Rahmen der COBRA-Studie war die Behandlung von Hepatitis C während der Substitution bei 56% der Patienten erfolgreich (Wittchen et al. 2008). Dieser Wert entspricht den Erfolgs-



quoten von Studien in der Allgemeinbevölkerung. In spezialisierten Einrichtungen wie Substitutionsambulanzen sind noch bessere Resultate erreichbar (RKI 2005). Auch bei gleichzeitigem Vorliegen von psychischen Störungen neben der Drogenabhängigkeit ist eine antivirale Therapie bei Drogenabhängigen möglich. Zur Verbesserung der präventiven und behandlungsorientierten Angebote fördern das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit einigen Jahren verschiedene Modellvorhaben und Forschungsprojekte. Unter anderem fördert das BMG seit 2004 das "Aktionsbündnis Hepatitis und Drogengebrauch" bzw. dessen internationale Fachkonferenzen in Berlin (2004), Wien (2005), Bonn (2006) und Hamburg (2007). Damit wurde nicht nur das Ziel einer erhöhten Aufmerksamkeit rund um das Thema Hepatitis C erreicht, sondern auch eine interdisziplinäre Plattform zum Wissensaustausch und damit zur Fortbildung geschaffen, an der sich neben einer wachsenden Zahl von Verbänden und Einrichtungen u.a. die Deutsche Leberstiftung und das Robert-Koch-Institut (RKI) beteiligen.

#### HIV und Drogenkonsum

In der Gesamtbevölkerung lag die HIV-Inzidenz 2007 bei 3,3 pro 100.000 (2006: 3,2; RKI 2008; Bätzing-Feigenbaum 2008). Eine der bislang wenig bekannten Ursachen für den Anstieg der HIV-Infektionen ist die hohe Zahl der Syphilis-Infektionen in Deutschland. Das Syphilis-Bakterium und andere sexuell übertragbare Erreger führen über die Förderung von entzündlichen Prozessen dazu, dass daran Erkrankte sich leichter mit HIV anstecken. Ist der z.B. an Syphilis Erkrankte bereits mit HIV infiziert, dann kann er das HI-Virus leichter weitergeben (Karp, Schlaeffer, Jotkowitz & Riesenbergs 2009). Das insgesamt relativ gut ausgebaut Substitutionsangebot in Deutschland trägt sicherlich dazu bei, dass die HIV-Infektionsrate unter injizierenden Drogenkonsumenten relativ gering ist. Nach Angaben des RKI stammten 2007 5,5% (2006: 6,1%) der Personen mit einer HIV-Erstdiagnose aus der Gruppe der injizierenden Drogenkonsumenten. Dieser Wert lag bis zum Jahr 2000 noch bei 10,1% (RKI 2011). Nach Angaben des Bundeskriminalamtes (BKA) wurde bei 3,4% der Drogen-toten (2007: 48 von 1.394) ein positiver HIV-Status festgestellt (2006: 2,9%). Die Daten der ambulanten Beratungsstellen zeigen im Jahr 2007 eine HIV-Prävalenz von 5,6% (N = 198) unter den Opioidkonsumenten und 4,6% (N = 223) unter den Konsumenten aller illegalen Drogen (Drogenbeauftragte der Bundesregierung 2009).

#### Verbreitung von Infektionskrankheiten und Risikoverhaltensweisen in Haft

Daten zur suchtmedizinischen und infektiologischen Situation und Versorgung von Opioidabhängigen im deutschen Justizvollzug lagen bislang nur aus vereinzelten Haftanstalten vor, die kaum Rückschlüsse auf die Gesamtversorgungssituation zuließen. Mit der Veröffentlichung von zwei deutschen multizentrischen epidemiologischen Studien (Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg/Bremer Institut für Drogenforschung an der Universität Bremen; Wissenschaftliches Institut der Ärzte Deutschlands) liegen nun erstmals konsistente Daten über die Anzahl von aktuellen/ehemaligen injizierenden Drogenkonsumenten und drogenassoziierten Infektionserkrankungen aus mehreren deutschen Haftanstalten vor. Die außerhalb von Haftanstalten erwiesenermaßen effiziente Substitutionsbehandlung kann auch unter Haftbedingungen durchgeführt werden. Während sich die Zahl der Opioidsubstitutionsbehandlungen in Freiheit in Deutschland in den vergangenen fünf Jahren um 50% auf über 70.000 Patienten erhöht hat und etwa 45% der geschätzten 150.000 Opioidkonsumenten erreicht, bildet sich diese Entwicklung in deutschen Haftanstalten nicht ab. Lediglich etwa 500-700 der geschätzten 10.000-15.000 infrage kommenden Gefangenen befinden sich in einer dauerhaften Substitutionsbehandlung (Drogenbeauftragte der Bundesregierung 2009; Keppler & Stöver 2010). Als primäre Behandlungsindikation steht die Fortführung von in Freiheit begonnenen Substitutionsbehandlungen im Vordergrund. Ein ähnliches Bild zeigt sich in der Behandlung von HCV-/HIV-Infektionen. Auch hier besteht die Versorgungsleistung vornehmlich in der Therapieweiterführung außerhalb von Haftanstalten begonnener Behandlungen. Die Bundesregierung hat im Aktionsplan zur Umsetzung der HIV/AIDS-Strategie festgestellt, dass der Strafvollzug ein Setting darstellt, das besondere Maßnahmen zur Gesundheitsförderung notwendig macht (Drogenbeauftragte der Bundesregierung 2009).

#### Beratung und Behandlung: Psychosoziale Betreuung

Obwohl die Notwendigkeit einer effizienten psychosozialen Begleitung im Rahmen einer medikamentengestützten Behandlung Opioidabhängiger unumstritten ist, fehlt bislang eine empirische Basis zum Stellenwert und zu der Wirksamkeit der verschiedenen Formate und Modalitäten der psychosozialen Beratungsinterventionen im Langzeitverlauf. Schlüsselfragen sind: (1) Welche Wirkungen kann und sollte eine gezielte Betreuung in der Langzeitsubstitution haben? (2) Werden diese Interventionen von den verschiedenen Ziel- und Risikogruppen angenommen und wie beurteilen Ziel- und Risikogruppen die Wirksamkeit? (3) Was ist spezifische psychosoziale Beratung, wie grenzt sie

sich von ärztlicher Beratung auf der einen und von psychotherapeutischen Interventionen auf der anderen Seite ab?

Zwar liegen aus einer kontrollierten Studie (Modellprojekt der heroingestützten Behandlung) eindeutige Belege hinsichtlich guter Akzeptanz seitens der Patienten, verbesserter Compliance bei der Substitutionsbehandlung sowie verbesserten Outcomes vor (Kuhn et al. 2007; Verthein et al. 2008), allerdings ist fraglich, ob diese Ergebnisse auf den Langzeitverlauf sowie die Routine übertragbar sind. In dieser Studie wurden zwei Varianten psychosozialer Betreuung eingesetzt mit den Komponenten Drogenberatung mit ergänzender Psychoedukation in wöchentlichen Gruppensitzungen (16 Termine) und Case Management als strukturiertes, personenzentriertes, nachgehendes Einzelsetting unter Einbezug von motivierender Gesprächsführung.

Die psychosoziale Begleitung stellt einen niederschweligen Gesprächspartner für die Betroffenen dar, hilft bei der Orientierung im Umgang mit Ämtern, Formularen, Anträgen; vermittelt Information über Hilfsangebote im sozialen Rahmen und Möglichkeiten der beruflichen Wieder-

eingliederung. Die psychosoziale Betreuung konfrontiert aber auch mit Verhaltensauffälligkeiten und stellt letztlich die Verbindung zum Arzt her. Die Drogensozialarbeit vermittelt den Kontakt zu den Institutionen des sozialen Netzes und zur realen Lebenswelt des Patienten (z.B. Drogenkonsum, Umgang, Wohnen, Gerichte, Arbeit, Kinder). Sie ist für den Arzt ein notwendiges Korrektiv in der Beurteilung von sozialer und persönlicher Entwicklung des Patienten. In der Schwerpunktpraxis ist es der Idealfall, dass die Drogensozialarbeit in das Team der behandelnden Ärzte und des Krankenpflegepersonals integriert ist. Es finden Qualitätsprüfungen der Kassenärztlichen Vereinigungen statt. Unter Federführung der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) werden "Leitlinien für Psychosoziale Begleitung" erarbeitet, an der Vertreter der Suchtkrankenhilfe, der Bundesärztekammer, der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin, der gesetzlichen Krankenversicherung, der Rentenversicherung sowie der kommunalen Spitzenverbände mitwirken.

*Literatur ist im Gesamtliteraturverzeichnis ausgewiesen, S. 296.*

# Ziele und Methodik der PREMOS-Studie (*Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments*)

Hans-Ulrich Wittchen<sup>1</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>1,3</sup>, Michael Soyka<sup>4,5</sup>, Kornelia Langer<sup>1</sup>, Anna Träder<sup>1</sup>, Sebastian Trautmann<sup>1</sup>, Gerhard Bühringer<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Institut für Therapieforchung (IFT), München

<sup>3</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

<sup>4</sup> Psychiatrische Klinik, Universität München

<sup>5</sup> Privatklinik Meiringen, Meiringen

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitz Str. 46, D-01187 Dresden, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

## Zusammenfassung

Die PREMOS-Studie ist eine prospektiv-longitudinal Studie mit bis zu 4 Untersuchungszeitpunkten in einem bis zu 7-jährigen Zeitraum. Sie ist ferner hinsichtlich der Basisuntersuchung als eine klinisch-epidemiologische Studie anzusehen, da sie auf einer bundesweit repräsentativen Zufallsauswahl von Substitutionseinrichtungen beruht. Der Beitrag beschreibt Fragestellungen, Methodik, Ausschöpfung und Auswertung. Grundlage ist eine bundesweit repräsentative, klinisch-epidemiologische Studienkohorte von 2.284 eligen SubstitutionspatientInnen ( $t_1$ , Baseline) aus 223 Einrichtungen, die über 6 Jahre (drei Nachuntersuchungswellen) weiterverfolgt wurden. Bei jeder Welle (12 Monate nach Studieneinschluss:  $t_2$ ; Ausschöpfung (RR): 91%, 56 Monate später:  $t_3$ , cRR: 71,1%; sowie 69 Monate später:  $t_4$ , cRR: 90,9%) wurden Einrichtungen und Patienten über standardisierte Verfahren (z.B. Arzt- und Patienteninterview, Urinscreenings) hinsichtlich Verlauf und Outcome (z.B. Substitution, Substanzkonsum, klinisch-medizinische, psychopathologische, soziale Aspekte) beurteilt. Zusätzlich kamen folgende Verfahren zum Einsatz, um eine möglichst vollständige Erfassung sicherzustellen: Einrichtungsbogen, Mortalitätsbogen, separates Fraueninterview, Verlaufs- und Trackingbogen. Darüber hinaus wurden zusätzliche Teilstudien realisiert, unter anderem zur Ableitung einer Definition für stabile Substitution sowie der Beschreibung der spezifischen Situation von Frauen. Die Analysen wurden gewichtet nach Design (z.B. Größe der Einrichtung, Zentrenclustereffekte) und Ausschöpfung durchgeführt.

**Schlagwörter:** Opiatabhängigkeit, Substitution, klinisch-epidemiologische Studie, Kohorte, Längsschnittstudie

Die PREMOS-Studie<sup>1</sup> wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK 313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träder, Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf (Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Gözl (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

<sup>1</sup> **Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments** – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome

## Abstract

### Aims and Methods of the PREMOS Study (*Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments*)

PREMOS is a prospective-longitudinal study program with up to 4 waves of assessment over a time period of up to 7 years. PREMOS is also a clinical-epidemiological study due to its reliance on a nationwide representative random sampling of institutions and patients. The paper describes aims, methods, response rates, and statistical issues. The study is based on a prospective-longitudinal naturalistic design with four waves of assessment in a prevalence sample of  $n = 2.284$  eligible substitution patients ( $t_1$ , baseline), recruited from a nationwide representative sample of 223 substitution physicians having been followed up over 6 years. At each wave (12 months:  $t_2$ ; RR: 91%, 56 months:  $t_3$ , cRR: 71.1%; 69 months:  $t_4$ , cRR: 90.9%) physicians and patients have been assessed with standardized methods (e.g. clinical interview with doctor and patient, urine screenings) regarding course and outcome (e.g. substitution, substance use, clinical, medical, psychopathological, social aspects). Furthermore, following procedures have been applied to ensure the entire acquisition of data at the best: setting questionnaire, mortality questionnaire, separate interview for women, course and tracking questionnaire. Add-ons components of study include attempts to define "stable substitution" as well as a module assessing the situation of women. Analyses have been conducted widely weighted by design (e.g. size of setting, settings' cluster effects) and response rate.

**Keywords:** Opioid dependence, opioid maintenance treatment, prospective-longitudinal study, cohort

## 1 EINLEITUNG

### Hintergrund, Ziele und Fragestellungen

Die vorliegende Studie soll gemäß der Ausschreibung des BMG vom 15.12.2006 Erkenntnisse liefern, die es erlauben, die Gestaltung der Substitution Opioidabhängiger

"zielgruppenspezifisch und folglich bedarfsgerecht" zu optimieren. Dazu werden einerseits Kenntnisse über den langfristigen (d.h. mehrjährigen) Verlauf und Ausgang von Substitutionsbehandlungen benötigt und andererseits sollen Prädiktoren für stabile und positive Behandlungsergebnisse erarbeitet werden.

Bezüglich der **Ergebnisse zum Verlauf und Ausgang langfristiger Substitutionsbehandlungen** handelt es sich vorrangig um *deskriptive Fragestellungen*, bei denen zentrale Erfolgsparameter wie Mortalität, Morbidität, Haltequote, Substanzgebrauch, psychosoziale Situation und Delinquenz als abhängige Variable im Vordergrund stehen. Neben einer globalen Auswertung sind die Ergebnisse nach Teilgruppen hinsichtlich ihres Substitutionsverlaufs von Interesse, z.B. nach langfristig Substituierten, Abbrechern, planmäßigen Beendern ohne weitere Behandlung und Vermittelte in eine Abstinenzbehandlung.

Bezüglich der **Prädiktoren und Moderatoren** geht es um die Rahmenbedingungen und Merkmale für stabile positive Behandlungsergebnisse und somit vom statistischen Ansatz her um eine *analytische Fragestellung*. Es sollen Faktoren (Moderatoren) gefunden werden, die einen Einfluss auf die Ausprägung des Behandlungsergebnisses haben und insbesondere mit erfolgreicher Beendigung der Substitution verbunden sind. Hier geht es also um die Frage, ob Personen mit Risikomeerkmalen (z.B. hoher Schweregrad, polyvalenter Missbrauch, Komorbidität) sowie unterschiedlicher Art und Intensität psychosozialer Begleitung bzw. mit einer Behandlung in unterschiedlichen Einrichtungen jeweils unterschiedliche Ergebnisse im langfristigen Substitutionsverlauf zeigen (Vermittlung in Abstinenzbehandlung/Abstinenz ohne weitere Behandlung).

### Fragestellungen

Im Folgenden werden die einzelnen Studienziele gemäß Studienauftrag für die zwei Hauptfragestellungskomplexe (1) Ergebnisse langfristiger Substitution und (2) Einflussfaktoren beschrieben. Es wird darauf verwiesen, dass in der Ergebnisdarstellung die in diesem Artikel aufgeführten Fragestellungen aus darstellungstechnischen Gründen neu gruppiert wurden.

### Fragestellungsgruppe 1: Beschreibung von Verlauf und Outcome langfristiger Substitution

Eigene Vorarbeiten haben – in Übereinstimmung mit den wenigen vorliegenden Verlaufsstudien – deutlich gemacht, dass der Langzeitverlauf von Substitutionsbehandlungen extrem heterogen und vielschichtig variabel ist. Charakteristisch erscheinen im Jahresverlauf häufige Wechsel hinsichtlich Art (Abbruch, Wiederbeginn, Wechsel von Subs-

titutionsmittel und -dosierung, Wechsel in abstinenzorientierte Therapie und zurück in die Substitution) und Ort (Wechsel des Behandlers am Ort sowie überregionale Wechsel; Wittchen & Apelt 2006). Unklar ist, inwieweit sich eine derartige Variabilität auch im Langzeitverlauf über mehrere Jahre hinweg ergibt. Besondere methodische Herausforderungen sind deshalb: (a) die Wahl und Sicherstellung einer Untersuchungsmethodik und -logistik, die gewährleistet, dass im Untersuchungsverlauf möglichst viele Patienten mit langfristiger Substitution unabhängig von Status-, Orts- und Behandlungswechseln erfasst und beurteilt werden können. Dies erfordert eine äußerst personalintensive, aktive suchende und nachgehende Untersuchungsstrategie, bei der alle möglichen Daten- und Erkenntnisquellen (Ärzte, Patienten, Freunde, Angehörige etc.) einbezogen werden müssen. (b) Die Definition von entsprechend adäquaten primären und sekundären Zielkriterien, die einerseits bei möglichst allen Patienten verwendbar sind und zudem dieser Variabilität und Langzeitperspektive auch gerecht werden.

Die **primären PREMOS Zielkriterien** für die Beurteilung des 6-jährigen Substitutionserfolgs sind hinsichtlich einer erfolgreichen langfristigen Substitution:

- temporär (letzte 12 Wochen) stabile (fortdauernde) Substitution (keine längerfristigen Unterbrechungen > 3 Monate) aufgrund disziplinarischer Verstöße, kein kontinuierlicher kritischer Beigebrauch) bzw.
- stabile Abstinenz (regelmäßige Beendigung durch Substitutionsarzt plus eine verifizierte Abstinenzphase von 3+ Monaten) bzw.
- ein stabiler Wechsel (3+ Monate) in eine abstinenzorientierte Therapie ohne Substitution.

Für Misserfolg bzw. eine ungünstig verlaufene Substitution sind die Kriterien:

- temporär (letzte 12 Wochen) unregelmäßige (instabile Substitution aufgrund längerer (3+ Monate) oder häufiger Unterbrechungen (2+ Monate), z.B. aufgrund von fortdauerndem Beikonsum) bzw.
- keine Substitutionsteilnahme (z.B. Abbruch seitens des Patienten oder durch Haft) sowie
- Mortalität.

Diese primären PREMOS-Zielkriterien sind bezüglich der problematischen Differenzierung von stabil vs. instabil zum Teil ausschließlich auf die letzten 12 Monate bezogen, da sich im Datensatz keine Patienten finden ließen, die zu 100% ihrer Substitutionszeit ohne Unterbrechung waren. Diese primären und kategorialen Kriterien werden durch verschiedene zumeist dimensionale Outcomemaße ergänzt (z.B. Addiction Severity Index, Lebensqualität, Morbidität, Unterbrechungen). Bei der Wahl der Kriterien und Verlaufs- und Outcome-Indikatoren wurden konzeptuelle Überlegungen, in der Literatur verwendete Konven-



tionen sowie Ergebnisse aus Voruntersuchungen und validierenden Zusatzuntersuchungen (vgl. w.u. MeDoSys) berücksichtigt (z.B. wurde für das Kriterium "stabile Abstinenz oder Abbruch" ein extern validierter Zeitraum von mind. 3 Monaten herangezogen).

Ungleich einer klinischen Endpunktstudie geht es also nicht nur um die kategorialen primären Zielkriterien, sondern es werden auch (dimensionale und kategoriale) Veränderungen in den Outcome-Parametern berücksichtigt (z.B. in Bezug auf Lebensqualität, psychopathologische Belastung und psychosoziale Belastungs-Indizes). Um die bislang schlecht untersuchte "natürliche" Krankheits- und Behandlungsdynamik von Substitutionspatienten adäquat abbilden zu können, ist also eine differenzierte Verlaufsbeschreibung mit den zeitabhängigen Veränderungsmustern wünschenswert.

**Ziele der Fragestellungsgruppe 1** (Verlauf und Ergebnis langfristiger Substitution):

- (1) Beschreibung von Verlauf und Outcome zu  $t_3$  und  $t_4$  für die Gesamt- und Teilgruppen von PatientInnen (z.B. Geschlecht) nach *primären* (z.B. stabile Abstinenz, stabiler Wechsel in abstinenzorientierte Therapie) und *sekundären Outcomeparametern* (z.B. Substanzkonsum, psychische und somatische Morbidität, Lebensqualität, Delinquenz, Compliance).
- (2) Zuordnung der PatientInnen zu den definierten primären Outcomegruppen (s.o.) anhand vorher definierter Algorithmen sowie Berechnung von Erfolgsmaßen (z.B. stabile Substitution, Beikonsum, Abstinenz) und empirisch gefundener Outcomecluster.
- (3) Analyse der Häufigkeit von Wechselprozessen (z.B. Unterbrechungen aus disziplinarischen Gründen und Abstinenzversuche) im Zeitverlauf  $t_0$ - $t_4$  zwischen den definierten Ergebnisgruppen und Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten.
- (4) Analyse von Teilgruppen von PatientInnen mit den aus der Literatur bekannten Risikomeerkmalen (Schweregrad, polyvalenter Missbrauch, Komorbidität) wie unter (2) und (3).
- (5) Spezifische Teilanalysen zur Situation von Frauen mit Kindern sowie Fragen im Zusammenhang mit Substitution und Schwangerschaft.
- (6) Beurteilung der Behandler und Patienten bezüglich administrativer, finanzieller, persönlicher und krankheitsbedingter Barrieren und Probleme im Zusammenhang mit der Substitution.
- (7) Beschreibung von Art, Ausmaß und Kontinuität der psychotherapeutischen und psychosozialen Interventionen und sozialen Unterstützung (s.a. Fragestellung 2) nach Outcomegruppen.
- (8) Qualitative Zusammenstellung und Analyse der Strategien und Erfahrungen der *Ärzte und Patienten* bei

der planmäßigen Beendigung der Substitution zur Vorbereitung von expertengestützten Empfehlungen (z.B. über Fallvignetten erfolgreicher Beendigung).

**Fragestellungsgruppe 2: Rahmenbedingungen und Einflussfaktoren (Moderatoren)**

Neben der Beschreibung von Verlauf und Outcome unterschiedlich langfristiger Substitution (Fragestellung 1) ist es für die Verbesserung der Behandlung und für konkrete Handlungsleitlinien im Einzelfall hilfreich, die Einflussfaktoren auf unterschiedliche Verläufe und Ergebnisgruppen detailliert und geschlechtsspezifisch zu prüfen.

**Ziele der Fragestellung 2** (Moderatoren)

- (9) Ermittlung und statistische Überprüfung von verlaufsbeeinflussenden Faktoren und Prädiktoren, die mit positivem oder negativem Verlauf und Ergebnis (gemäß der Outcomegruppen in 3.1.) assoziiert sind. Primäres Ziel ist die Ermittlung typischer Merkmalskombinationen für "Responder".
- (10) Spielt die Einrichtungs- und Organisationsform, in der die Substitutionstherapie stattfindet, eine Rolle, ggf. in Wechselwirkung mit der Substitution vorausgegangenen Merkmalen? Haben z.B. kleine hausärztliche Settings bessere Outcomes als spezialisierte Substitutionszentren? Spielen dabei Patienten- oder Störungsmerkmale eine Rolle?
- (11) Hat das Substitutionsmittel und seine Dosierung eine Relevanz? Hier soll geprüft werden, ob in PatientInnen-Kohorten aus der klinischen Praxis (a) die Höhe der Dosierung und (b) die Art des Substitutionsmittels für das Ergebnis von Bedeutung sind.
- (12) Welchen Einfluss haben körperliche und psychische Komorbidität (z.B. Art und Intensität weiterer Substanzstörungen wie Alkoholabhängigkeit) auf den Verlauf der Substitutionstherapie? Gibt es Wechselwirkungen mit der Art des Substitutionsmittels, psychosozialen Interventionen oder soziodemografischen Variablen?
- (13) Hat die Art, Häufigkeit und Dauer psychosozialer Betreuungsmaßnahmen (PSB) sowie soziale Unterstützung einen Einfluss auf die Gesamtprognose? Bewirkt insbesondere eine intensivierte/optimierte psychosoziale Therapie während der Substitution eine höhere Wahrscheinlichkeit des Wechsels in Abstinenz oder Abstinenztherapie?
- (14) Welche Erwartungen und Ziele des Patienten und Arztes spielen eine Rolle? Neben der Untersuchung von objektiven Merkmalen soll geprüft werden, ob subjektive Variablen wie Wertungen, Zielsetzungen und motivationsbezogene Aspekte für das Therapieergebnis eine Rolle spielen und als (frühzeitige) Prädiktoren geeignet sind.

(15) Replikation der Prädiktoren und Moderatoren an externen Datensätzen: Hierbei soll versucht werden, durch Zusammenarbeit mit externen nationalen und internationalen Arbeitsgruppen, z.B. mit den Daten des Methadonarms aus der deutschen Studie zur heroingestützten Behandlung, eine Replikation und Kreuzvalidierung der Ergebnisse unserer Vorhersagemodelle zu erreichen. Dies erlaubt eine Einordnung der Studienergebnisse in ein Spektrum von nationalen und internationalen Ergebnissen mit z.T. optimalen Behandlungsbedingungen.

Diese Fragestellungen werden mittels einer Kombination von einer (1) klinisch-epidemiologischen Studie zu zentralen Parametern der Versorgungsstruktur (Arzt-, Einrichtungs- und Therapiemerkmale) auf der Basis repräsentativ ausgewählter, nach Einrichtungsgröße stratifizierter Substitutionseinrichtungen (2003/4) und (2) einer prospektiven Längsschnittstudie mit repräsentativ ausgewählten PatientInnen bearbeitet.

- Grundlage sind die teilnehmenden Einrichtungen mit ihren Patienten von der Baseline-Untersuchung
- Alle Einrichtungen wurden zu jeder Welle wieder aufgesucht und durch den *Einrichtungsbogen* charakterisiert

- Nicht alle Einrichtungen haben bei jeder Welle teilgenommen (qualitätsneutrale Ausfälle von Patienten)
- Wenn Patient nicht mehr beim ursprünglichen Substitutionsarzt, Suche nach neuem Wohn- und Behandlungsort (= *Trackingbogen*), Patienten mit neuem Substitutionsarzt wurden berücksichtigt, wenn Aufenthaltsort unbekannt bis zu 12 Suchvorgänge (= *Trackingbogen*)
- Wenn Patient verstorben (*Mortalitätsbogen*)
- Alle aufgefundenen Patienten wurden standardisiert erfasst
  - Standardisiertes Arztassessment
  - Patientenfragebogen
  - Standardisiertes Urin-Drogenscreening
  - Wenn abstinent oder in einer Abstinenztherapie (= Abstinenzassessment)
  - Wenn Frauen mit Kindern: zusätzlich separates Fraueninterview

Dabei wurden bis zu vier Messzeitpunkte genutzt:  $t_1$  (2004/5 Baseline),  $t_2$  (2005/6 12-Monatsstatus) sowie  $t_3$  (2008/9 48-64-Monatsstatus) und  $t_4$  (2009 60-72-Monatsstatus) einschließlich einer retrospektiven Verlaufserfassung zwischen den Messzeitpunkten. Bei den Messzeitpunkten  $t_1$  und  $t_2$  wurde auf die Daten und Ergebnisse der Vorläuferstudie COBRA zurückgegriffen, bezüglich des langfristigen Verlaufs (12-Monate+:  $t_3$  und  $t_4$ ) auf die neue PREMOS-Studie.

Outcomeindikatoren	Definition
Haltequote	% Patienten in Substitution in Wochen seit Baseline
Stabile Substitution	Keine Unterbrechung (> 3 Wochen) in 12 Monaten (mit und ohne kritischen Beigebrauch)
Instabile Substitution	Unterbrechung (> 3 Wochen) in den letzten 12 Monaten
Regelhaft beendet	Arzt hat regelhaft beendet (Abdosierung, Abstinenz, Wechsel in substitutionsfreie Therapie)
Abstinenz	Keine Substitution, keine Opioidkonsum, mind. 3+ Monate (durch Urintest verifiziert und nach Arzt-/Patientenaussage)
Mortalität	Seit $t_1$ verstorbene Patienten
Morbidität	Vorliegen (ärztlich beurteilt ICD-10) psychischer (7) oder somatischer Erkrankungen (10), Addiction Severity Index (ASI)
Psychische Belastung	Symptombelastung „Brief Symptom Inventory“ (BSI-Score)
Soziale Integration	Addiction Severity Index (ASI), Veränderungen in beruflichen, zwischenmenschlichen und beruflichen Statusmaßen (Selbst- und Fremdbeurteilung)
Lebensqualität	EQ-5D Gesamtscore und Items (Arzt und Patientenbeurteilung)
Beigebrauch	Illegale Drogen, Alkohol, Antidepressiva, Benzodiazepine (Arzt- und Patientenbeurteilung letzte 4 Wochen und Urintest, differenziert nach Einzelsubstanz Gesamt (mit Alkohol und Cannabis) sowie kritischem Beigebrauch (ohne Alkohol und Cannabis)

## 2 DESIGN UND METHODEN VON PREMOS

Im Folgenden werden die wesentlichen designtechnischen Hauptkomponenten des gesamten Studienprogramms beschrieben (► [Abb. 1](#)). Die Methoden und Ergebnisse von  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  wurden bereits publiziert und sind im Literaturverzeichnis unter "Projektbezogene Publikationen" zu finden. Auf der Grundlage umfangreicher Vorarbeiten (Wittchen, Apelt, Bühringer et al. 2005; Wittchen, Apelt

& Mühlig 2005; Wittchen & Apelt 2006; Wittchen, Apelt, Soyka et al. 2006) wurde zur Beantwortung genannter Fragestellungen ein Studienkonzept entwickelt, das eine weitgehend repräsentative, versorgungsrealitätsnahe, umfassende und naturalistische Beschreibung des langfristigen Verlaufs- und Outcomes substituiert PatientInnen und darauf aufbauend die differenzierte Herausarbeitung der Einflussfaktoren erlaubt.

Das Studienkonzept besteht in einer vertiefenden Fortführung einer bereits 2003 begonnenen bundesweiten klinisch-epidemiologischen Studie zur Substitutionstherapie. Diese Studie wurde unter der Bezeichnung COBRA (Cost-Benefit and Risk Appraisal of Substitution Treatments) mit dem Ziel einer umfassenden empirischen, klinisch-differenzierten Evaluation der Substitution und Versorgungssituation von 2003-2006 behandelten Substitutionspatienten durchgeführt: Dabei wurde initial ein Register aller Substitutionseinrichtungen in Deutschland erstellt und die Einrichtungen/Praxen nach substitutionsbezogenen Merkmalen beschrieben und klassifiziert (siehe Wittchen, Apelt, Bühringer et al. 2005; Wittchen, Apelt & Mühlig 2005). Zeitgleich wurde eine Zufallsstichprobe von 2694 Substitutionspatienten im Rahmen einer Baseline-Untersuchung umfassend standardisiert befragt, ärztlich untersucht und dokumentiert (Feldarbeitsbeginn 10/2004-2/2005; Fragebögen, Interview, Urintests: Baseline/Hauptstudie  $t_1$ ).

Unter dem Projekttitel AST (Allokationsprozesse in der Substitutionstherapie) wurden dann im Rahmen des BMBF Suchtforschungsverbunds ASAT 91% (N = 2.442) dieser Stichprobe zunächst über einen 12-Monats-Zeitraum hinsichtlich Verlauf und Outcome weiterverfolgt und standardisiert hinsichtlich ihres Therapieerfolgs beurteilt (siehe Wittchen & Apelt 2006; Wittchen, Apelt, Soyka et al. 2006; Feldarbeitsbeginn: 10/2005-3/2006: 12-Monats-Status,  $t_2$ ). Auf der Grundlage dieser weltweit größten longitudinalen Studie dieser Art lag somit eine für die Jahre 2004-2005 aktuelle bundesweite, klinisch und versorgungsstrukturell differenzierte kritische Bestandsaufnahme der Substitutionsversorgung in Deutschland vor, die den Status quo

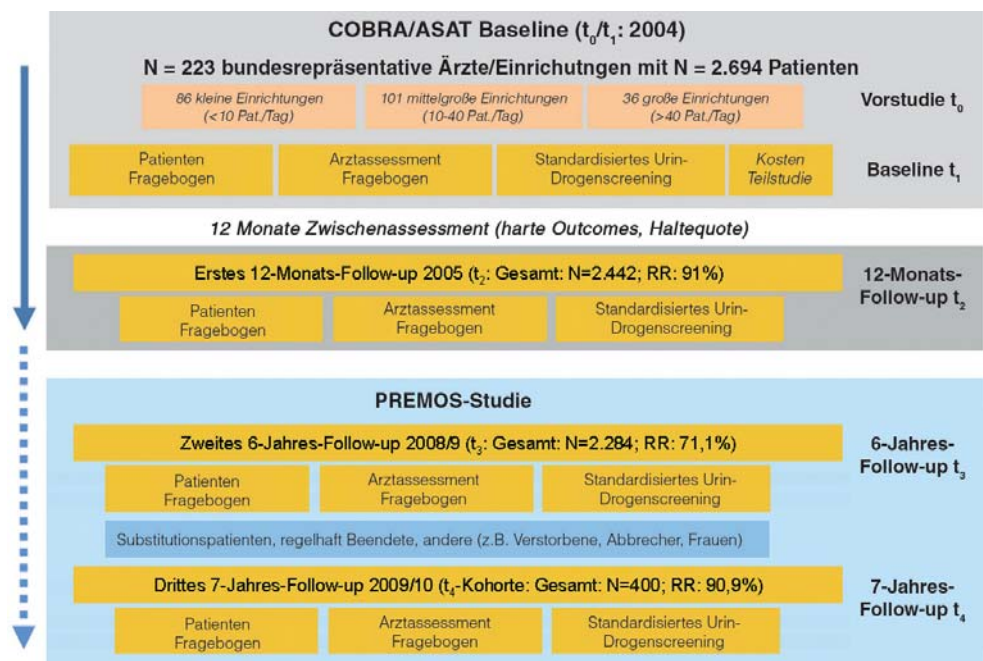
der Versorgung, Problemlagen und die kurzzeitige Wirksamkeit (bis 12 Monate) abdeckte.

**Die 6- bis 7-Jahresnachuntersuchung**

Um Aussagen zu den längerfristigen Effekten treffen zu können, wurde diese vorliegende Untersuchungs- und Ergebnisplattform zur Realisierung von zwei weiteren Untersuchungen ( $t_3$  und  $t_4$ ) mit im Wesentlichen gleicher Untersuchungsmethodik genutzt. Obwohl ursprünglich von einem Nachuntersuchungsintervall von 3-4 Jahren für das zweite Follow-up bzw. 4-5 Jahren für das dritte Follow-up ausgegangen wurde, ergab sich letztlich wegen der Verzögerung des Studienbeginns sowie zwingenden logistischen Erfordernissen de facto ein Zeitintervall von 5-6 Jahren für die  $t_3$ -Untersuchung sowie von 6-7 Jahren für die  $t_4$ -Nachuntersuchung. Letztere wurde in Abstimmung mit dem BMG und dem Projektträger nur für eine zufällig ausgewählte Teilgruppe von  $t_3$ -Patienten durchgeführt.

Das gewählte Untersuchungsdesign ist für die Beantwortung der Fragestellungen optimal geeignet. Die typischen logistischen Grundprobleme solcher Verlaufsstudien (z.B. hoher Aufwand bei Einrichtung- und Patientenrekrutierung, Zustimmung, Standardisierung, Ausschöpfung) und die damit verbundenen Durchführungsrisiken sind aufgrund der Vorarbeiten und vorbereitenden Schritte weitgehend zu vernachlässigen.

Die Beantwortung der Fragestellungen auf der Grundlage der bestehenden Einrichtung- und Patientenkohorte, zusammen mit der Durchführung zweier weiterer Follow-up- und Zusatzuntersuchungen, hat ferner eine Vielzahl von evidenten Vorteilen (z.B. kostengünstig, langer Follow-



**Abb. 1:** Übersicht über Erhebungszeitpunkte und eingesetzte Instrumente bei COBRA und PREMOS

up-Zeitraum, Passung und klinische Relevanz, statistische Power, Aussagekraft aufgrund repräsentativer Stichprobe, geringes Risiko für Fehlschlag aufgrund Vorarbeiten).

## 2.1 ERHEBUNGSINSTRUMENTE: VARIABLEN UND KONSTRUKTE

Bei der Nachuntersuchung kamen im Wesentlichen die gleichen Untersuchungsverfahren (Interview, Fragebogen) wie bereits bei den Voruntersuchungen zum Einsatz (► **Tab. 1**). Zusätzlich wird bei allen Erhebungen ( $t_1$ ,  $t_2$  und  $t_3$ ) bei allen verfügbaren Patienten ein standardisiertes Urin-screening (von Minden kits) unter Aufsicht durchgeführt. Dabei werden nahezu alle relevanten Substanzen (Opiate, Buprenorphin, Methadon, Benzodiazepine, Kokain, Cannabis, Amphetamine, Metamphetamine, Barbiturate, TCA) berücksichtigt. Es ist allerdings anzumerken, dass zu  $t_1$  und  $t_2$  noch kein Nachweis für Buprenorphin verfügbar war, ferner wurden zu  $t_3$  und  $t_4$  zusätzlich Antidepressiva und Barbiturate einbezogen. In der Kalkulation des Beikonsums werden hinsichtlich der Opiode Buprenorphin mitgezählt, sodass hier bei nicht nichtverschriebenem Buprenorphingebrauch gegenüber  $t_1$  und  $t_2$  erhöhte Werte ausgewiesen werden, die nicht als Zunahme zu interpretieren sind. Verschriebene Medikamente werden im Urinnachweis nicht als Beikonsum gewertet.

## 2.2 STICHPROBE

Siehe hierzu die zusammenfassende Darstellung der soziodemographischen Merkmale im Artikel ► *Die soziale, klinische und therapeutische Situation von Substitutionspatienten: Der Status der PREMOS-Patienten bei Studienbeginn (Baseline  $t_1$ )*.

## 2.3 DURCHFÜHRUNG

### Vorstudie ( $t_0$ ) und Einrichtungsbogen

Jeder Untersuchungswelle ging eine Vorstudie in den beteiligten Einrichtungen voraus. Die erste Vorstudie wurde im Jahre 2003 an  $N = 379$  repräsentativ ausgewählten Substitutionseinrichtungen mittels eines Vorstudienbogens durchgeführt. Sie gibt Auskunft darüber, wie viele und welche Arten von Substitutionseinrichtungen wie viele Opioidabhängige erreichen und behandeln. Ziel war es auch zu ermitteln, wie und mit welchen Methoden wie viele und welche Arten von PatientInnen und Problemlagen in diesen Einrichtungen versorgt werden. Anhand dieser Vorstudie wurde ein Stratifizierungsansatz für die Hauptstudie

abgeleitet, um drei häufige Versorgungstypen nach der Zahl der Substitutionsfälle differenziert beschreiben und prüfen zu können. In ähnlicher Weise wurden die einbezogenen Einrichtungen zu  $t_3$  bzw. zu  $t_4$  wieder untersucht (Interview und Fragebogen) um einerseits etwaige Veränderungen in der Einrichtung abzubilden und andererseits neue Aufschlüsse zu Fragen des Umgangs mit Beigebrauch, PSB sowie hinsichtlich der Abstinenzorientierung und Einrichtungsphilosophie zu gewinnen. Diese Merkmale werden z.T. als Prädiktoren in der Analyse verwendet (z.B. Verlauf und Outcome von Substitutionspatienten in Einrichtungen mit hoher vs. niedriger Abstinenzorientierung) verwendet (ausgewählte Merkmale der Einrichtungen siehe ► **Tab. A-1a bis e** im Anhang ([www.ecomed-medicin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medicin.de/suchtmedizin))).

### $t_1$ : Baseline-Studie (Erhebungszeitraum: 10/2004 bis 2/2005)

Basierend auf einer nach Einrichtungsart geschichteten Zufallsstichprobe von  $N = 223$  Substitutionsärzten bzw. Substitutionseinrichtungen beteiligten sich 2.694 PatientInnen (RR: 71,6%) aus diesen 223 Einrichtungen an der Baseline-Untersuchung ( $N = 2.013$  Methadon,  $N = 662$  Buprenorphin,  $N = 19$  Codein oder andere Substitutionsmittel). Die Ärztstichprobe wurde geschichtet, um eine ausreichend hohe Zahl von Einrichtungen und deren Patienten von kleinen Hausarztpraxen ( $n = 86$ ), mittleren Einrichtungen (101) und großen Substitutionszentren (36) zu erhalten. Die Rücklaufquote aller aufgenommenen PatientInnen lag bei 72%, am höchsten in kleinen Einrichtungen (83%), etwas niedriger in mittleren Einrichtungen und in großen Substitutionszentren (67-74%). Grundsätzlich wurden alle opioidabhängigen SubstitutionspatientInnen aufgenommen, die mindestens 16 Jahre alt waren. Ausschlusskriterien waren: akute medizinische Notfälle, massive kognitive Beeinträchtigungen, keine Deutschkenntnisse (Fragebogen), kein informed consent. Das heißt, es liegen die Daten von Substitutionspatienten mit unterschiedlicher Behandlungsdauer und unterschiedlicher Vorgeschichte vor. Es handelt sich also um eine Prävalenzstichprobe: Einige Patienten wurden erstmals substituiert mit einer Substitutionsdauer von wenigen Monaten, andere standen schon jahrelang in Behandlung und hatten unterschiedlich viele Vorbehandlungen.

### $t_2$ : 12-Monats-Follow-up (Erhebungszeitraum: 10/2005 bis 3/2006)

Zum Zeitpunkt des ersten Follow-up 12 Monate nach der Baseline-Untersuchung konnte für  $N = 2.461$  Patienten – dies entspricht 91% – der Verlauf und Ausgang dokumen-



**Tabelle 1:** Untersuchte Konstrukte, Erhebungsinstrumente und Zeitpunkt des Einsatzes

Konstrukte (Beispiele)	Quelle: Arzt	Quelle: Patient	Untersuchungszeitpunkt			
			t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub> /t <sub>4</sub>
<i>Biosoziale Daten</i>						
- Alter, Geschlecht		x		x	x	
- Größe, Gewicht, Ausbildungsstand, beruflicher Status, Familienstand	x			x	x	
- Wohnsituation, sozialer Status		x		x	x	
- Aktueller psychischer und körperlicher Gesundheitszustand des Patienten	x beobachtet			x	x	x
<i>Generische Lebensqualität (WHO EQ5)<sup>1</sup> und Mobilitäts- und Bewegungsindex (WHO QoL BREF)<sup>6</sup></i>	x beobachtet	x		x	x	x
<i>Subjektive psychopathologische Symptome (Einschätzung durch Patienten) (BSI/DSQ)<sup>2</sup></i>						
- Major Depression, Dysthymia Rating		x		x	x	x
- Dimensionaler Schweregrad aller Syndrome (BSI)		x		x	x	x
- Ersterkrankungsalter – erste Episode		x		x	x	x
- Anzahl der Episoden		x		x	x	x
<i>Vorgeschichtlicher und aktueller Substanz-, Drogen- oder Medikamentengebrauch (CIDI, EuropASI, SOWS)<sup>3</sup></i>						
- Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit (ONS/REC –patient–)	x	x		x	x	x
- Inanspruchnahmeverhalten bezüglich vorhandener Beratungs- und Behandlungsmöglichkeiten		x		x		x
- Verlaufsbezogenes Assessment typischer Gebrauchsmuster (Reduzierung)		x		x		x
- Verlaufsbezogenes Assessment von Kernsyndromen (Rückzug)		x		x		x
- Substitution (Behandlungszeitraum, Dosierung, Abstinenz)	x	x		x	x	x
<i>Veränderungsbereitschaft (RCQ)<sup>4</sup></i>		x		x	x	x
<i>Medizinische und psychosoziale Unterstützung (PREDI)<sup>5</sup></i>						
- Erwartungen und Zufriedenheit		x		x	x	x
- Verläufe anderer Behandlungen (abstinenzorientierte Behandlung etc.)		x		x	x	x
<i>Soziales Umfeld (EuropASI) und kritische Lebensereignisse</i>						
- Drogenszene, Drogenkonsum in der Familie, Verfügbarkeit, Zugangsmöglichkeiten		x		x		x
- kritische Lebensereignisse (MEL)						
<i>Soziale (einschließlich strafrechtliche) Probleme (gegenwärtig und in der Vorgeschichte)</i>						
- allgemeine und drogenspezifische Situation		x		x		x
- schwangere Patientinnen und Patientinnen mit Kindern		x		x	x	x
<i>Multiaxiale Falleinschätzung (4-stufiges Rating – Arzt, 5-stufiges Rating – Patient)</i>						
- somatische Morbidität, psychische Morbidität, psychosoziale Funktionsfähigkeit, selbstständiges Wohnen	x	x		x	x	x
<i>Behandlungsziele des Arztes und Grad der Zielerreichung (4-stufiges Rating – Arzt)</i>						
- Zielsetzung bezüglich der Substitution	x		x	x	x	x
- Ablauftechnische und organisationsbezogene Zielsetzungen	x		x	x	x	x
- verhaltensbezogene Zielsetzungen	x		x	x	x	x
<i>Prognostischer Ausblick (12 Monate; 4-stufiges Rating der Ärzte)</i>						
- umfassende medizinische Prognose	x			x	x	x
- Zielbereiche der Therapie	x			x	x	x
<i>Compliance-Probleme der Patienten und Gründe dafür (Rating)</i>	x	x		x	x	x
<i>Indizes: Kognitiv-behavioraler Risiko-Index, z.B.:</i>						
- 6 Items zu Bereichen des Gesundheitsverhaltens		x		x	x	x
- 3 Items krankheitsbezogener Distress		x		x	x	x
<i>Hepatitis C, HIV und andere infektiöse Zustände</i>						
- Infektion	x	x		x	x	x
- Therapie	x	x		x	x	x

t<sub>0</sub>: Vorstudie; t<sub>1</sub>: Baseline; t<sub>2</sub>: 12-Monats-Follow-up; t<sub>3</sub>: 56-Monats-Follow-up, t<sub>4</sub>: 69-Monats-Follow-up  
<sup>1</sup> (WHO EQ 5, Brooks et al. 2003) und WHOQOL-BREF, Murphy et al. 2000 <sup>2</sup> (DSQ, Wittchen et al. 2001) <sup>3</sup> [(CIDI, Wittchen 1998) (EuropASI, Gsellhofer et al. 1999) (SODQ, Sutherland et al. 1986) (SOWS, Gossop 1990)]. <sup>4</sup> (RCQ, Carey et al. 1999) <sup>5</sup> (PREDI, Küfner et al. 2001) <sup>6</sup> WHO Quality of Life-BREF (Murphy et al. 2000)<sup>2)</sup>

tiert werden. Insgesamt 29 teilnehmende Ärzte gaben die Substitutionsbehandlung wegen verschiedener Gründe (zu großer Aufwand, Niederlegung der Substitutionstätigkeit) zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie auf, weshalb 233 PatientInnen der Untersuchung verloren gingen. Insgesamt starben 28 PatientInnen während des Untersuchungszeitraums  $t_1$ - $t_2$  und 245 schieden aufgrund von Wohnortwechsel oder längerer Inhaftierung aus. Insgesamt wurden 119 PatientInnen durch die Ärzte aus disziplinarischen Gründen von der Behandlung ausgeschlossen, meist wegen erheblichen Beigegebrauchs von psychotropen Substanzen.

Zwischen der Baseline-Untersuchung und dem  $t_1$ -Follow-up beendeten  $N = 274$  PatientInnen die Substitutionstherapie erfolgreich – entweder weil sie nach Aussagen der behandelnden Einrichtungen "stabil abstinente" wurden ( $N = 100$ ), oder weil sie zu einer drogenfreien psychosozialen Therapie ( $N = 174$ ) überwiesen wurden. Die Informationen über diese Gruppe wurden über die aufwändige Zwischenbefragung, die Ausfalldokumentation und Telefoninterviews mit den behandelnden Ärzten erfasst.

Insgesamt  $N = 1631$  PatientInnen standen nach wie vor in Substitutionstherapie und wurden mit dem gleichen aufwändigen Prozedere wie bei der Baseline-Erhebung neuerlich durch Befragungen, Patienten- und Arztbeurteilungen sowie Urintests untersucht. Weitere 830 PatientInnen wurden in anderen Settings bzw. nur durch proxy-Interviews beurteilt ( $t_1$ : 2.442, RR: 91%).

### $t_3$ : 6-Jahres-Follow-up – Ausschöpfung (im Erhebungszeitraum: 12/2007 bis 8/2009)

Die Grundgesamtheit für die  $t_3$ -Nachuntersuchung in PREMOS besteht aus  $N = 2.284$  eligiblen Patienten. Diese bilden für die meisten Auswertungsschritte die Grundgesamtheit.

Die Zahl ergibt sich aus folgenden Überlegungen: Alle ursprünglichen Einrichtungen und Patienten (2.694 Patienten aus 223 Einrichtungen) der Baseline  $t_1$ -Erhebung wurden zunächst – wie [Abb. 3](#) zeigt – in die PREMOS-Studie für die Planung der 3. und 4. Follow-up-Erhebung einbezogen. Initial bei der Vorbereitung der 3. Untersuchungswelle erklärten sich allerdings 45 Einrichtungen mit insgesamt 471 Patienten nicht mehr zur Mitarbeit bereit (Gründe: Praxisaufgabe, Berentung, Überlastung), sodass zunächst kein Zugang zu den Zielpatienten möglich war. Diese Ausfälle sind als qualitätsneutrale (d.h. nicht studienbedingte oder systematisch verzerrende) Ausfälle zu werten, da es keine identifizierbaren Merkmale gibt, die nahelegen könnten, dass diese Einrichtungen sich von den teilnehmenden Einrichtungen unterscheiden. Insgesamt 61 dieser Patienten konnten im Studienverlauf allerdings trotz-

dem berücksichtigt werden, da sie entweder in eine eligible Einrichtung wechselten oder, im Falle von Praxisaufgaben, die neuen nachrückenden Substitutionsärzte für die Studie gewonnen werden konnten.

### Von diesen 2.284 (100%) Patienten konnten zum Zeitpunkt $t_3$ :

- $n = 1.493$  (65,4%) protokollgerecht mit Interview, Patientenfragebögen und Urintest untersucht werden
- $n = 131$  (5,7%) Patienten mit dem Mortalitätsassessment (131 bezieht sich auf alle Patienten, die im Zeitraum zwischen der Baseline und  $t_2$  Untersuchung verstorben sind) sowie
- $n = 470$  (20,6%) Patienten, die zumindest grob bezüglich der primären Outcomes (Überleben, Substitutionsstatus etc) mittels eines proxy-Interviews beurteilt wurden
- $n = 190$  (8,3%) Patienten konnten nicht erfolgreich kontaktiert und beurteilt werden.

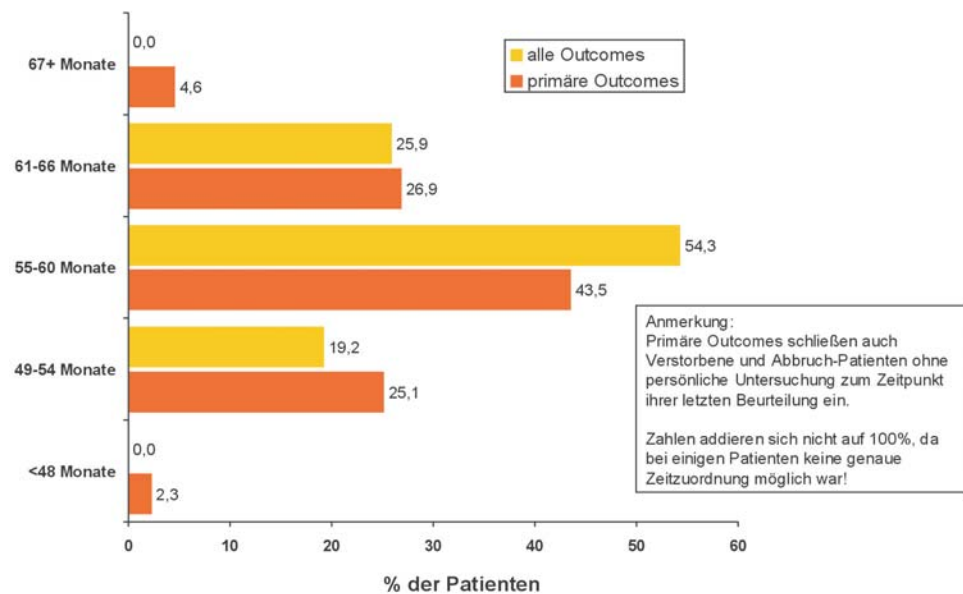
Wegen der großen Patientenzahlen konnten die Patienten nicht exakt 6 Jahre nach  $t_1$  untersucht werden; daraus ergeben sich leicht abweichende Beobachtungszeiträume von 49-72 Monaten ([Abb. 2](#)).

Daraus ergibt sich im Hinblick auf die spätere Gesamtergebnisdarstellung, dass:

- die primären Outcome-Ergebnisse für die 1.624 protokollgerecht untersuchten sowie die 470 mittels proxy-Interview untersuchten (also insgesamt 2094) Patienten dargestellt werden können. Dies entspricht einer Ausschöpfung von 91,7% bezogen auf die 2.284 eligiblen  $t_3$ -Patienten.
- Die sekundären und weiteren Outcome-Ergebnisse liegen vollständig nur für die Probanden vor, die zum Zeitpunkt  $t_3$  noch lebten und für die ein vollständiges Assessment realisiert wurde. Dies betraf 1.493 Probanden (abzüglich 470 proxy-Interviews und 131 Mortalitätsassessments).

Darüber hinaus wurden ausgewählte Fragestellungen an ausgewählten Teilgruppen dieser Patienten und speziellen Untersuchungskohorten bearbeitet. Hierzu gehören unter anderem:

- die Ergebnisse der  $N = 289$  Patienten aus der  $t_4$ -Follow-up-Kohorte, mit der die Stabilität der  $t_3$ -Befunde überprüft werden.
- die Befunde zu den 131 zwischen Baseline und  $t_3$  verstorbenen Patienten bzw. den 137 Patienten, die zusätzlich im Intervall  $t_3$ - $t_4$  verstorben sind.
- die getrennte Analyse nach Geschlecht für die 524 bzw. 487 nachuntersuchten weiblichen Patienten



**Abb. 2:**  
PREMOS Untersuchungszeiträume

- sowie die Befunde in der Zusatzuntersuchung bei 156 Substitutionspatienten mit Kindern.

Wie ► **Abb. 3** zeigt, konnten insgesamt 660 von 2.284 Patienten zu  $t_3$  nicht protokollgerecht beurteilt werden. Für 470 von 660 konnten allerdings zumindest über proxy Interviews Informationen über den Verlauf gesammelt werden. So lagen für diese Fälle die Informationen vor, ob der Patient substituiert war – bzw. auch wenn er nicht mehr in Substitution bei dem ursprünglichen Arzt stand – wann dies das letzte Mal stattfand, wie sein Zustand (Drogenkonsum, Lebenssituation, soziale Integration etc.) war, wo er derzeit behandelt wird bzw. ob er vermeintlich abstinent ist.

In diese Beurteilungen fließen bis zu 6 verschiedene Informationsquellen ein, die durch detektivische Kleinarbeit von unseren Interviewern gewonnen werden konnten. Diese sehr umfangreiche und vergleichsweise differenzierte Beurteilung kann natürlich nicht zwangsläufig als  $t_3$ -Outcome gewertet werden, da hier keine umfassenden standardisierten Daten (z.B. Fragebögen etc.) vorlagen. Aus diesem Grund wurde darauf verzichtet, diese Gruppe als voll nachuntersucht auszuweisen. Andererseits validieren diese Erkenntnisse die primären Outcome-Ergebnisse, da sich die Unsicherheitsmarge z.B. bei Mortalität und Substitution erheblich reduziert. Würden diese Fälle als nachuntersucht gewertet werden, so würde sich die Ausschöpfung von 1.624 auf 2.042 von 2.284 erhöhen; dies entspricht einer Ausschöpfung von 91,7%.

$t_4$ : 6-7-Jahres-Follow-up-Erhebungszeitraum: 7/2009 bis 2/2010

Die  $t_4$ -Untersuchungspatienten wurden auf der Grundlage aller  $t_3$ -Patienten mit vollständigen Informationen durchgeführt. Dies sollte helfen abzuschätzen, ob sich die Verlaufstendenzen und Befunde im weiteren Jahresverlauf weitgehend bestätigen lassen. Es wurden per Zufall 35% der  $t_3$ -Stichprobe gezogen ( $n = 400$ ). Insgesamt 11 der Einrichtungen waren nicht bereit die zusätzliche neue Welle durchzuführen, sodass 82 Patienten verloren wurden (es verbleibt also eine eligible  $t_4$ -Größe von  $n = 318$ ). Von diesen 318 Patienten waren 6 Patienten seit der  $t_3$ -Untersuchung verstorben (2,1%), 221 konnten protokollgerecht wie bei  $t_3$  untersucht werden und für 62 konnten wiederum nur die primären Outcomekriterien über "proxies" bestimmt werden. Die cRR beträgt 90,9%.

#### Vorbereitung der Erhebung und Feldarbeit

Die Nachuntersuchung wurde in erster Linie über die behandelnden Substitutionsärzte in den kooperierenden Einrichtungen organisiert. Allerdings war es wegen der Überlastung der Praxen erforderlich, bei  $t_3$  und  $t_4$  das Projektpersonal verstärkt direkt zur Unterstützung der Erhebungsarbeit in die Praxen zu entsenden. Von  $t_1$  und  $t_2$  abweichend wurden die Einrichtungsbögen primär per Interview durch das Projektpersonal erhoben, die Mehrzahl der Patientebögen in Verbindung mit der Einholung des Informed Consent wurde ebenso durch unser Personal vorgegeben. Alle teilnehmenden Einrichtungen füllten zunächst neuerlich den *Einrichtungsbogen* aus, um Veränderungen in Personalstruktur und Arbeitsweise, aber auch in Zielen und Rahmenbedingungen abzubilden bzw. in Hinblick auf

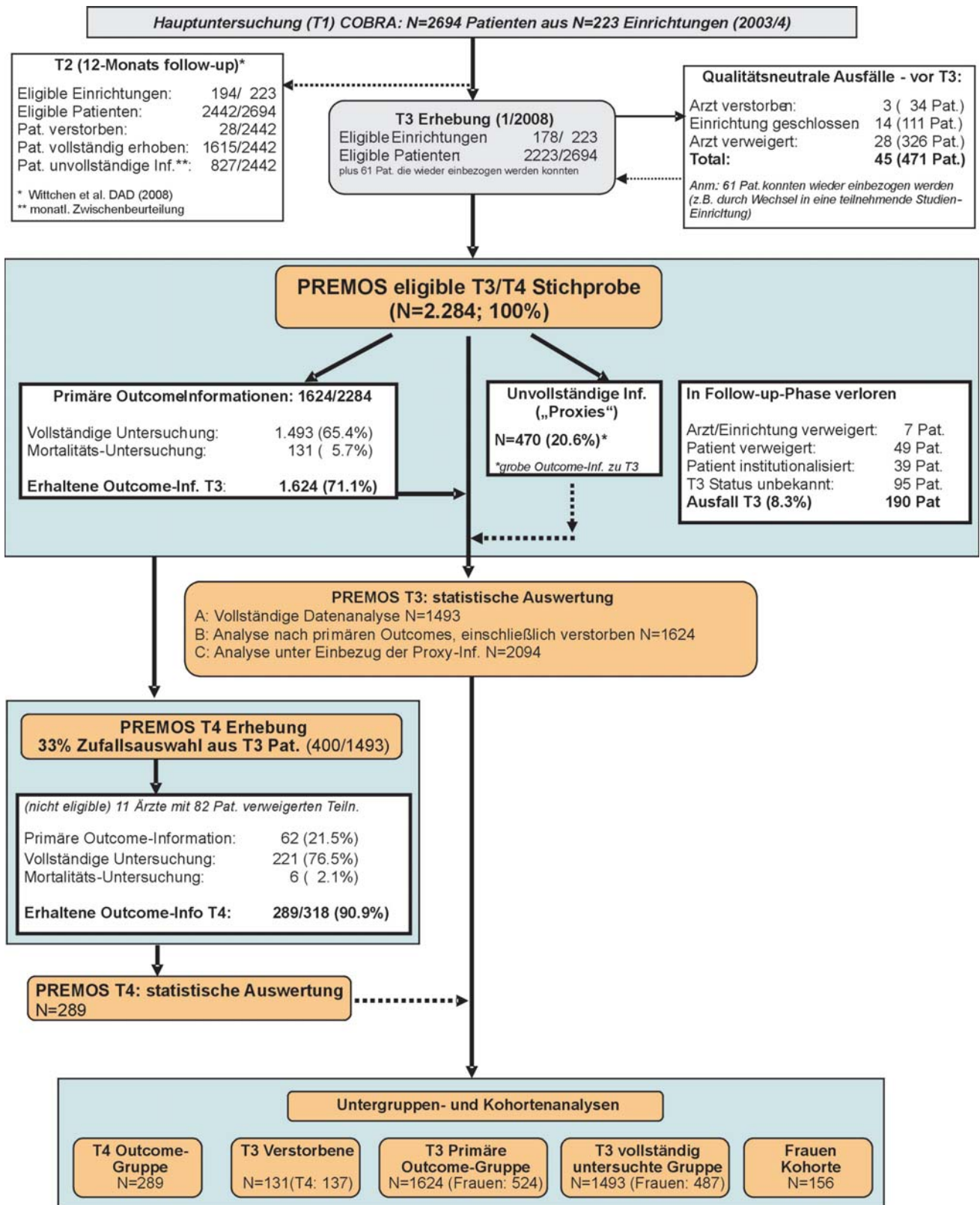


Abb. 3: Consort Statement der PREMOS-Studie



den Zeitraum zwischen  $t_2$  und  $t_3$  zu aktualisieren. Zeitgleich wurden durch die Feldarbeitsabteilung unseres Instituts zusammen mit dem Studienkoordinator die Studienmaterialien in den Zentren verteilt und soweit erforderlich die Mitarbeiter geschult.

## 2.4 WEITERE STUDIENKOMPONENTEN

### Situation substituierter Frauen

Um die speziellen Aspekte von heroinabhängigen Frauen in Substitution sowie gesondert die Situation von Frauen mit Kindern adäquat zu berücksichtigen, wurden zum einen neue frauenspezifische Fragen in das Assessment-Programm aufgenommen. Insgesamt enthält die  $t_3$ -Stichprobe 524 von 1.624 Frauen (Anteil: 32,3%), von denen 292 zumindest ein Kind haben.

Zum anderen wurde mit Unterstützung der Beirätin Professor Gabriele Fischer ein spezielles Fraueninterview entwickelt, das vor allem auf die Situation von Frauen in der Prä-, Peri- und Postpartalzeit sowie der Adoleszenz der Kinder abzielt. Dieses Interview wurde mit  $n = 289$  Frauen zusätzlich durchgeführt. Die Ergebnisse werden gesondert dargestellt.

### Mortalität

Die Todesursachen wurden zu  $t_3$  differenzierter und umfassender als in den vorausgehenden Wellen dokumentiert. Neben dem Mortalitätskontext (z.B. innerhalb und außerhalb der Substitution) wurden alle möglichen Ursachen auch nach der eingeschätzten Sicherheit durch das Interview unter Berücksichtigung aller Informationsquellen und dem Zeitpunkt erfasst und ausgewertet. Dabei wurden alle Todesfälle – auch die Todesfälle zwischen  $t_1$  und  $t_2$  – neuerlich beurteilt, um eine einheitliche Beurteilungsgrundlage zu erhalten. Zu berücksichtigen ist, dass neben den zwischen  $t_1$  und  $t_3$  dokumentierten 131 Fällen 6 weitere Patienten im Zeitintervall von  $t_3$  zu  $t_4$  verstorben sind. Deshalb werden für die Darstellung der  $t_3$ -Ergebnisse nur die 131 Fälle berücksichtigt, während für Mortalitätsanalysen insgesamt alle 137 Fälle berücksichtigt werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass für alle eligiblen Patienten ( $n = 2.284$ ) verlässlich zu  $t_3$  gesagt werden kann, ob sie noch leben oder nicht.

### Patientenfluss – Trackingbogen

Der Verlaufs- und Trackingbogen dokumentiert für alle Patienten, die nicht mehr bei ihren ursprünglichen Substitutionsärzten in Behandlung waren, den Verlauf nach Ende der Substitution. Die Interviewer erhielten die Aufga-

be, eine diesbezügliche Aufklärung für möglichst alle Patienten zu erreichen und, soweit datenschutzrechtlich möglich, alle Informationsquellen zu kontaktieren. Patienten, die jedoch zu  $t_3$  wieder bei ihrem ursprünglichen Substitutionsarzt in Behandlung waren, werden nicht auf dem Trackingbogen dokumentiert. Für jede "Station" im Verlauf wurde im Rahmen des Suchprozesses ein eigener Trackingbogen angelegt, sodass für viele Patienten mehr als ein (61% der Patienten), für manche mehrere (bis zu 8) Trackingbögen vorliegen. In die Outcome-Beurteilung fließen die letzten aktuellen und interpretationsfähigen Informationen ein. Es ist ferner zu berücksichtigen, dass für manche Patienten, die initial mit einem Trackingbogen verfolgt wurden, am Ende der  $t_3$ -Erhebung wieder eine neuerliche Substitution eingeleitet wurde. Dabei gelang es auch in 104 Fällen neue, bisher nicht der PREMOS-Studie zugehörige Ärzte für die Studie zu gewinnen, sodass letztlich vollständige Daten erhoben werden konnten. Der Trackingbogen wurde auch verwendet, um die Stabilität der Substitution bzw. die Stabilität der Abstinenz über die subjektiven Aussagen des Patienten (Patientenfragebogen) bzw. den Urintest oder die Arztangaben hinaus zu verifizieren.

### Dosiersystemanalyse (MeDoSys)

Die Prüfung der Zusammenhänge von Dosierung mit Beikonsum, Abbruch und Therapieerfolg ist in der PREMOS-Studie auf die querschnittliche Betrachtung beschränkt. Eine tagesgenaue längsschnittliche Charakterisierung des Dosierungsschemas wird über Daten des MeDoSys Systems erfolgen. Zum heutigen Zeitpunkt liegen die Dosierungsverläufe von ca. 1.000 an diesem System teilnehmenden Patienten vor, die überwiegend mit Methadon und Buprenorphin substituiert werden. Die Verwendung der anonymisierten Daten wurde – mit Einverständnis der Einrichtungen – über die Firma CompWare Medical GmbH ermöglicht. Die Aufbereitung der Daten für zeitbezogene Analysen ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Analysen werden nach Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht etc.), Substitutionsmittel, Dauer der Behandlung sowie nach Einrichtungsmerkmalen durchgeführt.

Diese Ergebnisse werden gesondert berichtet und sind auf Gutachterwunsch nicht Gegenstand dieses Berichts.

## 2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die schrittweise gesammelten Daten wurden nach Kontrolle und Editierung in die Datenbank eingefügt. Die Daten aller Wellen wurden aufwändigen Plausibilitätskontrollen unterzogen. Bei unvollständigen Daten bzw. missing va-

lues wurden die Daten über Einsatz von statistischen Modellierungen ersetzt, sodass sich die Ergebnisse, sofern nicht anders ausgewiesen, auf die 1.624 bzw. 2.284 teilnehmenden Personen der Grundgesamtheit beziehen. Das Verfahren der Multiplen Imputation (van Buuren, Boshuizen, & Knook 1999) wurde zur Schätzung der unvollständigen Daten zur  $t_1$  und  $t_3$  Erhebung eingesetzt. Die zu imputierenden Merkmale wurden in ansteigender Reihenfolge nach ihrem Anteil von Fehlern geordnet und die Fehlerwerte mittels Regressionen geschätzt. Soziodemografische Merkmale (Alter, Bildung, Berufsstatus), der Substitutionsstatus, das aktuelle Substitutionsmittel, die Dauer der aktuellen Substitution und der ASI-Wert dienten als Prädiktoren eines Fehlwertes. Zusätzlich wurden die Werte der Vorerhebung als Prädiktoren eingesetzt in Abhängigkeit der zu imputierenden Variablen.

Designtechnische Effekte wurden durch Gewichtungen der Daten verrechnet. Bei den statistischen Analysen kamen nach Prüfung der Voraussetzungen entsprechende deskriptiv-analytische Verfahren zur Anwendung (Häufigkeiten etc.). Die grafische Aufbereitung der dimensional Daten erfolgte mit sogenannten Kerndichteschätzern (Silverman 1992). Ein Kerndichteschätzer wird oft als geglättetes Histogramm bezeichnet, der Schätzer stellt die Verteilung eines Merkmales grafisch dar. Regressionsanalytische Verfahren wurden nach dem spezifischen Ansatz je nach Typ und Skalenniveau der abhängigen Variablen gewählt (als Übersicht zu statistischen Verfahren für longitudinale Daten siehe Singer & Willett 2003): Für zeitabhängige Variablen wurden Survival-Analyse und Cox-Regression eingesetzt, wobei sowohl Modelle mit zeitabhängigen wie zeitunabhängigen Kovariaten berücksichtigt wurden. Für dichotome und polytome abhängige Variablen wurden logistische Regression und multinomiale Logit-Modelle eingesetzt. Die Anzahl diskreter Ereignisse (z.B. Anzahl der Rückfälle) wurden über Poisson-Regressionen modelliert.

Intervallskalierte Variablen wurden mit Hilfe von multipler linearer Regression analysiert. Neben diesen Standardverfahren kam eine Anzahl von Spezialverfahren zum Einsatz:

- Die Charakteristika der Stellen wurden mit Hilfe von Hierarchischen Linearen Verfahren (HLM) in die Analysen mit einbezogen (Raudenbush & Bryk 2002). Moderne statistische Software erlaubt die Anwendung solcher Verfahren für alle der oben genannten Regressionsanalysen (z.B. HLM 6; siehe Raudenbush et al. 2004).
- Die Bildung von empirisch basierten Typologisierung von Patienten und PatientInnen erfolgte mittels latenter Klassenanalyse (Hagenaars & McCutcheon 2002). Programme wie M-Plus erlauben die simultane Auswertung der oben genannten Regressionstechniken mit den entsprechenden Gruppen von Respondern als ka-

tegorische abhängige Variablen (Muthen & Muthen 2005-2006).

- Spezielle Verfahren zu multiplen Follow-ups wurden ebenfalls mit M-Plus modelliert, wobei simultane Gleichungssysteme zur Anwendung kamen (für die zugrunde liegenden Formeln und Annahmen: Rehm et al. 1992).
- Weiterhin wurden Latent-Growth-Modelle eingesetzt (Singer & Willett 2003), um individuelle Verläufe darzustellen, die ebenfalls mit Hilfe von M-Plus modelliert wurden (Muthen & Muthen 2005-2006).

## 2.6 ETHISCHE ASPEKTE

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TUD vorgelegt und ohne Auflagen bewilligt (21.4.2004, EK 15022004). Die Einverständniserklärungen der Einrichtungen und Patienten liegen vor. Die Durchführung von PREMOS basiert auf den aktuellen ICH-GCP (Good Clinical Practice)-Guidelines, die auf der Deklaration von Helsinki fußen. Dies beinhaltet die Betreuung in der Studienphase sowie volle Information und Aufklärung der Teilnehmer über die Risiken der Studie und die Datenverwendung.

## 2.7 ANMERKUNGEN ZUM PROJEKTABLAUF

Obwohl punktgenau die übergeordneten Feldphasen abgeschlossen werden konnten, war der Ablauf des Projekts wesentlich komplikationsreicher als erwartet. Dies ist der Komplexität des logistischen Ablaufs in Verbindung mit der untersuchten äußerst schwierigen Patientenpopulation sowie der logistischen Steuerung mit den Einrichtungen geschuldet. Es war z.T. nicht möglich, die geplanten Arbeitsschritte in der vorgesehenen Weise zeitgenau zu realisieren. Abweichend vom beantragten Prozedere sind vor allem folgende Besonderheiten zu beachten:

1. Es wurde deutlich, dass die Erhebungsarbeit in der überwiegenden Mehrzahl der Einrichtungen persönliche Assessments erforderte, bei der unsere Mitarbeiter die Einrichtungen auf allen Ebenen aktiv bei der Vervollständigung der Arztassessments, der Durchführung von Patientenerhebungen, sowie gelegentlich auch bei der sachgerechten und qualitätsgesicherten Durchführung der Urinscreenings unterstützten.
2. Die Einrichtungsbögen wurden bei der Mehrzahl als Interview durchgeführt, um einheitliche Beurteilungsstandards sicherzustellen.
3. Die unerwartet hohe Anzahl von Behandler- und Ortswechseln machte einen vielfach höheren Suchaufwand unserer Mitarbeiter erforderlich (Trackingbögen), um über Kontakte mit Behandlern, Einrichtungen, Freun-

den und Familienmitgliedern belastbare Informationen zu sammeln.

4. Durch diese Belastungen wurden vielfache Personalwechsel und ein wiederholt großer Nachschulungsaufwand des Personals notwendig, da viele Mitarbeiter den fortdauernden Arbeitsdruck nicht tolerierten.

### 2.8 STÄRKEN UND GRENZEN DES UNTERSUCHUNGS-ANSATZES

Um sicherzustellen, dass die Ergebnisse nicht durch selektive Ausfälle verzerrt sind, wurden in einer Reihe von systematischen Vergleichen während des Auswertungsprozesses umfangreiche Prüfungen vorgenommen, inwieweit sich Patienten, die nicht eingeschlossen oder vollständig untersucht wurden, von den Untersuchten unterscheiden. Diese Analysen finden sich in den Tabellen im Anhang ([www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)). Obwohl insgesamt keine interpretierbaren generellen Hinweise für solche Verzerrungen gefunden wurden, wird vereinzelt – soweit notwendig – auf die Relevanz solcher möglichen Effekte verwiesen.

Insgesamt ist hervorzuheben, dass ein überaus befriedigendes Ausschöpfungsergebnis erreicht wurde. Zudem liegen hinreichend große Gruppen für gezielte Teilanalysen vor (z.B. Frauen, Substitutionsmittel, Einrichtungsformen); dies liefert eine gute Ausgangsbasis für eine detaillierte Verlaufsbeschreibung. Die folgende Aufstellung gibt eine Übersicht zu Vorteilen und Grenzen der Stichprobenziehung sowie die sich daraus ergebenden Konsequenzen.

Angesichts der Studienanlage und befriedigenden Ausschöpfung können die PREMOS-Ergebnisse – mit den üblichen studienspezifischen allgemeinen Einschränkungen – als repräsentativ für die Patienten angesehen werden, die zu Studienbeginn im Jahre 2004 in einer Substitutions-

einrichtung in Behandlung waren. Es ist also zu beachten, dass es sich um eine Prävalenzstichprobe handelt, d.h., alle Patienten wurden bereits vor Aufnahme in die Studie substituiert und das über Zeiträume von mindestens einigen Monaten bis zu mehreren Jahren. Eine Darstellung der gesundheitlichen und sozialen Lage der Patienten vor Aufnahme ihrer ersten Substitution ist nicht vorhanden. Dementsprechend können keine Aussagen bezüglich folgender Aspekte getroffen werden:

- über Erkenntnisse zu erstmalig begonnenen Substitutionsbehandlungen,
- über den Effekt einer Substitutionsbehandlung gegenüber nicht substituierten Patienten sowie
- über die Veränderungen, die einzelne Patienten gegenüber ihrem Zustand vor Aufnahme in die Substitution erfahren haben.
- Des Weiteren liegen keine adäquaten absoluten und relativen Referenzwerte unserer Substitutionspatienten vor. Ist z.B. ein reduziertes, aber nach wie vor bemerkenswertes Ausmaß an komorbiden Störungen bei Patienten im Einzelfall als positives oder ein negatives Verlaufs- und Outcomedatum zu werten? Obwohl versucht wurde, sinnvolle Referenzdaten aus anderen chronischen Krankheitsgruppen zu finden (Diabetes mellitus, Schizophrenie etc.), erwies sich dies aus verschiedenen Gründen als wenig sinnvoll.

Es ist somit davor zu warnen, die folgenden Befunde direkt mit Ergebnissen randomisierter klinischer Untersuchungen zu vergleichen oder die in solchen Studien beobachtbaren Effektgrößen zur Abschätzung heranzuziehen. Alle Patienten der PREMOS-Studie waren zur Baselinemessung bereits behandelt und es kann gut begründet angenommen werden, dass die etwaigen Verbesserungen bereits vor der Baseline eingetreten waren. Somit geht es primär um das Halten des Patienten, die Sicherung des Erreichten,

Stärken	Grenzen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bundesrepräsentativ für Versorgungssituation 2003-2010</li> <li>• Aussagen über die Gesamtpopulation aller Substituierter</li> <li>• Klinisch differenzierte Erkenntnisse zum langfristigen (5-7 Jahre) Verlauf</li> <li>• Differenzierte Verlaufsuntersuchung durch Veränderungsanalysen (<math>t_1, t_2, t_3, t_4</math>)</li> <li>• Große Stichprobe, gute statistische Power</li> <li>• Verschiedene Subgruppen</li> <li>• Möglichkeiten der vollständigen Modellschätzung durch LOCF-Methode (Last Observation Carried Forward) etc.</li> <li>• Berücksichtigung von Clustereffekten (Einrichtung, Region, Substitutionsmittel)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stichprobenziehung 2003; d.h. nur eingeschränkt repräsentativ für gegenwärtigen Zeitpunkt; Aussagen sind zwangsläufig auf die Versorgungssituation 2003-2009 bezogen</li> <li>• Heterogenität der Stichprobe                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Baseline wurden „alte“ wie auch „neue“ (erstmalig) Substituierte berücksichtigt</li> <li>• Keine Selektionskriterien (leichte wie auch schwere, multimorbide, alle Mittel)</li> <li>• Substituierte in allen Stadien der Therapie</li> </ul> </li> <li>• Restunsicherheit – punktuelle Einschränkungen durch nicht untersuchte Patienten</li> <li>• Aussagen über die Effektivität einzelner Verfahren nicht möglich                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine kontrollierte randomisierte Studie</li> <li>• Indikation von Verfahren abhängig von Therapie- und Verlaufsstadium des Patienten</li> </ul> </li> </ul>

um weitere Stabilisierung und um die Frage, wie gut im weiteren Verlauf auftretende Krisen bewältigt wurden.

Die Ergebnisübersicht gliedert sich in vier Teile, die entsprechend Fragestellung und Untersuchungsdesign aufgebaut sind:

- A. Zunächst wird der **Status der Patienten bei Studienbeginn** ( $t_1$ ) präsentiert, welcher einen Überblick und ein Hintergrundverständnis über die untersuchten Patienten hinsichtlich ihrer soziodemographischen, klinischen und sozialen Situation zum Zeitpunkt Baseline, also bei Studieneinschluss geben soll. Dabei werden die Kernbefunde zugunsten der besseren Lesbarkeit in Abbildungsform dargestellt, während detaillierte Tabellen im Anhang ([www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)) zu finden sind. Die Anhangstabellen enthalten darüber hinaus Daten, die eine Beurteilung erlauben, inwieweit die nachuntersuchte Stichprobe von 1.624 Probanden systematische Verzerrungen durch selektive Ausfälle aufweist.
- B. Anschließend wird der **Status der Patienten nach 6 Jahren** ( $t_3$ ) hinsichtlich der primären und wichtigsten sekundären Outcomevariablen dargestellt. Damit werden die Fragestellungen 1 (Beschreibung von Verlauf und Outcome), 2 (Zuordnung der Patienten zu den Outcomegruppen) sowie 3 (Wechselprozesse) beantwortet.
- C. Darüber hinaus werden die **Ergebnisse zu spezifischen Aspekten** inhaltlicher Art (z.B. Interventionen und PSB, siehe Fragestellungen 7, 11, 12, 13, 14), die wichtig-

ten Subgruppenbefunde (z.B. Unterschiede zwischen Frauen und Männern, Patienten mit hohem Schweregrad, Verstorbene, Abstinente; siehe Fragestellungen: 4 und 5) sowie die Ergebnisse der Prädiktoranalysen verdeutlicht.

Des Weiteren wird darauf verwiesen, dass einige vertiefende Fragestellungen (z.B. 6, 8 und 15) noch nicht differenziert in die Ergebnisdarstellung A-C eingeflossen sind. Sie werden – da sie weitergehende statistische Modellierungsschritte sowie den Einbezug qualitativer Datenauswertungen erfordern – zu einem späteren Zeitpunkt (z.B. bei der abschließenden Einarbeitung der Stellungnahmen der Fachverbände) in gesonderten Publikationen berücksichtigt.

*Auswertungsgrundlage* sind – sofern nicht anders ausgewiesen –  $N = 1.624$  aus 2.284 für die Untersuchung eligiblen Patienten, für die protokollgerecht der Verlauf ermittelt werden konnte. Zur Vereinfachung wird im Text von einem 6-jährigen Verlaufszeitraum gesprochen, obwohl der Abstand zur Basisuntersuchung zwischen 48 und 67+ Monaten variiert. Diese 1624 schließen auch die mit dem Mortalitätsfragebogen charakterisierten 131 verstorbenen Patienten ein; deshalb werden dimensionale Veränderungsanalysen nur für die verbliebenen 1.493 Patienten dargestellt.

*Literatur ist im Gesamtliteraturverzeichnis ausgewiesen, S. 296.*



# Die soziale, klinische und therapeutische Situation von Substitutionspatienten: Der Status der PREMOS-Patienten bei Studienbeginn (Baseline $t_1$ )

Hans-Ulrich Wittchen<sup>1</sup>, Gerhard Bühringer<sup>1,2</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>1,3</sup>, Michael Soyka<sup>4,5</sup>, Anna Träder<sup>1</sup>, Sebastian Trautmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Institut für Therapieforchung (IFT), München

<sup>3</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

<sup>4</sup> Psychiatrische Klinik, Universität München

<sup>5</sup> Privatklinik Meiringen, Meiringen

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitzer Str. 46, D-01187 Dresden, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

## Zusammenfassung

Der Beitrag beschreibt die sozialen, klinischen und therapeutischen Merkmale von Substitutionspatienten in Deutschland und damit zugleich die Ausgangsdaten der PREMOS Patienten bei Studieneinschluss. Bei Baseline berichteten die Patienten einen mittleren Opioidgebrauch von 15,4 Jahren und eine Substitutionsbehandlung vor Studieneinschluss von im Mittel 5,8 Jahren. Es zeigte sich ein mittlerer oder erheblicher Suchtschweregrad bei 40% sowie ein breites Spektrum von Problemlagen sozialer (u.a. 19% ohne Schulabschluss, 53% arbeitslos) und psychologischer Art auf (84% hohe psychopathologische Symptombelastung, 38% Depressionen, 22% schwer beeinträchtigt in der Lebensqualität). 32% waren körperlich multimorbid erkrankt (HCV, pulmonal, HIV/AIDS), 38% zeigten klinisch bedeutsamen Beikonsum ohne Einbezug von Cannabis, für 24% ergab sich konkomitanter Opioidgebrauch. In Übereinstimmung mit dieser ausgeprägten Leidens- und Morbiditätslage verfolgten die behandelnden Substitutionsärzte vor allem Interventionsziele, die die Motivation der Patienten zur Fortsetzung der Substitution, soziale Stabilisierung sowie die Reduktion und Prävention von konkomitantem Drogenkonsum, psychischer und somatischer Morbidität und kriminellem Verhalten in den Mittelpunkt stellten. Lediglich die Thematik "Abstinenz" wurde als untergeordnet und nur für eine Minderheit der Patienten als realistisches Therapieziel bewertet. Psychosoziale Begleitung erfolgte mindestens zweimal pro Woche für nahezu alle Patienten. Jeweils 8% befanden sich gleichzeitig in Behandlung bei Psychiatern bzw. Psychotherapeuten. Ferner ergaben diese Grunddaten lediglich eine geringfügig längere aktuelle Substitutionsepisode von Patienten in der Auswertungsstichprobe (n = 1624) im Vergleich zur Ausgangstichprobe der 2284 Patienten, sodass mit hoher Wahrscheinlichkeit keine systematischen Selektionseffekte vorliegen.

**Schlagwörter:** Substitution, Opiatabhängigkeit, psychische Komorbidität, somatische Komorbidität, Therapieziele

Die PREMOS-Studie<sup>\*</sup> wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK 313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träder, Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf

## Abstract

### The Social, Clinical and Treatment Situation of Opioid Maintenance Treatment in a Prevalence Sample of Patients at Baseline

The paper describes the social, clinical, and treatment characteristics of substitution patients in Germany and provides at the same time the baseline data of the PREMOS patients at the time of their inclusion. At baseline patients reported a mean of 15.4 years of opioid use and a previous maintenance treatment of 5.8 years in average. 40% were rated as having a moderate to severe addiction severity in the Addiction Severity Index. There was a wide range of social (i.e. 19% without any schooling level, 53% unemployed) and psychological problems (84% high general psychopathological severity, 38% depressions, 22% seriously affected in quality of life) in this sample. 32% suffered from somatic multimorbidity (HCV, pulmonary, HIV/AIDS), 38% considerable concomitant substance use excluding cannabis, 24% had a concomitant opioid use. In accordance to this pronounced suffering and morbidity situation the treatment goals of substituting physicians were particularly motivation of patients for continuing maintenance treatment, stabilising social, somatic and mental health as well as reducing and preventing concomitant substance use and criminal acts. Abstinence was rated to be a realistic therapy goal for only a minority of patients. Psychosocial care was provided at least twice a week for nearly all of the patients. 8% received additional treatment by psychotherapists and psychiatrists. Basic data yielded a current maintenance episode of participants in the analysed sample (n = 1.624) which was only a few longer than in the total eligible sample of 2.284 patients. Therefore systematic selection biases can be excluded most likely.

**Keywords:** Opioid maintenance treatment, opioid dependence, mental disorders, somatic comorbidity, treatment goals

(Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Götz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

<sup>\*</sup> Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome

## 1 EINLEITUNG

Die Ergebnisse der Baseline-Untersuchung wurden bereits ausführlicher in mehreren Publikationen im Rahmen des Vorläuferprojektes der PREMOS-Studie publiziert und diskutiert, sodass in diesem Beitrag nur eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse präsentiert wird (Wittchen et al. 2005a, b; Wittchen 2006; Wittchen et al. 2008). Dabei wird ein Schwerpunkt auf die Frage gelegt, ob sich in der Verlaufsauswertungsstichprobe Hinweise für systematische Verzerrungen gegenüber der Baseline-Ausgangsstichprobe ergeben.

## 2 ERGEBNISSE

### 2.1 SOZIODEMOGRAPHISCHE MERKMALE

Die nachuntersuchte PREMOS-Stichprobe der 1624 Patienten setzt sich zusammen aus 1.100 Männern und 524 Frauen mit einem mittleren Alter von 35 Jahren bei Studieneinschluss (bzw. 41 Jahren zum Zeitpunkt der  $t_3$ -Durchführung 6 Jahre nach Baseline). 30,3% fallen in die Altersgruppe 18-30, 42,6% in die Gruppe 31-40 Jahre und 27,2% sind älter als 41 Jahre alt. Der schulische Ausbildungsstand ist mit im Mittel 10 Schuljahren unterdurchschnittlich gegenüber der Allgemeinbevölkerung: 74,5% besuchten weniger als 10 Jahre die Schule, 19% haben keinen Schulabschluss, 20,4% einen Realschul- und lediglich 5,6% einen gymnasialen Abschluss. Der Anteil Arbeitsloser ist deutlich erhöht (53,1%), der Anteil der in einem Beschäftigungsverhältnis Stehenden mit 23% erniedrigt.

54,8% aller Patienten waren alleinstehend, 12,1% verheiratet, 20% geschieden und 13,1% lebten getrennt. In Übereinstimmung mit dieser Familienstandssituation lebten 43% allein in eigener Wohnung, 5,5% in einer Wohngemeinschaft. Der Anteil der mit einem Partner Lebenden betrug 30,4%, in der Herkunftsfamilie lebten 17,5%. Wohnungslos oder in geschützten oder betreuten Wohnsituationen waren 3,6% der Patienten. 40,7% der Patienten hatten eigene Kinder, 23,4% eines, 11,8% zwei, und 5,5% drei und mehr eigene Kinder.

► **Tab. A1** im Anhang ([www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)) informiert über die Patientencharakteristik der 1.624 Patienten, prüft auf statistisch signifikante Unterschiede gegenüber der Ausgangsstichprobe aller 2.284 Patienten, vergleicht die Charakteristik der Männer mit denen der Frauen und testet Geschlechtsunterschiede auf Signifikanz.

### *Gibt es systematische Verzerrungen durch nicht untersuchte Patienten?*

Sowohl im Vergleich zu der Baseline-Ausgangsstichprobe von 2.694 wie auch im Vergleich zu den 660 nicht protokollgerecht Untersuchten weist die nachuntersuchte PREMOS-Stichprobe keine erkennbaren signifikanten Unterschiede oder Hinweise für Verzerrungen durch selektive Ausfälle auf.

### *Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Substitutionspatienten*

Es ergab sich eine Reihe von signifikanten Unterschieden in den soziodemographischen Merkmalen, die z.T. auf eine etwas bessere soziale Integration der weiblichen Substituierten schließen lassen. Frauen waren etwas jünger (M: 35,7, F: 34,3,  $p < .001$ ) und gehörten häufiger der jüngsten Altersgruppe von 18 bis 30 an (M: 28,6, F: 33,8%,  $p < .009$ ). Sie hatten bei gleichem Anteil von Patienten ohne Schulabschluss im Vergleich zu Männern einen höheren schulischen Ausbildungsstand ( $p < .000$ ) mit höheren Anteilen von Real- (24,1% vs. 18,6%) und Gymnasialabschlüssen (7,7% vs. 4,6%). Frauen waren weniger häufig arbeitslos (42,5% vs. 58,2%), häufiger verheiratet (13,2% vs. 11,6%), waren aber zugleich auch häufiger geschieden/getrennt lebend oder verwitwet (28,7% vs. 15,9%,  $p < .000$ ). Frauen lebten häufiger in gemeinsamer Wohnung mit ihrem Partner (36,8% vs. 27,3%), aber deutlich seltener in ihrer Herkunftsfamilie (9,8% vs. 21,1%). Insgesamt 50,7% der Frauen (M: 36,0%) hatten Kinder.

### 2.2 SCHWEREGRAD UND SUCHTERKRANKUNGS- UND THERAPIEMERKMALE

Die PREMOS-Stichprobe setzt sich ausnahmslos aus langjährig opioidabhängigen Patienten zusammen. Charakteristisch ist, dass sich die Substitutionsbehandlungen über viele Jahre hinweg erstrecken und die überwiegende Mehrzahl zumeist mehrfache Substitutionsbehandlungsepisoden aufweisen.

*Einrichtung und Medikation:* Wie ► **Tab. A2** im Anhang ([www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)) (siehe auch ► **Tab. A1** einschließlich der Daten in der Ausgangsstichprobe sowie Geschlechtsunterschiede) zeigt, waren zur Baseline 33% der PREMOS-Stichprobe in kleinen, 48,3% mittelgroßen Einrichtungen und 18,7% in großen Substitutionszentren in Behandlung. Methadon/Levomethadon war zum Zeitpunkt der Baselinemessung die häufigste Substitutionsmedikation (75,4%), gefolgt von Buprenorphin (24%).

*Vorgeschichte:* Die durchschnittliche Dauer des Opioidgebrauchs in der Vorgeschichte betrug im Mittel 15,4 Jahre. Nur 7% hatten eine Gebrauchszeit von weniger als 5 Jah-

ren, 25,3% gaben mehr als 20 Jahre an. Die erste Substitutionsbehandlung liegt im Mittel 5,8 Jahre zurück, bei 20% weniger als ein Jahr, bei 22,1% mehr als 9 Jahre. Für 28,6% der Patienten war die Baseline-Substitution die erste Behandlungsepisode mit Substitution, 12,8% hatten vier bis mehr Vorbehandlungsepisoden. Im Mittel hatten die PREMOS-Patienten 2,3 vorangehende Substitutionsbehandlungen. Die bei der Baseline laufende Substitution dauerte kontinuierlich im Mittel 18,9 Monate an, bei 57,2% weniger als ein Jahr, bei 21,6% mehr als 25 Monate.

**Schweregrad:** Der interventionsbezogene Schweregrad der Erkrankung, gemessen mit dem mehrdimensionalen Addiction Severity Index (ASI), ergibt für die überwiegende Mehrzahl (61,1%) einen in der Substitution zur Baseline beurteilten leichten Schweregrad. 32,5% werden als mittelschwer eingestuft und 6,4% der höchsten Schweregradstufe zugeordnet. Schwergradig auffällige ASI-Domain-Werte ergaben sich für Arbeits- und Unterhaltungssituation (40,1%), Familie und Sozialbeziehungen (34,1%) sowie psychischer Status (28%). 35,1% waren in keinem Bereich schwergradig auffällig, 14,4% in 4 oder mehr der 7 Problembe- reichen des ASI (► Tab. A4 im Anhang ([www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)) für eine differenzierte Darstellung der ASI-Werte).

**Konkomitanter Drogengebrauch:** Bei diesen Angaben ist zu berücksichtigen, dass die Urintest-Ergebnisse sich auf den zum Untersuchungszeitpunkt ermittelten Befund beziehen, die Angaben der Patienten und Ärzte sich jedoch auf die 4 Wochen vor der Untersuchung beziehen. Praktisch bedeutet dies, dass die Arzt- und Patientenangaben zwangsläufig – perfekte Gültigkeit unterstellt – immer größer als die Urintestbefunde sein müssten. Als Hauptbezug zieht dieser Bericht die valideren Urinbefunde heran. Zwischen der Ausgangs- und der Untersuchungsstichprobe ergeben sich keinerlei signifikante Unterschiede.

In der Untersuchungsstichprobe der 1.624 Patienten zeigt sich zur Baseline bei geringfügig abweichenden Angaben von Arzt, Patient und Urintest, dass nach dem Urinscreening (► Tab. A3 im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)):

- 21,4% der Patienten neben dem Substitut weitere Opi- oide illegal konsumierten, wobei der nicht verschrie- bene Gebrauch von Methadon bei Buprenorphin-Substi- tuierten keine Rolle spielt (1,3%). (Anmerkung: Bupre- norphin-Nachweis für  $t_1$  war noch nicht verfügbar!)
- Klinisch bedeutsamer Beikonsum (ohne Cannabis) liegt insgesamt bei 38,0% vor, wobei neben anderen Opi- oiden (z.B. Heroin) Benzodiazepine (22,5%), Kokain (8,3%) und Codein (4,2%) am häufigsten genannt werden.
- Unter Einbezug von Cannabis waren 59,5% der Scree- nings positiv.

Diese Angaben stimmen recht gut mit den Angaben des Patienten zu den letzten 4 Wochen überein (Kappa: .42) weichen aber z.T. deutlich von den Arztangaben ab, die tendenziell bei Opioiden, Cannabis und Benzodiazepinen niedriger ausfallen. Bei den Angaben zu Benzodiazepinen ist hinsichtlich des Urintests nicht auszuschließen, dass einige Ärzte übersehen haben, dass nur die nicht verschrie- benen Benzodiazepine zu werten sind.

**Generische Lebensqualität:** Hinsichtlich der generischen Lebensqualität wurden 26,8% in der Selbstbeurteilung der Patienten als derzeit unauffällig gesund (EQ-5D Wert: 0,75 oder höher) und 21,8% als schwer beeinträchtigt (< 0,6) eingestuft. Die Beeinträchtigung ergab sich nahezu aus- nahmslos durch ungünstige Werte hinsichtlich gesundheit- licher Beschwerden und Schmerzen sowie psychischer Pro- bleme aus dem Angst- und Depressionsspektrum (► Tab. A4 im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)).

#### **Gibt es systematische Verzerrungen durch nicht untersuchte Patienten?**

Sowohl im Vergleich zur Baseline-Ausgangsstichprobe wie auch im Vergleich zu den 660 nicht-protokollgerecht Un- tersuchten weist die PREMOS-Stichprobe mit einer Aus- nahme keine erkennbaren oder signifikanten Unterschie- de bzw. Hinweise für Verzerrungen in den dargestellten Variablenbereichen durch selektive Ausfälle auf. Die Aus- nahme betrifft die etwas höhere Dauer der aktuellen Sub- stitution unter den teilnehmenden Patienten (18,9 Monate vs. 17,1 Monate,  $p < .009$ ).

#### **Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Substi- tutionspatienten**

Es ergibt sich eine Vielzahl bedeutsamer Unterschiede zwi- schen männlichen und weiblichen Substitutionspatienten; diese werden gesondert in Abschnitt 3.8. diskutiert.

### **2.3 KOMORBIDITÄT UND PSYCHOPATHOLOGISCHE BELASTUNG**

Opioidabhängigkeit ist definitionsgemäß eine schwere multimorbide Störung mit chronischem Verlauf und erfor- dert bei der Interpretation keine gesunden Personen als Referenz, sondern solche mit vergleichbar schwerwiegen- der chronischer Erkrankung. Konsistent mit der Definiti- on von Opioidabhängigkeit sowie den oben dargestellten ASI-Befunden für somatische und psychische Beeinträch- tigungen ist die überwiegende Mehrzahl der PREMOS- Patienten – trotz ihrer bereits monate- oder jahrelangen Substitutionstherapie – durch ausgeprägte Multimorbidität charakterisiert. Lediglich 23% haben keine schwerwiegen-

de körperliche und nur 35,4% keine schwerwiegende psychische Erkrankung nach Beurteilung des Arztes.

Insgesamt 32% der Stichprobe sind als *körperlich multimorbid* zu klassifizieren. Die häufigste Erkrankung ist eine zumeist chronische HCV-Infektion (67,7%), gefolgt von pulmonalen Erkrankungen (9,8%), HIV/AIDS (7,6%) und kardiovaskulären Erkrankungen (5,8%). 17,2% der Patienten sind zudem *psychisch multimorbid* erkrankt (2+ Störungen nach ICD-10 F) und nach der aktuellen dimensional psychopathologischen Charakteristik (Brief Symptom Inventory, BSI) sind 83,9% aller Patienten durch eine hohe psychopathologische Symptombelastung gekennzeichnet. Unter den psychischen Störungen sind nach Arzturteil Depressionen (38,4%), Persönlichkeitsstörungen (20,2%), Angststörungen (16,9%) und Schlafstörungen (13,5%) die häufigsten Einzeldiagnosen (►Tab. A5 im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)).

#### *Gibt es systematische Verzerrungen durch nicht untersuchte Patienten?*

Sowohl im Vergleich zu der Baseline-Ausgangsstichprobe wie auch im Vergleich zu den 660 nicht-protokollgerecht Untersuchten weist die PREMOS-Stichprobe auch hier keine erkennbaren oder signifikanten Unterschiede bzw. Hinweise für Verzerrungen durch selektive Ausfälle auf.

## 2.4 BEHANDLUNGSZIELE UND INANSPRUCHNAHME

*Interventionsziele:* Konsistent mit den allgemeinen und komplexen Therapiezielen einer Substitutionsbehandlung sowie dem eingeschränkten Gesundheitszustand geben die behandelnden Einrichtungen ein breites Spektrum von Interventionszielen für die Zukunft an.

Zur Baseline berichteten die substituierenden Ärzte nahezu ausnahmslos bei jedem Patienten über ein breites Spektrum von Zielen, die sie in den nächsten 6 Monaten mit hoher Priorität verfolgen wollten. Dabei stand Folgendes im Vordergrund bei nahezu allen (> 90%) Ärzten: die Motivation der Patienten für die Fortsetzung der Substitution auszubauen, die soziale Stabilisierung sowie die Reduktion und Prävention konkomitanten Drogenkonsums, der psychischen und somatischen Morbidität und des kriminellen Verhaltens. Deutlich geringere Priorität hatten die Therapieziele "Freiheit von jeglichem Opioid und Substitut" (Abstinenz: 52,7%), die Steigerung der Motivation für eine substituitionsfreie Abstinenztherapie (58,6%) sowie Abstinenz von allen illegalen Drogen (68,9%).

*Weitere Interventionen und PSB:* Für nahezu alle Patienten werden zumeist mehrfache psychosoziale Interventionen im Sinne der PSB angegeben. Bei 75,9% findet diese

innerhalb der Substitutionseinrichtung und Drogenberatungsstellen (60,9%) statt, bei 12,8% in Zusammenarbeit mit Psychotherapeuten und in 11,1% mit anderen Beratungsstellen. Zusätzlich wird bei 14,4% die Einbeziehung von Sozialdiensten unterschiedlicher Art angegeben. Die Häufigkeit und Frequenz von PSB-Maßnahmen ist mit mindestens zweimal pro Woche bemerkenswert hoch. 8,3% sind zugleich auch in Behandlung bei Psychiatern, weitere 7,9% bei Psychotherapeuten. Die Anzahl an Arztbesuchen innerhalb der letzten 12 Monate ist im Vergleich zur alters- und geschlechtsgematchten Allgemeinbevölkerung (4,2) mit im Mittel 9,2 Besuchen deutlich erhöht.

(►Tab. A6 im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)). Zu beachten ist, dass die PSB nicht dauerhaft erfolgte, sondern hauptsächlich in Krisenzeiten zum Einsatz kam.

## 3 DISKUSSION

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sich durch die Studienmethodik und studienbedingte Ausfälle von Patienten keine Hinweise auf eine inhaltlich relevante Verzerrung der Ergebnisse durch systematische und selektive Ausfälle finden lassen. Die Ergebnisse von PREMOS, die sich in erster Linie auf 1.624 Patienten mit vollständigen Datensätzen einschließlich Todesfälle bzw. Teilgruppen davon beziehen können also insgesamt als eine aussagekräftige Grundlage für die Gesamtgruppe aller ursprünglich 2.694 eingeschlossenen Patienten gewertet werden. Durchaus bestehende, geringfügige und teilweise statistisch signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern werden im Folgenden nicht diskutiert, da sie inhaltlich und klinisch wenig relevant (vgl. zur ausführlichen Auswertung Abschnitt 8.6.) in Bezug auf die Fragestellungen erscheinen.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stellte sich die PREMOS-Untersuchungsstichprobe wie folgt dar: Das Durchschnittsalter lag bei 35,3 Jahren, n = 524 (32,3%) sind Frauen, der Anteil 18- bis 30-Jähriger betrug 30,3% und der über 40-Jährigen 27,2%. Die Dauer des Schulbesuchs lag bei 10,0 Jahren. 19% hatten keinen Abschluss, 41,4% einen Hauptschulabschluss, 26% einen Realschul- oder Gymnasialabschluss (Männer: 23,2%, Frauen 31,8%). 23,0% waren berufstätig und 53,1% arbeitslos (Männer: 58,2%, Frauen: 42,5%). Ledig waren 54,8% (bei etwa gleichem Alter; Männer: 60,3%, Frauen 43,1%), getrennt lebend/geschieden/verwitwet 20% (Männer 15,9%, Frauen 28,7%). 59,3% hatten keine Kinder (Männer: 64,1%, Frauen: 49,3%), 2 oder mehr Kinder hatten 17,3%. Nur 3,7% hatten keinen festen Wohnsitz oder lebten in Einrichtungen. 17,5% lebten noch bei den Eltern oder Familienangehörigen, 43% lebten allein und 30,4% mit einem Lebenspartner in eigener Wohnung.



Es muss berücksichtigt werden, dass sich diese Merkmale wie auch die folgenden auf eine Prävalenzstichprobe Substituierter beziehen. Das heißt, alle Patienten standen bereits bei Einschluss zum Teil jahrelang in Therapie, sodass diese Charakteristika nicht als Merkmale der Patienten bei Aufnahme einer Substitutionstherapie fehlinterpretiert werden dürfen. Es ist davon auszugehen, dass erstbehandelte Substitutionspatienten gravierend schlechtere bzw. ungünstigere Merkmale aufweisen.

*Störungsmerkmale der Patienten bei Baseline (Studieneinschluss):* Die eingeschlossenen PREMOS-Patienten sind langjährig (überwiegend länger als 10 Jahre) opioidabhängig, und mehrheitlich bereits seit mehr als 4 Jahren in einer Substitutionsbehandlung. Sie sind nahezu ausnahmslos als chronisch multimorbid Schwerstkranke mit einem hohen Ausmaß an körperlicher und psychischer Komorbidität zu beschreiben. Bei Studieneinschluss betrug die Dauer des vorangegangenen Opioidgebrauchs sowie der Abhängigkeit im Durchschnitt 15,4 Jahren, bei 25,3% sogar über 20 Jahre.

- Alle Patienten standen zu Studieneinschluss im Rahmen der Baseline-Untersuchung bereits seit mindestens 2 Monaten in Substitution. Der Zeitabstand zwischen Beginn der Opioidabhängigkeit und erster Substitutionstherapie betrug mindestens 6 Jahre, im Mittel 11,2 Jahre.
- Für 28,6% aller Patienten war die Behandlung zu Studieneinschluss die erste Substitutionstherapie, für 41,1% die zweite und für 30,2% die dritte, vierte oder fünfte Substitutionsepisode. Die erste Substitutionstherapie lag im Durchschnitt 5,8 Jahre zurück, bei 22,1% über 9 Jahre (Männer: 21%, Frauen 24,4%). Die Dauer der aktuellen Substitution bei Baseline betrug 18,9 Monate; 57,2% der Patienten waren aktuell weniger als 11 Monate substituiert und 21,6% mehr als 25 Monate.

Zum Studieneinschluss nach im Mittel 19 Monaten Substitutionstherapie wurden zu Baseline 61,1% der Patienten nach dem Addiction Severity Index (ASI) als insgesamt leichtgradig, 32,5% als mittelschwer und 6,4% als extrem schwer suchtkrank beurteilt (Anteil mittel oder extrem

beurteilter Männer: 41,5%, Frauen: 33,5%). Bei dieser Einstufung ist zu berücksichtigen, dass die Patienten zu meist bereits Jahre in Behandlung waren, sodass die Werte nicht den Anfangszustand bei Beginn der Behandlung wiedergeben. Trotz der überwiegend langen Substitutionsvorbehandlung wurde bei Baseline ein bemerkenswerter konkomitanter Substanzgebrauch festgestellt; je nach Informationsquelle (Urinscreening, Arzt oder Patient) lag dieser bei guter Übereinstimmung von Patientenangabe und Urinscreening zum Beispiel für Heroin bei 20-25%, für nicht verschriebenen Methadonkonsum bei 1-10%, für Kokain bei 8-13% und für Cannabis bei 27-47%.

Die somatische Morbidität in der Stichprobe war bei Baseline insgesamt 4-fach im Vergleich zur deutschen alters- und geschlechtsgematchten Durchschnittsbevölkerung erhöht (Bundesgesundheitsurvey 1998): 77% hatten eine oder mehrere schwerwiegende körperliche Erkrankungen, 32,1% sind als körperlich multimorbid zu klassifizieren. An erster Stelle standen chronische HCV-Infektionen bei 67,7% der Fälle sowie Erkrankungen aus dem pulmonalen und kardiovaskulären Formenkreis. Der Anteil HIV/AIDS-Erkrankter betrug 7,6%. 41,3% der Stichprobe wiesen ein Fehlgewicht auf, davon 10,4% Adipositas und 30,9% Unter- oder Übergewicht. Die psychische Morbidität war mit 64,6% ebenfalls sehr hoch (zweifache Erhöhung gegenüber der deutschen alters- und geschlechtsgematchten Durchschnittsbevölkerung), 30% sind psychisch multimorbid erkrankt (zwei oder mehr Störungen nach ICD-10 F), im Vordergrund standen Depressionen (38,4%), Persönlichkeitsstörungen (20,2%) und Angststörungen (16,9%). Das hohe Ausmaß der psychopathologischen Belastung spiegelt sich auch in dem vom Patienten beurteilten Brief Symptom Inventory (BSI) wieder, wo 83,8% aller Patienten auffällig erhöhte Werte angaben. Die Einschätzung der generischen Lebensqualität (EQ-5D) ergab für 73,3% eine merkliche Minderung, bei 21,8% der Patienten sogar eine gravierend erniedrigte Lebensqualität im Vergleich zur standardisierten deutschen Durchschnittsbevölkerung.

*Literatur ist im Gesamtliteraturverzeichnis ausgewiesen, S. 296.*

## Der Verlauf und Ausgang von Substitutionspatienten unter den aktuellen Bedingungen der deutschen Substitutionsversorgung nach 6 Jahren

Hans-Ulrich Wittchen<sup>1</sup>, Gerhard Bühringer<sup>1,2</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>1,3</sup>, Michael Soyka<sup>4,5</sup>, Anna Träder<sup>1</sup>, Kathleen Mark<sup>1</sup>, Sebastian Trautmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Institut für Therapieforschung (IFT), München

<sup>3</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

<sup>4</sup> Psychiatrische Klinik, Universität München

<sup>5</sup> Privatklinik Meiringen, Meiringen

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitz Str. 46, D-01187 Dresden, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

### Zusammenfassung

Bei überaus befriedigender Ausschöpfung wurde der 6-Jahres-Verlauf für 1.624 opiat-substituierte Patienten vollständig und umfassend, für weitere 470 zumindest hinsichtlich des primären Verlaufs und Outcomes beurteilt; darüber hinaus wurden Informationen für 131 verstorbene Patienten dokumentiert. Nach 6 Jahren ( $t_6$ ) zeigte sich bei den primären Outcomes, dass noch 70% der Ausgangsstichprobe in Substitution standen (Haltequote), 47% in temporär stabiler Substitution. 8% hatten die Behandlung regelhaft beendet bzw. waren temporär abstinent, davon die Hälfte (4%) gesichert stabil abstinent (> 6 Monate). Konservativ liegt damit der Anteil positiver, günstiger Verläufe bei 55%. Verstorben waren 8% aller  $t_6$ -Patienten (standardisierte jährliche Mortalitätsrate 1%), 13% hatten einen instabilen Substitutionsverlauf, 3% waren zumeist langfristig inhaftiert oder in stationärer medizinischer Behandlung. Zusammen mit verlaufunklären Patienten ohne Substitution und solchen mit Behandlungsabbrüchen können maximal 30% als ungünstige Verläufe klassifiziert werden. Insgesamt zeigt sich im Langzeitverlauf eine hohe Outcomevariabilität (z.B. Unterbrechungen, Abdosierung, Abstinenzphasen). Bezüglich sekundärer Outcomes wurden relativ niedrige Opioid- (< 12%) und illegale Beigebrauchsraten (20-30%) festgestellt; dagegen unverändert hohe bzw. nur leicht positiv (gegenüber  $t_1$  und  $t_2$ ) veränderte somatische und psychiatrische Morbidität, aber deutlich gebesserte soziale Integration und geringe Kriminalitätsraten (< 9%). Es ergeben sich Hinweise für gehäufte ungünstige Verläufe (z.B. instabile Substitution, Abbruch, Mortalität) bei Einrichtungen mit einer hohen Abstinenzorientierung.

**Schlagerwörter:** Substitution, Haltequote, Mortalität, Langzeitverlauf

Die PREMOS-Studie<sup>\*</sup> wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK 313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träder, Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf

### Abstract

#### The 6-Years Course and Outcome of Opioid Maintenance Treatment of 1.624 Patients in the German Substitution System

The six-year long-term course and outcome was assessed for 1.624 patients in opiate maintenance treatment in Germany and a further 470 patients regarding at least primary course and outcome. Additionally information of 131 deceased patients was documented. After 6 years ( $t_6$ ) primary outcome reveals that 70% patients of the total sample was still in opioid maintenance treatment (retention rate), 47% of these in "temporary stable" substitution. 8% became abstinent according to physician ratings, of which 4% were verified as stable abstinence (> 6 months). Overall 55% were rated as having a favorable outcome. 8% of the patients were deceased (standardised mortality rate 1%), 13% did an instable course, 3% were mostly long-term arrested or treated as in-patients because of their addiction or somatic reasons. In combination with patients who dropped out of maintenance or showing an unclear course about 30% can be classified as unfavorable courses. Overall, long-term course shows high variability of outcomes (e.g. interruptions, phases of abstinence). Regarding secondary outcomes, relative low concomitant opioid (< 12%) and illegal substance use rates (20-30%) were found. Only few consistent positive changes were observed with regard to high somatic and mental morbidity rates. In contrast social integration was much improved including overall lower criminality rate (< 9%). There are indications for increased risk of unfavorable courses (e.g. instable maintenance, termination of treatment, mortality) in substitution settings characterised by a high abstinence orientation.

**Keywords:** Opioid maintenance treatment, retention rate, mortality, long-term course

(Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Götz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

<sup>\*</sup> Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome

## 1 EINLEITUNG

Die kurz- und mittelfristige (6- bis 12-monatige) Wirksamkeit einer Substitutionstherapie Opioidabhängiger wurde in der Vergangenheit ebenso wie ihre Kosteneffektivität vielfach und eindrucksvoll nachgewiesen. Die Erkenntnislage zu den Effekten der langfristigen Substitutionstherapie (über Jahre) bleibt demgegenüber bisher immer noch lückenhaft und vor allem unter Berücksichtigung der aktuellen Behandlungsoptionen unklar. Die PREMOS-Studie hatte das übergeordnete Ziel, den langfristigen Verlauf opioidgestützter Substitutionstherapien zu beschreiben und damit Grundlagen für eine zielgruppenspezifische und bedarfsgerechte Optimierung der Versorgung zu schaffen. Damit wurde in vielerlei Hinsicht wissenschaftliches Neuland betreten, da derartige Langzeitstudien an repräsentativen Stichproben von Patienten unter den aktuellen Versorgungsbedingungen und Behandlungsoptionen bislang fehlten.

Auf der Grundlage einer bundesweit repräsentativen Auswahl von Substitutionspatienten wurde in einer vielschichtigen prospektiv-longitudinalen klinisch-epidemiologischen Studie der klinische, psychopathologische, soziale und substanzbezogene Verlauf und Outcome von mehr als 2.000 Patienten und Patientinnen aus über 200 Einrichtungen über sechs Jahre untersucht und beschrieben und der Versuch unternommen, anhand von Indikatoren die Patienten zwei wesentlichen Outcomegruppen zuzuordnen:

1. Patienten mit einer langfristigen und erfolgreichen Substitution, definiert als (a) stabile fortdauernde Substitution und (b) keine längerfristigen Unterbrechungen > 3 Monate aufgrund disziplinarischer Verstöße und Beikonsum oder (c) stabile Abstinenz (> 3 Monate) oder (d) Wechsel in eine substituitionsfreie abstinentorientierte Therapie.
2. Patienten mit einem ungünstigen Verlauf: (a) unregelmäßige Substitution, (b) Unterbrechungen und kritischer Beikonsum, (c) keine Substitution aufgrund Abbruch oder Haft/Delinquenz und (d) Todesfälle.

Es werden zunächst die primären Zielkriterien der Studie (Anzahl der Patienten mit einer erfolgreichen bzw. ungünstig verlaufenden langfristigen Substitution) und anschließend die sekundären Zielkriterien wie Verbesserung der Lebensqualität oder des konkomitanten Drogenkonsums dargestellt.

## 2 ERGEBNISSE

### 2.1 VERLAUFS- UND OUTCOMEKLASSIFIKATION NACH DEN PRIMÄREN OUTCOMEKRITERIEN ZU T<sub>3</sub>

Unsere Ergebnisse zeigen für die Statusbeurteilung der Patienten zu t<sub>3</sub> ein differenziertes, aber überwiegend positives Bild (► **Abb. 1**; Ausgangsstichprobe für t<sub>3</sub>; n = 1.624). Gemäß unserer Studienkonventionen konnten – auf der Grundlage der Ziele und Prinzipien einer Substitutionstherapie – konservativ 54,6% aller Substitutionspatienten einem formal positiven bzw. günstigen Verlauf zugeordnet werden:

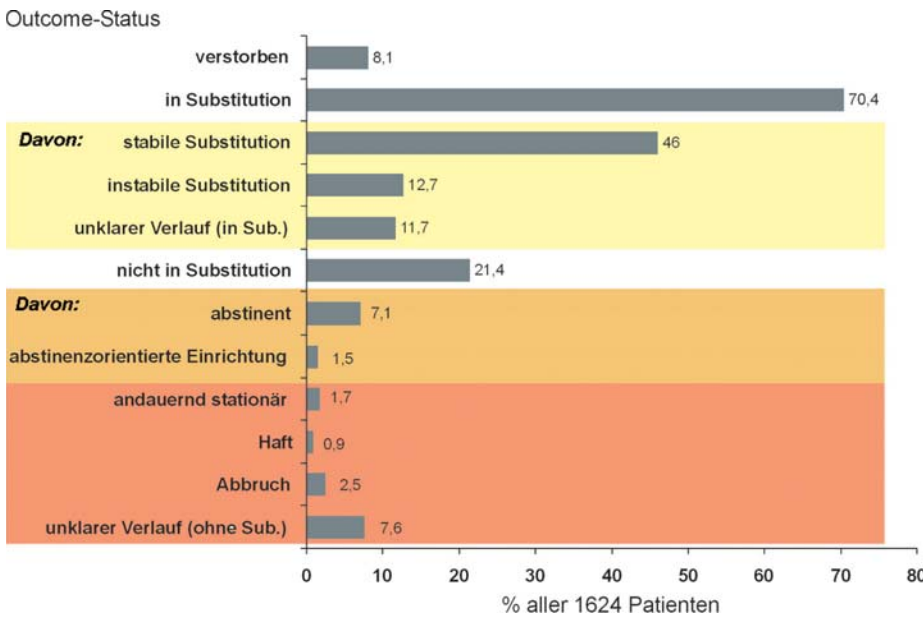
- 46,4% hatten einen insgesamt guten, d.h. temporär stabilen, Substitutionsverlauf ohne gravierende längere Unterbrechungen oder Abbrüche und
- 8,2% wurden abstinent oder befanden sich in einer abstinentorientierten Therapie ohne Substitution.

Diese 54,6% werden aus zwei Gründen als konservative Angabe bezeichnet: Zum einen lagen bei weiteren 11,7% der Patienten in Substitution nicht hinreichend belastbare klinisch-ärztliche Angaben hinsichtlich der Stabilität vor, zum anderen konnten bei weiteren 7,6% der Patienten ohne Substitution – über die Angaben des Patienten hinaus – keine ergänzenden ärztlichen Auskünfte erhoben werden. Letztere bezeichneten sich zum Teil (2,1%) als langfristig abstinent, während die verbleibenden 5,5% z.T. nicht unerheblichen illegalen Drogengebrauch angaben (*beachte Unterschied zur Studiendefinition von Abstinenz*).

Beim Anlegen weicherer Kriterien unter Einbezug dieser fraglichen Fälle könnte sich also der Anteil günstiger Verläufe um maximal 13,8% erhöhen; bei 5,5% können bezüglich einer Zuordnung zum günstigen Verlaufstyp keine klaren Aussagen getroffen werden. Somit liegt insgesamt der Anteil positiver und günstiger Verläufe vermutlich zwischen dem konservativen Wert von 54,6% und einem breiter definierten Wert von 68,4%.

Demgegenüber wurden kriteriumsgemäß konservativ 25,9% einem formal unbefriedigenden bzw. ungünstigen Verlaufstyp zugeordnet. Dies schließt ein:

- alle im Verlauf Verstorbenen (8,1%),
- Patienten mit einem instabilen Substitutionsverlauf (12,7%; charakterisiert durch häufige längere (3+ Monate) Unterbrechungen) sowie zwischenzeitlichen disziplinarischen Abbrüchen, die aber aktuell in Substitution stehen,
- Patienten ohne Substitution nach Abbrüchen, im Zusammenhang mit längeren Haftzeiten oder stationären Behandlungsphasen (5,1%).

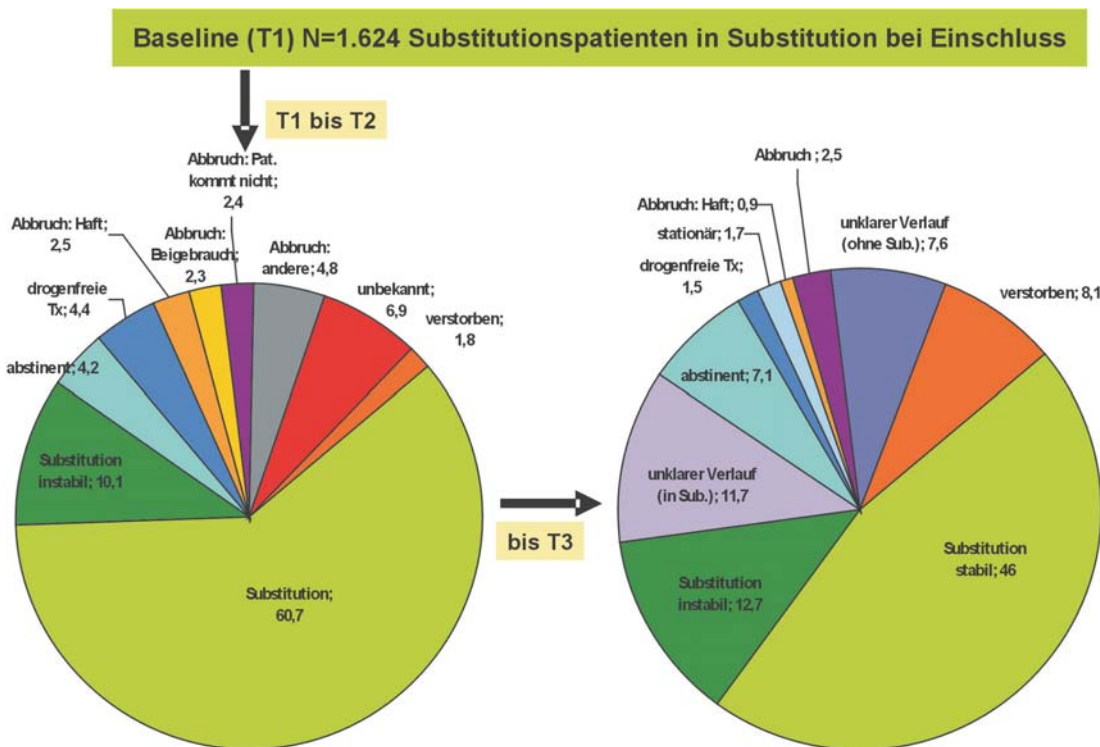


**Abb. 1:** Globale zusammenfassende 6-Jahres-Verlaufs- und Outcomeklassifikation der 1.624 Patienten (Ergebnisse für Männer und Frauen differenziert, siehe Anhang ▶ Tab. B1.1 – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin))

Zählten die oben erwähnten Patienten ohne Substitution mit unklarem Verlauf (5,5%) zu dem eher ungünstigen Verlaufstyp, läge im 6-Jahres-Verlauf der Anteil ungünstiger Verläufe bei 31,4%. Zu beachten ist ferner, dass bei dieser Zuteilung die Rolle des konkomitanten Drogenkonsums nicht berücksichtigt wurde, da dieses Merkmal als Outcomevariable eingeordnet wird (▶ Abb. 1).

## 2.2 ÄNDERUNGEN VON T<sub>1</sub> ZU T<sub>2</sub> NACH T<sub>3</sub> UND RETENTION IN DER SUBSTITUTION

▶ Abb. 2 zeigt einen Überblick über die gesamte Beobachtungsstrecke. Zu Baseline t<sub>1</sub> waren definitionsgemäß alle Patienten noch in Substitution. Zu t<sub>2</sub> wurde für 60,7% ein stabiler 12-Monats-Substitutionsverlauf beurteilt, für 10,1% ein instabiler Verlauf. Zu t<sub>3</sub> – sechs Jahre später – hat sich



**Abb. 2:** Globale Verlaufcharakteristik von Baseline zum 12-Monats- (t<sub>2</sub>) und 6-Jahres-Follow-up t<sub>3</sub> (n = 1.624)



der Anteil temporär stabiler Verläufe etwas reduziert (von 60,7% auf 46%), die Rate der instabilen Verläufe ist marginal angestiegen. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass zu  $t_3$  bei weiteren 11,7% keine eindeutige Entscheidung (stabil vs. instabil) möglich war; diese Fälle können eher dem günstigen Typ zugeordnet werden (beachte: Arztschätzung bezüglich Abstinenz zum jeweiligen Befragungszeitpunkt).

Zusammenfassend ist also gegenüber dem 12-Monats-Follow-up beim 6-Jahres-Follow-up eine insgesamt recht ähnliche Verteilung sichtbar; bemerkenswerte Unterschiede ergeben sich lediglich – bei Nichtberücksichtigung der unklaren Fälle – durch die höhere Mortalitätsrate sowie etwas geringere Nutzungsraten drogenfreier Therapie.

**Retentionsrate  $t_1$  zu  $t_3$**

Die Haltequote der Patienten in der Substitution – ohne Differenzierung des Verlaufstyps stabil vs. instabil – liegt bei insgesamt 70% und damit nahezu identisch wie zur  $t_2$ -Untersuchung. Frauen haben eine etwas schlechtere Haltequote als Männer (n.s.). Hinsichtlich des Substitutionsmittels ist bei Patienten, die mit Buprenorphin behandelt wurden, die Haltequote mit 75% etwas höher bei den mit Methadon Behandelten (69%; ► **Abb. 3**).

**2.3 MERKMALE DER SUBSTITUTIONSTHERAPIE IM VERLAUF**

**Substitutionseinrichtungen:**

Im Zeitraum von der Baseline  $t_1$  zur  $t_3$ -Untersuchung haben sich trotz durchaus häufiger Behandlerwechsel (bei der Mehrzahl der Patienten gab es mindestens einmal ei-

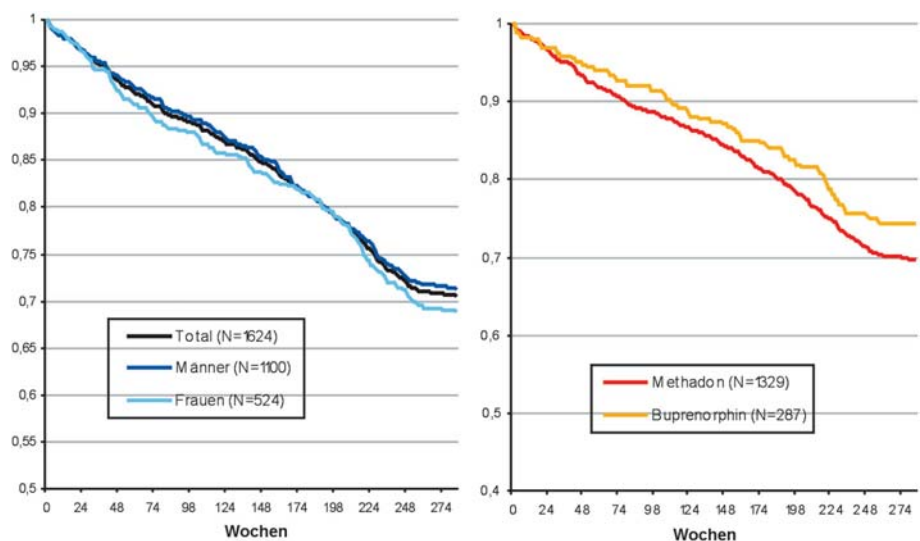
nen Wechsel des behandelnden Substitutionsarztes) keine bemerkenswerten Verschiebungen zwischen den drei nach Größe differenzierten Einrichtungsformen ergeben. Die Anteile der in kleinen Einrichtungen (<10 Patienten) behandelten Patienten lag zu allen Wellen bei 33%, 19% bzw. 21% der Patienten wurden in großen Einrichtungen behandelt.

**Substitutionsmittel:**

Gegenüber der  $t_1$ -Untersuchung ergaben sich hinsichtlich des Substitutionsmittels einige Veränderungen. Dabei sind Wechsel von Substitution zu keiner Substitution sowie Wechsel zwischen den Substitutionsmitteln zu beachten. Von 1.115 Patienten, die zu  $t_1$  mit Methadon oder Levome-thadon substituiert wurden (74,7%), wechselten bis  $t_3$  n = 68 zu Buprenorphin (6,1% der  $t_1$ -Methadon-Fälle) und n = 89 (8,0% der  $t_1$ -Methadon-Fälle) waren zu  $t_3$  ohne ein Substitutionsmittel (Gründe: Haft, Entzug, disziplinarischer Abbruch, Abstinenz nach regelhafter Beendigung). Von den n = 368 Buprenorphin Behandelten zu  $t_1$  waren zu  $t_3$  n = 51 (13,9%) ohne Substitution und n = 144 Patienten (39,1%) waren zu Methadon gewechselt.

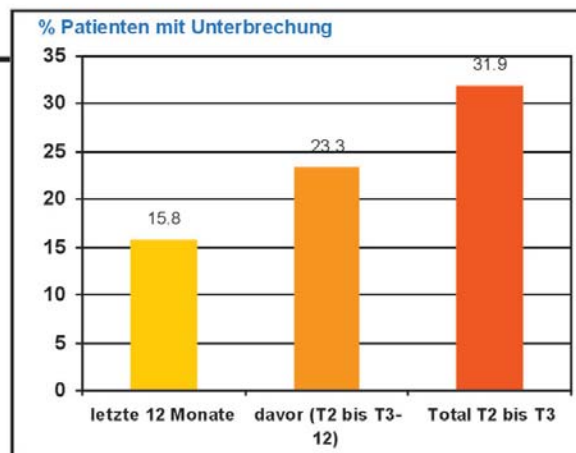
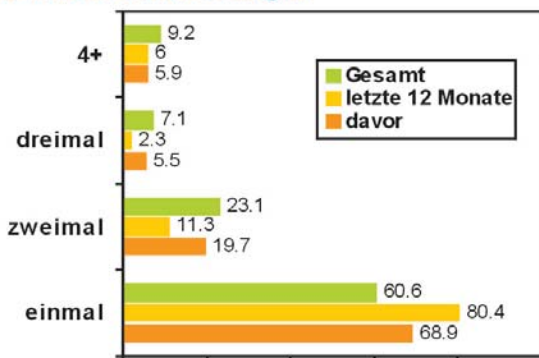
Insgesamt stieg der Anteil Methadon-Behandler also zu  $t_3$  an ( $t_3$  Methadon-Behandelte: n = 1.103), während der Anteil Buprenorphin-Behandler abnahm (n = 243). Diese Reduktion scheint die Summe verschiedener Faktoren zu sein, nämlich eines höheren Anteils regelhaft Beendeter und Abstinenter bei Buprenorphin-Behandelten.

Die *mittlere Dosierung* weist für Methadon und Levome-thadon eine leichte (n.s.) Erhöhung, für Buprenorphin eine identische mittlere Dosierung wie bei Baseline auf (► **Tab. B2** im Anhang – [www.ecomed-medicin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medicin.de/suchtmedizin)).

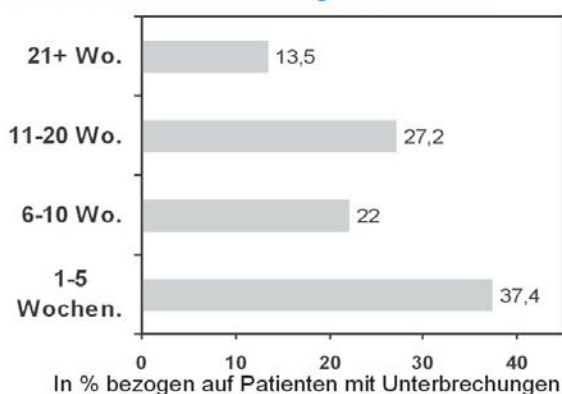


**Abb. 3:** Zeitabhängige Haltequoten nach Geschlecht und Substitutionsmittel über 274 Wochen

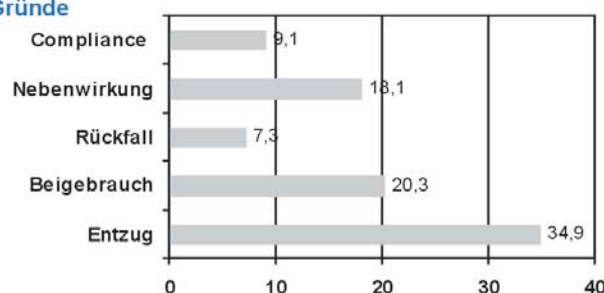
**A. Anzahl Unterbrechungen**



**B. Dauer der Unterbrechungen in Wochen**



**C. Gründe**



**Abb. 4:** Unterbrechungen der Substitution nach Häufigkeit, Dauer und Gründen (n = 1.624)

**Unterbrechungen in der Substitutionsbehandlung**

Unterbrechungen sind ein durchaus häufiges Phänomen in der langfristigen Substitution. Im Mittel wurde pro Jahr 1,7-mal, in den letzten 12 Monaten vor t<sub>3</sub> im Mittel 1,4-mal die Substitution unterbrochen. Dieser Mittelwert täuscht aber darüber hinweg, dass bei 2/3 aller Patienten nicht unterbrochen wurde. Das heißt, es scheint eine Risikogruppe von etwa 20-30% zu geben, bei denen Unterbrechungen überproportional häufig vorkommen (► **Abb. 4** sowie ► **Tab. B2** im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)).

► **Abb. 4** zeigt, dass 31,9% aller Patienten über zumindest eine Unterbrechung im 6-Jahres-Verlauf berichten, die Hälfte davon über Unterbrechungen in den letzten 12 Monaten vor t<sub>3</sub>. Es kann vermutet werden, dass diese Arzt- und Patientenangaben für die Jahre 2-5 im 6-jährigen t<sub>2</sub>-t<sub>3</sub> Zeitraum eine Unterschätzung darstellt. Deshalb ist die Gruppe der stabilen Substitutionspatienten ausschließlich anhand des 12-Monats-Zeitraums vor der t<sub>3</sub>-Untersuchung definiert und wird als temporär stabile Substitution gewertet.

In ► **Abb. 4** sind ebenfalls die Häufigkeit der Unterbrechungen, ihre Anzahl und Dauer sowie die Gründe für die

Unterbrechungen ausgewiesen. Der Anteil von Patienten mit nur einer Unterbrechung ist mit insgesamt 69% am höchsten, Patienten mit sehr häufigen Unterbrechungen sind also die Ausnahme in der langfristigen Substitution. Kurze Unterbrechungen von 1-5 Wochen Dauer kommen am häufigsten vor und sind überwiegend in der Gruppe der als temporär stabil klassifizierten Patienten zu finden (62%). Sie stehen zumeist im Zusammenhang mit Nebenwirkungen und kurzfristigen disziplinarischen Maßnahmen. Längere Unterbrechungen von mehr als 10 Wochen treten bei mehr als 40% und überwiegend (87%) bei den als instabil klassifizierten Patienten auf; hier werden gehäuft als Gründe disziplinarischer Abbruch – zumeist wegen Beigebrauch psychotroper Substanzen – sowie Entzugsbehandlungen und Complianceprobleme angegeben.

**2.4 KONKOMITANTER DROGENKONSUM**

Die Angaben zum konkomitanten Drogengebrauch (► **Tab. B3** im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin) – und ► **Abb. 5**) lassen z.T. abweichende Angaben erkennen, je nachdem, welche Quellen herangezogen werden. Die Übereinstimmung für irgendeinen Konsum liegt am niedrigsten für den Arzt- und Patientenvergleich (Kappa:

.26) und am höchsten für den Vergleich von Patient vs. Urinrest (Kappa: .43). Zu berücksichtigen ist, dass bei der Veränderungsanalyse  $t_1$ - $t_3$  die Werte für neu erfasste  $t_3$ -Substanzen (Buprenorphin, Barbiturate und Antidepressiva) nicht berücksichtigt wurden.

Der Vergleich der  $t_3$ -Befunde mit Baseline ergibt im Urinscreening eine bedeutsame Reduktion nahezu aller Substanzen. Bemerkenswert ist die Reduktion des Beikonsums von nicht verschriebenen Opioiden um nahezu 40%. Bezogen auf eine breitere Definition potenziell "schwerwiegenden" Drogenbeikonsums (Opioid, Kokain, alle illegalen Drogen ohne Cannabis) ergibt sich eine Reduktion von 23,7% auf 12,7% ( $p < .003$ ); dabei verringerte sich der Opioidbeikonsum von 21,2% auf 12,8% ( $p < .017$ ). Jeglicher Beikonsum (einschließlich Cannabis) reduzierte sich von 58,9% auf 40,7% ( $p < .000$ ).

Die häufigsten Beikonsumsubstanzen waren zu  $t_3$  Cannabis (33,4%), Benzodiazepine und Barbiturate (18,6%) sowie Opioid (12,8%). Der nicht verschriebene Gebrauch von Buprenorphin wurde von 7% angegeben. Inwieweit dies gegenüber Baseline eine Veränderung darstellt, kann wegen der Nichtverfügbarkeit eines entsprechenden Nachweises bei der  $t_1$ -Erhebung nicht beurteilt werden.

### 2.5 PSYCHOSOZIALE LAGE (VERÄNDERUNG $T_1$ - $T_2$ - $T_3$ )

Bezüglich der beruflichen Situation stieg der Anteil berufstätiger Patienten von 24,1% bei  $t_1$  auf 34% sowie der Anteil derjenigen in berufsqualifizierenden und beruflich-rehabilitativen Maßnahmen von 7,5% auf 19,4%. Zugleich reduzierte sich der Anteil Arbeitsloser von 51,6% auf 42%.

Es ergab sich also insgesamt eine deutliche und signifikante Verbesserung hinsichtlich der beruflichen Integration ( $p < .000$ ; ► Tab. B1, B1.1 und B1.2 im Anhang – [www.ecomed-medicin.delsuchtmedizin.de](http://www.ecomed-medicin.delsuchtmedizin.de)).

Hinsichtlich der Wohnsituation erhöhte sich sowohl der Anteil derjenigen, die in einer eigenen Wohnung alleine wohnten (von 41,8% auf 50,3%) bei einem gleichbleibenden Anteil der gemeinsam mit Partner (30,9% bzw. 28,1%) und der in einer Wohngemeinschaft Lebenden (5,6% bzw. 6,4%). Demgegenüber reduzierte sich – vermutlich altersbedingt – der Anteil von in der Herkunftsfamilie Lebenden von 17,9% auf 8,9%. Wie auch zu Beginn der Studie blieb der Anteil wohnungsloser Personen (0,9% bzw. 0,3%) niedrig, während betreute Wohnformen (betreute WG, Heime, etc.) von 2,7% auf 6% zunahm. Insgesamt kam es also zu verbesserten Wohnumständen ( $p < .000$ ), über 90% lebten zu  $t_3$  in einer selbstständigen Wohnsituation ( $t_2$ : 78%).

Auch hinsichtlich Drogenkriminalität und Haft ergaben sich statistisch bedeutsame Reduktionen. In den 12 Monaten vor der  $t_1$ -Untersuchung waren 8,2% zumindest kurzzeitig inhaftiert, zu  $t_2$  nur noch 2,5%, zu  $t_3$  0,9%. Für den Zeitraum vor der 12-Monats-Untersuchung gaben 34% aller Patienten zu  $t_2$  zumindest einmalige Drogendelikte an; zu  $t_3$  nur noch 9%.

Nahezu keine Veränderungen ergaben sich hinsichtlich des Familienstatus; die Mehrzahl aller Patienten ist alleinstehend (55,1%; 53,3%), lebt getrennt bzw. ist verwitwet oder geschieden (19,2%; 20,5%). Eine deutliche Zunahme ergab sich allerdings hinsichtlich der Patienten mit Kindern; 25,4% ( $t_1$ : 23,2%) haben ein Kind, 15,3% ( $t_1$ : 11,9%) zwei Kinder und 8,1% ( $t_1$ : 5,3%) drei oder mehr Kinder.

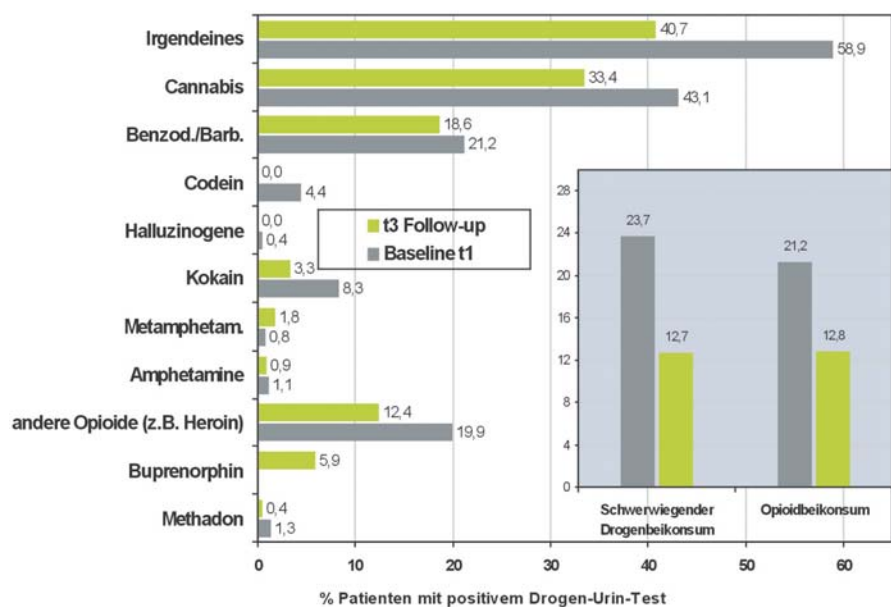
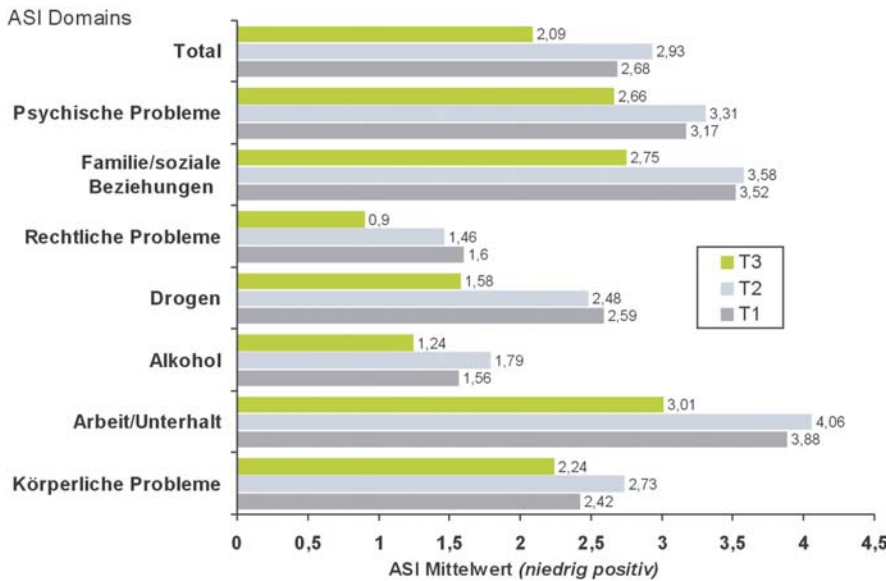


Abb. 5: Konkomanter Beikonsum zu Baseline  $t_1$  und  $t_3$  Follow-up



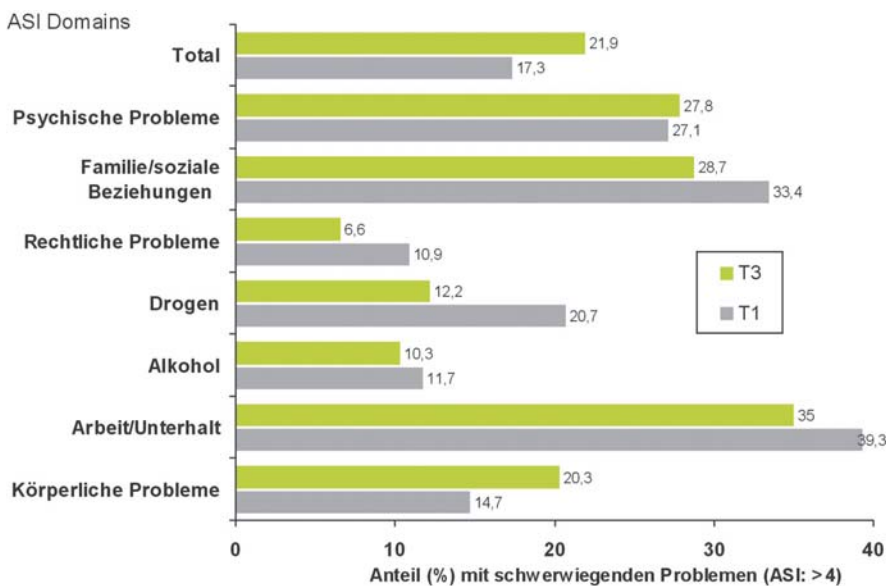
**Abb. 6:** Dimensionale Verbesserung im ASI (n = 1.493)

2.6 ADDICTION SEVERITY INDEX UND LEBENSQUALITÄT

Schwere der Suchterkrankung (Addiction Severity Index – ASI)

Nimmt man den ASI als ein reliables, globales und domainspezifisches Maß für die behandlungsrelevante Schwere der Suchterkrankung, so ergibt sich gegenüber der Baseline-Untersuchung  $t_1$  wie auch gegenüber der 12-Monats-Untersuchung ( $t_2$ ) 6 Jahre später zu  $t_3$  ein konsistent und statistisch bedeutsam gebessertes Bild in den Mittelwerten aller Domains. Darüber hinaus hat sich der Anteil von Patienten ohne schwerwiegende Auffälligkeiten deutlich erhöht.

Der Gesamtmittelwert reduzierte sich von 2,68 auf 2,09. Die stärksten Verbesserungen sind für die Domains illegaler Drogengebrauch (2,59 auf 1,58), rechtliche Probleme (1,6 auf 0,9), Arbeit und berufliche Situation (3,88 zu 3,01) sowie familiäre und soziale Situation (3,52 auf 2,75) zu erkennen. Zu beachten ist, dass sich die körperliche und psychische Gesundheit relativ geringfügig verbessert hat sowie dass, trotz Besserungen, die Domain-Werte für familiäre und soziale Beziehungen wie für Arbeit und Unterhalt in Relation zu den anderen Domains noch verhältnismäßig hoch sind (► **Abb. 6** und ► **Tab. B4** im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)). In diesen Domains findet sich auch der höchste Anteil von Patienten



**Abb. 7:** Anteil der Patienten mit schwerwiegenden behandlungsbedürftigen Problemen (> 4) im ASI (n = 1493)



mit schwergradiger Ausprägung von 4 oder mehr, der auf Interventionsbedarf schließen lässt.

Betrachtet man die ASI-Werte hinsichtlich des Anteils derer mit nach wie vor auffälligen Werten, so ergibt sich ein differenzierteres Bild, das zeigt, dass sich viele Patienten verbessern, einige jedoch nicht. (a) Der Anteil von Patienten mit schwerwiegendem Gesamtscore (> 4) hat sich leicht von 17,3% auf 21,9% ( $p < .000$ ) erhöht. Dies ist in erster Linie auf einen Anstieg ungünstiger Werte hinsichtlich körperlicher Probleme zurückzuführen (von 14,7% bei Baseline auf 20,3% bei  $t_3$ ). Eine diskrete Zunahme (n.s.) der Patienten mit schwerwiegenden Problemen hinsichtlich der psychischen Gesundheit ist erkennbar (► Abb. 7).

Auch hat sich der Anteil der Patienten mit Auffälligkeiten in vier oder mehr ASI-Domains nicht verändert (13,4% zu Baseline vs. 14,3% zu  $t_3$ ). Andererseits ist positiv hervorzuheben, dass sich der Anteil der Patienten ohne auffällige Werte von 36,2% auf 47,2% deutlich erhöht hat. Dies zeigt zwar für die überwiegende Mehrzahl eine deutliche Besserung, für einige (ca. 14-22%) jedoch eine Verschlechterung.

Die Beurteilung der generischen Lebensqualität zeigt ebenfalls signifikante Verbesserungen. Diese fallen im Mittelwert sehr moderat aus (0,72 vs. 0,7;  $p = .022$ , Signifikanz vermutlich wegen großer Stichprobe), was darauf zurückzuführen ist, dass sich einerseits der Anteil nun unauffälli-

ger Patienten erhöht hat ( $p = .008$ ), andererseits der Anteil schwer Beeinträchtigter von 20,6% auf 34,5% ( $p < .000$ ) angestiegen ist. Die Beeinträchtigungen der Lebensqualität ergeben sich nahezu gänzlich aus extrem hohen Werten für Angst und Niedergeschlagenheit sowie Schmerz.

### ASI und Lebensqualität nach Outcomegruppen

In ► Abb. 8 wurden – im Sinne einer Validierung der Outcomegruppen – die Ergebnisse (Mittelwerte) für die Schwere der Suchterkrankung sowie die Lebensqualität für ausgewählte Gruppen dargestellt.

Hinsichtlich der Schwere der Suchterkrankung sieht man die günstigsten Werte und Verbesserungen für die abstinent gewordenen Patienten, gefolgt von denen, die in einer temporär stabilen Substitution stehen. Die Werte sind am ungünstigsten für die Patienten ohne Substitution nach Abbruch, die als einzige Gruppe auch signifikante Verschlechterungen zeigt ( $p < .000$ ).

Für die generische Lebensqualität zeigen abstinent Gewordene und stabil Substituierte die günstigsten Werte. Allerdings sind auch bei den instabil Substituierten bemerkenswerte Verbesserungen in der Lebensqualität zu beobachten. Jedoch zeigen auch hier die Patienten, die eine Substitution abgebrochen haben, als einzige Gruppe einen signifikanten Rückgang der Lebensqualität. Allerdings ist bemerkenswert, dass sich der EQ-5D-Mittelwert der Grup-

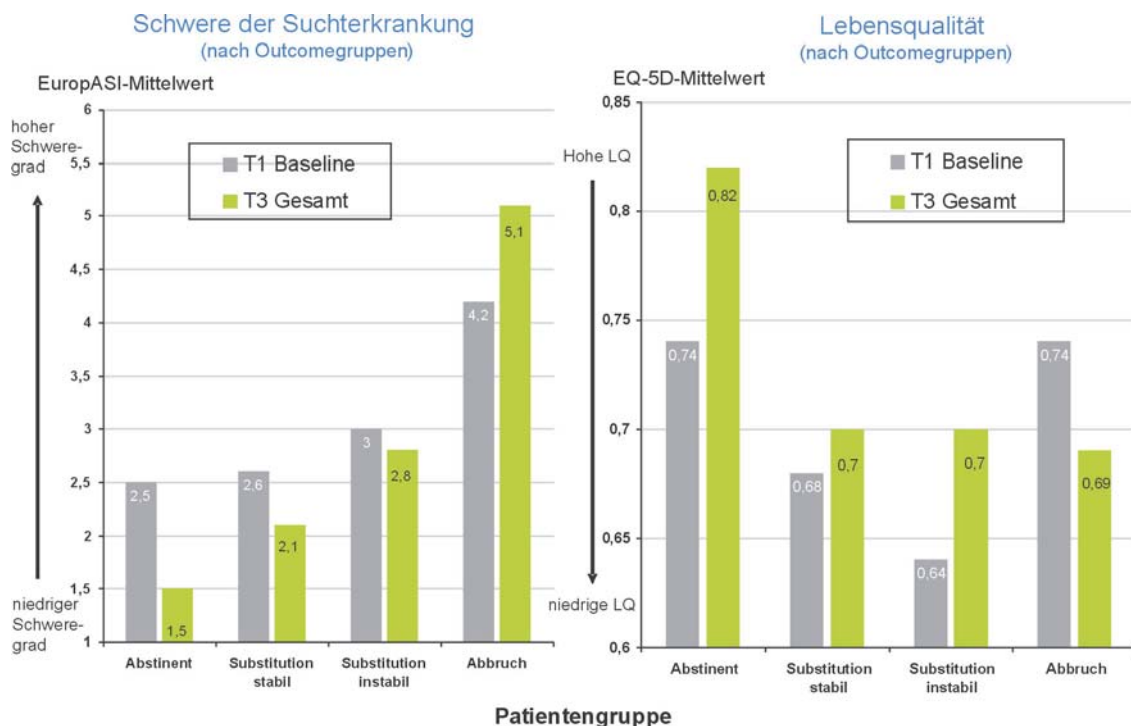


Abb. 8: Dimensionale Verbesserung im ASI und EQ-5D nach ausgewählten Outcomegruppen

pen mit Ausnahme der Abstinenter nicht unterscheidet (Beachte: Abstinenzdefinition).

2.7 SOMATISCHE UND PSYCHISCHE MORBIDITÄT

Somatische Morbidität

Die zur Baseline bemerkenswert hohe somatische Komorbidität hat sich im 6-Jahres-Verlauf insgesamt bedeutsam reduziert; die mittlere ärztliche Diagnoserate reduzierte sich von 1,23 auf 0,97 (p < .000). Zugleich erhöhte sich der Anteil von Patienten ohne schwerwiegende somatische Morbidität von 23,9% auf 35,6% (p < .000). Dieser Rückgang ist überwiegend auf eine bedeutsam reduzierte Rate von Hepatitis B und C zurückzuführen. Demgegenüber erhöhte sich – vermutlich altersbedingt – die Diagnosehäufigkeit kardialer, pulmonaler und gastrointestinaler Erkrankungen gegenüber der Baseline. Es ergaben sich keine Hinweise auf erhöhte Raten und bemerkenswerte Neuerkrankungen von HIV/AIDS (beachte Mortalitätsergebnisse) oder neurologische Erkrankungen (Abb. 9 und Tab. B5 im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)).

Psychische Morbidität

Die zur Baseline bemerkenswert hohe psychiatrische Komorbidität hat sich im 6-Jahres-Verlauf nicht deutlich verbessert. Zwar hat sich der Anteil der Patienten ohne eine

schwerwiegende psychische Störung von 36,7% auf 44,3% (p < .000) erhöht, die psychopathologische Gesamtbelastung (dimensionaler BSI-Wert, Abb. 11) in Richtung Besserung verschoben und der Anteil multimorbider Störungen etwas reduziert (17% auf 13,5%, p = .000), jedoch bleiben mehr als die Hälfte aller Patienten psychopathologisch schwer auffällig (siehe Tab. B5 im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)). Gegenüber der Baseline weist Abb. 10 bedeutsam höhere Diagnoseraten für die Mehrzahl aller berücksichtigter Diagnosen auf. Dies belegt eine signifikante Zunahme von depressiven, stress- und traumabezogenen Störungen, Angst- und Schlafstörungen ebenso wie von psychotischen Syndromen und Persönlichkeitsstörungen. Für nahezu alle Diagnosen reduzierte sich der Schweregrad bei den Erkrankten nicht. Ermutigend ist allerdings, dass sich die Behandlungsrate insgesamt sowie bei mehreren Diagnosen z.T. deutlich erhöht hat.

2.8 BEHANDLUNGSZIELE UND ERREICHUNG NACH URTEIL DER ÄRZTE

Zur Baseline hatten die substituierenden Ärzte nahezu ausnahmslos bei jedem Patienten ein breites Spektrum von Zielen festgesetzt, die sie mit hoher Priorität verfolgen wollten. Als prioritär deutlich untergeordnet wurden die Ziele "Jegliche Opioidfreiheit (Opioidabstinenz einschließ-

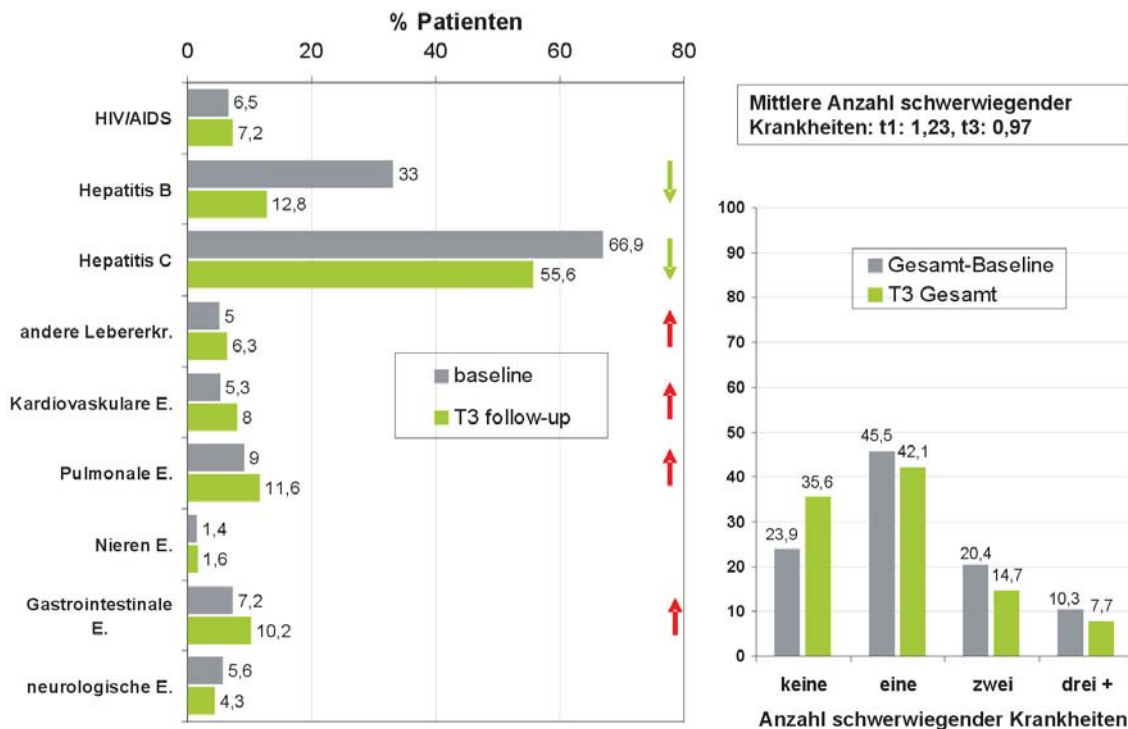
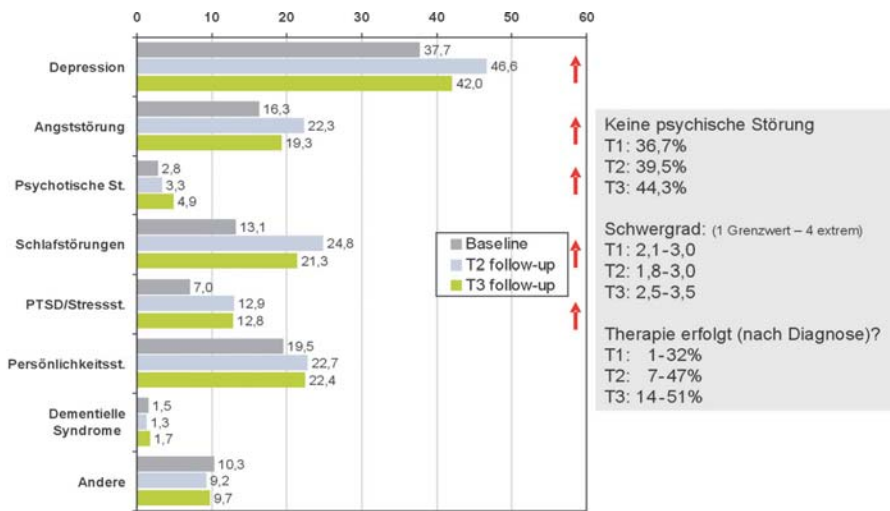
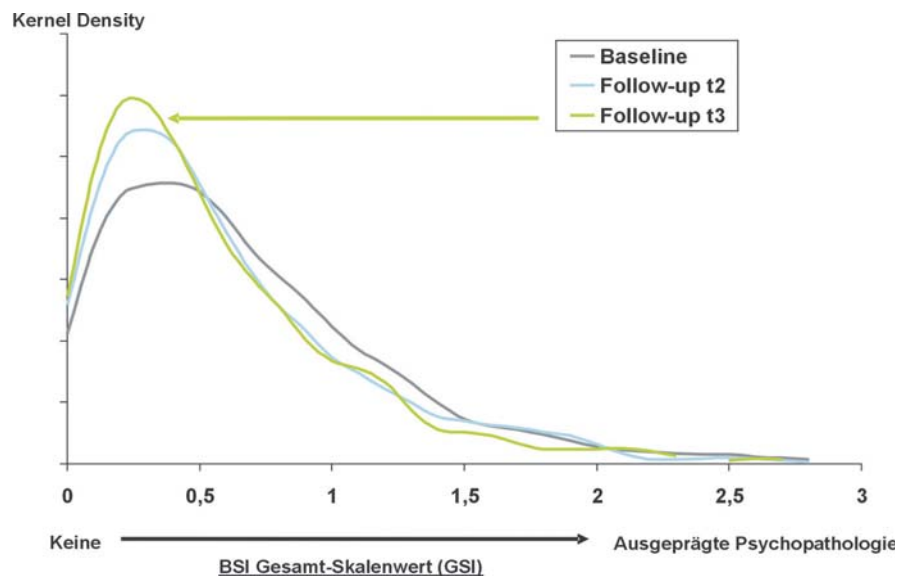


Abb. 9: Veränderungen der somatischen Morbidität von t<sub>1</sub> zu t<sub>3</sub> (n=1.493)



**Abb. 10:** Veränderungen der psychischen Morbidität von  $t_1$  zu  $t_2$  und  $t_3$  (n = 1.493)



**Abb. 11:** Veränderungen der psychopathologischen Gesamtbelastung von  $t_1$  zu  $t_2$  und  $t_3$  (n = 1.493)

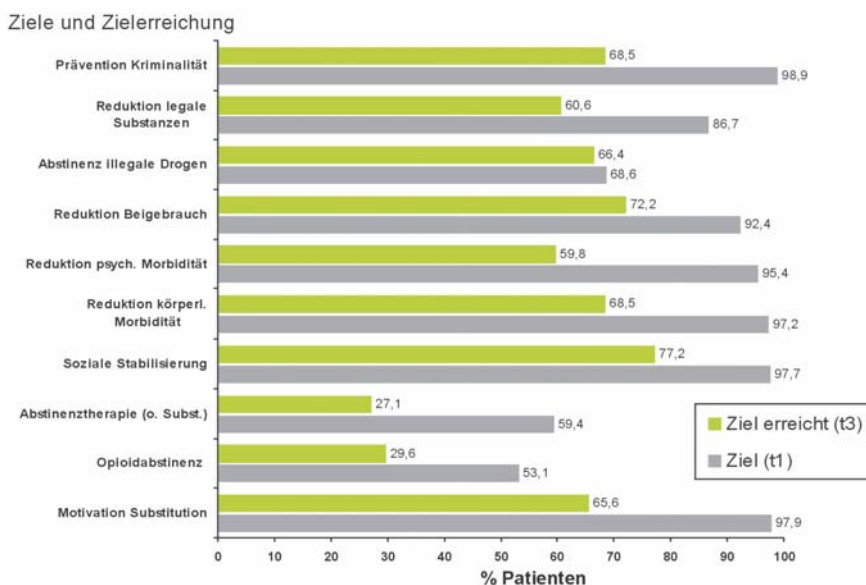
lich Substitut)" (53,1%), "Motivation für eine substituitionsfreie abstinentorientierte Therapie" (59,4%), und "Abstinenz von allen illegalen Drogen" (68,6%) eingeordnet. ➤ **Abb. 12** gibt die Ziele bei Baseline an, sowie, bezogen auf die Personen mit dem jeweiligen Ziel, in wieviel Prozent der Fälle das Ziel auch erreicht wurde. Diese Angaben beruhen auf der Aggregation der einzelnen Patienteneinschätzungen des Arztes (beachte Unterschied zur Studiendefinition von Abstinenz).

Zum Zeitpunkt des  $t_3$ -Follow-up gab die überwiegende Mehrzahl an, die vorrangigen Therapieziele weitgehend erreicht zu haben. Wie ➤ **Abb. 12** zeigt, wurden nach Meinung der Ärzte die Ziele "Soziale Stabilisierung", "Motivation für Substitutionstherapie", "Reduktion der körperlichen Morbidität" und "Prävention und Reduktion kriminellen Verhaltens" am häufigsten als weitgehend erreicht beurteilt. Demgegenüber werden alle abstinent-

orientierten Ziele nur selten bzw. bei weniger als ein Drittel als erreicht eingeschätzt. Bemerkenswert ist auch, dass nur 59,8% angeben, eine Reduktion der psychischen Morbidität erreicht zu haben.

### 2.9 INANSPRUCHNAHME ZUSÄTZLICHER BEHANDLUNG

Während die Intensität der psychosozialen und psychologischen Maßnahmen im Zeitraum 12 Monate vor dem  $t_3$ -Follow-up eine deutliche Reduzierung erkennen lässt, nimmt die Häufigkeit der ärztlichen Inanspruchnahme außerhalb der Substitutionssettings, vermutlich auch durch die alterskorrelierte Zunahme von Erkrankungen mitbedingt, deutlich zu (➤ **Tab. B6** im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)). So steigt die Anzahl der Arztbesuche insgesamt von einem Mittel von 9,1 auf 12,6 ( $p < .000$ ) an, wobei zu beachten ist, dass die niedrige



**Abb. 12:** Initiale Behandlungsziele der Ärzte zu Baseline und prozentualer Anteil der Mediziner, die eine weitgehende Zielerreichung bei den Patienten zu t<sub>3</sub> angaben (n = 1.493)

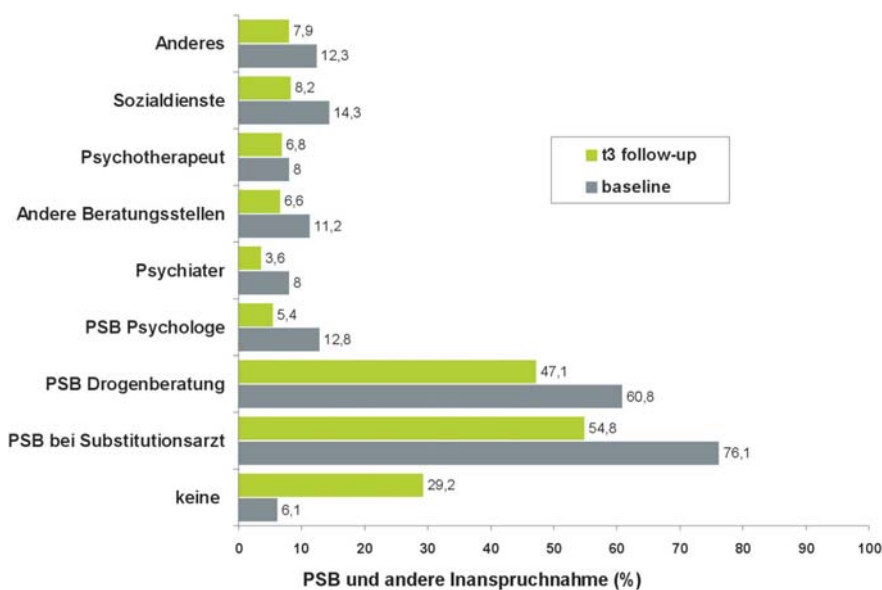
mittlere Rate an psychiatrischer (1,0) und psychotherapeutischer (1,5) Inanspruchnahme trotz der hohen Morbidität keinen wesentlichen Einfluss zeigte.

Der Anteil von Patienten mit PSB-Maßnahmen innerhalb und außerhalb der Substitution reduzierte sich ebenso wie die Inanspruchnahme von psychiatrischen, psychotherapeutischen und sozialen Diensten deutlich (► **Abb. 13**). Für 29,2% aller Patienten wurden von den Ärzten und den Patienten selbst in den letzten 12 Monaten keine PSB oder Inanspruchnahmen anderer Hilfsangebote angegeben (für die studienrelevante Definition der PSB).

## 2.10 VERGLEICHE VON PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM BEHANDLUNGSSTATUS

Gemäß der Studienkonventionen wurden eingangs – auf der Grundlage der Ziele und Prinzipien einer Substitutionstherapie – 54,6% aller Substitutionspatienten einem formal positiven bzw. günstigen Verlauf zugeordnet, da:

- 46% einen nach ärztlicher Meinung temporär stabilen Substitutionsverlauf zeigten, ohne gravierende längere Unterbrechungen oder Abbrüche aufzuweisen oder
- sie in 8,6% der Fälle abstinent wurden oder sich in einer abstinenzorientierten Therapie ohne Substitution seit mehr als 3 Monaten befanden.



**Abb. 13:** PSB und Inanspruchnahme PSB, psychologischer, psychiatrischer und sozialer Dienste der Patienten zu t<sub>3</sub> (n=1.493)



Einem formal unbefriedigenden Verlaufstyp wurden kriteriumsgemäß 25,9% zugeordnet, die sich folgendermaßen aufteilen:

- alle im Verlauf Verstorbenen (8,1%),
- Patienten mit einem instabilen Substitutionsverlauf (12,7%, häufige längere (3+ Monate) Unterbrechungen) und schließlich
- Patienten ohne aktuelle Substitution nach oder im Zusammenhang mit Abbrüchen, längeren Haftzeiten oder stationären Behandlungsphasen (5,1%).

In **Tab. 1** wurden diese Gruppen hinsichtlich einiger ausgewählter dimensionaler und kategorialer Verlaufs- und Outcomevariablen vergleichend gegenübergestellt. Dabei stehen die links angeordneten Werte für die als günstig postulierten Gruppen der Abstinenten und stabil Substituierten, während rechts die als ungünstig definierten Verläufe

aufgeführt sind. Zu beachten ist, dass aufgrund der Fragestellung die stabilen Substitutionspatienten aufgeteilt wurden in Personen mit und ohne schwerwiegenden Beikonsum (wiederholter Opioid- und illegaler Drogenkonsum ohne Berücksichtigung von Cannabis).

Betrachtet man die dimensionalen Gesamtergebnisse und domainspezifischen Ergebnisse des ASI als einen zentralen und übergreifenden Indikator für den klinisch behandlungsrelevanten Schweregrad, so wird sichtbar, dass sich die Abstinenten eindrucksvoll von allen Vergleichsgruppen durch die niedrigsten Werte abheben. Nahezu ähnlich positiv – mit zumeist nur marginal höheren Werten – stellen sich die ASI-Befunde für die "temporär Stabilen ohne schwerwiegenden Beikonsum" dar. Auffällig höher als in der Gruppe der Abstinenten sind die Werte hinsichtlich der somatischen und psychischen Morbidität.

**Table 1:** Ausgewählte dimensionale und kategoriale Outcome-Indikatoren von Patienten mit Unterscheidung in positive und negative Outcomes zu  $t_3$

	Positiver Outcome						Negativer Outcome			
	Abstinent		Stabile Substitution				Instabile Substitution		Keine Substitution	
	(n = 140)		ohne konkomitanten Gebrauch (n = 682)		mit konkomitantem Gebrauch <sup>1</sup> (n = 65)		(n = 207)		(n = 208)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Generische Lebensqualität; EQ-5D; MW (SD)	0.76 (0.22)		0.70 (0.26)		0.67 (0.28)		0.66 (0.28)		0.71 (0.23)	
Addiction Severity Index (ASI); MW (SD)	Gesamt		1.98 (1.29)		2.74 (1.78)		2.74 (1.71)		2.01 (1.32)	
	Körperlicher Zustand		2.45 (2.22)		2.20 (2.22)		2.71 (2.23)		1.89 (1.31)	
	Arbeits-/Unterhaltungssituation		2.92 (2.28)		3.72 (2.52)		3.78 (2.42)		2.87 (1.36)	
	Alkoholgebrauch		1.19 (2.13)		1.77 (2.36)		1.71 (2.47)		1.16 (1.49)	
	Drogengebrauch		1.26 (1.68)		3.69 (2.53)		2.41 (2.31)		1.50 (1.40)	
	Rechtliche Situation		0.70 (1.46)		1.43 (2.38)		1.46 (2.16)		0.87 (1.54)	
	Familie und Sozialbeziehung		2.70 (2.34)		3.35 (2.72)		3.39 (2.40)		2.58 (1.37)	
	Psychischer Status		2.68 (2.29)		3.03 (2.77)		3.37 (2.58)		2.45 (1.53)	
Körperliche Morbidität	HIV/Aids		39 5.8		2 3.1		11 5.1		12 12.5	
	HCV		413 60.6		40 61.5		92 44.4		17 43.6	
Durchschnittl. Anzahl von Störungen; MW (SD)	0.46 (0.72)		1.32 (0.97)		1.11 (1.00)		1.14 (0.99)		0.46 (0.73)	
	Keine		106 15.5		17 26.2		53 25.6		136 65.4	
Psychische Morbidität	Durchschnittl. Anzahl von Störungen; MW (SD)		1.30 (1.39)		1.49 (1.70)		1.61 (1.55)		0.78 (1.21)	
	Keine		250 36.7		27 41.5		57 27.5		118 56.7	
	1		195 28.6		13 20.0		61 29.5		52 25.0	
	2		109 16.0		7 10.8		38 18.4		19 9.1	
	3		66 9.7		9 13.9		25 12.1		10 4.8	
	4+		62 9.1		9 13.9		26 12.6		9 4.3	

Ausgeschlossene Patienten: n = 131 verstorben, n = 190 unbekannter Verlauf der Substitution

<sup>1</sup> konkomitanter Substanzgebrauch = Buprenorphin (während Methadonbehandlung), Methadon (während Buprenorphinbehandlung), andere Opiode, Kokain, Amphetamine, Metamphetamine

Deutlich ungünstiger fallen die Werte für die temporär stabilen Patienten mit Beikonsum aus; dabei ist vor allem auf die schlechteren Werte in den psychosozialen Domains (Arbeit, Unterstützung, Familie, Soziales Netzwerk) sowie die erhöhten Werte hinsichtlich rechtlicher Probleme hinzuweisen. Insgesamt ähnlich auffällig mit zum Teil ungünstigeren Werten erscheinen die Patienten mit instabiler Substitution.

Demgegenüber zeichnet sich bei den Patienten, die die Substitution nicht regelhaft beendet haben und derzeit nicht mehr in Substitution stehen, kein negativeres Bild: im Gesamtwert und den meisten ASI-Domains lassen sie durchaus ähnliche Werte erkennen wie die stabil Substituierten.

Ferner ist an den Werten zur Lebensqualität und Morbidität erkennbar, dass diese Einteilung nur begrenzt die heterogenen Verlaufs- und Outcome-Ergebnisse abdeckt. Zusammenfassend lassen sich die postulierten Outcomegruppen zwar durchaus empirisch-statistisch in begrenztem Maße bestätigen, jedoch hat diese Einteilung offensichtlich aufgrund der Heterogenität der Problemlagen auf der einen und der zeitlichen Variabilität des Krankheitsverlaufs auf der anderen Seite nur begrenzten Wert für eine patientenspezifische und klinisch differenzierte Beurteilung (vgl. ► Schlussfolgerungen und Empfehlungen für Forschung und Praxis).

## 2.11 VERGLEICHE SUBSTITUIERTER FRAUEN UND MÄNNER

In ► Tab. A1, A2 und Bx.1 sowie Bx.2 ([www.ecomedizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomedizin.de/suchtmedizin)) sind für die wesentlichen Verlaufs- und Outcomevariablen gesonderte Analysen für Frauen und Männer ausgewiesen. Diese werden im Folgenden zusammengefasst.

### Soziodemographie

Männliche und weibliche Substitutionspatienten unterscheiden sich bereits zu Baseline z.T. deutlich voneinander: Frauen waren etwas jünger als Männer (M: 35,7, F: 34,3,  $p < .001$ ) und gehörten häufiger der jüngsten Altersgruppe von 18 bis 30 an (M: 28,6, F: 33,8%,  $p < .009$ ). Sie hatten bei gleichem Anteil von Patienten ohne Schulabschluss im Vergleich zu Männern einen höheren schulischen Ausbildungsstand ( $p < .000$ ) mit höheren Anteilen von Real (24,1% vs. 18,6%) und Gymnasialabschlüssen (7,7% vs. 4,6%). Frauen waren weniger häufig arbeitslos (42,5% vs. 58,2%), häufiger verheiratet (13,2% vs. 11,6%), waren aber zugleich auch häufiger geschieden/getrennt oder verwitwet (28,7% vs. 15,9%,  $p < .0000$ ). Frauen lebten häufiger in gemeinsamer Wohnung mit ihrem Partner (36,8% vs. 27,3%), aber deutlich seltener in ihrer Herkunftsfamilie (9,8% vs. 23,1%). Insgesamt 50,7% der Frauen (M: 36%) hatten Kinder. In all diesen Variablen ergaben sich mit

Ausnahme des im Vergleich zu Männern höheren Anteils von Kindern keine unterschiedlichen Ergebnistendenzen für Frauen.

### Substitutionstherapie

Frauen wiesen bei Baseline trotz einer etwas kürzeren Dauer des Opioidkonsums (14,8 vs. 15,7 Jahre,  $p < .045$ ) höhere Werte hinsichtlich der Zeit seit der ersten Substitutionsbehandlung auf (Frauen 6,1 Jahre vs. Männer: 5,6,  $p < .043$ ). Ferner fällt ihr mittlerer Schweregrad (2,6 vs. 2,8,  $p < .008$ ) geringfügig niedriger aus aufgrund weniger Fälle mit einem schwergradigen Status; dieser signifikante Unterschied findet sich zu  $t_3$  (Frauen 1,85 vs. Männer 2,20).

Zu Baseline wie auch  $t_3$  entsprach die Verteilung der Behandlungssettings wie auch der Substitutionsmittel für Frauen denen der Männer; bei Baseline und Follow-up wurden für Frauen niedrigere mittlere Dosierungen von Levomethadon angegeben. Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Anzahl und Dauer von Unterbrechungen im Substitutionsverlauf sowie der Häufigkeit von Abdosierungen mit dem Ziel Abstinenz.

### Grobe Outcomeindikatoren

Frauen weisen gegenüber Männern keine markanten Unterschiede hinsichtlich Abstinenz und Mortalität auf. Sie wurden tendenziell häufiger einem Verlauf ohne aktuelle Substitution (24,1% vs. 20,2%) bzw. einem nicht eindeutigen günstigen oder ungünstigen Verlaufstyp zugeordnet (15,3% vs. 10%), sodass die Rate stabiler Substitutionsverläufe insgesamt mit 40,5% gegenüber 46,7% bei den Männern erniedrigt erscheint.

Es ergeben sich keine Geschlechtsunterschiede in der Haltequote.

### Konkomitanter Drogengebrauch

Frauen weisen zu Baseline wie auch zu  $t_3$  eine niedrigere Rate von Opioidbeikonsum und schwerwiegendem Beigebrauch auf: Im  $t_1$ - $t_3$ -Verlauf fällt entsprechend die Verbesserung weniger eindrucksvoll als bei Männern aus.

### Lebensqualität und ASI-Domains

Es ergeben sich etwas verbesserte Werte für Männer, während die Werte für Frauen sich tendenziell etwas verschlechtern. Beide Geschlechtergruppen verbessern sich bedeutsam im Gesamtwert und den meisten Subskalen. Frauen hatten günstigere Baseline-Werte, die auch zu  $t_3$  zumeist statistisch bedeutsam gegenüber den Männern erhalten bleiben. Ausnahme sind die Subskalen für somatische und psychische Gesundheit, Familie und Unterstützung, hier ergeben sich zu  $t_3$  keine Geschlechterunterschiede.

Outcome Domains	Variable	Veränderung Männer	Veränderung Frauen	Unterschied t <sub>3</sub> : Frau vs. Mann
<b>Soziodemographie</b>	Beruf Familienstand Kinder Wohnen	Beruf & Wohnen gebessert, mehr Kinder	Beruf & Wohnen gebessert, mehr Kinder	Frauen bessere Integration
<b>Substitutionstherapie</b>	Mittel Dosis Unterbrechungen Schwere	MET Dosisanstieg, reduzierte Schwere	MET Dosisanstieg, reduzierte Schwere	Frauen geringere Schwere
<b>Primäre Outcomes</b>	Abstinenz Tod stabile Substitution Haltequote	n.a.	n.a.	Frauen weniger stabile Substitution
<b>Drogenbeigebrauch</b>	Opiate illegale Drogen (ohne Cannabis)	Deutlich reduziert	Leicht reduziert	Frauen: geringere Beikonsumrate
<b>Lebensqualität</b>	generisch	Leicht verbessert	unverändert	Frauen etwas schlechter
<b>ASI-Domains</b>		Deutlich verbessert	Deutlich verbessert	Frauen besser (Ausn.: somatische, psychische LQ, Familie, soziale Unterstützung)
<b>Zielerreichung</b>	10 Bereiche	Überwiegend erreicht (Ausnahme Abstinenz)	Überwiegend erreicht (Ausnahme Abstinenz)	Zielerreichung für Abstinenz bei Frauen höher

**Abb. 14:** Zusammenfassende Übersicht zu den Unterschieden zwischen Männern und Frauen

**Zielerreichung**

Bei nahezu gleichen Baseline-Zielprofilen ergeben sich in der ärztlichen Zielerreichungsbeurteilung für Frauen signifikant bessere Werte für das Erreichen von Abstinenz und für die Motivation zur Abstinenztherapie.

**3 DISKUSSION**

Die Studie stellt aufgrund der bundesweit repräsentativen Stichprobe, der prospektiv-längsschnittlichen Anlage und der guten Ausschöpfung eine aussagekräftige Basis für die Beurteilung der längerfristigen Effekte einer Substitutionsbehandlung in der deutschen Routineversorgung dar. Die Ergebnisse belegen, dass bei der überwiegenden Mehrzahl die prioritären Substitutionsziele (Haltequote, Sicherung des Überlebens, Reduktion von Drogenkonsum und körperlicher Morbidität, gesellschaftliche Teilhabe) erreicht werden.

Unsere Ergebnisse zeigen für die Statusbeurteilung der Patienten zu t<sub>3</sub> ein differenziertes, aber überwiegend positives Bild:

- 46% aller Patienten hatten einen zumindest temporär stabilen Substitutionsverlauf in den letzten 12 Monaten, 7,1% waren zur Nachuntersuchung mindestens 3 Monate lang abstinent (4% gesichert stabil abstinent) und 1,5% befanden sich in einer abstinentorientierten Therapie ohne Substitution. Insgesamt können also konservativ 54,6% der Stichprobe gemäß unserer Studiendefinition als Patienten mit günstigem und erfolgreichem Verlauf klassifiziert werden. Dazu kommen

möglicherweise bis zu 13,8% weitere Patienten hinzu, bei denen keine Angaben vorlagen (11,7%) bzw. die erhobenen positiven Angaben (2,1%) zu ungesichert waren.

- Bei einer zeitlich differenzierteren Analyse zeigt sich allerdings für die gesamte Beobachtungszeitstrecke, dass eine vollständig "stabile" Substitution ohne jegliche Unterbrechung und ohne bedeutsame Veränderungen von Dosierung und Mittel nur für eine Minderheit der Patienten von 30% gilt. Typisch für den Verlauf der meisten Patienten sind zumindest einmalige, oft aber auch mehrmalige disziplinarische Unterbrechungen oder Abbrüche bzw. nach einer Unterbrechung die Wiederaufnahme der Substitution bei dem gleichen oder einem anderen Arzt.
- Gleichmaßen muss hinsichtlich der Abstinenz berücksichtigt werden, dass diese überwiegend als temporär erfolgreiche Abstinenz einzuordnen sind. Die meisten (85%) der als abstinent klassifizierten Patienten bei der 12-Monats-Nachuntersuchung waren beim 6-Jahres-Follow-up wieder in Substitution; gleichmaßen waren von sechs abstinenten Patienten zu t<sub>3</sub> bei t<sub>4</sub> fünf wieder in Substitution.
- Der Anteil der Patienten mit einem ungünstigen Verlauf lag – je nach Verrechnung der nur partiell untersuchten Patienten mit unklarem Verlauf (s.o.) – zwischen 25,9% und 31,4% und setzt sich zusammen aus solchen in instabiler Substitution (12,7%), denjenigen, die die Substitutionstherapie abgebrochen haben und wieder rückfällig wurden, die Patienten mit unklarem Verlauf ohne Substitution oder die in Haft waren (5,1%), die verstorben waren (8,1%), bzw. nach Abbruch einen

unklaren Verlauf ohne Substitution aufwiesen (5,5%).

- Insgesamt erwies sich dieser Klassifikationsversuch "günstiger versus ungünstiger Verläufe" als wenig befriedigend, da er der Heterogenität und zeitlichen Dynamik der Erkrankung im Beobachtungszeitraum nicht gerecht wird und vermutlich nur eine geringe klinische Nützlichkeit aufweist. Wie auch bei derartigen Beurteilungsversuchen in anderen chronischen Krankheitsgruppen (z.B. Schizophrenie und Diabetes mellitus) beschränkt sich die Nützlichkeit und Aussagekraft immer nur auf relativ kurze Zeiträume von etwa einem Jahr.

Auch die Beurteilung der sekundären Zielkriterien ergab ein überwiegend positives Bild.

- Es ergibt sich aufgrund der Urinproben ein deutlicher Rückgang nahezu aller konkomitant gebrauchten Substanzen. Der Opioidbeikonsum reduziert sich von 21,2% auf 12,8%; jeglicher Beikonsum reduziert sich von 58,9% auf 40,7%; der Gebrauch besonders kritischer Substanzen (alle illegalen Drogen ohne Cannabis) halbiert sich nahezu von 23,7% auf 12,7%.
- Zum Zeitpunkt  $t_3$  ist allerdings der Konsum von Benzodiazepinen und Barbituraten (18,6%), anderen Opioiden (12,4%) sowie von Cannabis (33,4%) durchaus noch bemerkenswert erhöht.
- Bei der Interpretation des Beikonsums ist zu berücksichtigen, dass ca. ein Drittel aller Studienpatienten zu allen Untersuchungszeitpunkten Dosierungen erhielten, die unterhalb der allgemein empfohlenen minimal erforderlichen Erhaltungsdosis liegen. Obwohl entsprechende vertiefende Analysen keine eindeutigen Schlussfolgerungen zulassen, kann vermutet werden, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten Beikonsum betreibt, um die möglicherweise unzureichende Substitutionsdosis zu kompensieren.
- Die Auswertung der Gesamtmittelwerte des Addiction Severity Index ergab eine deutliche mittlere Verbesserung gegenüber den Voruntersuchungen insbesondere für folgende Bereiche: Konsum illegaler Drogen, rechtliche Probleme, Arbeit und berufliche sowie familiäre Situation. Die deutliche mittlere Besserung darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass sich der Anteil von Patienten mit einem hochproblematischen Gesamtwert ( $> 4$ ) von 17,3% auf 21,9% erhöht hat und dass die Werte für die psychosozialen Zielbereiche (Beziehungen, Arbeit) trotz der Verbesserungen noch verhältnismäßig hohe problematische Werte zeigen.
- Kritisch und bemerkenswert ist auch, dass sich die bei den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten bereits schlechte körperliche und psychische Morbiditätslage der PatientInnen kaum verbessert hat. Diese Situation ist wesentlich mitverantwortlich für den angestiegenen Anteil von PatientInnen mit hochproblematischen

ASI-Werten. Die somatische Morbidität hinsichtlich schwerwiegender Erkrankungen ging zwar zurück, bedingt vor allem durch Verbesserungen bei Hepatitis B und C, ebenso stieg der Anteil der Patienten ohne psychische Störung von 36,7% auf 44,3%, doch nahm der Anteil der Patienten bei zahlreichen Einzeldiagnosen zu und die Absolutwerte für Depressionen (42%), Angststörungen (19,3%) sowie Persönlichkeitsstörungen (22,4%) sind zu  $t_3$  massiv gegenüber den Referenzwerten anderer Krankheitsgruppen erhöht.

- Die generische Lebensqualität (WHO EQ-5D) hat sich im Mittel zwar statistisch signifikant, aber klinisch wenig beeindruckend verbessert. Dabei zeigen sich zwei entgegengesetzte Entwicklungen: der Anteil unauffälliger Patienten hat sich von 27,6% auf 30,7% erhöht, der Anteil schwer Beeinträchtigter ebenso von 20,6% auf 34,5%. Die Beeinträchtigungen der Lebensqualität ergaben sich nahezu vollständig aus sehr hohen Werten für Angst, Niedergeschlagenheit und Schmerzen.
- Die höchsten Verbesserungen beim ASI und der generischen Lebensqualität zeigten sich bei den Teilgruppen der Abstinenter und der Patienten mit einem stabilen Substitutionsverlauf.
- Erfreulich ist die Verbesserung der beruflichen Situation, z.B. stieg der Anteil berufstätiger Patienten von 24,1% auf 34% sowie derjenigen in berufsqualifizierenden Maßnahmen von 7,5% auf 19,4%. Der Anteil Arbeitsloser sinkt entsprechend von 51,6% auf 42%.
- Die Wohnsituation verbesserte sich bei über 90% und die Werte für die Drogenkriminalität zeigten ebenfalls eine deutliche Verbesserung, z.B. sank die Haftquote in den letzten 12 Monaten vor  $t_1$  von 8,2% auf 0,9%. Die Drogendelikte gingen von 34% ( $t_2$ ) auf 9% ( $t_3$ ) zurück.

Zusammenfassend gaben die Ärzte an, dass die von ihnen formulierten Ziele in etwa 70-80% der Fälle erreicht wurden. Überdurchschnittlich positiv waren die Angaben beim Ziel "Abstinenz von illegalen Drogen", deutlich geringer fielen diese für das Ziel "Überweisung in eine Abstinenztherapie" aus. Trotz dieses positiven Gesamtbildes gibt es in einigen Bereichen offensichtlichen Optimierungsbedarf (z.B. Umgang mit Beikonsum, Therapie behandlungsbedürftiger komorbider psychischer Störungen). Ferner erscheint in einigen Aspekten eine Anpassung der Therapieziele bei der langfristigen Substitution erforderlich zu sein (z.B. regelhafte Beendigung mit dem Ziel der Abstinenz, Weiterbetreuung nach erreichter Abstinenz, Definition der PSB). Diese Aspekte sollten in zusätzlichen Studien und Analysen bereichsspezifisch vertiefter betrachtet werden, um angemessene Verbesserungsansätze zu identifizieren und versorgungstechnisch umzusetzen.

*Literatur ist im Gesamtliteraturverzeichnis ausgewiesen, S. 296.*



# Mortalität in der langfristigen Substitution: Häufigkeit, Ursachen und Prädiktoren

Michael Soyka<sup>1,3</sup>, Anna Träder<sup>2</sup>, Jens Klotsche<sup>2</sup>, Markus Backmund<sup>4</sup>, Gerhard Bühringer<sup>2,5</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>2,6</sup>, Hans-Ulrich Wittchen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Psychiatrische Klinik, Universität München

<sup>2</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>3</sup> Privatklinik Meiringen, Meiringen

<sup>4</sup> Praxiszentrum im Tal (pit), München

<sup>5</sup> Institut für Therapieforschung (IFT), München

<sup>6</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Michael Soyka, Privatklinik Meiringen, PF 612, CH-3860 Meiringen, Tel: +41 33 972 81 11, Fax: +41 33 972 82 20, Email: [Michael.Soyka@privatklinik-meiringen.ch](mailto:Michael.Soyka@privatklinik-meiringen.ch)

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das stark erhöhte Risiko einer frühzeitigen Sterblichkeit bei Opioidabhängigen kann im Rahmen einer Substitutionstherapie bedeutsam gesenkt werden. Aufgrund der methodischen Heterogenität bisheriger Studien besteht jedoch nach wie vor Unklarheit über die Situation der langfristigen Substituierten in Deutschland bezüglich Mortalitätsrisiko, Todesursachen und Prädiktoren von Frühmortalität.

**Methode:** N = 2.284 eligible Patienten wurden im Rahmen einer deutschlandweit repräsentativen, klinisch-epidemiologischen Studienkohorte zum 6-Jahres-Follow-up untersucht. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurde das conditional mortality risk (CMR) verwendet, das die Anzahl an Todesfällen auf die Personenjahre des Beobachtungszeitraums bezieht.

**Ergebnisse:** Das standardisierte jährliche Mortalitätsrisiko lag bei 1,15% pro 100 Personenjahre. Häufigste Todesursachen waren: Folgen oder Komplikationen somatischer Erkrankungen (37%), Überdosis illegaler Drogen/Polyintoxikation (28%) und Suizid (16%). Das Substitut selbst stellte keine bedeutsame Ursache dar. Patienten, die mit Buprenorphin behandelt wurden, hatten ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko als Methadonpatienten (CMR: 0,73 vs. 1,29). Als Prädiktoren frühzeitiger Mortalität zeigten sich: höheres Alter, soziale Desintegration, Dauer der Suchtvorgeschichte, Arbeitslosigkeit, hoher Suchtschweregrad, psychische Störungen sowie Unterbrechung und Abbruch der Behandlung.

**Schlussfolgerungen:** Die Befunde bestätigen, dass die Substitutionstherapie effektiv das Mortalitätsrisiko der Patienten senkt und Zeitphasen ohne Substitution eine Hochrisikophase für erhöhte Sterblichkeit darstellen. Das standardisierte jährliche Mortalitätsrisiko in der langfristigen Substitution unter den deutschen Versorgungsbedingungen ist bedeutsam niedriger als in anderen Ländern.

**Schlagwörter:** Mortalität, Todesursachen, Opiatabhängigkeit, Heroin, Substitution

Die PREMOS-Studie\* wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK 313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träder, Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf

## Abstract

### Mortality in Long-Term Opioid Maintenance Treatment in Germany: Frequency, Causes and Predictors

**Background:** The considerably increased mortality risk of opioid-dependents can be reduced significantly by opioid maintenance treatment. Because of methodological heterogeneity of previous studies the situation of long-term-substituted patients in Germany remains unclear regarding mortality risk, causes of death and predictors of early mortality.

**Method:** N = 2.284 eligible patients in a longitudinal-prospective naturalistic study were assessed at 6-year-follow-up. To improve the comparability of our findings the conditional mortality risk (CMR) was used, relating the number of deaths to person-years during follow-up-period.

**Results:** The conditional mortality risk was 1.15% per 100 person-years. Most frequent causes of death were consequences or complications of somatic diseases (37%), overdose of illegal drugs resp. poly-intoxication (28%), and suicide (16%). The drug itself did not show significant influence on mortality rate. Patients being treated with buprenorphine had a significantly lower mortality risk than methadone-treated patients (CMR: 0.73 vs. 1.29). Predictors of early mortality were: higher age, social disintegration, length of addiction history, unemployment, higher addiction severity (ASI > 3.5), mental disorders, somatic diseases as well as disruption and termination of treatment.

**Conclusions:** The findings give strong evidence that long-term opioid maintenance treatment significantly reduces mortality risk and that out-of-substitution periods carry a high risk for higher death rate of opioid-dependent patients in Germany. The conditional mortality risk of patients in Germany appears to be lower than that observed for other countries.

**Keywords:** Opioid maintenance treatment, opioid dependence, heroin, mortality, causes of death

(Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Götz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

\* **Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome**

## 1 EINLEITUNG

Opioidabhängigkeit als eine schwere, chronische und komplikationsreiche Erkrankung ist mit einer hohen frühzeitigen Sterblichkeit assoziiert. Eine Substitutionstherapie kann das Mortalitätsrisiko bedeutsam senken. Jedoch ist auch die Mortalität unter den Substituierten immer noch gravierend gegenüber der Durchschnittsbevölkerung erhöht und die Substitutionsmittel selbst können – in Kombination und Interaktion mit kritischem Beikonsum von illegal erworbenen Opioiden oder anderen Substanzen – in erheblichem Ausmaß zu diesem erhöhten Mortalitätsrisiko beitragen. Die Frage, inwieweit eine langfristige, also jahrelange Substitutionsbehandlung das Mortalitätsrisiko weiter senken kann und das Spektrum der Todesursachen verändert, ist derzeit international und national kaum zu beantworten. Die verfügbaren Untersuchungen sind methodisch äußerst heterogen (z.B. Stichprobe, Beobachtungsstrecke) und quantifizieren das Mortalitätsrisiko zumeist so unterschiedlich, dass keine Aussagen möglich sind (Hulse et al. 2009). Eine Möglichkeit, diese Heterogenität und Uneinheitlichkeit zu mindern, ist die Verwendung eines "conditional mortality risk"-Maßes (CMR). Das CMR bezieht die Anzahl an Todesfällen auf die Anzahl der Personjahre des Beobachtungszeitraumes (Anzahl Todesfälle/100 Personjahre im Follow-up-Zeitraum); damit ist ein Vergleich unterschiedlicher Studien möglich (Darke et al. 2007).

Eine kritische Metaanalyse (Degenhardt et al. 2011) über 58 Studien zur Sterblichkeit Opioidabhängiger ergibt mit Schwankungen nach Region, Länge der Beobachtungsstrecke und Methodik ein durchschnittliches konditionales Mortalitätsrisiko (CMR) von 2,09 pro 100 Personjahre für Opioidabhängige insgesamt. Auf der Grundlage von sechs Studien, die geprüft haben, inwieweit Unterbrechungen und Abbrüche mit der Mortalität verknüpft sind, weisen die Autoren darauf hin, dass die CMR für Patienten außerhalb der Substitution nahezu 2-fach erhöht sind. Weiterhin ergab sich ein deutlich (2- bis 3-fach) erhöhtes Mortalitätsrisiko für die an HIV/AIDS erkrankten opioidabhängigen Patienten. Die Studie fasst zusammen, dass die meisten Patienten an einer Überdosis sterben, wobei das Risiko für Männer sowie während einer Unterbrechung der Substitutionsbehandlung größer ist. Der Mittelwert von 2,09% über alle Studien hinweg weist jedoch große Schwankungen nach Art und Ort der Studie auf. Asiatische Studienergebnisse liegen mit einem CMR von 5,2% deutlich über denen für West-Europa (2,2%), den USA (1,7%), Zentraleuropa (1,6%) und Australien (1,1%).

Vor diesem Hintergrund werden in Fortführung von Mortalitätsanalysen zum 12-Monats-Verlauf (Soyka et al. 2006a; Wittchen et al. 2005; Wittchen et al. 2008) auf der Grundlage der PREMOS-Daten nachfolgend aufgeführte

Aspekte bearbeitet, um die ungelösten Fragen der Mortalität in der langfristigen Substitution zu beantworten.

## 2 FRAGESTELLUNGEN

1. Wie hoch ist das Mortalitätsrisiko langfristig Substituierter unter den Bedingungen der Substitutionstherapie in Deutschland?
2. Welcher Anteil der Mortalität ist auf das Substitutionsmittel zurückzuführen? Wie viele Personen versterben während der Substitution?
3. Was sind die häufigsten Todesursachen? Welche Rolle spielen Intoxikation, körperliche Erkrankungen und Suizid?
4. Gibt es Unterschiede in der Mortalitätsrate in Abhängigkeit von dem verwendeten Substitutionsmittel (Buprenorphin vs. Methadon)?
5. Was sind die wichtigsten Prädiktoren für frühzeitige Mortalität in der langfristigen Substitution?

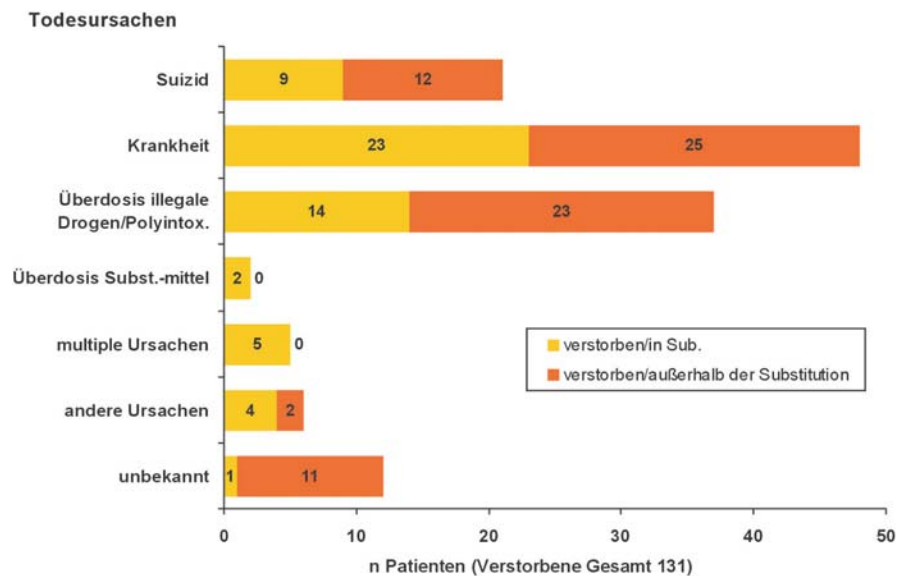
## 3 METHODIK

Für den 1-Jahres-Verlauf (COBRA) der Substitutionstherapie bei 2.694 Patienten (Soyka et al. 2006a) wurde eine Mortalitätsrate für Methadon- und Buprenorphinbehandelte Patienten von bereits 1,04% ermittelt. Die hier dargestellten PREMOS-Auswertungen basieren auf dem 6-Jahres-Follow-up über 2.284 eligible Patienten (Soyka et al. in press). Zu berücksichtigen ist, dass für 190 von 2.284 Patienten eine Aussage zum Überlebensstatus nach 6 Jahren nicht mit ausreichender Sicherheit getroffen werden kann, da diese nicht aufgefunden werden konnten. Valide Informationen zur Mortalität konnten somit für 91,7% (2.094 Patienten) bis zu 6 Jahre nach der Baseline-Untersuchung ermittelt werden.

## 4 ERGEBNISSE

### Mortalität und Mortalitätsrate nach Jahren und Geschlecht

131 Patienten verstarben während des 6-jährigen Untersuchungszeitraumes. Die beobachtete reine Mortalitätsrate beträgt 1,2% nach einem Jahr (28/2.284) bzw. 5,7% nach sechs Jahren (131/2.284). Die durchschnittliche jährliche Mortalität liegt also bei 1,0%. Die standardisierte jährliche Mortalitätsrate liegt bei einem CMR von 1,15% pro 100 Personjahre. Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Mortalitätsrate zwischen männlichen und weiblichen Substitutionspatienten ( $p = 0,393$ ; CMR Männer: 1,2 vs. Frauen 1,0).



**Abb. 1:** Todesursachen während und außerhalb der Substitutionstherapie

### Todesursachen

Wie ► **Abb. 1** zeigt, lassen sich während und außerhalb der Substitutionstherapie verschiedene Todesursachen unterscheiden.

Häufigste Todesursachen waren: Folgen von oder Komplikationen im Zusammenhang mit körperlichen Krankheiten ( $n = 48/131$ ; 36,6%, z.B. AIDS, HIV, kardiovaskuläre Krankheiten), Überdosis illegaler Substanzen bzw. Polyintoxikation ( $n = 37/131$ ; 28,3%) sowie Suizid ( $21/131$ ; 16%). Bei fünf Patienten konnte eine Hauptursache nicht eindeutig entschieden werden (z.B. HIV/AIDS + Überdosis + Suizid). Unter "anderen Ursachen" wurden Unfälle ( $n = 5$ ) und Gewalttat ( $n = 1$ ) vermerkt. Bei 12 Patienten konnte die Todesursache nicht ermittelt werden; mit einer Ausnahme handelt es sich um Patienten, bei denen zumeist schon vor längerer Zeit (Monate-Jahre) die Substitution abgebrochen wurde und somit keine verlässliche Quelle der Information identifiziert werden konnte (► **Abb. 1**). In ► **Tab. 1** sind die Todesursachen getrennt nach Geschlecht, Substitutionsstatus (verstorben während Substitution/außerhalb Substitution) und dem letzten Substitutionsmittel vor dem Tod aufgeführt.

### Mortalität im Zusammenhang mit Substitution und Substitutionsmittel

Bei 6 der 37 Personen, die durch eine Überdosis verstorben waren, wurde das Substitutionsmittel nach Einschätzung der Kliniker zumindest teilweise als mitverantwortlich gesehen für den Tod. Nur 2 Patienten starben aufgrund einer Überdosis durch das Substitutionsmittel allein (1,5%). Die überwiegende Mehrzahl (55,7%) der Todesfälle trat

bei Personen auf, die zumeist schon seit mehreren Monaten nicht mehr in Substitution standen. Die Rate der an einer Überdosis Verstorbenen ist unter ihnen höher (31,5%) als unter den Patienten, die während der Substitutionstherapie verstarben (24,1%).

### Mortalität während der Substitution nach Substitutionsmittel

Insgesamt wie auch bezogen auf die unterschiedliche Häufigkeit der Anwendung von Methadon, Levomethadon und Buprenorphin verstarben mehr Methadon- als Buprenorphin-Behandelte (► **Abb. 2**). Von den 58 während der Substitution verstorbenen Patienten verstarben:

- sechs der insgesamt  $n = 578$  seit  $t_1$  mit Buprenorphin behandelten Patienten (1%) sowie
- 52 der insgesamt 1.690 seit  $t_1$  mit Methadon bzw. Levomethadon Behandelten (3,1%; Methadon: 38/1348; 2,8%, Levomethadon 14/342; 4,1%).

Buprenorphinpatienten haben bei einem CMR von 0,73 im Vergleich zu Methadonpatienten (CMR: 1,29) ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko ( $p = 0,005$ ).

### Prädiktoren

Folgende Baseline-Charakteristika konnten als signifikante Prädiktoren für vorzeitige Mortalität (► **Tab. C1** im Anhang – [www.ecomed-mezizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-mezizin.de/suchtmedizin)) identifiziert werden:

- soziodemographische Variablen wie höheres Alter (OR: 1,06; 95% CI: 1,03-1,08) und Arbeitslosigkeit (OR: 3,20; 95% CI: 1,77-5,78),

**Tabelle 1:** Todesursachen differenziert nach Geschlecht, Substitutionsstatus und -mittel zum Todeszeitpunkt bzw. beim letzten Kontakt

Geschlecht	Gesamt		Männer		Frauen		Differenzen <sup>a</sup> OR (95% CI)
	N	%	N	%	N	%	
<b>Todesursachen</b>							
Anzahl Patienten	131		94		37		
Suizid <sup>1</sup>	21	16.0	15	16.0	6	16.2	1.02 (0.36 - 2.88)
Körperliche Erkrankung	48	36.6	30	31.9	18	48.7	2.02 (0.93 - 4.41)
Überdosis illegaler Drogen/Polyintoxikation <sup>2</sup>	37	28.3	30	31.9	7	18.9	0.50 (0.20 - 1.27)
Überdosis Substitutionsmittel	2	1.5	1	1.1	1	2.7	2.58 (0.16 - 42.87)
multiple Ursachen	5	3.8	5	5.3	0	0.0	-
andere Ursachen <sup>3</sup>	6	4.6	3	3.2	3	8.1	2.68 (0.51 - 14.00)
unbekannt	12	9.2	10	10.6	2	5.4	0.48 (0.10 - 2.32)
<b>Substitutionsmittel</b>							
Substitutionsmittel	Gesamt		Buprenorphin		Methadon		Differenzen OR (95% CI)
	N	%	N	%	N	%	
Anzahl Patienten in Substitution	58		6		52		
Suizid	9	15.5	0	-	9	17.3	-
Körperliche Erkrankung	23	39.7	2	33.3	21	40.4	1.35 (0.22 - 8.21)
Überdosis illegaler Drogen/Polyintoxikation <sup>2</sup>	14	24.1	3	50.0	11	21.2	0.27 (0.05 - 1.54)
Überdosis Substitutionsmittel	2	3.5	0	-	2	3.9	-
multiple Ursachen	5	8.6	0	-	5	9.6	-
andere Ursachen <sup>3</sup>	4	6.9	1	16.7	3	5.8	0.31 (0.03 - 3.60)
unbekannt	1	1.7	0	-	1	1.9	-
<b>Substitutionsmittel</b>							
Substitutionsmittel	Gesamt		Buprenorphin		Methadon		Differenzen OR (95% CI)
	N	%	N	%	N	%	
Anzahl Patienten NICHT in Substitution	73		11		62		
Suizid	12	16.4	3	27.3	9	14.5	0.46 (0.10 - 2.10)
Körperliche Erkrankung	25	34.3	3	27.3	22	35.5	1.50 (0.36 - 6.32)
Überdosis illegaler Drogen/Polyintoxikation <sup>2</sup>	23	31.5	3	27.3	19	30.6	1.21 (0.28 - 5.11)
Überdosis Substitutionsmittel	0	-	0	-	0	-	-
multiple Ursachen	0	-	0	-	0	-	-
andere Ursachen <sup>3</sup>	2	2.7	1	9.1	2	3.2	0.35 (0.03 - 2.94)
unbekannt	11	15.1	1	9.1	10	16.2	1.96 (0.22 - 17.34)

<sup>1</sup> Intoxikation mit Substitutionsmittel n=3; Intoxikation mit illegalen Drogen n=7; Intoxikation mit beiden n=1  
<sup>2</sup> Substitutionsmittel und Beigebruch anderer Substanzen n=6  
<sup>3</sup> Unfall n=5, ermordert n = 1  
 \*p < .05, \*\*p < .01, \*\*\*p < .001  
<sup>a</sup> Unterschiede wurden durch logistische Regressionsanalysen berechnet

- b. die Schwere der Suchterkrankung: erhöhter Addiction Severity Index (EuropASI) (OR: 1,27; 95% CI: 1,14-1,42),
- c. vermehrt schwerwiegende psychische (OR: 2,23; 95% CI: 1,44-3,43) und/oder somatische (OR: 1,97; 95% CI: 1,22-3,17) Erkrankungen,
- d. die Dauer der Suchtvorgeschichte (OR: 1,06; 95% CI: 1,04-1,08)

- e. Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung (OR: 4,13; 95% CI: 2,86-5,94).

Darüber hinaus ergeben sich Hinweise darauf, dass eine ausgeprägte Abstinenzorientierung bei Patienten mit einem hohen Schweregrad der Suchterkrankung (ASI-Gesamtwert > 3,5) mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko (14,1%) einhergeht, während bei den weniger schweren Fällen die Rate bei 6,3% liegt. Die Mortalitätsrate in



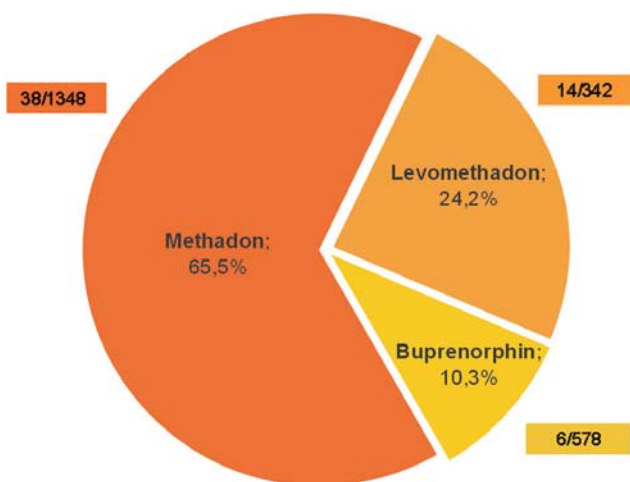


Abb. 2: Mortalitätsrate in Abhängigkeit des Substitutionsmittels zum Todeszeitpunkt und absolute Bezugsgrößen im Vergleich zur Baseline

Einrichtungen ohne Abstinenzorientierung als individuelles Behandlungsziel liegt bei 6,8% bei leicht- bis mittelgradigen (ASI-Wert < 3,5) bzw. 10,9% bei schwergradigen Patienten (siehe Artikel zu *Abstinenz als ein Behandlungsziel der opiatgestützten Substitutionstherapie: Häufigkeit und Risiken*).

5 DISKUSSION

Insgesamt ergibt sich für PREMOS ein im Vergleich zu den internationalen Daten (Degenhardt et al. 2011) relativ niedriges standardisiertes Mortalitätsrisiko (CMR) von 1,15 gegenüber 1,55 in anderen zentraleuropäischen Studien. Dieses vergleichsweise günstige CMR entspricht dem

international besten Mittelwert im australischen Bereich. Die Todesfälle verteilen sich über den Beobachtungszeitraum relativ stabil auf die einzelnen Jahre (Abb. 3).

Betrachtet man die CMR-Raten für einige Merkmalsgruppen von Patienten, so ergibt sich die höchste Mortalität für die bereits bei Baseline mit HIV Infizierten bzw. an AIDS Erkrankten (CMR: 3,58). Erhöhte CMR weisen ferner die älteren Substitutionspatienten sowie die zur Baseline an Depression erkrankten Patienten auf. Die niedrigsten Mortalitätsrisiken finden sich für jüngere Patienten (CMR: 0,79) und die mit Buprenorphin Behandelten (CMR: 0,73). Das niedrigere Mortalitätsrisiko bei Buprenorphin-Behandelten in der PREMOS-Studie bestätigt Beobachtungen und Studienbefunde aus Frankreich (Auriacombe et al. 2001) sowie Befunde von Metaanalysen (Barnett et al. 2001; Connock et al. 2007) aus zumeist naturalistischen Studien bzw. post-hoc-Analysen klinischer Studiendaten.

Hinsichtlich der Todesursachen findet sich – abweichend von anderen Studien – für unsere Studie kein Geschlechterunterschied, Überdosierung als Ursache nimmt einen deutlich geringeren, körperliche Erkrankungen und Suizid einen größeren Stellenwert ein. Die höhere Bedeutung körperlicher Erkrankungen dürfte weitgehend durch die zumeist älteren HIV/AIDS-Patienten, die multimorbiden Patienten sowie im Falle von Hepatitis B und C (HCV) von erhöhten Ko-Infektionsraten HIV/AIDS mit HCV beeinflusst sein. Denn unter den nur HCV-Infizierten ist das Mortalitätsrisiko signifikant erniedrigt.

Es lassen sich keine Hinweise darauf finden, dass in der langfristigen Substitution das Substitutionsmittel selbst einen wesentlichen Faktor der Mortalität darstellt; lediglich bei 6 Patienten spielte das Substitutionsmittel selbst eine Rolle und nur bei zwei Patienten wurde es als alleinige

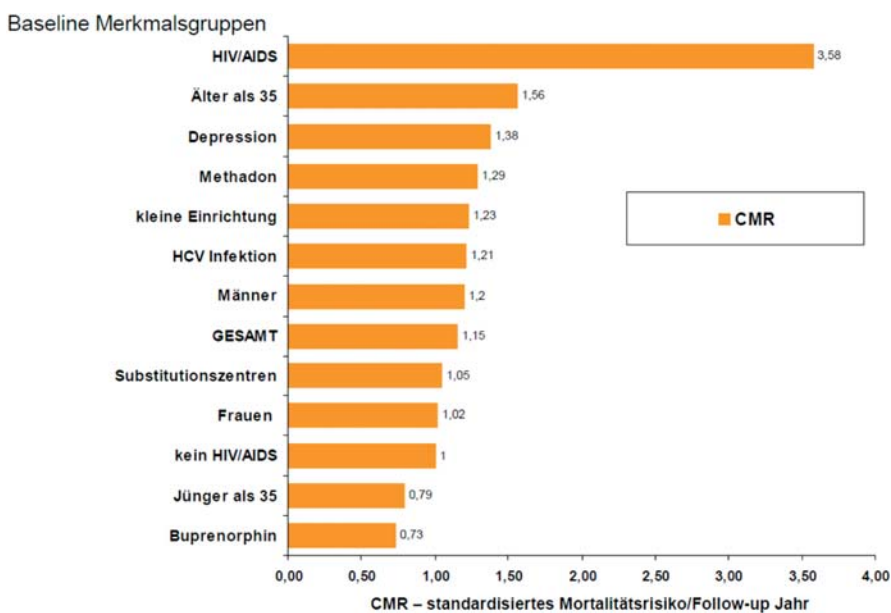


Abb. 3: Baseline-Merkmale und standardisiertes Mortalitätsrisiko (CMR) pro Follow-up-Jahr

Ursache eingeschätzt. Die überwiegende Zahl der Patienten verstarb außerhalb der Substitution – zumeist Monate nach einem Therapieabbruch. Dies bestätigt zusammen mit der Prädiktoranalyse die bekannten Befunde, dass Zeitphasen ohne Substitution eine Hochrisikophase für erhöhte Mortalität darstellen (Degenhardt et al. 2011).

Die Prädiktoranalyse bestätigt ferner, dass eine ausgeprägte soziale Desintegration (alleinlebend, getrennt lebend, verwitwet/geschieden, nicht berufstätig) sowie die Länge und Schwere der Suchterkrankung weitere signifikante Prädiktoren des Mortalitätsrisikos im Langzeitverlauf darstellen.

Im Gegensatz zur 12-Monats-Untersuchung, in der kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Mortalitätsrisikos für Methadon- und Buprenorphin-Behandelte festgestellt wurde, ergab sich nach 6 Jahren ein durchaus bemerkenswert niedrigeres Risiko für Buprenorphin. Obwohl sich beide Gruppen bei Baseline nicht signifikant hinsichtlich

ihrer Erkrankungsschwere unterschieden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese günstigeren Befunde für Buprenorphin durch spezifische, jedoch in PREMOS nicht kontrollierbare Selektionskriterien der Ärzte bedingt sind.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dafür, dass die Substitutionstherapie effektiv das Mortalitätsrisiko der Patienten senkt, ohne Hinweise darauf zu geben, dass das Substitutionsmittel selbst ein Risikofaktor sein könnte. Im internationalen Vergleich scheint die Substitution in Deutschland das Mortalitätsrisiko im Langzeitverlauf von Opioid-abhängigen ebenso so gut zu senken wie in den Ländern mit dem niedrigsten CMR. Dem vorliegenden Befund einer möglichen Überlegenheit von Buprenorphin in dieser Hinsicht muss in kontrollierten klinischen Studien nachgegangen werden.

*Literatur ist im Gesamtliteraturverzeichnis ausgewiesen, S. 296.*

## Abstinenz als ein Behandlungsziel der opiatgestützten Substitutionstherapie: Häufigkeit und Risiken

Hans-Ulrich Wittchen<sup>1</sup>, Sebastian Trautmann<sup>1</sup>, Anna Träder<sup>1</sup>, Jens Klotsche<sup>1</sup>, Markus Backmund<sup>2</sup>, Gerhard Bühringer<sup>1,3</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Praxiszentrum im Tal (pit), München

<sup>3</sup> Institut für Therapieforschung (IFT), München

<sup>4</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitz Str. 46, D-01187 Dresden, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Abstinenz sowohl von illegalen Opioiden als auch dem Substitut gilt in Deutschland nach wie vor als ein zentrales vom Arzt zu verfolgendes Idealziel in der Substitutionsbehandlung Opioidabhängiger. Unklar ist, wie oft dieses anspruchsvolle Ziel tatsächlich erreicht wird und inwiefern das Verfolgen dieses Ziels mit negativen Auswirkungen und Risiken assoziiert ist.

**Methode:** N = 2.284 eligible Patienten wurden im Rahmen einer deutschlandweit repräsentativen, klinisch-epidemiologischen Studienkohorte zum 6-Jahres-Follow-up untersucht. Als abstinent wurden Patienten bezeichnet, deren Substitutionsbehandlung regelhaft mit der Beurteilung „abstinent“ beendet wurde bzw. Patienten, die mindestens 3 Monate lang als abstinent beurteilt wurden und keine Opiode konsumierten. Grundlage dafür lieferten Arzt- und Patientenaussagen sowie Urinscreenings.

**Ergebnisse:** Die meisten Patienten, die zu  $t_2$  abstinent waren, befanden sich zu  $t_3$  wieder in Substitution. Knapp ein Drittel der Ärzte stuften „Abstinenz“ als realistisches Behandlungsziel ein; nur bei 21% der Patienten wurde im Therapieverlauf zumindest ein Versuch unternommen, den Patienten zur Abstinenz zu führen. Von diesen Patienten wurde bei jedem zweiten zumindest eine dreimonatige Abstinenz erreicht, jedoch konnte nur bei insgesamt 4% eine länger andauernde Opioidfreiheit durch Urinscreenings verifiziert werden. Bei Einrichtungen mit ausgeprägter Abstinenzorientierung wurde ein deutlich erhöhtes Risiko langfristiger Unterbrechungen der Substitution sowie von Abbrüchen und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko gefunden.

**Schlussfolgerungen:** Opiatfreiheit ist für die Mehrzahl der substituierenden Ärzte kein realistisches Behandlungsziel und in langfristig stabiler Form äußerst selten. Eine ausgeprägte Abstinenzorientierung der Einrichtung ist offensichtlich mit erhöhten negativen Verlaufsrisiken der Patienten assoziiert. In der Praxis ausschlaggebend sind Wunsch des Patienten, Krankheitszustand und -verlauf sowie die Abwägung von Chancen und Risiken im Einzelfall.

**Schlagwörter:** Opiatfreiheit, Abstinenz, Therapieziele, Opiatabhängigkeit, Heroin, Substitution

Die PREMOS-Studie<sup>\*</sup> wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK 313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träder,

### Abstract

#### Abstinence as a Treatment Goal in Opiate Maintenance Treatments: Frequency and Risks

**Background:** Abstinence of illegal opioids as well as of the drug is considered as a core treatment goal of opioid maintenance treatment in Germany. Little is known though about how often this challenging aim is effectively reached as well as whether this treatment goal is associated with significant risks for patients.

**Method:** N = 2.284 eligible patients of a longitudinal-prospective naturalistic study were assessed at 6-year-follow-up. Patients who had been rated by their physician as having become "abstinent" for at least 3 months and did not use any opioids – as ascertained by drug screens – were classified as abstinent.

**Results:** Abstinence overall was rare and rarely a stable. Most patients who had been abstinent at  $t_2$  were in substitution again at  $t_3$ . Only one third of physicians rated abstinence as being a realistic therapy goal and only in 21% of the patients at least one attempt was done in course of 6 years of treatment. Of patients the physician pursued abstinence as a goal for them, about one in two achieved abstinence for at least 3 months, though overall only 4% of patients were classified as abstinent as verified by urine testing. In institutions with higher abstinence orientation there is a substantially increased risk for an unstable course of patients (i.e. drop out and mortality risk).

**Conclusions:** Abstinence is not a realistic therapy goal for the majority of physicians and it is rarely achieved in the long-term. Settings with a pronounced abstinence orientation revealed substantially increased risks for patients. The decisive factors in practice are the wish of the patient, medical health status and course as well as the consideration of chances and risk in the particular case.

**Keywords:** Abstinence, therapy goals, opioid dependence, heroin, methadone maintenance

Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf (Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Götz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

<sup>\*</sup> Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome

## 1 EINLEITUNG

Opioidfreiheit im Sinne vollständiger Abstinenz sowohl von illegalen Opioiden als auch dem Substitutionsmittel gilt in Deutschland nach wie vor als eines der zentralen vom Substitutionsarzt zu verfolgenden Idealziele einer Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit. Dieses Ziel wird durch die Ausführungsbestimmungen zur Substitutionsbehandlung und von den Qualitätssicherungskommissionen auch durchaus formal gefordert; so sind Substitutionsärzte angehalten, in regelmäßigen Abständen die Möglichkeiten einer Abdosierung mit dem Ziel einer regelhaften Beendigung zu prüfen und ggf. entsprechende Versuche einzuleiten, den Patienten entweder in eine nicht substitutgestützte, zumeist langfristige Abstinenztherapie zu überweisen oder ambulant in die Abstinenz zu begleiten.

Dieses hochgesteckte und durch gesetzliche Grundlagen verankerte Ziel ist allerdings international durchaus ungebräuchlich. International dominiert das Prinzip der langfristigen stabilen Substitution, wie bei anderen chronischen körperlichen Erkrankungen auch (vgl. die Notwendigkeit der Zuführung von Insulin bei Diabetes mellitus Typ I). Dabei ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass die meisten anderen Länder nicht über eine der deutschen Situation vergleichbare breitere systematische Angebotslage an psychologischen und psychosozialen substituitionsfreien Einrichtungen verfügen, die den Abstinenzprozess begleiten und unterstützen können.

Unklar ist zum einen, wie, wie oft und auf welchen Wegen dieses anspruchsvolle Ziel tatsächlich in der langfristigen Substitution verfolgt wird, zum anderen ob und wenn ja in welchem Ausmaß es bei konsequentem Verfolgen dieses Zieles zu negativen Auswirkungen kommt. Zweifellos kann der Versuch einer Abdosierung durchaus mit kritischen Nebenwirkungen assoziiert sein. Hierzu können die Steigerung des konkomitanten Drogengebrauchs im Sinne einer Selbstmedikation und die damit erhöhte Gefahr eines disziplinarischen Abbruchs der Substitution mit all ihren Risiken (Rückfall, instabiler Verlauf, Kriminalisierung, Infektionsgefahren, Mortalität) gehören. Aufgrund dieser Gefahren und angesichts der zumeist multipel gestörten Patienten mit oft kaum kontrollierbaren Risikobündeln wird von vielen Substitutionsärzten das Ziel abgelehnt oder zumindest relativiert. Vor diesem Hintergrund hat die Neufassung der BÄK (2010) dieses Ziel auch kürzlich insofern eingeschränkt, dass das Verfolgen aller Substitutionsziele, einschließlich Abstinenz, wesentlich von der individuellen Situation des Patienten abhängig ist.

## 2 FRAGESTELLUNGEN

Für Deutschland liegen bislang keine belastbaren empirischen Befunde zur Häufigkeit vor, in der dieses Ziel bzw. die Teilziele (abstinenzorientierte Therapie ohne Substitut) erreicht werden. In der COBRA-Studie wurde für einen 12-Monats-Zeitraum ermittelt, dass 4,4% der Patienten in eine abstinenzorientierte Therapie ohne Substitution verwiesen wurden und weitere 4,2% der Patienten die Substitution regelhaft beendeten und abstinent wurden (Studiendefinition; insgesamt 8,2% gewichtet, keine doppelte Zählung, wenn Abstinente gleichzeitig in abstinenzorientierter Behandlung waren; Wittchen et al. 2008).

Mit PREMOS wird geprüft,

1. ob diese nach 12 Monaten abstinent gewordenen Patienten dauerhaft abstinent geblieben sind oder wieder rückfällig wurden bzw. nach einiger Zeit erneut in eine Substitutionstherapie verwiesen wurden,
2. wie häufig von Substitutionsärzten der Versuch einer regelmäßigen Beendigung mit welchem Erfolg vorgenommen wird,
3. wie viele Patienten nach 6 Jahren abstinent wurden und wie stabil diese Abstinenzepisodes sind.
4. Über die Angaben der individuellen Ziele der Ärzte sowie ihre globale Selbsteinschätzung einer Abstinenzorientierung kann auch geprüft werden, inwieweit bestimmte Risiken bei einer hohen Abstinenzorientierung gehäuft zu beachten sind.

Als abstinent wurden dabei in strenger Definition Patienten bezeichnet, die mindestens drei Monate nicht in Substitution waren und keine Opioide konsumierten. Dies wurde durch Arzt- und Patientenaussage sowie Urintest verifiziert. Zu beachten ist, dass darüber hinaus im Folgenden auch vereinzelt Daten berichtet werden, die ausschließlich auf Arzt- oder Patientenangaben beruhen.

## 3 ERGEBNISSE

### 1. Blieben die bei $t_2$ abstinent gewordenen Patienten im Verlauf abstinent?

Bei der Nachuntersuchung zum 12-Monats-Follow-up war die Substitution bei 89/2.284 Personen (4,2% gewichtet) nach Angabe des Behandlers regelhaft beendet worden; davon  $n = 42$  – also fast jeder zweite – auch durch Urindrogenscreening verifiziert über zumindest drei Monate, bei den übrigen 47 konnten keine objektiven Indikatoren zum Abstinenzstatus gewonnen werden.

Von den 89 abstinenten  $t_2$ -Patienten waren zu  $t_3$ :

- $n = 42$  Patienten wieder in Substitution. Die Substitutionsbehandlung wurde zumeist in dem Jahr nach Abstinenz wieder aufgenommen.



- 10 Patienten standen zum Teil mehrfach im Beobachtungsintervall in einer Substitution, waren aber zum Zeitpunkt  $t_3$  aus unterschiedlichen Gründen nicht substituiert (Haft, Krankenhaus, rückfällig).
- 8 Patienten wurden als wiederum abstinent (> 3 Monate) nachuntersucht,
- 16 Patienten verweigerten eine neuerliche Untersuchung, gaben aber zum Teil ( $n = 4$ ) an, weiterhin abstinent zu sein, jedoch nicht erneut teilnehmen zu wollen, da sie befürchteten, aufgrund der Teilnahme wieder rückfällig zu werden.
- 13 Patienten konnten nicht aufgefunden werden.

Weitere  $n = 96$  (4,4%) Patienten waren zu  $t_2$  in eine abstinentorientierte Therapie gewechselt. Trotz vielfacher Bemühungen ist es aus Datenschutzgründen nicht gelungen, über eine  $t_3$ -Befragung der Einrichtungen den weiteren Aufenthaltsort und Status zu ermitteln. Lediglich 6/96 wurden zufällig durch Kontaktierung der ehemals behandelnden Einrichtung wieder aufgefunden. Sie befanden sich in Substitution (3 stabil, 3 instabil).

**2. Wie häufig wurden Versuche einer regelhaften Beendigung mit dem Ziel Abstinenz unternommen?**

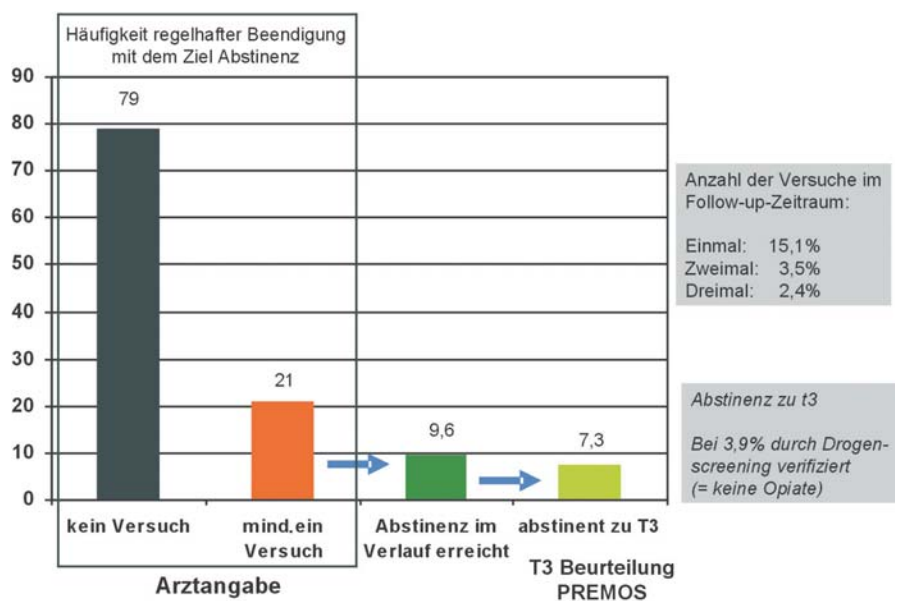
Konsistent mit den Behandlungszielangaben der behandelnden Substitutionsärzte zu  $t_1$ , in denen nur knapp ein Drittel das Behandlungsziel "Abstinenz" als realistisch einstufen, wurde auch nur bei 21% aller Patienten im Verlauf zumindest ein Versuch unternommen, bei 15% nur einmal, bei 3,5% zweimal, bei 2,4% dreimal oder mehr als dreimal (► Abb. 1). Bei etwa jedem zweiten Patienten mit mindestens einem Versuch wurde nach Angaben der Ärzte auch eine zumindest dreimonatige Abstinenz erreicht

(9,6% aller Patienten), wobei diese Zahlen nicht mit dem untersuchten Abstinenzstatus zu  $t_3$  verwechselt werden dürfen. Zum Zeitpunkt  $t_3$  wurden 7,3% aller untersuchten  $t_3$ -Patienten als abstinent klassifiziert (beachte Unterschied zur Studiendefinition stabiler Abstinenz); dabei konnte bei der Hälfte auch das Drogenscreening durchgeführt werden, das in Übereinstimmung mit den Angaben keine Opiode im Nachweis zeigte. Die Stabilität der Abstinenz erscheint bestenfalls temporär gegeben, da nur wenige Patienten gefunden werden konnten, bei denen über mehrere Jahre Arzt und Patient Substitutions- und Opioidfreiheit als dauerhaft angaben.

**3. Abstinentorientierung**

In verschiedenen Arbeitsschritten wurde versucht, für die behandelnden Einrichtungen aufgrund ihrer Charakteristika und Behandlungsphilosophien einen einheitlichen Indikatorenatz für Abstinentorientierung abzuleiten (Trautmann 2010; s.a. Kap 7.9). Deshalb wurde der Einfluss der Abstinentorientierung patientenbezogen aufgrund der Baseline-Daten für die gesamte  $t_3$ -Stichprobe berechnet und diese Einrichtungstypologie konfirmatorisch herangezogen.

► Tab. 1 zeigt für die 1.624  $t_3$ -Patienten ausgewählte Outcomemaße nach dem Ausmaß der Abstinentorientierung ihrer behandelnden Ärzte auf, dabei wurde eine hohe Abstinentorientierung ( $n = 503$  Patienten) mit einer niedrigen oder mittleren Abstinentorientierung ( $n = 1.121$ ) verglichen. Da davon ausgegangen werden kann, dass diese Abstinentorientierung mit dem Schweregrad der Patienten zusammenhängt, wurde die Interaktion mit der Schwere der Suchterkrankung in die Analyse einbezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass Abstinentorientierung zu Baseline durchaus einen bemerkenswerten Einfluss auf die Verlaufs- und



**Abb. 1:** Anteil versuchter und erreichter Abstinenz im Verlauf und zu  $t_3$

Outcome-Dynamik haben kann. Bei hoher Abstinenzorientierung zeigt sich für Patienten mit einem hohen Schweregrad zu Beginn der Behandlung, dass

- zwar mehr Patienten zu t<sub>3</sub> abstinent sind (8,3% vs. 6,2%),
  - bei weniger Patienten illegale Drogen im Urin (25,3% vs. 37,0%) nachgewiesen wurden
  - und Patienten im Mittel einen niedrigen t<sub>3</sub>-ASI-Wert aufweisen (2,77 vs. 2,96),
- aber auch, dass:
- mehr Patienten versterben (14,2% vs. 10,9%),
  - weniger Patienten zu t<sub>3</sub> in Substitution (58,3% vs. 71%) bzw. stabiler Substitution (11,7% vs. 14%) stehen sowie häufiger Abbrüche und Unterbrechungen vorkommen (0,44 vs. 0,23).

#### 4 DISKUSSION

Unsere Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, dass:

1. Eine regelhafte Beendigung der Substitution mit dem Ziel Abstinenz für die überwiegende Mehrzahl aller teilnehmenden Substitutionsärzte und die Mehrzahl ihrer Patienten im langfristigen Therapieverlauf kein sinnvolles Behandlungsziel ist.
2. Etwa ein Drittel aller Substitutionsärzte scheint jedoch bei überproportional vielen ihrer Patienten wiederholt und offensichtlich bewusst forciert (Aussagen im Einrichtungsbogen) das Ziel der Abdosierung und Abstinenz zu verfolgen. Da keine Hinweise darauf gefunden wurden, dass dies durch die bei PREMOS untersuchten Merkmale der Patienten (Schweregrad, Dauer

**Tabelle 1:** Abstinenzorientierung der Ärzte und t<sub>3</sub>-Outcomes in der Auswertungsstichprobe (ohne Verstorbene n = 131)

	Gesamt n = 1624									
	Abstinenz nicht als Therapieziel n = 1121				Abstinenz als Therapieziel n = 503				Vergleich	
	ASI ≤ 3.5 n = 780		ASI > 3.5 n = 341		ASI ≤ 3.5 n = 383		ASI > 3.5 n = 120		leicht <sup>1</sup>	schwer <sup>2</sup>
	n	%	n	%	n	%	n	%	p-Wert	p-Wert
<b>t<sub>3</sub>-Outcome</b>										
Verstorben	53	6.8	37	10.9	24	6.3	17	14.2	0.733	0.031
in Substitutionsbehandlung	574	73.6	242	71.0	259	67.6	70	58.3	0.041	0.036
Stabile Substitution	105	13.5	49	14.4	39	10.2	14	11.7	0.110	0.458
Instabile Substitution	394	50.5	144	42.2	168	43.9	41	34.2	0.030	0.121
unbekannter Verlauf	75	9.6	49	14.4	52	13.6	15	12.5	0.042	0.610
nicht in Substitutionsbehandlung	153	19.6	62	18.2	100	26.1	33	27.5	0.041	0.036
abstinent	72	9.2	21	6.2	37	9.7	10	8.3	0.813	0.413
inhaftiert	2	0.3	3	0.9	5	1.3	5	4.2	0.030	0.018
stationär	13	1.7	7	2.1	5	1.3	3	2.5	0.639	0.772
Therapieabbruch	14	1.8	10	2.9	14	3.7	3	2.5	0.052	0.806
unklar	52	6.7	21	6.2	39	10.2	12	10.0	0.036	0.160
Konkomitanter Substanzgebrauch*										
Substanzgebrauch Urintest positiv <sup>3</sup>	178	26.0	105	37.0	70	20.5	24	25.3	0.054	0.037
Opioidgebrauch Urintest positiv <sup>4</sup>	67	9.8	39	13.7	33	9.7	12	12.6	0.958	0.785
Anzahl Unterbrechungen letzte 12 Monate, MW (SD)*	0.19 (0.58)		0.23 (0.60)		0.17 (0.53)		0.44 (0.96)		0.280	0.000
Häufigkeit der Abdosierung mit Ziel Abstinenz; MW(SD)*	0.38 (1.11)		0.30 (0.87)		0.27 (0.77)		0.37 (0.92)		0.000	0.089
Addiction Severity Index (ASI); MW(SD)*	1.81 (1.26)		2.96 (1.45)		1.72 (1.18)		2.77 (1.47)		0.015	0.062

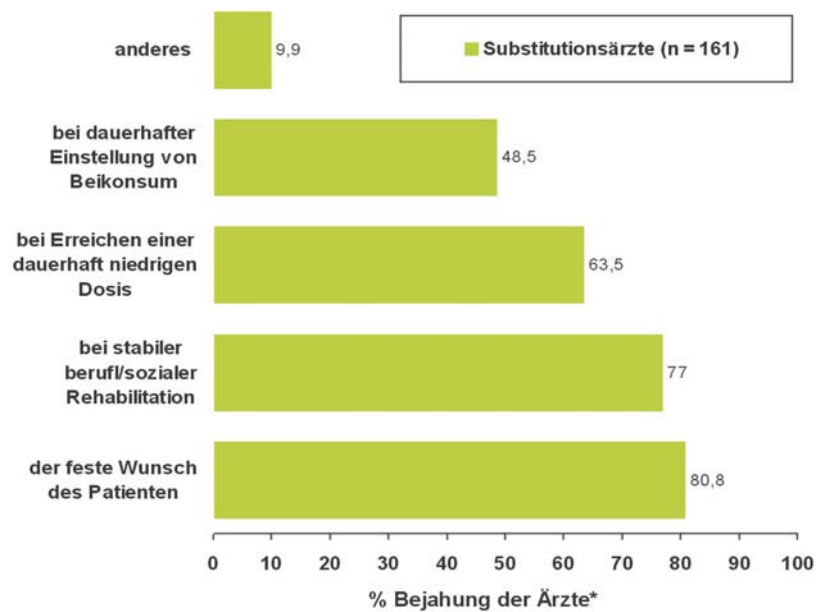
<sup>1</sup> Prüfung von Abstinenz nicht als Therapieziel vs. Abstinenz als Therapieziel für Patienten mit niedrigen ASI-Werten (≤ 3.5)

<sup>2</sup> Prüfung von Abstinenz nicht als Therapieziel vs. Abstinenz als Therapieziel für Patienten mit hohen ASI-Werten (> 3.5)

<sup>3</sup> Cannabis ausgenommen

<sup>4</sup> andere Opioide, Wechsel von Methadon zu Buprenorphin, Wechsel von Buprenorphin zu Methadon

\* ohne verstorbene Patienten



**Abb. 2:** Voraussetzungen für erfolgreiche Abstinenz

- der Substitution etc.) erklärbar ist, scheint dies dafür zu sprechen, dass es sich hier um eine instituts- bzw. behandlerspezifische Orientierung handelt.
- Das Erreichen einer regelhaften Beendigung mit kurzfristiger Abstinenz (<3 Monate) ist relativ selten (9,6%), das Erreichen einer langfristig stabilen Abstinenz in der PREMOS-Studie äußerst selten. Nur 8/89 der zu  $t_2$  Abstinenten konnten wiederum als abstinent bestätigt werden. Der Regelfall scheint zu sein, dass nach einer mehrmonatigen bis maximal 1- bis 2-jährigen Abstinenzphase eine Rückkehr in die Substitution zu beobachten ist.
  - Ob und wie häufig ein Substitutionsarzt den Versuch einer regelhaften Beendigung unternimmt, ist offensichtlich mit Risiken verbunden. Zum einen sinkt im Langzeitverlauf konsequenterweise die Rate der Patienten mit einer stabilen Substitution, das Risiko von langfristigen Unterbrechungen oder sogar Behandlungsabbrüchen steigt an. Ferner ist das Mortalitätsrisiko bei Patienten derartiger Einrichtungen mit vermehrter Abstinenzorientierung erhöht.
  - Eine Aussage zum langfristigen Verlauf und Outcome der in einer abstinentenorientierten substitutionsfreien Therapie stehenden Patienten kann nicht getroffen werden.
  - Das Ausmaß der Abstinenzorientierung hat keinen statistisch bedeutsamen Einfluss darauf, wie viele Patienten zu  $t_3$  abstinent waren. Patienten bei Ärzten ohne bzw. mit lediglich geringer Tendenz, dieses Ziel zu akzeptieren und zu verfolgen, hatten nahezu die gleichen Erfolgsraten – unabhängig davon, ob es sich bei Baseline um leicht- oder schwergradige Suchtkranke handelte.

- Eine bemerkenswerte Ausnahme ist, dass sich die Beikonsumraten deutlich reduzierten.

Zumindest bei schwergradig Erkrankten trägt eine hohe Abstinenzorientierung – über 2- bis 3-fach erhöhte Abbruchs- und Unterbrechungszeiten der Substitution – bedeutsam zu niedrigeren Raten von Patienten in „stabiler“ Substitution bei. Damit kann auch vermutet werden, dass Patienten in einer forciert abstinentenorientierten Therapie nach Abbruch längere Zeit ohne Substitution verbringen, wodurch möglicherweise die niedrigere Haltequote und die etwas höhere Mortalität erklärt werden kann.

Zusammen mit den Ergebnissen der Einrichtungsbefragungen sowie Arbeiten zur Abstinenzorientierung (Trautmann 2010) erscheint für die überwiegende Mehrzahl der untersuchten Einrichtungen Abstinenz als allgemeines Therapieziel nur eine untergeordnete bzw. nicht verfolgenswerte unrealistische Handlungsoption im langfristigen Verlauf zu sein.

Sehr informativ sind in diesem Zusammenhang die Aussagen der PREMOS-Substitutionsärzte auf die Frage "Aufgrund welcher Patientenmerkmale würden Sie sich in Ihrer Einrichtung für eine regelhafte Abstinenz entscheiden?" (► **Abb. 2**). In Übereinstimmung mit den qualitativen Angaben (► **Tab. C10** im Anhang – *www.ecomed-medicin.de/suchtmedizin*) stehen dabei an erster Stelle das Prinzip "im Einzelfall auf Wunsch" bzw. nach "Situation des Patienten". Das heißt, in der Praxis der langfristigen Substitution geben der Wunsch und die Entscheidung des Patienten, der Krankheitszustand und der Substitutionsverlauf sowie die Abwägung der Chancen und Risiken im Einzelfall den Ausschlag.

*Literatur ist im Gesamtliteraturverzeichnis ausgewiesen, S. 296.*

## Die Rolle der Psychosozialen Begleitung in der langfristigen Substitutionsbehandlung

Hans-Ulrich Wittchen<sup>1</sup>, Anna Träder<sup>1</sup>, Jens Klotsche<sup>1</sup>, Markus Backmund<sup>2</sup>, Gerhard Bühringer<sup>1,3</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Praxiszentrum im Tal (pit), München

<sup>3</sup> Institut für Therapieforschung (IFT), München

<sup>4</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitz Str. 46, D-01187 Dresden, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Trotz der klaren Notwendigkeit einer effizienten psychosozialen Begleitung (PSB) im Rahmen einer Substitutionsbehandlung fehlen bislang empirische Grundlagen zu Stellenwert und Wirksamkeit vor allem im Langzeitverlauf. Fragen zu Art und Häufigkeit eingesetzter Formate, der Rolle von PSB als Prädiktor für Verlauf und Outcome sowie wahrgenommene Barrieren in der Umsetzung sind bislang ungelöst.

**Methode:** N = 2.284 eligible Patienten wurden im Rahmen einer deutschlandweit repräsentativen, klinisch-epidemiologischen Studienkohorte zum 6-Jahres-Follow-up untersucht. Zusätzlich wurden Daten aus dem Einrichtungsbogen einbezogen, um eine differenzierte Beschreibung der versorgungsstrukturellen und konzeptuellen Bedingungen aus Arzt- und Patientenperspektive zu ermöglichen.

**Ergebnisse:** Die überwiegende Mehrzahl der Patienten erhielt eine PSB innerhalb der Substitutionseinrichtung (76%), 61% bei Drogenberatungsstellen, 12% bei Psychologen und Psychotherapeuten, 11% bei Familien-/Paarberatungen, 14% bei Sozialdiensten. Im langfristigen Verlauf ergab sich eine deutliche Reduktion des Anteils der Patienten (nur jeder zweite) und der Häufigkeit einer Inanspruchnahme, obwohl fast alle Ärzte eine soziale Stabilisierung nach wie vor als prioritär ansahen (91%). Versorgungsdefizite spielten nur eine untergeordnete Rolle vor allem im ländlichen/kleinstädtischen Bereich. Ein systematischer Einfluss hoher PSB-Intensität auf bedeutsam positivere Outcomes wurde nicht gefunden, allerdings erhielten Patienten mit instabilem Verlauf vermehrt PSB-Maßnahmen.

**Schlussfolgerungen:** Die psychosoziale Begleitung (PSB) im Langzeitverlauf ist durch eine wachsende Variabilität hinsichtlich Häufigkeit ihres Einsatzes sowie der Anwendungsformate gekennzeichnet. Ihr Stellenwert ist offensichtlich ein anderer als in frühen initialen Stadien der Substitution. Randomisierte klinische Studien sind erforderlich, um ihren Stellenwert und ihre vielversprechendsten Strategien für den Langzeitverlauf zu bestimmen.

**Schlagwörter:** Psychosoziale Betreuung, Opiatabhängigkeit, Heroin, Substitution

Die PREMOS-Studie<sup>1</sup> wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK 313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träder, Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf

### Abstract

#### The role of Psychosocial Interventions in Long-term Opiate-maintenance Treatment of Opioid-Dependent Patients in Germany

**Background:** There is a lack of scientific studies regarding the role and effectiveness of adjuvant psychosocial interventions especially with regard to its role in the long-term management of opiate maintenance treatment. Core issues about type, frequency, and the role of psychosocial treatment as a predictor of treatment course and outcome as well as perceived barriers in implementation are unresolved.

**Method:** N = 2.284 eligible patients of a longitudinal-prospective naturalistic study were assessed at 6-year-follow-up and analysed with regard to psychosocial treatment components. Patient and physician data were supplemented by data from the treatment facility.

**Results:** Most of the patients received psychosocial treatment components within substituting settings (76%), 61% in drug counseling centers, 12% by psychologists and psychotherapists, 11% in family and couples counselling, 14% by social services. In long-term course both, the proportion of patients receiving any psychosocial intervention as well as the overall frequency of such intervention decreased significantly, even though social stabilizing was still reported as a goal by nearly all of the physicians (91%). Availability of treatment resources did not play a decisive role except for rural areas. There was no systematic measurable effect of psychosocial treatments on better outcomes; patients with an unstable course received the highest degree of psychosocial interventions.

**Conclusions:** Provision of psychosocial intervention is extremely variable in the longterm treatment. The role and value appears to be quite different in longterm substitution as compared to early stages. Randomized clinical trials including cost-benefit-analyses are needed to provide solid evidence for the utility and effectiveness and most suitable formats.

**Keywords:** Psychosocial care, opioid dependence, heroin, methadone maintenance

(Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Götz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

**\* Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome**



## 1 EINLEITUNG

Die Notwendigkeit einer effizienten psychologischen (Woody et al. 1983, 1984, 1987, 1995) sowie psychosozialen Begleitung (Prendergast et al. 2000; NICE 2007; Drake et al. 2008; Dutra et al. 2008) bei einer medikamentengestützten Behandlung Opioidabhängiger ist unumstritten. Bislang fehlt jedoch eine empirische Basis zum Stellenwert und zur Wirksamkeit der verschiedenen Formate und Modalitäten von psychosozialen Beratungsinterventionen. Dies gilt vor allem im Hinblick auf den Langzeitverlauf. Selbst für die Akutbehandlung ist umstritten und unklar, was eine psychosoziale Begleitung genau beinhaltet. Nicht abschließend geklärt ist auch, welche Bedeutung sie für eine erfolgreiche Substitutionsbehandlung hat (Amato et al. 2008a, 2008b).

Allgemein kann die psychosoziale Betreuung als ein niederschwelliges Gesprächsangebot für die Betroffenen definiert werden. PSB soll bei der Orientierung im Umgang mit Ämtern, Formularen und Anträgen helfen, Information über Hilfsangebote vermitteln und im sozialen Rahmen Möglichkeiten der beruflichen Wiedereingliederung eröffnen. Die psychosoziale Betreuung konfrontiert aber auch mit Verhaltensauffälligkeiten und soll die Verbindung zum Arzt herstellen und aufrechterhalten. Die Drogensozialarbeit als etablierte institutionalisierte Komponente des PSB-Versorgungssystems vermittelt den Kontakt zu Institutionen des sozialen Netzes und zur Lebenswelt des Patienten (z.B. Drogenkonsum, Umgang, Wohnen, Gerichte, Arbeit, Kinder). Sie soll dem Arzt ein notwendiges Korrektiv für die Beurteilung der sozialen und persönlichen Entwicklung des Patienten sein. In der Substitutionsschwerpunktpraxis ist es der Idealfall, dass die PSB-Drogensozialarbeit in das Team der behandelnden Ärzte und des Krankenpflegepersonals integriert ist. In weniger gut ausgestatteten Substitutionspraxen werden PSB-Aufgaben aber in der Regel über Kooperationen mit bestehenden Diensten außerhalb der Einrichtung oder im Falle ihres Fehlens durchaus nur rudimentär in der Praxis durch den Arzt realisiert. Erschwerend kommt hinzu, dass die Grenzen zwischen sozialen Interventionen, Beratung und lebenspraktischer Hilfestellung ebenso wie die Überlappungen mit expliziten psychologischen oder gar psychotherapeutischen Interventionen oder sozialpsychiatrischen Ansätzen nach wie vor fließend sind. Zudem grenzen sich die bestehenden unterschiedlichen Hilfesysteme (soziale, psychologische, medizinische) oft voneinander ab statt in Schnittbereichen synergetisch zu kooperieren.

Ungeachtet der deutschlandspezifischen sozial- und versicherungsrechtlichen Regelungen von psychosozialer Begleitung als integralem Bestandteil einer Substitutionstherapie ist zusammenfassend bislang unklar, was genau eine

adäquate und effektive psychosoziale Begleitung im Detail ausmacht und vor allem welchen Stellenwert sie in der langfristigen Substitution einnimmt.

Aus kontrollierten Studien zur Kurzzeit-(6- bzw. 12-Monats-)Effektivität einer Substitutionsbehandlung sind durchaus wohldefinierte Manuale zu einer optimierten PSB hervorgegangen. Aus einigen wenigen kontrollierten Studien (z.B. Modellprojekt der heroingestützten Behandlung) liegen sehr umfangreiche Operationalisierungen zu Form, Struktur und Inhalt einer optimierten PSB vor (Komponenten: Drogenberatung mit Psychoedukation, 16 wöchentliche Gruppensitzungen, Case-Management als strukturierte, personenzentrierte und nachgehende Maßnahme mit motivierender Gesprächsführung). Für diese sind gute Akzeptanz seitens der Patienten, verbesserte Compliance bei der Substitutionsbehandlung sowie verbesserte Outcomes nachgewiesen.

Allerdings ist fraglich, ob diese Ergebnisse erstens auch auf den Langzeitverlauf und zweitens überhaupt auf die Routineversorgung übertragbar sind, da wohl an keiner Einrichtung entsprechende Personal- und Kompetenzstrukturen verfügbar und finanzierbar sind.

## 2 FRAGESTELLUNGEN

PREMOS kann als naturalistische Verlaufsstudie an einer Prävalenzstichprobe höchst heterogener Patienten und Einrichtungen natürlich keine Aussagen zur Wirksamkeit treffen. Ebenso wenig kann die grundsätzliche Frage geklärt werden, welche Wirkungen eine gezielte Betreuung in der Langzeitsubstitution haben sollte bzw. welche Formate und Umsetzungsstrategien am besten geeignet sind. Was PREMOS allerdings als Erkenntnisgewinn beitragen kann, sind Antworten zu folgenden Fragen:

1. Wie oft und wie häufig kommen PSB-Maßnahmen im langfristigen Verlauf der medikamentengestützten Therapie von Opioidabhängigkeit zur Anwendung?
2. Hat eine hohe PSB-Intensität zur Baseline einen Einfluss auf den langfristigen Verlauf bzw. hat eine hohe PSB-Intensität im Verlauf und zu  $t_3$  einen Einfluss?
3. Welche Modelle und Formate der PSB werden im langfristigen Verlauf am häufigsten eingesetzt?
4. Wie beurteilen Patienten und Ärzte die PSB und ihre Notwendigkeit im Langzeitverlauf und welche Barrieren erfahren sie bei deren Umsetzung?

## 3 METHODIK

In PREMOS wurde eine Deskription und Analyse aller psychologischen, psychiatrischen, psychotherapeutischen

und sozialen Interventionen und Angebote vorgenommen, die Patienten in ihrer Substitutionsbehandlung erhalten. Die Studie hat hierzu differenzierte Beschreibungen (z.B. WHO care modalities) der versorgungsstrukturellen und konzeptuellen Bedingungen wie auch der individuellen patientenbezogenen Aktivitäten berücksichtigt. Damit ist es sowohl aus Arzt- wie auch Patientenperspektive möglich, einige für die psychosozialen Interventionen relevanten Elemente zu beschreiben und ihren Einfluss auf den Outcome zu betrachten. Allerdings muss betont werden, dass angesichts der Heterogenität der Einrichtungen und Patienten sowie des deskriptiven Charakters der Studie eine Aussage zum Einfluss psychosozialer Maßnahmen (z.B. bezüglich Art und Intensität der Konzepte und Maßnahmen) auf Verlauf und Ergebnis der Substitution nicht möglich ist.

#### 4 ERGEBNISSE

##### a) PSB-Form und -Intensität bei Baseline $t_1$ und $t_3$ -Follow-up

Zu Baseline ergab sich nahezu bei allen Patienten – in Übereinstimmung mit dem breiten Spektrum der Behandlungsziele der Substitutionsärzte hinsichtlich z.B. sozialer Stabilisierung (bei 97,7% der Patienten) – eine relativ hohe Intensität von PSB-Maßnahmen im engeren Sinne (► Tab. A6 – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)): 75,9% erhielten diese innerhalb der Substitutionseinrichtung, 60,9% bei Drogenberatungsstellen bzw. 12,1% bei Psychologen und Psychotherapeuten. Zusätzlich wurden andere Beratungsstellen (Familien-/Paarberatung: 11,3%), Sozialdienste 14,4% und andere 12,3% angegeben. Das

heißt, dass die überwiegende Mehrzahl neben der Substitutionseinrichtung zumindest einen anderen psychosozialen Dienst im weitesten Sinne in Anspruch genommen hat.

Im langfristigen Verlauf ergab sich bis zu  $t_3$  eine deutliche Reduktion der Inanspruchnahme einer PSB. Dieser Rückgang zeigt sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer PSB wie auch in der Häufigkeit der Inanspruchnahme: nur jeder zweite Substitutionspatient gab in dem 12-Monatszeitraum vor der 6-Jahres-Untersuchung noch die Nutzung von PSB-Maßnahmen an. Dieser Rückgang hinsichtlich Häufigkeit und Art korrespondiert nicht mit der ärztlichen Interventionspriorität: nach wie vor geben 91,7% aller Ärzte eine soziale Stabilisierung als prioritär an. Allerdings scheinen die realistischen Interventionsmöglichkeiten zu  $t_3$  bei vielen Patienten ausgeschöpft zu sein.

Wie ► Abb. 1 zeigt, geben die behandelnden Ärzte für einen hohen Prozentsatz (24,7-82,8%) ihrer Patienten an, dass eine entsprechende Intervention "nicht erforderlich" scheint bzw. dass diese bereits zufriedenstellend realisiert sei. Kapazitäre Probleme bzw. Versorgungsengpässe scheinen mit Ausnahme von Maßnahmen hinsichtlich Beruf und Arbeit keine wesentliche Rolle zu spielen.

##### b) Haben Patienten mit hoher PSB-Inanspruchnahme zu Baseline einen besseren $t_3$ -Ausgang?

Sowohl bei Berücksichtigung der primären Outcomegruppen (Mortalität, stabile und instabile Abstinente etc.) wie auch Berücksichtigung der Unterbrechungshäufigkeit, dem

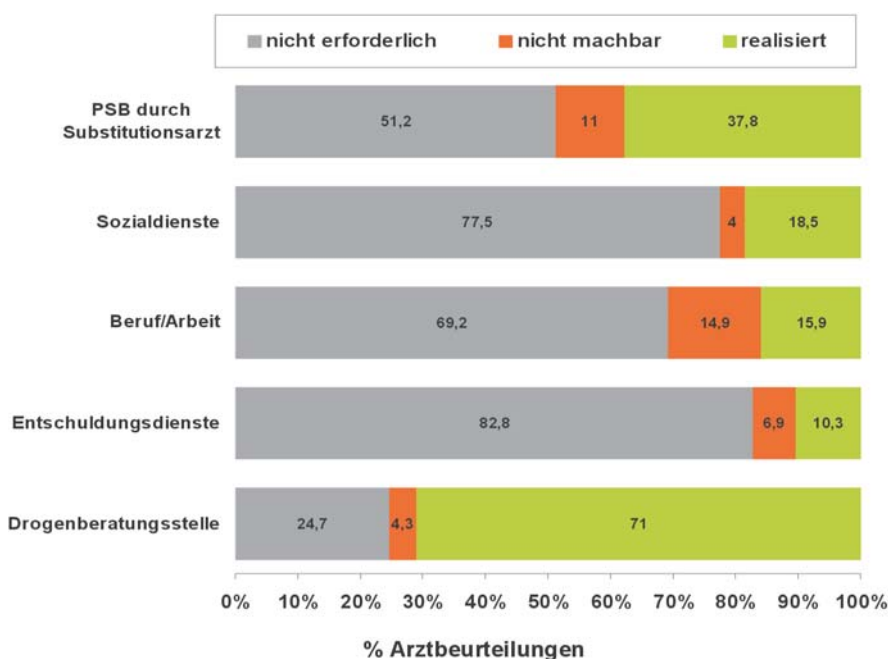


Abb. 1: Einschätzung der Ärzte zur Notwendigkeit verschiedener psychosozialer Interventionen

Beikonsum und den dimensional Outcomes finden sich keine interpretierbaren Effekte, die einen Einfluss der PSB-Intensität bei Baseline auf die Effektgrößen beim 1-Jahres- oder 6-Jahres-Outcome nahelegen. Bei den Vergleichen keine vs. mittlere und hohe PSB-Nutzung ergaben sich mit zwei Ausnahmen keine signifikanten Unterschiede: Zum einen zeigen Patienten mit hoher PSB-Intensität einen signifikant höheren Mittelwert in der Anzahl von Unterbrechungen als die Patienten, die PSB in mittlerem Ausmaß oder gar nicht erhielten (hoch: 0,55 Unterbrechungen von  $t_1$ - $t_3$  vs. mittel: 0,34 bzw. keine PSB: 0,39;  $p = .007$ ). Hohe PSB-Intensität scheint ferner mit niedrigeren Beikonsumraten von Opioiden (positiver Urintest) insgesamt assoziiert zu sein (Opioid hohe PSB-Intensität: 8,5% vs. 10,5% bei mittlerer und 14,7% bei keiner PSB;  $p = .024$ ). Ein ähnliches Bild ergibt sich bei sonstigem ernsthaften Beikonsum (23,5% für hohe PSB-Intensität vs. 35,3% für keine PSB;  $p = .003$ ). Bei den übrigen Maßen gilt tendenziell, dass auffällige Veränderungen eher gegenläufig sind, das heißt, Patienten mit schlechteren Outcomes ergeben sich häufiger in der PSB-Gruppe mit hoher Intensität (► Tab. C2 im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)).

Ebenso wurde geprüft, ob bei Durchführung der PSB außerhalb der Substitutionseinrichtung andere Ergebnisse resultieren. Es zeigen sich mit Ausnahme eines signifikant ungünstigeren ASI-Wertes bei hoher vs. mittlerer PSB-Intensität und nicht durchgeführter PSB keine signifikanten Unterschiede.

### c) Ist eine intensive Nutzung der PSB mit einer Verringerung des Beikonsums assoziiert?

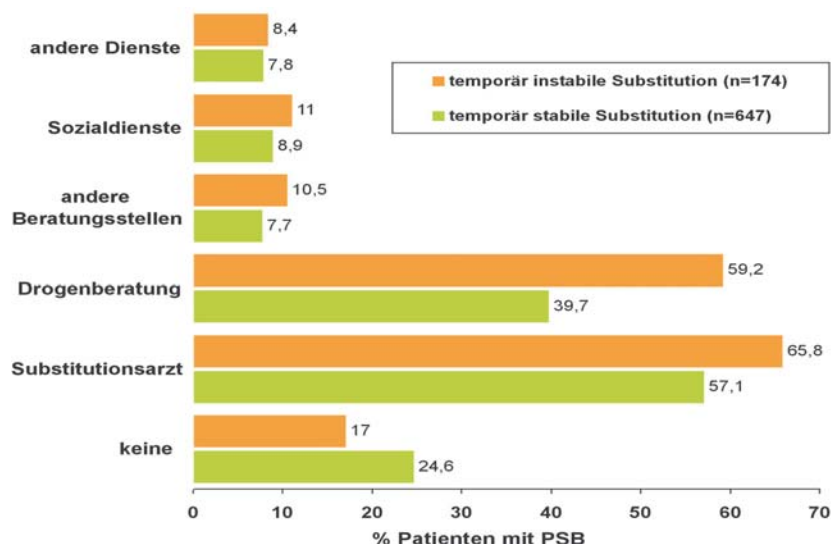
Es ergeben sich keine Hinweise auf Zusammenhänge von hoher PSB-Intensität, Haltequote, Beikonsum und dimen-

sionalen Outcomemaßen. Wiederum legen die Daten nahe, dass bei negativeren Outcomes (z.B. instabile Substitution, Unterbrechungen, Beikonsum – alle Unterschiede nicht signifikant auf dem 1%-Niveau – PSB-Maßnahmen häufiger eingesetzt werden als bei positiven Outcome-Konstellationen. Aus ► Abb. 2 wird ersichtlich, dass zu  $t_3$  bei den instabilen Patienten häufiger PSB-Maßnahmen angegeben werden als bei den stabilen Verläufen (► Tab. C2 im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)).

## 5 DISKUSSION

Die PREMOS-Befunde zeigen – auch bei Berücksichtigung der methodischen Einschränkungen – recht eindrucksvoll, dass sich der Stellenwert der PSB im langfristigen 6-Jahres-Verlauf gegenüber der Baseline deutlich verändert:

1. Insgesamt kommt es zu einer deutlichen Reduktion der PSB-Inanspruchnahme und ihrer Intensität. Offensichtlich sehen die behandelnden Ärzte bei nahezu jedem zweiten Patienten unter Berücksichtigung des Machbaren einen "Deckeneffekt" erreicht, das heißt, sie schätzen eine explizite PSB entweder gar nicht mehr oder nur noch in geringem Umfang als notwendig ein.
2. Bei der Entscheidung spielen offensichtlich kapazitive bzw. Versorgungsdefizite aus Sicht der Substitutionseinrichtung nur eine untergeordnete Rolle.
3. Es gibt weder Hinweise darauf, dass eine hohe PSB zu Baseline noch zu einem der Follow-ups einen nachweisbaren systematischen Einfluss auf ein bedeutsam positiveres Outcomemuster hat. Wenn es Zusammenhänge gibt, dann weisen diese tendenziell dahin, dass Patienten mit instabilem und schlechterem Verlauf vermehrt PSB-Maßnahmen erhalten. Dies scheint anzudeuten, dass die PSB sinnvollerweise dann intensiviert



**Abb. 2:** Häufigkeit der Anwendung von PSB-Maßnahmen bei temporär stabilem und instabilem Substitutionsverlauf

wird, wenn beim Patienten akut oder chronisch gehäuft Probleme auftreten.

Diese Hauptbefunde, die keinen erwarteten positiven Effekt einer PSB erkennen lassen, können für naturalistische Verlaufsstudien als durchaus typisch angesehen werden. Hieraus lassen sich aber – im Gegensatz zu randomisierten kontrollierten Studien – keine belastbaren Aussagen über die Effizienz oder Ineffizienz von PSB-Maßnahmen ableiten. Allerdings scheint es notwendig und durchaus sinnvoll sein, zukünftig die geeigneten Betreuungsformate, ihre Effektivität und ihr Kosten-Nutzen-Verhältnis in derartigen Studien zu prüfen mit dem Ziel der Ableitung empirisch gestützter Leitlinien und einer praxisnahen Anpassung der Ausführungsbestimmungen.

Die PREMOS-Daten legen nahe, neue Ausführungsbestimmungen für die PSB im langfristigen Verlauf zu entwickeln. Aufgrund der beobachteten Diskrepanz zwischen ärztlicher Einschätzung der Notwendigkeit einer PSB und der tatsächlich sehr viel geringeren Nutzung der PSB im Untersuchungsverlauf liegt nahe anzuregen, die einzelnen

Teilbereiche des Hilfebedarfs aufgrund einer Anfangsdiagnose sowie die möglichen Leistungen der PSB (innerhalb und außerhalb der Substitutionseinrichtung) stärker zu präzisieren, den im Langzeitverlauf erfolgten Veränderungen anzupassen und in einem Leistungskatalog festzuhalten sowie die Maßnahmen jeweils im individuellen Einzelfall nach Bedarf und Dauer festzulegen.

Darüber hinaus ist es notwendig, dass pro Fall durch eine entsprechende Koordination sichergestellt wird, dass Nutzung und Fortschritt der PSB regelmäßig dokumentiert und von den beteiligten Stellen gemeinsam besprochen wird. Angesichts der häufigen laienhaften Fehlwahrnehmung, dass eine PSB auch den Behandlungsbedarf hinsichtlich manifester psychiatrischer Erkrankungen befriedigen kann, ist eine klare Abgrenzung von psychiatrischer und psychotherapeutischer Therapie auf der einen sowie psychosozialen Betreuungsmaßnahmen auf der anderen Seite dringend erforderlich.

*Literatur ist im Gesamtliteraturverzeichnis ausgewiesen, S. 296.*



## Die Rolle des Substitutionsmittels und seiner Dosierung in der langfristigen Substitutionsbehandlung

Hans-Ulrich Wittchen<sup>1</sup>, Anna Träder<sup>1</sup>, Jens Klotsche<sup>1</sup>, Markus Backmund<sup>2</sup>, Gerhard Bühringer<sup>1,3</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>1,4</sup>, Michael Soyka<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Praxiszentrum im Tal (pit), München

<sup>3</sup> Institut für Therapieforschung (IFT), München

<sup>4</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

<sup>5</sup> Psychiatrische Klinik, Universität München

<sup>6</sup> Privatklinik Meiringen, Meiringen

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitz Str. 46, D-01187 Dresden, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** In einigen Studien werden Hinweise auf eine differenzielle Eignung von Methadon (MET), Buprenorphin (BUP) und Levomethadon (LEVO) für Patientensubgruppen diskutiert. Neben Korrelaten niedriger und hoher Dosen werden auch Veränderungen der Dosierungshöhe im Langzeitverlauf und deren Auswirkung auf Behandlungsergebnisse betrachtet.

**Methode:** Grundlage waren Patienten der PREMOS-Kohorte, bei denen über den 6-Jahres-Follow-up-Zeitraum kein Substitutswechsel erfolgte (MET: n = 775, LEVO: n = 168, BUP: n = 196).

**Ergebnisse:** Die Dauer der aktuellen Substitution als indirektes Maß für die Stabilität einer Substitutionsbehandlung erhöhte sich bei allen Substanzen signifikant im Verlauf. Der Anteil niedrig dosierter MET-Patienten sank, während der Anteil hoch dosierter zunahm; ein gegenläufiges Muster zeigte sich jedoch bei LEVO. Die empfohlene Erhaltungsdosis wurde bei einem Drittel der Patienten zu allen Erhebungszeitpunkten unterschritten. Unter MET zeigte sich höherer Beikonsum als bei BUP, eine niedrigere Haltequote und häufigere Unterbrechungen als bei LEVO sowie eine geringere Rate stabil Substituierter als unter LEVO und BUP. Die Rate abstinent gewordener Patienten war für LEVO deutlich niedriger als bei MET und BUP. BUP-Patienten zeigten eine ausgeprägtere Besserung von Suchtschweregrad und psychopathologischer Gesamtbelastung als MET- und LEVO-Patienten.

**Schlussfolgerungen:** Eine tendenziell günstigere Prognose im Vergleich zu MET zeigte sich für LEVO in einigen und für BUP in mehreren Indikatoren. Die Befunde weisen auf differenzielle Indikationsstrategien vieler Ärzte hin; der Nachweis einer grundsätzlichen Überlegenheit von BUP bleibt kontrollierten klinischen Studien vorbehalten.

**Schlagwörter:** Methadon, Buprenorphin, Dosierung, Opiatabhängigkeit, Heroin, Substitution

### Abstract

#### The Role of Different Substitution Drugs and Dosage in Long-term Opiate Maintenance Treatment

**Background:** The differential efficacy of methadone (MET), buprenorphine (BUP) and levomethadone (LEVO) as well as the implications of dosages in the long-term Opiate Maintenance Treatment is controversially discussed.

**Method:** Analyses are based on patients of PREMOS cohort who did not receive different substitutes in 6-year follow-up period (MET: n = 775, LEVO: n = 168, BUP: n = 196).

**Results:** Duration of current substitution – as an indirect measure of treatment stability – increased significantly with all substances. The rate of low-doses among MET-patients decreased, whereas the rate of those with higher dosages increased, the reverse pattern was found for LEVO. One third of all patients received lower maintenance dose than recommended. There was higher concomitant substance use under MET than under BUP, a lower retention rate and more treatment interruptions than with LEVO as well as a lower rate of patients in stable substitution than under LEVO and BUP. There were fewer patients who had become abstinent under LEVO than under MET and BUP. Patients who had been treated with BUP showed better improvement in addiction severity and psychopathological symptoms as the two comparators.

**Conclusions:** In comparison to MET a better prognosis was found for LEVO in a few and for BUP in several indicators. Findings suggest differential indication strategies of many physicians. Randomized clinical trials are needed to provide firmer evidence for these findings observed in this naturalistic study.

**Keywords:** Methadone, buprenorphine, dose, heroin, maintenance treatment

Die PREMOS-Studie<sup>\*</sup> wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK 313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träder, Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf

(Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Götz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

<sup>\*</sup> Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome

## 1 EINLEITUNG

Obwohl es in der Literatur durchaus – z.T. umstrittene – Hinweise auf differenzielle Indikationskriterien für Methadon, Levomethadon und Buprenorphin bezüglich einer relativen besseren Eignung des einen oder anderen Mittels im Hinblick auf subgruppenspezifische Probleme, Sicherheit und Effekte auf komorbide psychische Störungen (z.B. antivirale HCV-Therapie Risikogruppen, antidepressive Effekte) gibt (Barnett et al. 2001; Kakko et al. 2003, 2007; Connock et al. 2007; Binder et al. 2008; Cleary et al. 2010; Kamien et al. 2008), spielen diese in der Praxis nach den Ergebnissen der COBRA-Studie keine entscheidende Rolle bei der Wahl des Mittels im Einzelfall.

Das einzige signifikante Merkmal, das in der COBRA-Studie mit einer häufigen Verschreibung von Buprenorphin assoziiert war, ist die Einrichtungsart: Kleinere und hausärztliche Settings mit wenigen Patienten präferierten eindeutig Buprenorphin, vor allem bei Patienten am Beginn ihrer Substitutionsbehandlung, ohne dass bemerkenswerte Unterschiede in den Patientenmerkmalen hinsichtlich Schweregrad und Komplikationsgrad festgestellt konnten (Wittchen et al. 2008). Entgegen der Erwartung wurden auch keine signifikanten Effekte hinsichtlich der Vorteile von Buprenorphin in Bezug auf verbesserte psychopathologische Belastungswerte gefunden. Dies legt die Vermutung nahe, dass primär Kosten, organisatorische Kriterien (Automat) und persönliche Präferenzen des Arztes eine entscheidende Rolle in der kurzfristigen Substitutionstherapie spielen. In diesem Artikel werden – in fortführender Analyse der COBRA-Daten – Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden Substitutionsmittel im Hinblick auf Korrelate niedriger und hoher Dosierungen sowie den langfristigen Verlauf und Outcome betrachtet.

Die Tagesdosis von 60 mg Methadon wird in der internationalen Fachliteratur oft als Mindestmenge für die Wirksamkeit der Therapie mit Methadon definiert (siehe Bertschy & Calanca 1993; APA 1995; California Society of Addiction Medicine 1998; Department of Health 1999). Legt man diese Definition zugrunde, müsste ein gewichtiger Anteil der Patienten in Deutschland aus klinischer Sicht als medikamentös unterbehandelt gelten. Bei der Beurteilung der entsprechenden Mittelwerte aus der Voruntersuchung sollte bedacht werden, dass die Verteilung der Methadondosen über die Patienten stark einer lognormalen Verteilung ähnelt (d.h. linksgipflig und rechtsschief ist). Somit bedeutet ein Mittelwert von 60 mg, dass die meisten PatientInnen unter dem Mittelwert von 60 mg liegen (da in lognormalen Verteilungen Median und Modalwerte niedriger als der Mittelwert sind). Ähnlich spielt die Dosierung bei Buprenorphin eine entscheidende Rolle (Mattick et al. 2003). Konkret bestehen aufgrund unserer Vorarbeiten zwei Hypo-

thesen: (1) Sinkt die Dosierung unter eine medikamentspezifische Schwelle, erhöht sich der Beikonsum. (2) Je höher die Dosierung, desto besser das Wohlbefinden.

## 2 FRAGESTELLUNGEN

Auf der Grundlage der bei Baseline verschriebenen Substitutionssubstanz wurde untersucht, ob Methadon-, Levomethadon- und Buprenorphin-Behandelte einen unterschiedlichen Verlauf oder Outcome zeigen. Dabei wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Hat sich die Dosierung von Methadon, Levomethadon und Buprenorphin über den Studienverlauf verändert?
2. Haben Patienten mit niedrigen Dosierungen einen höheren Beikonsum?
3. Unterscheiden sich die Medikamentengruppen hinsichtlich der primären Outcomeklassen (Mortalität, Abstinenz, stabile vs. instabile Substitution) sowie den dimensional Werten zu  $t_3$ ?
4. Bestätigen sich diese Unterschiede auch bei Kontrolle hinsichtlich des initialen Schweregrades und anderer etwaiger Unterschiede bei Baseline?

## 3 METHODIK

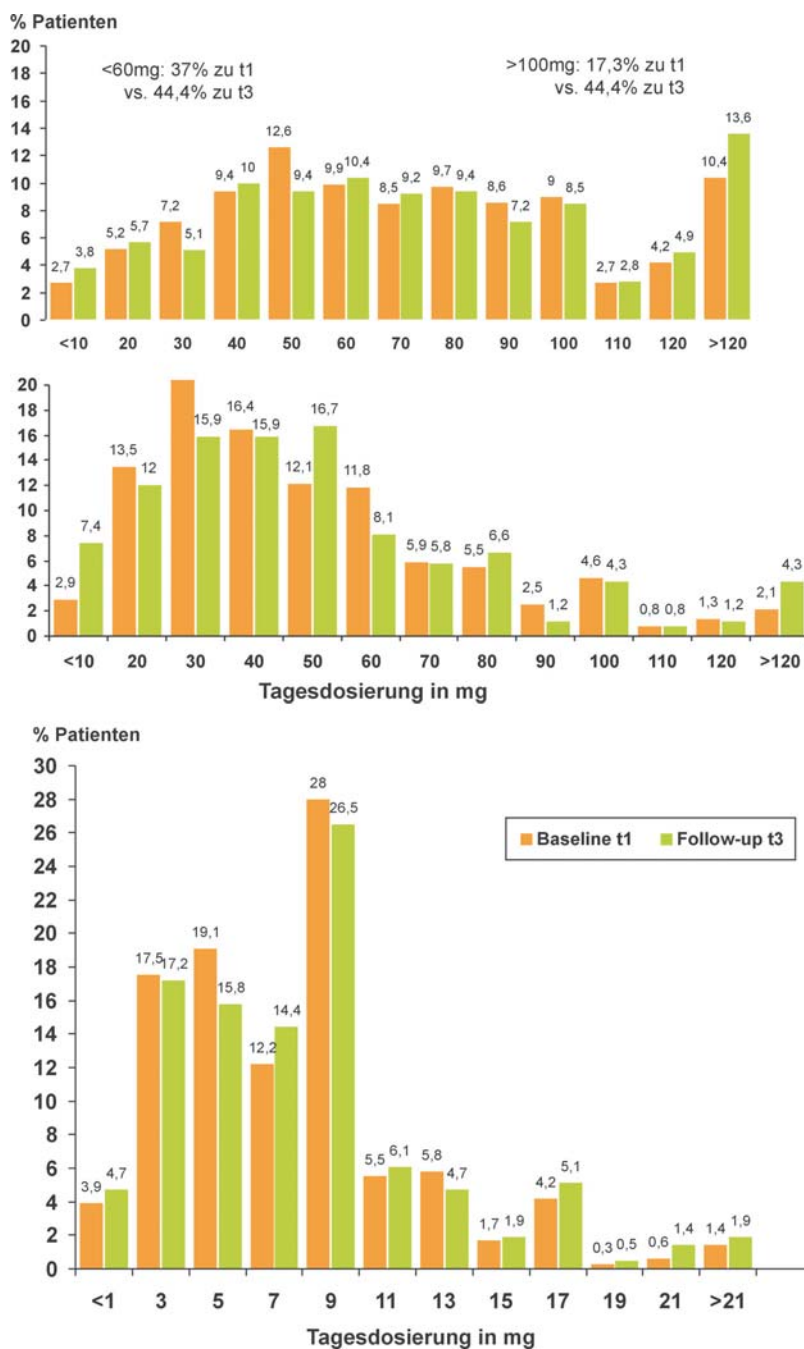
Grundlage der Analyse sind alle Patienten, bei denen über den 6-Jahres-Zeitraum hinweg kein Wechsel des Substitutionsmittels erfolgte und die demnach kontinuierlich mit Methadon ( $n = 775$ ), Levomethadon ( $n = 168$ ) oder Buprenorphin ( $n = 196$ ) behandelt wurden. (Beachte: Die Zahlen weichen von dem  $n$  aller Patienten nach Substitutionsmittel ab, da nur die kontinuierlich und ohne Substitutwechsel Behandelten hier berücksichtigt werden). Bei den dimensional Outcomes werden die verstorbenen Patienten (keine Daten) außer Acht gelassen. Bei den Outcomemaßen wurden die Variablen Haltequote, Unterbrechungen, Dosierung, ASI-Suchtschwere-Score sowie Beikonsum und die Gesamtpsychopathologie berücksichtigt.

Zu Baseline unterscheiden sich die Vergleichsgruppen (► **Tab. C3** im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)) hinsichtlich folgender Merkmale: Buprenorphin-Patienten (Alter MW: 34,5 Jahre) sind im Vergleich zu Methadon-Patienten (Alter MW: 35,5 Jahre) und Levomethadon-Patienten (Alter MW: 38,5) etwas jünger und weisen mit durchschnittlich 14,2 Jahren Opioidkonsum und 5 Jahren Substitution vor Baseline signifikant niedrigere Vorerkrankungszeiten auf (alle Vergleiche  $p < .003$ ). Levomethadon-Patienten weisen eine höhere Anzahl von Monaten in der aktuellen Substitutionsepisode auf (MW: 25,7 Monate vs. 19,7 Monate bei Buprenorphin,  $p < .000$ , und 21,8 Mona-

te bei Methadon, ns). Buprenorphin-Patienten weisen – bei nicht signifikanten unterschiedlichen Baseline-ASI-Werten – zu t<sub>3</sub> deutlich niedrigere ASI-Werte auf (MW: 2,3 vs. 2,8; p < .000).

Zu Baseline betrug die mittlere Dosierung von Methadon (MET) in der Gesamtstichprobe (n = 1.624) 73,5 mg, die von Levomethadon (LEVO) 47,5 mg und von Buprenorphin (BUP) 7,1 mg. Die Baseline-Werte der hier betrachteten Teilstichprobe von Patienten ohne Medikamentenwechsel

sind nahezu identisch (MET: 73,6, LEVO: 50,1, BUP: 7,0; ▶ **Tab. C4** im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)), sodass Selektionseffekte unwahrscheinlich sind. Im Folgenden wird von niedrigen Dosierungen gesprochen, wenn die Dosierung für MET < 60 mg, für LEVO < 30 mg und für BUP < 5 mg liegt und von hoher Dosierung, wenn die folgenden Dosierungen überschritten werden: MET > 80 mg, LEVO > 40 mg und BUP > 10 mg.



#### Methadon

Dosis t1: MW: 73,6 mg  
Dosis t3: MW: 77,0 mg

Dauer aktuelle Subst.  
t1: 18,8 Monate (MW)  
t3: 21,8 Monate (MW)

Dosierstatus (in %)

	t1	t3
Stabil:	63,2	66,2
Auf:	9,3	14,1
Ab:	27,5	19,7

#### Levo-Methadon

Dosis t1: MW: 50,1 mg  
Dosis t3: MW: 58,2 mg

Dauer aktuelle Subst.  
t1: 21,1 Monate  
t3: 25,7 Monate

Dosierstatus (in %)

	t1	t3
Stabil:	63,2	71,2
Auf:	9,5	7,6
Ab:	27,4	21,2

#### Buprenorphin

Dosis t1 (MW): 7,0 mg  
Dosis t3 (MW): 7,0 mg

Dauer aktuelle Subst.  
t1: MW: 8,8 Monate  
t3: MW: 19,7 Monate

Dosierstatus (in %)

	t1	t3
Stabil:	58,3	71,2
Auf:	5,6	8,1
Ab:	36,2	20,7

Abb. 1: Tagesdosen Methadon, Levomethadon, Buprenorphin in mg

#### 4 ERGEBNISSE

##### a) Dosierung

Betrachtet man die Dosierungen von Baseline zum  $t_3$ -Follow-up, so erkennt man für MET ( $t_1$ : 73,6;  $t_3$ : 77,0) und LEVO ( $t_1$ : 50,1,  $t_3$ : 58,2) einen leichten, aber nicht statistisch bedeutsamen Anstieg der mittleren Dosierung. Bei beiden Gruppen ergeben sich jedoch in den Anteilen gering, mittel und hoch dosierter Patienten signifikante Verschiebungen in Richtung höherer Dosierungen ( $p < .000$ ). Diese Effekte sind substitutionsmittelabhängig unterschiedlich bedingt. Bei MET sinkt zu  $t_3$  der Anteil niedrig dosierter Patienten ab und der Anteil hoch Dosierte nimmt zu, bei LEVO sieht man ein gegenläufiges Muster, der Anteil niedrig Dosierte nimmt zu, der Anteil hoch Dosierte nimmt ab. Der bemerkenswert hohe Anteil hoher Methadondosierungen zu  $t_1$  steigt zu  $t_3$  weiter an (13,6%).

Demgegenüber bleibt die mittlere Dosis und die Verteilung für BUP weitgehend unverändert (► [Abb. 1](#)).

Die in allen drei Gruppen deutlich höhere mittlere zeitliche Stabilität der Substitution zu  $t_3$  zeigt sich eindrucksvoll an der mittleren Länge der aktuellen Substitution, die sich bei Methadon im Mittel von 18,8 auf 21,8 Monate, bei Levomethadon von 21,1 auf 25,7 Monate, und bei Buprenorphin von 8,8 auf 10,7 Monate erhöht (alle Unterschiede  $p < .000$ ; ► [Tab. C3](#) im Anhang – [www.ecomed-medicin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medicin.de/suchtmedizin)).

##### b) Dosierungshöhe, Beikonsum und Befinden

Die vielfach vermutete Hypothese, dass viele Substituierte möglicherweise eine zu niedrige Dosis erhalten, bestä-

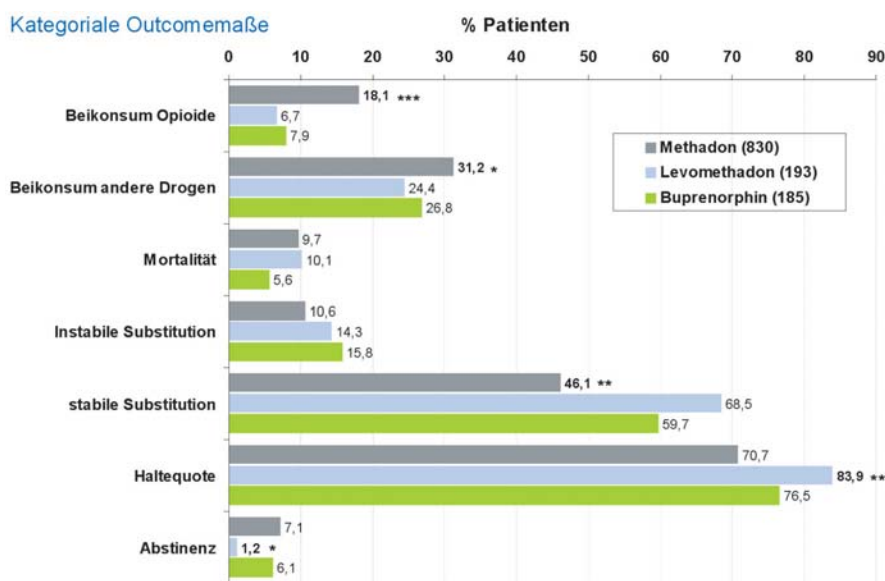
tigt sich eindrucksvoll durch die PREMOS-Befunde. Selbst wenn unterstellt wird, dass sich ein Viertel aller Patienten aktuell in einer Abdosierungsphase befinden, ist der Befund, dass mehr als ein Drittel aller PREMOS-Patienten weniger als die minimal empfohlene Erhaltungsdosierung erhalten, bemerkenswert.

Zur Prüfung der naheliegenden Hypothese, dass sich bei niedrigen Dosierungen der Beikonsum erhöht und das Wohlbefinden erniedrigt, wurde sowohl zur Baseline als auch zum Follow-up der Zusammenhang von Dosierung mit a) Beikonsum von Opioiden, Benzodiazepinen und anderen Drogen sowie b) dem psychopathologischen Gesamtwert getestet. Hierbei ergaben sich bei einer Gesamtanalyse keine eindeutigen Effekte. Jedoch ergaben sich Hinweise auf Interaktionen mit der Art und dem Ausmaß aktueller behandlungsbedürftiger psychosozialer Probleme, sodass hierfür zu einem späteren Zeitpunkt neue und weitere Modellierungen erforderlich sind, um die Hypothese differenzierter beantworten zu können.

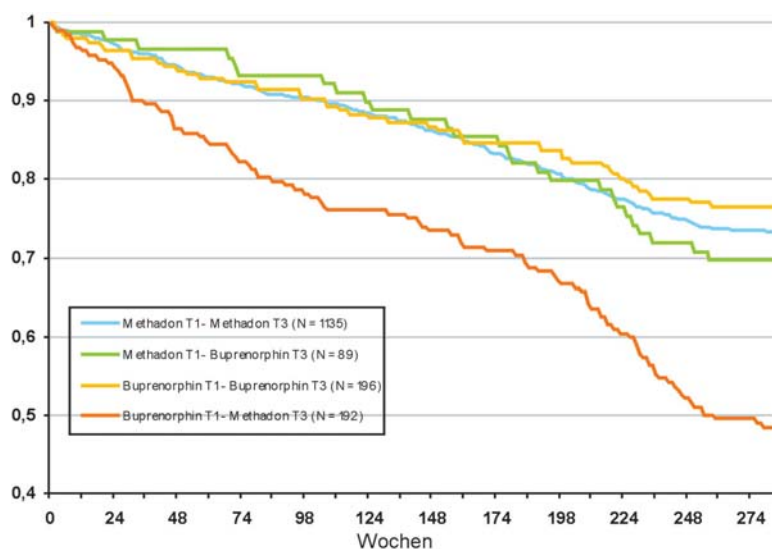
##### c) Kategoriale Outcomes nach Medikamentengruppe

Es ergeben sich auch bei Berücksichtigung der Unterschiede zu Baseline statistisch bedeutsame Unterschiede in den kategorialen Outcomekriterien. Insgesamt resultieren für Levomethadon und Buprenorphin günstigere Ergebnisse als für die Methadon-Behandelten (► [Abb. 2](#)).

Für LEVO ergibt sich bezogen auf die Vergleichsgruppen eine signifikant niedrigere Rate abstinent gewordener Patienten (1,2% vs. 6,1% (BUP) und 7,1% (MET),  $p < .003$ ; ► [Tab. C4](#) – im Anhang [www.ecomed-medicin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medicin.de/suchtmedizin)).



**Abb. 2:** Kategoriale Outcomemaße für Methadon-, Levomethadon- und Buprenorphin-Behandelte zu  $t_3$


**Abb. 3:**

Zeitabhängige Analyse der Haltequote nach Substitutsgruppen mit und ohne Wechsel von  $t_1$  nach  $t_3$  in Wochen

Die MET-Gruppe:

- weist im Vergleich zu BUP einen höheren Beikonsum vor allem von Opioiden auf (6,7% vs. 5,8%,  $p < .000$ ), wobei LEVO eine noch höhere Rate aufweist (13,2%),
- zeigt eine niedrigere Haltequote als die LEVO-Gruppe (70,7% vs. 83,9%)
- sowie eine geringere Rate stabil Substituierter als beide Vergleichsgruppen (46,1% vs. 59,7% vs. 68,5%); diese ist auch deutlich anhand der zeitabhängigen Verlaufsdarstellung (► Abb. 3) abzulesen, aus der hervorgeht, dass vor allem Patienten mit einem Substitutwechsel zu Methadon eine deutlich abweichende und ungünstigere Haltequote zeigen.

#### d) Dimensionale Outcomes nach Medikamentengruppe

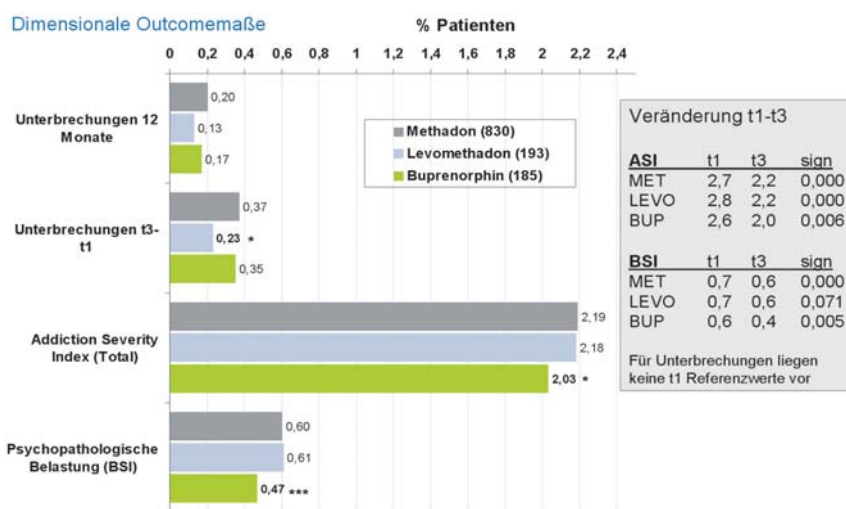
Diese weniger günstigen Ergebnisse für Methadon bestätigen sich auch für die dimensionalen Variablen (► Abb. 4).

Methadon-Patienten weisen häufiger Substitutionsunterbrechungen als LEVO-Patienten auf. Buprenorphin-Patienten haben zu  $t_3$  einen signifikant besseren Suchtschweregrad (ASI) und psychopathologischen Befindenswert (BSI) als MET- und LEVO-Patienten ( $p < .000$ ).

## 5 DISKUSSION

Insgesamt kann für die PREMOS-Stichprobe festgehalten werden, dass bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten das Dosierungsmittel sehr niedrig dosiert ist und die empfohlene Erhaltungsdosis im langfristigen Verlauf zu allen Erhebungszeitpunkten bei etwa einem Drittel der Patienten unterschritten wird.

Darüber hinaus zeichnen sich – auch bei Berücksichtigung leicht unterschiedlicher Ausgangswerte in der PREMOS-Kohorte – einige bemerkenswerte Unterschiede im Langzeitverlauf ab, die andeuten, dass Patienten unter Levome-


**Abb. 4:**

Dimensionale Outcomemaße für Methadon-, Levomethadon- und Buprenorphin-Behandelte zu  $t_3$



thadon in einigen Indikatoren und Patienten unter Buprenorphin in mehreren Indikatoren eine etwas günstigere Prognose als Methadon-Behandelte haben.

Bei Levomethadon kann aufgrund der Baseline-Charakteristika vermutet werden, dass der längere und stabilere Verlauf der Substitution vor Studieneinschluss sich im weiteren Verlauf fortsetzt. Die Haltequote zu  $t_3$  ist besser, es kommt zu nur wenigen Unterbrechungen und der Anteil stabil Substituierter ist höher; ebenso weist diese Gruppe mit über 40 Monaten die längste mittlere Dauer der aktuellen Substitution auf. Allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass die höhere Substitutionsstabilität der Levomethadon-Gruppe sich nicht in weiteren Outcome-Variablen entsprechend positiv niederschlägt: Die Rate abstinenter gewordener Patienten ist demgegenüber mit 1,2% niedrig, das psychopathologische Befinden verbessert sich nur moderat und die Gesamtschwere der Erkrankung (ASI) ist trotz signifikanter Verbesserung mit 2,2 nach wie vor bemerkenswert hoch.

Gegenüber beiden Methadon-Gruppen fallen die Ergebnisse in der Buprenorphin-Gruppe in mehreren Indikatoren signifikant besser aus. Dieses günstigere Profil im langfristigen Verlauf war hinsichtlich der deutlichen Besserung in der psychopathologischen Gesamtbelastung vor dem Hintergrund des pharmakologischen Profils von Buprenorphin (Soyka et al. 2008a, 2008b) durchaus erwartet.

Nicht erwartet war die Durchgängigkeit zumindestens tendenziell günstigerer Befunde in vielen Indikatoren sowie die hohe Stabilität hinsichtlich der Dauer der aktuellen Substitution. Zu beachten ist, dass der Anstieg der Substi-

tutionsdauer von 8 Monaten zu Baseline auf über 30 Monate zu  $t_3$  vermutlich dem Umstand geschuldet ist, dass Buprenorphin erst Anfang 2000 flächendeckend verfügbar war, sodass die Dauer zwangsläufig begrenzt war. Aufgrund der Baseline-Charakteristika kann spekuliert werden, ob diese günstigen Merkmale mit dem etwas jüngeren Alter, der kürzeren Substitutionsvorgeschichte oder dem etwas geringeren initialen Schweregrad der Erkrankung in Verbindung stehen. Zudem lässt sich vor dem Hintergrund der erhöhten Rate von Patienten, die bei Baseline mit Buprenorphin behandelt wurden, dann aber zu Methadon wechselten, feststellen, dass systematisch schwerwiegende Verläufe in der Therapie von Buprenorphin auf Methadon umgestellt werden, sodass unsere Auswertungstichprobe eine positive Selektion darstellt. Obwohl die meisten Wechsel von Buprenorphin auf Methadon von den Substitutionsärzten mit kurzfristigen Lieferengpässen des Medikaments und der Umstellung auf Suboxone begründet werden (konsistent damit liegen die meisten Umstellungen in diesem Jahr), kann diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden.

Da PREMOS nicht auf einem kontrollierten klinischen Studiendesign beruht, kann also keinesfalls auf eine grundsätzliche Überlegenheit von Buprenorphin geschlossen werden. Vielmehr zeigen die Befunde, dass in der klinischen Routine der Substitution viele Ärzte zum Teil unbekannte differenzielle Indikationsentscheidungen einfließen lassen und dabei das volle Spektrum der medikamentösen Substitutionsoptionen ausschöpfen.

*Literatur ist im Gesamtliteraturverzeichnis ausgewiesen, S. 296.*

# Die Stabilität der 6-Jahres-Langzeitbefunde in PREMOS: Ein Vergleich mit den 7-Jahresdaten ein Jahr später

Hans-Ulrich Wittchen<sup>1</sup>, Gerhard Bühringer<sup>1,2</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>1,3</sup>, Jens Klotsche<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Institut für Therapieforschung (IFT), München

<sup>3</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitz Str. 46, D-01187 Dresden, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Stabilität der PREMOS ( $t_3$ -) Langzeit-Befunde hinsichtlich dimensionaler und kategorialer Outcomemaße wird überprüft.

**Methodik:** Auf der Grundlage der N = 2.284 Patienten umfassenden PREMOS wurde aus allen untersuchten  $t_3$ -Patienten eine 35%-Zufallsstichprobe gezogen (n = 289). Die  $t_4$ -Stichprobe unterscheidet sich bis auf eine höhere mittlere Dauer der aktuellen Substitutionsepisode und einen geringfügig höheren Anteil schwergradiger Fälle nicht von der  $t_3$ -Stichprobe.

**Ergebnisse:** Von  $t_3$  (90%) zu  $t_4$  (81%) befanden sich tendenziell weniger Patienten in Substitution. Der Anteil stabil substituierter Patienten reduzierte sich (75% vs. 60%) zugunsten eines Anstiegs nicht in Substitution Stehender bzw. instabil substituierter mit längeren Unterbrechungen. Der Prozentsatz Abstinenter sank erheblich von 5,2% auf 1,8%. Der konkomitante Konsum von Opioiden, Cannabis und sonstigen illegalen Drogen ging weiter zurück, der Beigebrauch von Benzodiazepinen blieb unverändert hoch. Es zeigten sich keine Veränderungen im Suchtschweregrad.

**Schlussfolgerungen:** Die zu  $t_3$  nach 6 Jahren beobachteten Verlaufstendenzen werden ein Jahr später weitgehend bestätigt. Ebenfalls bestätigt sich der Befund, dass der Langzeitverlauf durch eine bemerkenswerte Variabilität charakterisiert ist. Trotz diskreter weiterer Besserung der dimensional Daten zeigen sich Wechsel von stabilem zu instabilem Verlauf und von temporärer Abstinenz zurück in Substitution oder in einen Rückfall.

**Schlagwörter:** Opiatabhängigkeit, Substitution, Langzeitverlauf, Outcome

Die PREMOS-Studie\* wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK 313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träder, Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf (Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Götz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

\* Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome

## Abstract

### The Stability of 6-year Course and Outcome Data about Opiate Maintenance Treatment: A comparison of 6 to 7-year data

**Background:** To examine the stability of  $t_3$  6-year course and outcome data of patients regarding dimensional and categorical outcome indicators, with data from the 7-year follow-up.

**Method:** Based on N = 2.284 patients of a longitudinal-prospective naturalistic study we compared the 6-year with the 7-year outcome data. 7-year outcome data were based on a 35% random sample (n = 289) of all patients assessed at 6 years. There are no differences between  $t_3$  and  $t_4$  sample except for a higher average length of current substitution episode and a marginal higher percentage of high grade addiction severity.

**Findings:** From  $t_3$  (90%) to  $t_4$  (81%) fewer patients were in maintenance treatment. The proportion of stable substituted patients decreased (75% vs. 60%) in favor of an increased rate of patients being out of maintenance treatment or instably maintained with considerable interruptions. Percentage of abstinent patients dropped significantly from 5,2% to 1,8%. Concomitant substance use of opioids, cannabis and other illicit drugs decreased in contrast to high rates of benzodiazepines use.

**Conclusions:** The course and outcome findings at 6 months were largely confirmed at 7 years. Despite further improvements with regard to dimensional measures there were changes from stable to instable course and from temporary abstinence back into treatment or relapse.

**Keywords:** Opioid dependence, opioid maintenance treatment, long-term course, treatment outcome

## 1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die  $t_4$ -Follow-up-Untersuchung wurde an einer Zufallsauswahl der  $t_3$ -Teilnehmer durchgeführt. Ziel war es, die Stabilität der  $t_3$ - $t_4$ -Jahresergebnisse zu überprüfen und zugleich die Möglichkeit für spätere Verlaufsmodellierungen zu eröffnen. Dabei wurde auf Grundlage der Vorbefunde in den Hypothesen davon ausgegangen, dass

1. sich der t<sub>3</sub>-Ergebnisstatus bei den dimensionalen Maßen im Wesentlichen bestätigt,
2. sich aber zugleich bezüglich der kategorialen primären Outcomegruppen eine Reihe von Verschiebungen ergeben. So wurde insbesondere erwartet, dass
  - a. einige Patienten mit einem zu t<sub>3</sub> stabilen Substitutionsverlauf in Richtung "instabil" oder "Abbruch" wechseln sowie
  - b. dass formal abstinenten Patienten wieder rückfällig werden und entweder in die Kategorie "unklarer Verlauf" oder in eine noch nicht stabile Substitution wechseln.

Der scheinbare Widerspruch zwischen gleichbleibenden oder sich verbessernden dimensional Outcomewerten aber möglicherweise ungünstigen kategorialen Wechseln wird mit der dem Krankheitsverlauf nicht gut passfähigen Konvention von temporär stabiler vs. instabiler Substitution über einen kurzen 12-Monatszeitraum erklärt. Stimmen unsere Hauptbefunde, so ist die Wahrscheinlichkeit des Versuchs einer Abdosierung und möglicherweise eines Rückfalls umso höher, je länger die Substitution stabil bzw. der Patient abstinent ist.

umfangreiche Studienprotokoll im Routinebetrieb zu realisieren. Allerdings wurde zumindest sichergestellt, dass keiner dieser Patienten verstorben war. Deshalb musste auf diese Patienten verzichtet werden; die Fälle wurden als qualitätsneutraler Ausfall gewertet, sodass die verbleibende Grundgesamtheit 318 (100%) beträgt.

Von diesen konnten 289/318 (Responserate 91%) wieder erfolgreich und protokollgerecht untersucht werden: 221 bezüglich aller Outcomevariablen, 62 bezüglich der primären Outcomevariablen, 6 Patienten waren zwischenzeitlich verstorben. Alle Patienten wurden mit dem gleichen Untersuchungsinstrumentarium und -prozedere wie bei den vorangegangenen Wellen untersucht. Die t<sub>4</sub>-Stichprobe unterscheidet sich mit zwei Ausnahmen in keiner weiteren biosozialen und klinischen Variable zu t<sub>1</sub> und zu t<sub>3</sub> von der Gesamtstichprobe t<sub>3</sub> (► Tab. C5 im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)). Zum einen hat die t<sub>4</sub>-Outcomegruppe bezüglich der aktuellen Substitutionsdauer mit 20,6 Monaten eine höhere mittlere Dauer als die Ausgangsstichprobe (16,6 Monate, p = .019). Zum zweiten weist die t<sub>4</sub>-Stichprobe einen geringfügig höheren Anteil schwergradiger Fälle auf (9,5% vs. 6,0%, ► Tab. C6 im Anhang – [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)).

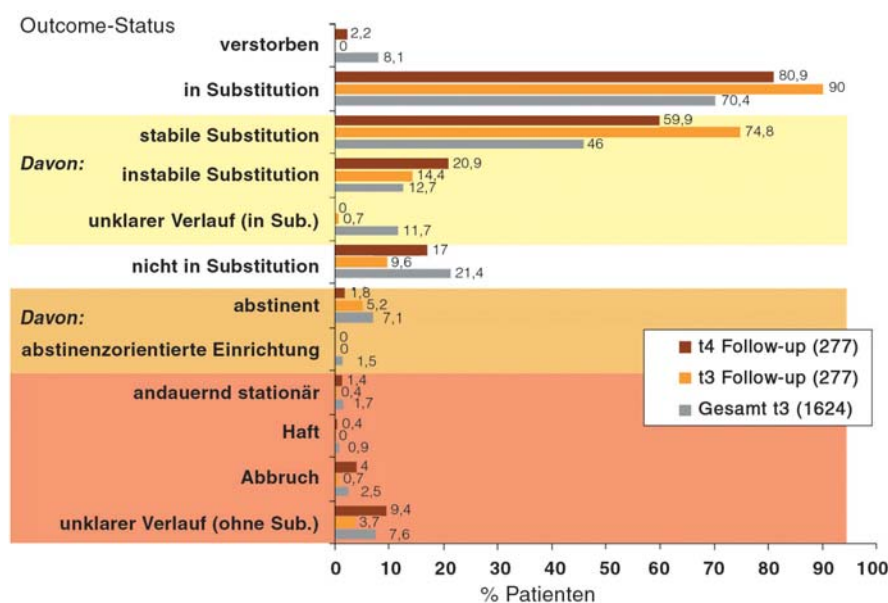
## 2 METHODIK

Die t<sub>4</sub>-Untersuchung wurde mittels einer 35%-Stichprobe (n = 400/1.147) aus allen zu t<sub>3</sub> untersuchten Patienten gezogen. 11 der Einrichtungen, aus denen 89 dieser zufällig gezogenen Patienten stammen, verweigerten die Teilnahme, da das Personal es als nicht tragbar ansah, nach der aufwändigen t<sub>3</sub>-Welle 12 Monate später nochmals das

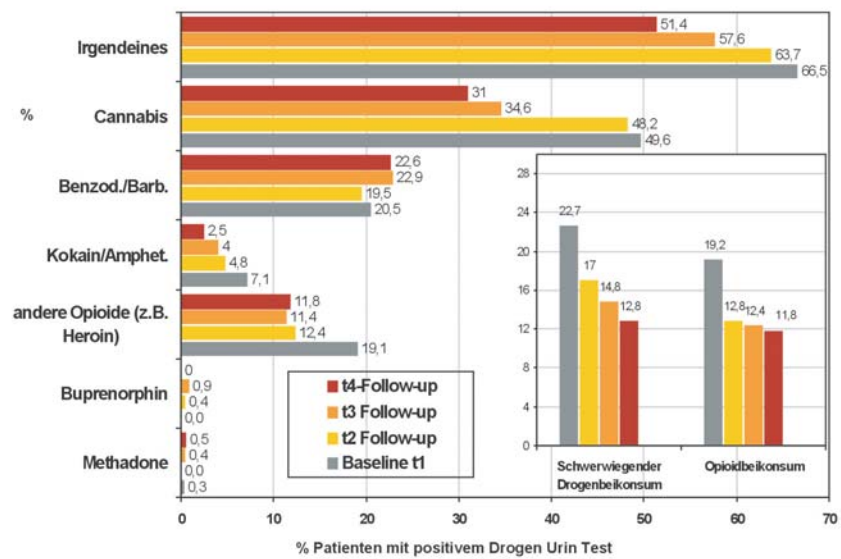
## 3 ERGEBNISSE

Outcome-Status-Vergleich von t<sub>3</sub> und t<sub>4</sub> für die primären Kriterien

► Abb. 1 stellt die Outcome-Charakteristik der t<sub>4</sub>-Kohorte der Gesamt-t<sub>3</sub>-Ausgangsgruppe aller 1.624 Patienten sowie den neuen t<sub>4</sub>-Follow-up-Befunden gegenüber. Er-



**Abb. 1:** Vergleich der Outcome-Charakteristik von t<sub>4</sub>-Kohorte und Gesamt-t<sub>3</sub>-Ausgangsgruppe aller 1624 Patienten sowie zu den neuen t<sub>4</sub>-Follow-up-Befunden



**Abb. 2:**  
Anteil Patienten mit positivem Urinscreening von  $t_1$  bis  $t_4$

wartungskonform ist ein leichter Rückgang der in Substitution befindlichen Patienten von  $t_3$  (90%) zu  $t_4$  (80,9%) sichtbar. Ebenso hat sich der Anteil von in stabiler Substitution stehenden Patienten (74,8% vs. 59,9%) zugunsten eines Anstiegs nicht in Substitution stehender bzw. instabil substituierter mit längeren Unterbrechungen im 12-Monatszeitraum reduziert. Beide Werte liegen jedoch immer noch deutlich über dem Haltequoten-Wert von 70,5% in der  $t_3$ -Gesamtstichprobe bzw. dem stabilen Substitutionswert von 46%.

Ebenfalls erwartungskonform hat sich der Anteil Abstinenter erheblich von 5,2% auf 1,8% reduziert und entspricht damit recht gut der w.o. angenommenen Rate von ca. 2% stabil und langfristig Abstinenter. Kein Patient ist in eine substituitionsfreie abstinentenorientierte Therapie gewechselt, 1,4% sind längerfristig stationär versorgt und 0,4% in Haft.

#### Veränderungen im Beikonsum

Der Beikonsum insgesamt – einschließlich Cannabis – ebenso wie bei Opioidkonsum und sonstigem schwerwiegenden illegalen Drogengebrauch hat sich zumindest tendenziell gegenüber  $t_3$  weiter reduziert. Der Anteil von Patienten mit einem Beigebrauch von Opioiden ist auf 11,8% gesunken, dabei spielt der Konsum von nicht verschriebenem Buprenorphin oder Methadon keine Rolle. Unverändert erhöht und über die gesamte Beobachtungsstrecke stabil bleibt der Beikonsum von Benzodiazepinen und Barbituraten (► **Abb. 2**). Die detaillierten Angaben zum Beikonsum einschließlich der hier nicht diskutierten Arzt- und Patientenangaben zum Konsum in den letzten 4 Wochen

finden sich im Anhang (► **Tab. C8**, [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)).

#### Veränderungen im Addiction Severity Index

Weder in den einzelnen Domainwerten noch im Gesamtwert zeichnen sich bedeutsame Veränderungen von  $t_3$  zu  $t_4$  ab. (► **Tab. C7.2** im Anhang, [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin))

## 4 DISKUSSION

Die  $t_4$ -Follow-up-Untersuchung zeigt zusammenfassend eine weitgehende Bestätigung der bereits zu  $t_3$  gewonnenen Erkenntnisse zu Verlaufstendenzen. Bei insgesamt hoher Stabilität der Befunde  $t_3$ - $t_4$  zeigt sich erwartungskonform ein Gleichbleiben bzw. eine diskrete weitere Besserung in den dimensionalen Daten, jedoch auch bei einigen Patienten der Wechsel von stabil zu instabil bzw. Abbrüche oder Wechsel von temporärer Abstinenz zurück zur Substitution oder in einen Rückfall.

Diese Ergebnisse können vermutlich auch als weiterer indirekter Hinweis auf die in dieser Studie vorgenommene – durchaus problematische – kategoriale Outcome-Klassifikation von Verlaufstypen gesehen werden. Hierbei werden möglicherweise minimale krankheitstypische Schwankungen im Verlauf als ein Wechsel von der einen in die andere Kategorie gewertet, die unter Umständen gar nicht sinnvoll und klinisch gesehen gerechtfertigt sein mag.

*Literatur ist im Gesamtliteraturverzeichnis ausgewiesen, S. 296.*

## Einrichtungskarakteristika und Behandlungsformate von Substitutionseinrichtungen

Hans-Ulrich Wittchen<sup>1</sup>, Gerhard Bühringer<sup>1,2</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>1,3</sup>, Sebastian Trautmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Institut für Therapieforchung (IFT), München

<sup>3</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitzer Str. 46, D-01187 Dresden, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

### Zusammenfassung

**Hintergrund und Ziele:** Die deutsche Versorgungslandschaft ist durch eine Vielzahl von unterschiedlichen Einrichtungsformen charakterisiert, die Substitutionsbehandlungen anbieten. Erkenntnisse über ihre jeweiligen Spezialisierungen sowie Rahmenbedingungen fehlen bislang.

**Methodik:** 161 Einrichtungen, die an der PREMOS-Studie teilgenommen haben, werden unterteilt in kleine, mittelgroße und spezialisierte große Einrichtungen, um ausgewählte versorgungsstrukturelle Aspekte beschreiben zu können.

**Ergebnisse:** (a) Knapp ein Drittel aller Einrichtungen bzw. nahezu die Hälfte der großen personalstärkeren Zentren gaben eine Spezialisierung auf Risikogruppen an; am häufigsten wurden Patienten mit psychischen Störungen sowie HCV und HIV/AIDS angegeben. Nur in wenigen Einrichtungen sind Angebote für weibliche Substitutionspatienten vorhanden. (b) 36% der Einrichtungen geben fest definierte Kriterien für kritischen Beikonsum an: Als kritischste Substanzen in Kombination mit dem Substitutionsmittel wurden Benzodiazepine, andere Opiode, Alkohol und Amphetamine/Kokain angegeben. Cannabis wurde von keiner Einrichtung als problematischer Beikonsum eingestuft. Illegaler Umgang (Dealen) mit Substitutionsmedikamenten wurde für alle Substanzklassen nur selten beobachtet. Psychiatrische bzw. psychotherapeutische Maßnahmen konnten nur in 25% bzw. 23% der Einrichtungen angeboten werden; eine regelmäßige Zusammenarbeit mit externen psychiatrischen bzw. psychotherapeutischen Angeboten fand nur bei 22% bzw. 18% der untersuchten Einrichtungen statt. Die Kooperation mit psychosozialer Betreuung wurde von den Substitutionseinrichtungen vor allem in Ballungsräumen als gut eingeschätzt, aber 36% Einrichtungen beklagten ein starkes strukturelles Versorgungsdefizit in ihrer Region. **Diskussion:** Die deutsche Substitutionslandschaft ist durch hohe Variabilität gekennzeichnet und offenbart, dass Spezialisierung sich nicht immer im erforderlichen Ausmaß an den tatsächlichen Versorgungserfordernissen orientiert. Auffällig sind die Defizite vor allem hinsichtlich der Angebote für Frauen mit und ohne Kinder sowie für Patienten mit psychischen Störungen.

**Schlagerwörter:** Opiatabhängigkeit, Substitutionstherapie, Einrichtungskarakteristika, Versorgung

Die PREMOS-Studie wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK

### Abstract

#### Characteristics of substitution settings and treatment format in Germany

**Background and aims:** The German care system for Opiate Maintenance Treatment is characterized by a considerable degree of variability that remains up to now poorly described.

**Methods:** Selected characteristics of n = 161 settings participating in the PREMOS project are described. Settings were stratified by size and number of personnel. Data were collected via the "institutional setting questionnaire".

**Results:** (a) One third of all settings offer specialised services for risk groups. Most frequent specialisations were patients with mental disorders, HCV, and HIV/AIDS. Specialised services for women were rare and restricted to a few large centers. (b) Regarding concomitant substance use 36% of substitution settings apply strong defined criteria. As most critical substance combinations the combination of the substitution drug with benzodiazepines, other opioids, alcohol, and amphetamines/ cocaine. No setting named cannabis as "critical". Dealing with substitutes was almost never mentioned as a problem in the long-term treatment. Psychiatric resp. psychotherapeutic services were indicated for about 25% resp. 23% of all settings. A regular cooperation with external psychiatric/psychotherapeutic services was established in 22% resp. 18% of settings. Cooperation with psychosocial services was rated as good, but 36% of settings complained strong structural deficiencies in routine care in their region. **Conclusion:** The type and range of services offered by substitution settings is highly variable and does not always correspond with the needs of patients. Remarkable deficits are demonstrated for females as well as patients with mental disorders.

**Keywords:** Opioid dependence, opioid maintenance treatment, substitution settings, routine care

313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träger, Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf (Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Götz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Treter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

\* **Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments** – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome



1 EINLEITUNG

Die Substitutionsversorgung in Deutschland ist durch eine große Heterogenität und Variabilität hinsichtlich Größe, Spezialisierung und Arbeitsweisen gekennzeichnet (Wittchen et al. 2008). In diesem Beitrag werden einige Eckdaten und Befundaspekte aus den Einrichtungserhebungen des PREMOS Projektes dargestellt, um einige Hintergrunddaten bereitzustellen, die in zukünftigen weiterführenden Analysen vertieft werden sollten. Der Fokus liegt auf Art und Umfang von Spezialisierungen der Einrichtungen auf bestimmte Risikogruppen, Einrichtungsangaben zu Kombinationen kritischen Beikonsums und Zusammenarbeit mit psychiatrischen und psychotherapeutischen Einrichtungen. Analysiert wurden überwiegend die Ergebnisse der Einrichtungsbögen, die von den Substitutionsärzten und Mitarbeitern ausgefüllt wurden. Die Auswertungsgrundlage sind n = 161 Bögen, da Einrichtungen, die neu aufgrund von Behandlerwechsel der Patienten hinzugekommen waren, wegen fehlenden Vorerhebungen hier nicht berücksichtigt werden. An einzelnen Stellen wird auch gesondert Bezug auf die Ergebnisse der PREMOS-Patienten und Arztbeurteilungen genommen; somit werden die Erfassungsebenen verknüpft. ➤ **Abb. 1** gibt einen Überblick über die berücksichtigten Themen- und Variablenbereiche. Eine tabellarische Gesamtzusammenstellung der Einrichtungsdaten findet sich in ➤ **Tab. A1-a bis e** ([www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)).

2 ERGEBNISSE

Art und Umfang von Spezialisierungen der Einrichtungen auf bestimmte Risikogruppen

Knapp ein Drittel aller Substitutionseinrichtungen gibt an, sich in ihrer Einrichtung auf bestimmte Risikogruppen zum Teil mehrfach spezialisiert zu haben und besondere Angebotsformate vorzuhalten. Wie ➤ **Abb. 2** erkennen lässt, werden solche Angebote in erster Linie von den großen personalstärkeren Zentren angeboten, die überwiegend in großstädtischen Ballungsräumen vorkommen. Kleinere Einrichtungen, die vor allem in ländlichen und kleinstädtischen Regionen überrepräsentiert sind, weisen derartige Spezialangebote nur in Ausnahmefällen auf.

Die meisten genannten Spezialisierungen betreffen psychische Störungen sowie HCV bzw. HIV/AIDS-Angebote, die in den meisten Fällen kombiniert in einer Einrichtung angeboten werden. Obwohl über ein Drittel aller Substitutionspatienten Frauen sind, die Mehrzahl davon mit Kindern, haben sich nur wenige Einrichtungen auf diese Zielgruppe ausgerichtet.

Einrichtungsangaben zu Kombinationen kritischen Beikonsums und illegalem Umgang (Dealen) mit Substitutionsmedikamenten

**Kritischer Beigebrauch:**

36% aller Einrichtungen geben an, definierte und relativ feste Kriterien in ihrer alltäglichen Arbeit anzuwenden, 63,4% machen die Entscheidung "riskanter Beikonsum" von ihrer Abschätzung in der konkreten Patientenkonstellation abhängig. Darüber hinaus wurden sie gebeten, getrennt für Methadon und Buprenorphin anzugeben, welche Substanz für sie unter Methadon bzw. Buprenorphin "besonders problematisch" sei. ➤ **Abb. 3** zeigt, dass bezüglich dieser Einschätzung bei Buprenorphin der Beikonsum "anderer Opioide" sowie von Benzodiazepinen mit jeweils 32,9% als häufigste kritische Beikonsumkombi-

**PREMOS Messkonzept - PSB**

Einrichtungsbogen	Patientenperspektive	Arztperspektive
<ul style="list-style-type: none"> <li>Internes vs. externes PSB-Personal (Berufsgruppe, Fachrichtung/Zusatzausbildung, Zeitumfang, Einrichtungsart) → Einschränkung:</li> <li>Art und formale Inhalte einer externen PSB</li> <li>Etablierte Zusammenarbeit bei take-home mit PSB Mitarbeitern (extern und intern)</li> <li>Index und Fragen zu Abstinenzorientierung</li> <li>Fragen, wie oft keine PSB angeboten wird</li> <li>Gründe für das Fehlen der PSB und Dokumentation</li> <li>Schriftliche PSB-Bestätigung (§7 BUB-RL)</li> <li>Häufigkeit und Formen regelmäßiger Abstimmungen psychosozialer Betreuung</li> <li>Schulnoten zur Güte der Zusammenarbeit PSB in der Region</li> <li>Probleme in Versorgungssituation PSB</li> <li>Dokumentation PSB</li> <li>Änderungen in der Zusammenarbeit PSB (t1, T2, T3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psychosoziales Problemprofil aus Sicht des Patienten</li> <li>Psychosozialer subjektiver Hilfebedarf</li> <li>Ausmaß der empfundenen aktuellen Belastung durch psychosoziale Domains (0-9)</li> <li>Ausmaß der Hilfe, die in Domains durch Substitutionsarzt/ Einrichtung/ PSB vermittelt wurde</li> <li>Zufriedenheit mit der Behandlung (Arzt, Substitutionsmittel, psychisch, psychosozial, Notfälle, Krisen)</li> <li>Häufigkeit von Hilfen bei Arzt, Ambulanz, Drogen- und anderen Beratungsstellen</li> <li>PSB Bezugspersonen intern und extern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psychosoziale Angebote nach 8 Arten (nicht erforderlich, nicht verfügbar, realisiert)</li> <li>Häufigkeit von Unterbrechungen der Kontinuität (PSB und Schlüsselperson)</li> <li>Zielerreichung: u.a. Erreichen von sozialer Stabilisierung, gesundheitliche Risikoreduktion etc.</li> <li>Addiction Severity Index nach Domains</li> </ul>

**Abb. 1:** Themen und Variablenbereiche zu Einrichtungen und Therapie

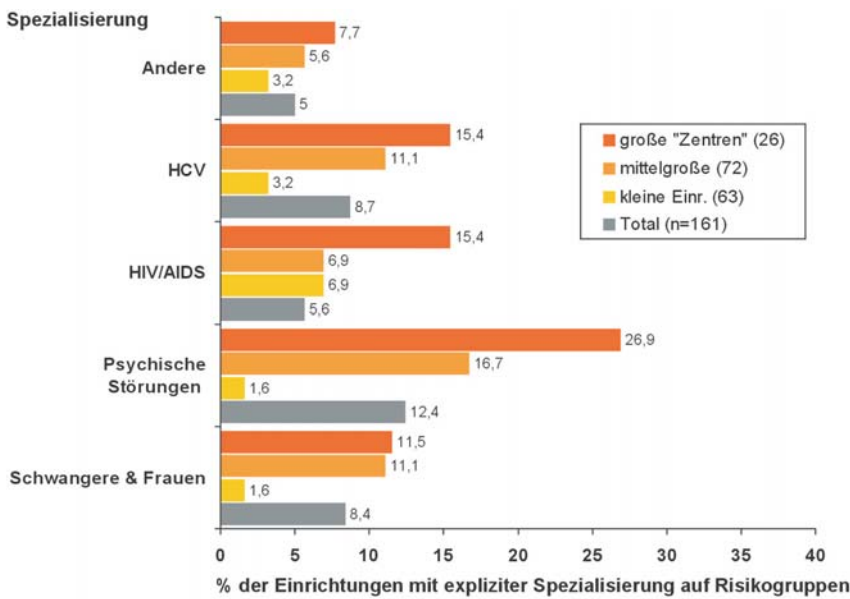


Abb. 2: Spezialisierung der Substitutionseinrichtungen nach Einrichtunggröße

nation angesehen wird. Die zwei nächstkritischen sind Alkohol (24,8%) und Amphetamine/Kokain (14,9%). Es ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Einrichtungenformen.

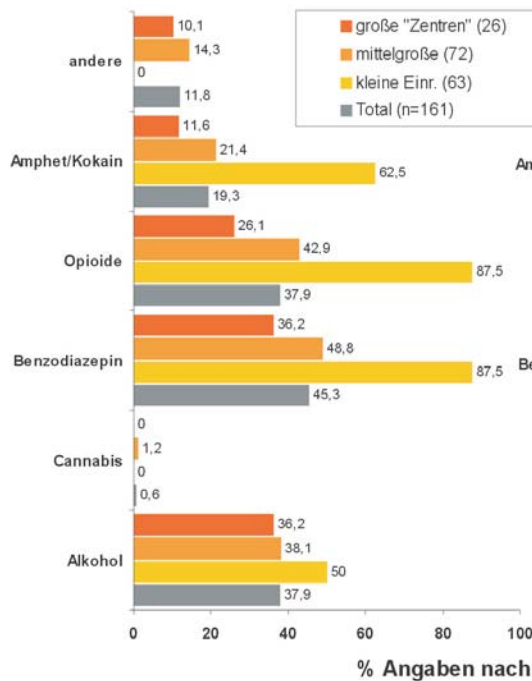
Bei gleicher Reihenfolge der Substanzen zeigen sich für die kritischen Kombinationen mit Methadon:

1. z.T. deutlich höhere Häufigkeitsangaben

2. sowie deutliche Unterschiede zwischen den Einrichtungenformen

Relativ konsistent beurteilen die kleinen Einrichtungen nahezu alle Kombinationen als bedeutend kritischer als die großen Einrichtungen und Zentren; Letztere lassen durchgängig die niedrigsten Werte erkennen. Cannabis wird von keiner Einrichtung als problematischer Beikonsum eingestuft. ➤ Tab. C11 im Anhang ([www.ecomed-medicin.de](http://www.ecomed-medicin.de))

Kritische Beikonsumsubstanzen bei Methadon



Kritische Beikonsumsubstanzen bei Buprenorphin

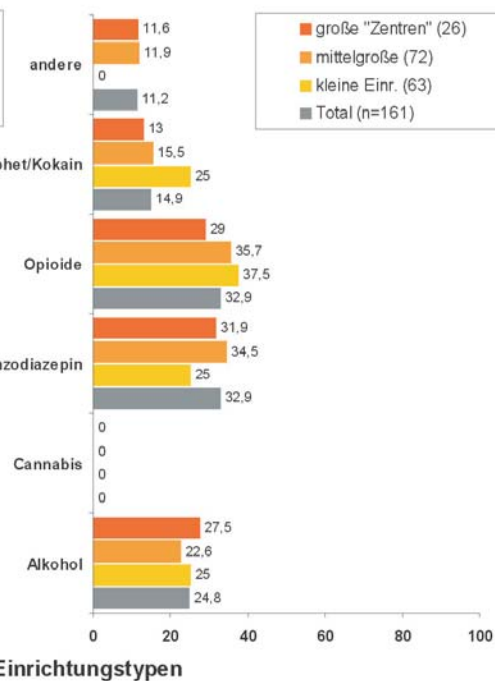
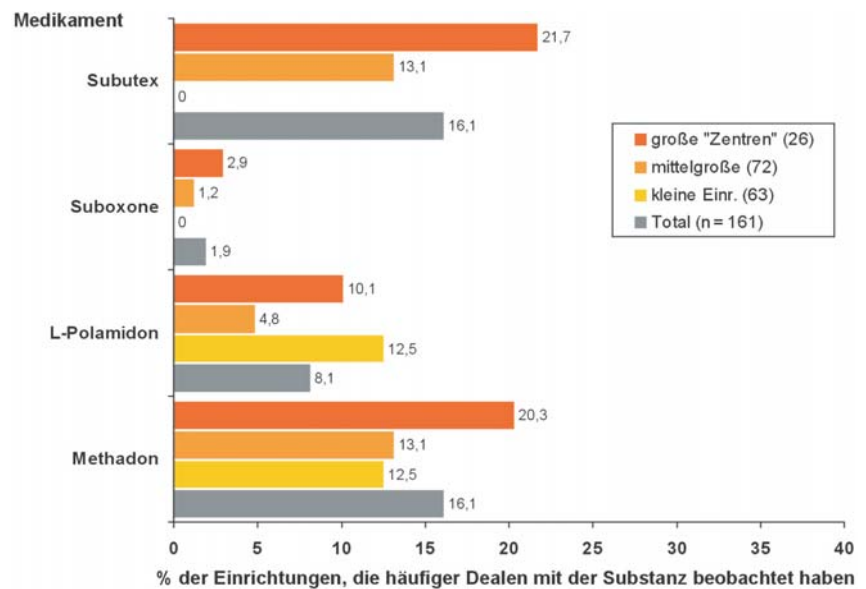


Abb. 3: Häufigste kritische Beikonsumkombinationen für Methadon und Buprenorphin nach Einrichtungsklassen



**Abb. 4:** Häufigste Substitutionsmedikamente, die ge-dealt werden, nach Einrichtungsart

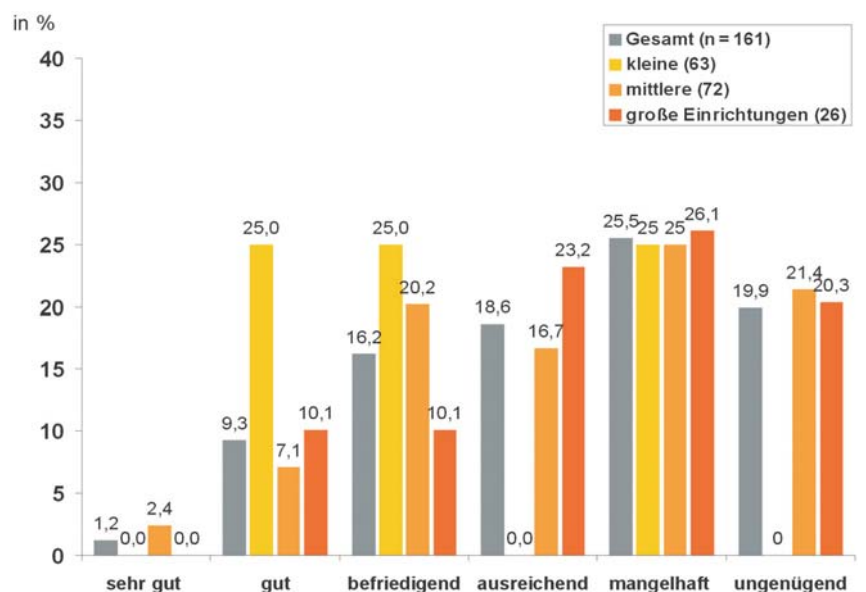
suchtmedizin) listet die häufigsten Nennungen besonders kritischer Beikonsumkombinationen in qualitativer Zusammenstellung auf.

**Häufigkeit illegalen Umgangs (Dealen) mit Substitutionsmedikamenten**

► **Abb. 4** zeigt die Berichte der Einrichtungen, wie häufig sie die Erfahrung gemacht haben, dass ihre Patienten mit den Substitutionsmedikamenten gedealt haben. Da die Kategorie "sehr häufig" nahezu keine Nennungen aufweist, wurden die Angaben "sehr häufig" und „häufig“ zusammengefasst. Insgesamt scheint das Problem "Missbrauch des Substitutionsmedikaments" selten zu sein, da für alle

Substanzklassen von mehr als 75% angegeben wird, dass dies selten oder nie beobachtet wird.

► **Abb. 4** lässt weiterhin für Suboxone das niedrigste Missbrauchspotential und für Methadon das relativ höchste erkennen, wobei berücksichtigt werden muss, dass diese Einschätzungen vermutlich erheblich von dem verfügbaren Gesamtvolumen am Markt abhängig sind, das für Methadon etwa doppelt so hoch liegt. Bemerkenswert ist auch hier der Unterschied zwischen den Einschätzungen der großen Zentren, die nahezu durchgängig am höchsten ausfallen und den kleinen und mittleren Zentren, die deutlich niedrigere Werte angeben. Auffällig ist auch der hohe Wert für Subutex – allerdings nur bei den großen Einrichtungen.



**Abb. 5:** Einschätzung der regionalen Versorgungslage für Substitutionspatienten, die einer psychotherapeutischen Mitbehandlung bedürfen

**Zusammenarbeit mit psychiatrischen und psychotherapeutischen Einrichtungen**

Angesichts der hohen psychiatrischen Morbidität kommt einer rechtzeitigen sowie kontinuierlichen diagnostischen und therapeutischen Betreuung der Substitutionspatienten eine entscheidende Rolle zu. Diese kann nach Angaben der Einrichtungen mehrheitlich nicht in der Substitutionspraxis geleistet werden. Nur 24,8% der Einrichtungen gaben an, psychiatrische bzw. psychotherapeutische Angebote (23%) machen zu können, lediglich die großen Zentren gaben an, zu 36,2% für psychiatrische und 26,1% für psychotherapeutische Aufgaben Kapazität zu haben.

Vor diesem Hintergrund käme einer engen regelmäßigen Zusammenarbeit mit externen psychiatrischen/psychotherapeutischen Einrichtungen eine zentrale Rolle zu. Diese wird aber offensichtlich nicht realisiert. Regelmäßige Zusammenarbeit mit psychotherapeutischen Einrichtungen wird nur von 18%, mit psychiatrischen nur von 22,4% der untersuchten Einrichtungen angegeben. Die Werte für "es gibt so gut wie keine Zusammenarbeit" liegen mit 27,3% (Psychotherapie) und 13% (Psychiatrie) bedenklich hoch. Daher kann es nicht überraschen, dass die Beurteilung der Versorgungssituation für Patienten, die einer fachpsychiatrischen oder psychotherapeutischen Behandlung bedürfen, überwiegend sehr negativ ausfällt (► Abb. 5). Dabei ergeben sich zwischen den Einrichtungsformen jedoch einige bemerkenswerte Unterschiede; so geben kleinere Einrichtungen tendenziell bessere Noten als größere.

Deutliche bessere Noten erhält demgegenüber die regionale Versorgungslage für die Substitution insgesamt sowie die Verfügbarkeit und Kooperation hinsichtlich der psychosozialen Beratung und Mitbehandlung (PSB; ► Abb. 6).

Die Noten für PSB fallen mit Werten von 1,9 bis 2,2 gut aus. Allerdings gibt es eine quantitativ stark ins Gewicht

fallende Ausnahme: Bei den über 36% Einrichtungen, die ein starkes strukturelles Versorgungsdefizit in ihrer Region beklagen, fällt die Benotung der PSB deutlich schlechter aus.

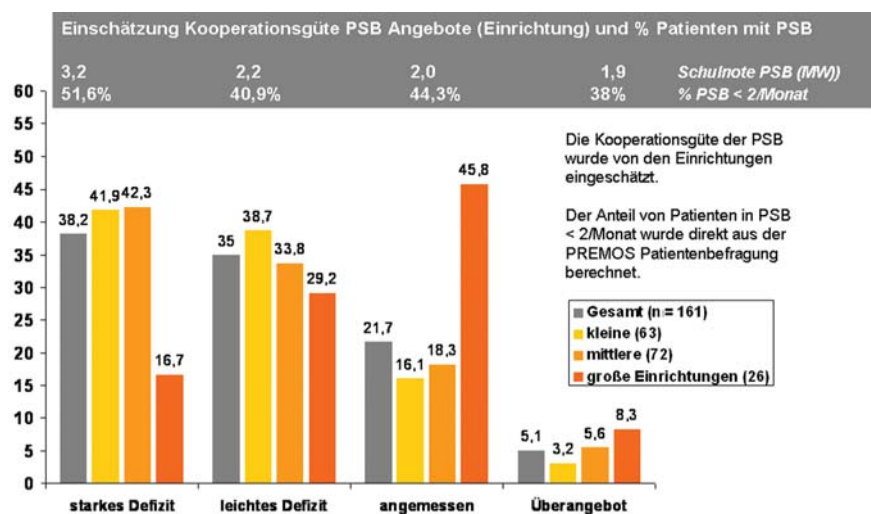
Wie ► Abb. 6 erkennen lässt, ist dies vor allem auf die zumeist abseits von den großen Ballungsräumen liegenden kleineren und mittelgroßen Einrichtungen zurückzuführen. Demgegenüber wird in den Ballungsräumen von den Zentren häufiger eine angemessene Versorgungsdichte für ihre Patienten konstatiert, von einigen wenigen sogar eine Überversorgung.

Dass sich dies auch direkt auf die Patienten auswirkt, zeigt in ► Abb. 6 die Prozentangabe der Patienten, die nur weniger als 2 PSB-Kontakte pro Monat hatten. Diese Angabe wurde über die Zuordnung der PREMOS-Patientendaten zu den Einrichtungen berechnet. In Regionen mit einem starken Defizit liegt der Anteil ohne regelhafte PSB-Versorgung bei nahezu 52%, in Regionen mit einer angemessenen Versorgung bei 38%.

**3 DISKUSSION**

Die Daten unterstreichen eindrucksvoll, dass die deutsche Substitutionslandschaft durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet ist. Die Ergebnisse offenbaren auch, dass die Spezialisierungen sich nicht immer im erforderlichen Ausmaß an den tatsächlichen Versorgungserfordernissen orientieren. Auffällig sind die Defizite vor allem hinsichtlich der Angebote für Frauen mit und ohne Kinder sowie für Patienten mit psychischen Störungen.

- Etwa 30% der Einrichtungen (insbesondere die großen Zentren) gaben eine Spezialisierung für Risikogruppen an. Häufigste Schwerpunkte sind psychische Störungen (12,4%), HCV (8,7%) und HIV (5,6%).



**Abb. 6:** Einschätzung des regionalen Versorgungsangebots für Substitution sowie Kooperationsgüte mit PSB aus Sicht der Einrichtungen

Trotz des hohen Anteils von Patientinnen mit Kindern wird ein entsprechender Schwerpunkt (Schwangere, Familien mit Kindern etc.) nur selten genannt (8,4%).

- Im Vergleich zu dem hohen Ausmaß an psychischen Störungen (63,3% der Patienten zu  $t_1$  und 55,7% zu  $t_3$ ) und der hohen Einschätzung eines Behandlungsbedarfs durch die Ärzte (95,4% zu  $t_1$ , 84,3% zu  $t_3$ ) ist sowohl der Anteil der spezialisierten Einrichtungen wie auch der Anteil der Einrichtungen mit einer entsprechenden regelmäßigen Zusammenarbeit gering (18% Psychotherapie, 22,4% Psychiatrie; für kleinere Einrichtungen etwas bessere Angaben).
- Spezialisierte Angebote sind zudem extrem ungleich bundesweit verteilt und zumeist auf großstädtische Ballungsräume begrenzt. Für die Mehrzahl der Betroffenen sind derartige Angebote daher oft nicht verfügbar oder nicht zugänglich. Wegen dieser Verteilungscharakteristika und der geringen Angebotslage konnten auch keine messbaren Effekte hinsichtlich der Patienten-Outcomes festgestellt werden.

Demgegenüber werden die in der Tagespresse und in Fachdiskussionen häufig zugespitzten Eindrücke bezüglich eines hohen Ausmaßes an illegalem Handel mit Substitutionsmitteln nicht bestätigt. Zwei Drittel aller Substitutionseinrichtungen geben an, dass Patienten mit dem Substitutionsmedikament nicht handeln. Überdurchschnittlich hohe Werte für "Dealen" wurden allerdings von den großen Einrichtungen genannt, in denen möglicherweise eine andere Situation vorherrscht.

Bemerkenswert ist auch die Variabilität der Einrichtungen hinsichtlich des Umgangs mit "kritischem Beikonsum" ihrer Substitutionspatienten. 64% der Einrichtungen gaben definierte, feste Regeln für den Umgang mit riskantem Beikonsum an, 36% wenden ein flexibles Vorgehen an. Als riskanter Beikonsum wurden unter Methadon einige Substanzen wie Amphetamine/Kokain, Opioide und Benzodiazepine häufiger genannt (insbesondere von kleineren Einrichtungen) als unter Buprenorphin.

*Literatur ist im Gesamtliteraturverzeichnis ausgewiesen, S. 296.*



# Abstinenzorientierung und Behandlungspraxis – Eine Analyse von 161 Substitutionseinrichtungen in Deutschland (Extended Abstract)

Eine umfangreichere Fassung dieses Beitrags ist erschienen in: Substance Use and Misuse

Sebastian Trautmann & Hans-Ulrich Wittchen

Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitz Str. 46, D-01187 Dresden, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

**Schlagwörter:** Opiatabhängigkeit, Substitutionstherapie, Behandlungsphilosophie, Abstinenzorientierung

**Keywords:** Opioid dependence, maintenance treatment, treatment philosophy, abstinence orientation

## 1 HINTERGRUND UND EINLEITUNG

Die Effektivität der Substitutionsbehandlung für Opioidabhängigkeit wurde in den letzten Jahren eindrücklich bestätigt (Amato et al. 2005; Connock et al. 2007; Johansson et al. 2007). Sie bewirkt eine Reduktion von Mortalität (Clausen et al. 2007; Scherbaum et al. 2002; Soyka et al. 2006), Beigebrauch illegaler Drogen (Maremmanni et al. 2007; Wittchen et al. 2008; Wittchen et al. 2008a) und Kriminalität (Lind et al. 2005) und verbessert neben psychischer und körperlicher Gesundheit auch die Lebensqualität (Maremmanni et al. 2007; Wittchen et al. 2008; Wittchen et al. 2008a).

Allerdings unterscheiden sich Einrichtungen beträchtlich in der Art und Weise wie eine Substitutionsbehandlung, z.B. hinsichtlich Dosierung und Wahl des Substitutionsmittels sowie des Einsatzes psychologischer und psychosozialer Behandlungskomponenten (D'Aunno und Vaughn 1992; D'Aunno und Pollack 2002; Willenbring et al. 2004; Wittchen et al. 2008; Wittchen et al. 2008a) durchgeführt wird. Derartige Unterschiede werden in jüngerer Zeit häufiger unter dem Schlagwort der "Behandlungsphilosophie" diskutiert. Dabei steht im Vordergrund des jüngeren Interesses die Frage, inwieweit die Behandlungsphilosophie hinsichtlich Abstinenzorientierung einen Beitrag zum besse-

ren Verständnis der Unterschiede hinsichtlich Behandlungspraxis und Behandlungseffektivität leisten kann.

Ein hohes Ausmaß an Abstinenzorientierung scheint mit niedrigeren Dosierungen von Methadon (Willenbring et al. 2004) und einer höheren Entlassungsrate assoziiert zu sein (Caplehorn et al. 1996b); ebenso wurde eine geringere Haltequote bei höherer Abstinenzorientierung gefunden (Caplehorn et al. 1993; Caplehorn 1994; Caplehorn et al. 1998; Willenbring et al. 2004). Caplehorn (1994) belegte einen erhöhten Beigebrauch von Heroin und Amphetaminen bei zeitlich begrenzter abstinenzorientierter Behandlung, vermutlich vermittelt durch eine niedrigere Dosierung (Bell et al. 1995; Gerlach und Caplehorn 1999). Zudem schieden Patienten in dieser Bedingung häufiger aus der Behandlung aus und wurden danach häufiger rückfällig.

Dieser Beitrag prüft die Unterschiede von Substitutionseinrichtungen in Deutschland hinsichtlich ihrer Abstinenzorientierung und untersucht, ob diese Unterschiede in der Behandlungsphilosophie mit Unterschieden bei Aspekten der klinischen Behandlungspraxis einhergehen.

## 2 METHODIK

Im Rahmen einer bundesweiten, longitudinalen, klinisch-epidemiologischen Studie in Deutschland wurden 161 Einrichtungen aus dem zweiten Follow-up der PREMOS-Studie analysiert. Aspekte der Behandlungspraxis wurden durch Einrichtungs-, Patienten- und Arztdaten gewonnen. Für jede Einrichtung wurde ein Indexwert zur Schätzung der Einstellung zu Abstinenz berechnet, welcher zwischen hoch (HAO), mittel (MAO) und niedrig (LAO) abstinenzorientierten Einrichtungen differenziert. HAOs sehen Abstinenz als wesentliches Behandlungsziel an, stufen einen erheblichen Anteil Patienten als geeignet für die Erreichung von Abstinenz ein und zeigen eine rigide Einstellung zu

Die PREMOS-Studie wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK 313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träger, Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf (Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Götz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

**\*Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome**

konkomitantem Gebrauch. Für binäre, kategoriale und dimensionale Outcomes wurden logistische, multinomial logistische und lineare Regressionsanalysen verwendet.

### 3 ERGEBNISSE

#### Abstinenzorientierung

Für 30,4% der Einrichtungen war Abstinenz kein realistisches Behandlungsziel. 17,3% zeigten eine niedrige (LAO), 61,4% eine mittlere (MAO) und 21,3% eine hohe Abstinenzorientierung (HAO).

#### Dosierung

Sowohl in der Einstellungs- als auch in der Erhaltungsphase verschrieben HAOs signifikant niedrigere maximale Dosen von Methadon als weniger abstinenzorientierte Einrichtungen (► [Abb. 1](#)). Die Einrichtungen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Maximaldosis von Buprenorphin.

#### Umgang mit konkomitantem Beigebrauch

In HAOs wurden im Vergleich zu MAOs häufiger wöchentliche Urintests (OR: 3,9; 95% CI: 1,1-13,5) und Unterbrechungen der Substitution aufgrund eines positiven Alkoholbefunds im Urin realisiert (OR: 2,5; 95% CI: 1,0-6,2). Take-home-Medikation von mehr als 7 Tageseinheiten wurde in HAOs seltener als in LAOs verschrieben.

#### Psychosoziale Dienste

MAOs wiesen einen kleineren Anteil von Patienten ohne externe psychosoziale Unterstützung auf als LAOs. Ebenso realisierten MAOs eher eine Drogenberatung als LAOs (OR: 2,4; 95% CI: 1,6-3,6) und HAOs (OR: 1,9; 95% CI: 1,2-2,9). Der berufliche Wiedereinstieg wurde häufiger in HAOs als in LAOs verwirklicht (OR: 2,2; 95% CI: 1,1-4,5). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Schuldnerberatung und Sozialdienste.

#### Psychiatrische und psychotherapeutische Behandlungen

Psychiatrische Behandlungen wurden am häufigsten für

Patienten in HAOs realisiert, gefolgt von MAOs (OR: 2,2; 95% CI: 1,3-3,7) und LAOs (OR: 3,1; 95% CI: 1,6-6,3). Patienten in HAOs unterzogen sich signifikant häufiger psychotherapeutischer Behandlung als Patienten in MAOs (OR: 2,6; 95% CI: 1,4-4,8) und LAOs (OR: 2,2; 95% CI: 1,0-4,7), auch bei Kontrolle nach dem psychologischen Gesundheitszustand (EuropASI).

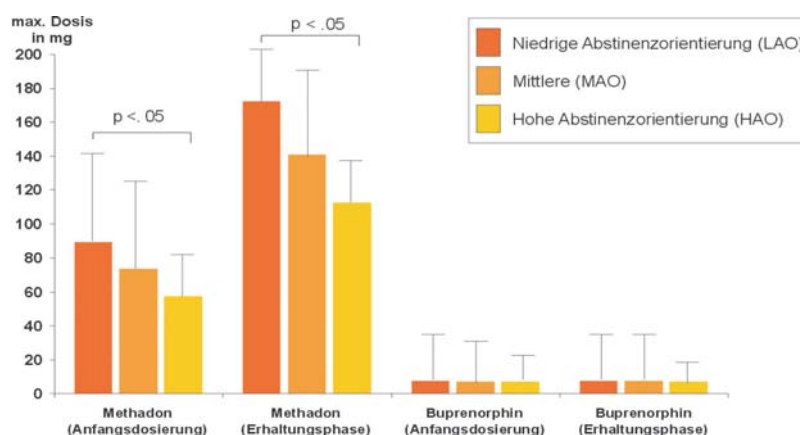
### 4 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die bisherigen Befunde zur Beziehung zwischen Abstinenzorientierung und Dosierung von Methadon werden bestätigt (Willenbring et al. 2004), für Buprenorphin konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden. Die rigide Einstellung von HAOs im Zusammenhang mit Beikonsum zeigte sich u.a. in häufiger durchgeführten Urintests und Konsequenzen für Alkoholkonsum. Einrichtungen mit hoher Abstinenzorientierung realisierten häufiger psychiatrische oder psychotherapeutische Behandlungen – auch bei Kontrolle des Schweregrades psychischer Probleme. Hinsichtlich der generellen Take-home-Vergabe zeigten sich allerdings keine Unterschiede. Take-home-Medikation ist eine weitverbreitete Praxis und jenseits der rechtlichen Bestimmungen für viele Ärzte unabhängig von der Abstinenzorientierung eine logistische Notwendigkeit, da häufig eine beträchtliche Distanz zwischen dem Wohnort des Patienten und der Substitutionseinrichtung besteht.

Die Ergebnisse zur Beziehung zwischen Abstinenzorientierung und der Einbeziehung psychosozialer Dienste sind inkonsistent. Lediglich eine Behandlungskomponente trat bei Patienten in Einrichtungen mit hoher Abstinenzorientierung häufiger auf (berufliche Wiedereingliederung). Folglich scheint Abstinenzorientierung kaum Einfluss auf die Realisierung psychosozialer Maßnahmen zu haben.

Zusammenfassend deuten die Daten auf eine Reihe systematischer und substanzialer Effekte der Abstinenzorientierung hin, welche für die Relevanz dieses Konzepts bei der Erklärung der Varianz in der Substitutionspraxis sprechen.

*Literatur ist im Gesamtliteraturverzeichnis ausgewiesen, S. 296.*



**Abb. 1:** Maximaldosis von Methadon und Buprenorphin in der Einstellungs- und Erhaltungsphase nach Abstinenzorientierung

## Zusammenfassung der Ergebnisse der PREMOS-Studie

Hans-Ulrich Wittchen<sup>1</sup>, Gerhard Bühringer<sup>1,2</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Institut für Therapieforschung (IFT), München

<sup>3</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitz Str. 46, D-01187 Dresden, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

### 1 KONZEPTION UND ZIELE DER STUDIE

Die kurz- und mittelfristige (6- bis 12-monatige) Wirksamkeit einer Substitutionstherapie Opioidabhängiger wurde in der Vergangenheit ebenso wie ihre Kosteneffektivität vielfach und eindrucksvoll nachgewiesen. Die Erkenntnislage zu den Effekten der langfristigen Substitutionstherapie (über Jahre) war demgegenüber bisher lückenhaft und vor allem unter Berücksichtigung der aktuellen Behandlungsoptionen unklar. Die PREMOS-Studie hatte das übergeordnete Ziel, den langfristigen Verlauf opioidgestützter Substitutionstherapien zu beschreiben und damit Grundlagen für eine zielgruppenspezifische und bedarfsgerechte Optimierung der Versorgung zu schaffen. Damit wurde in vielerlei Hinsicht wissenschaftliches Neuland betreten, da derartige Langzeitstudien an repräsentativen Stichproben von Patienten unter den aktuellen Versorgungsbedingungen und Behandlungsoptionen bislang fehlten.

Die Fragestellungen der Studie lassen sich zwei Themenbereichen zuordnen:

#### (1) Beschreibung von Verlauf und Ergebnis langfristiger Substitution

Im Mittelpunkt standen deskriptive Analysen zur Stabilität und zu Unterbrechungen im Verlauf der Substitution über sechs Jahre (einschließlich der retrospektiven Erfassung zu  $t_1$ ) und zum Erfolg nach verschiedenen *primären Zielkriterien* wie (temporär) stabile Substi-

tion, Wechsel in eine abstinenzorientierte Behandlung oder in den Status stabiler Abstinenz. *Sekundäre Zielkriterien* waren Fortschritte im Bereich der psychischen und somatischen Morbidität, der Lebensqualität und der Delinquenz. Weitere Themen waren die Auswertung ausgewählter Teilgruppen (z.B. Frauen mit Kindern), die Erfassung von Problemen und Hindernissen bei der Substitution sowie Strategien und Erfahrungen bei ihrer planmäßigen Beendigung.

#### (2) Analyse der Einflussfaktoren auf Verlauf und Ergebnis langfristiger Substitution

Untersucht wurde die mögliche Relevanz von Patienten-, Einrichtungs- und Behandlungsmerkmalen auf Verlauf und Ergebnis der Substitution. Beispiele für solche Merkmale sind somatische und psychische Komorbidität, Größe der Substitutionseinrichtung, Art und Dosierung des Substitutionsmittels oder Art und Umfang der psychosozialen Betreuung.

### 2 DURCHFÜHRUNG UND METHODIK DER STUDIE

Die für Deutschland repräsentative klinisch-epidemiologische Längsschnittstudie zum naturalistischen langfristigen Verlauf der Substitution bei Opioidabhängigen in der deutschen Routineversorgung wurde von 2003 bis 2010 mit einer Voruntersuchung ( $t_0$ ), einer Basisuntersuchung ( $t_1$ ) und drei Nachuntersuchungen ( $t_2$ : nach einem Jahr,  $t_3$ : nach 5-6 und  $t_4$ : nach 6-7 Jahren) durchgeführt (*Anmerkung: vereinfacht wird im Folgenden von einem 6-Jahres-Zeitraum gesprochen*). Beteiligt waren zu  $t_1$  2.694 Patienten aus 223 repräsentativ ausgewählten und nach ihrer Größe stratifizierten Substitutionseinrichtungen; entsprechend zur Situation der deutschen Substitutionsversorgung kamen die Patienten zu Baseline sowohl aus kleinen, zumeist nur wenige Substitutionspatienten (<10) betreuende Einrichtungen (überwiegend ländlich-kleinstädtischer Bereich, Hausärzte, internistische Fachärzte) wie auch mittelgroßen und

Die PREMOS-Studie<sup>®</sup> wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK 313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träger, Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf (Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Götz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

<sup>®</sup> Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome

großen spezialisierten Substitutionszentren (> 100 Patienten) mit einem breiteren Angebotspektrum (überwiegend in großstädtischen Ballungsräumen). 18,7% aller Einrichtungen sind dem letztgenannten Typus zuzuordnen.

Es ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine sogenannte Prävalenzstichprobe handelt, das heißt, entsprechend der tatsächlichen Verteilung von Substitutionspatienten in der Routineversorgung sind sowohl Patienten eingeschlossen, die vor wenigen Monaten erstmals eine Substitutionstherapie mit Methadon oder Buprenorphin begonnen hatten, wie auch Patienten, die sich schon seit mehr als 10 Jahren in einer Substitutionstherapie befanden. Da also alle Patienten bereits monatelang behandelt sind und keine Befunde erhoben wurden, die den Schweregrad und die Situation *vor Aufnahme* der Substitutionstherapie beschreiben, sind die folgenden Ergebnisse zum langfristigen 6-Jahres-Verlauf nicht oder nur eingeschränkt vergleichbar mit den Studienergebnissen kurzzeitiger kontrollierter klinischer Effektivitätsstudien.

Die Ausschöpfungsquote lag je nach Untersuchungszeitpunkt zwischen 71 und 91%. Die Analyse der Ausfälle zu  $t_3$  ergab sowohl im Vergleich zur Ausgangsstichprobe für  $t_3$  wie zur ursprünglichen Ausgangsstichprobe für  $t_1$  keine signifikanten Unterschiede als mögliche Hinweise für Verzerrungen der Ergebnisse. Die Untersuchung  $t_4$  wurde mit einer Zufallsauswahl von 35% der  $t_3$ -Patienten durchgeführt.

Die Daten zur Voruntersuchung  $t_0$  (2003), zur Basisuntersuchung  $t_1$  (2004/5) und zur Erhebung  $t_2$  (2005/06) wurden bereits an anderer Stelle publiziert. Gegenstand dieser Studie sind die Ergebnisse zu  $t_3$  (2008/09) bzw.  $t_4$  (2010) sowie die Verläufe im gesamten Untersuchungszeitraum von 6 Jahren ( $t_1$ - $t_{3/4}$ ). Die Ergebnisse beziehen sich auf die für  $t_3$  erreichten Patienten ( $n = 2.094$ ), die je nach Fragestellung gemeinsam oder als Teilgruppen ausgewertet wurden (vollständige Datensätze persönlich untersuchter Patienten:  $n = 1.493$ , vollständige Datensätze zu Todesfällen:  $n = 131$ , eingeschränkte Datensätze ("Proxies"):  $n = 470$ ).

Im Folgenden werden zusammenfassend die Hauptbefunde unter weitgehender Beschränkung auf Vergleiche zwischen Baseline und dem 6-Jahres-Outcome beschrieben; der Übersichtlichkeit wegen werden die Zwischenmessungen weitgehend nicht berücksichtigt und nur bei ausgewählten Teilaspekten diskutiert.

### 3 PATIENTEN- UND STÖRUNGSMERKMALE ZU $T_1$

Die folgenden Angaben beziehen sich zwar in erster Linie auf 1.624 Patienten mit vollständigen Datensätzen einschließlich Todesfälle bzw. Teilgruppen davon. Jedoch

können diese Befunde durchaus auf die Ursprungsgesamtheit (mit den üblichen allgemeinen Einschränkungen) generalisiert werden, da sich keine Hinweise auf systematische Verzerrungen durch selektive Ausfälle ergaben.

#### Biosoziale und soziodemografische Merkmale zu Baseline

Durchaus bestehende, geringfügige und teilweise statistisch signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern werden im Folgenden nicht diskutiert, da sie inhaltlich und klinisch wenig relevant (vgl. zur ausführlichen Auswertung Abschnitt 8.6) in Bezug auf die Fragestellungen erscheinen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stellte sich die Untersuchungsstichprobe wie folgt dar:

- **Alter und Geschlecht:** Das Durchschnittsalter lag bei 35,3 Jahren,  $n = 524$  (32,3%) sind Frauen, der Anteil 18- bis 30-Jähriger betrug 30,3% und der über 40-Jährigen 27,2%.
- **Schulabschluss:** Die Dauer des Schulbesuchs lag bei 10,0 Jahren. 19% hatten keinen Abschluss, 41,4% einen Hauptschulabschluss, 26% einen Realschul- oder Gymnasialabschluss (Männer: 23,2%, Frauen 31,8%),
- **Beruflicher Status:** 23,0% waren berufstätig und 53,1% arbeitslos (Männer: 58,2%, Frauen: 42,5%)
- **Familiensituation:** ledig waren 54,8% (bei etwa gleichem Alter; Männer: 60,3%, Frauen 43,1%), getrennt lebend/geschieden/verwitwet 20% (Männer 15,9%, Frauen 28,7%).
- **Kinder:** 59,3% hatten keine Kinder (Männer: 64,1%, Frauen: 49,3%), 2 oder mehr Kinder hatten 17,3%.
- **Wohnsituation:** nur 3,7% hatten keinen festen Wohnsitz oder lebten in Einrichtungen. 17,5% lebten noch bei den Eltern oder Familienangehörigen, 43% lebten allein und 30,4% mit einem Lebenspartner in eigener Wohnung.

#### Störungsmerkmale der Patienten bei Baseline (Studieneinschluss)

Die eingeschlossenen Patienten sind langjährig (überwiegend länger als 10 Jahre) opioidabhängig, und mehrheitlich bereits seit mehr als 4 Jahren in einer Substitutionsbehandlung. Sie sind nahezu ausnahmslos als chronisch multimorbid Schwerstkranke mit einem hohen Ausmaß an körperlicher und psychischer Komorbidität zu beschreiben (► **Tab. A2-A5**, [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)):

- Bei Studieneinschluss betrug die Dauer des vorangegangenen Opioidgebrauchs sowie der Abhängigkeit im Durchschnitt 15,4 Jahren, bei 25,3% sogar über 20 Jahre.
- Alle Patienten standen zu Studieneinschluss im Rahmen der Baseline-Untersuchung bereits seit mindestens 2 Monaten in Substitution. Der Zeitabstand zwischen Beginn der Opioidabhängigkeit und erster Substitutions-



therapie betrug mindestens 6 Jahre, im Mittel 11,2 Jahre.

- Für 28,6% aller Patienten war die Behandlung zu Studieneinschluss die erste Substitutionstherapie, für 41,1% die zweite und für 30,2% die dritte, vierte oder fünfte Substitutionsepisode. Die erste Substitutionstherapie lag im Durchschnitt 5,8 Jahre zurück, bei 22,1% über 9 Jahre (Männer: 21%, Frauen 24,4%). Die Dauer der aktuellen Substitution bei Baseline betrug 18,9 Monate; 57,2% der Patienten waren aktuell weniger als 11 Monate substituiert und 21,6% mehr als 25 Monate.
- Zum Studieneinschluss nach im Mittel 19 Monaten Substitutionstherapie wurden zu Baseline 61,1% der Patienten nach dem Addiction Severity Index (ASI) als insgesamt leichtgradig, 32,5% als mittelschwer und 6,4% als extrem schwer suchtkrank beurteilt (Anteil mittel oder extrem beurteilter Männer: 41,5%, Frauen: 33,5%). Bei dieser Einstufung ist zu berücksichtigen, dass die Patienten zumeist bereits Jahre in Behandlung waren, sodass die Werte nicht den Anfangszustand bei Beginn der Behandlung wiedergeben. Trotz der überwiegend langen Substitutionsvorbehandlung wurde bei Baseline ein bemerkenswerter konkomitanter Substanzgebrauch festgestellt; je nach Informationsquelle (Urinscreening, Arzt oder Patient) lag dieser bei guter Übereinstimmung von Patientenangabe und Urinscreening zum Beispiel für Heroin bei 20-25%, für nicht verschriebenen Methadonkonsum bei 1-10%, für Kokain bei 8-13% und für Cannabis bei 27-47%.
- Die somatische Morbidität in der Stichprobe war bei Baseline insgesamt 4-fach im Vergleich zur deutschen alters- und geschlechtsgematchten Durchschnittsbevölkerung erhöht (Bundesgesundheitsurvey 1998): 77% hatten eine oder mehrere schwerwiegende körperliche Erkrankungen, 32,1% sind als körperlich multimorbid zu klassifizieren. An erster Stelle standen chronische HCV-Infektionen bei 67,7% der Fälle sowie Erkrankungen aus dem pulmonalen und kardiovaskulären Formenkreis. Der Anteil HIV/AIDS-Erkrankter betrug 7,6%. 41,3% der Stichprobe wiesen ein Fehlgewicht auf, davon 10,4% Adipositas und 30,9% Unter- oder Übergewicht.
- Die psychische Morbidität war mit 64,6% ebenfalls sehr hoch (zweifache Erhöhung gegenüber der deutschen alters- und geschlechtsgematchten Durchschnittsbevölkerung), 30% sind psychisch multimorbid erkrankt (zwei oder mehr Störungen nach ICD-10 F), im Vordergrund standen Depressionen (38,4%), Persönlichkeitsstörungen (20,2%) und Angststörungen (16,9%).
- Das hohe Ausmaß der psychopathologischen Belastung spiegelt sich auch in dem vom Patienten beurteilten Brief Symptom Inventory (BSI) wieder, wo 83,8% aller Patienten auffällig erhöhte Werte angaben.
- Die Einschätzung der generischen Lebensqualität (EQ-5D) ergab für 73,3% eine merkliche Minderung, bei

21,8% der Patienten sogar eine gravierend erniedrigte Lebensqualität im Vergleich zur standardisierten deutschen Durchschnittsbevölkerung.

#### 4 BEHANDLUNGSMERKMALE: VERGLEICH DES BASELINE-STATUS MIT DEM STATUS 6 JAHRE SPÄTER

Unter Behandlung werden im Folgenden alle Interventionen innerhalb und außerhalb der Substitutionspraxis einbezogen, die für die einzelnen Patienten von Arzt bzw. Einrichtung festgelegt wurden. Grundlage sind die vollständigen Datensätze der nachuntersuchten lebenden Patienten (n = 1.493).

##### Behandlungsziele

Im Verlauf des untersuchten Zeitraums ( $t_1$ - $t_3$ ) haben sich die Behandlungsziele – wahrscheinlich als Folge einer zumindest zeitweiligen und partiellen Zielerreichung im Verlauf der Behandlung – deutlich verändert (► Tab. B6):

- Bei Baseline ( $t_1$ ) standen für nahezu für alle Patienten (85-99%) Behandlungsziele im Vordergrund, die auf Verminderung der negativen Auswirkungen des Konsums illegaler Drogen, der Reduktion kriminellen Verhaltens, der somatischen und psychischen Komorbidität sowie dem Beziehungsaufbau zum Patienten (vertrauensvolle therapeutische Beziehung: 97,9%) abzielen. Alle diese Zielsetzungen gingen um etwa 5-12 Prozentpunkte zurück.
- Demgegenüber stiegen die anfangs seltener genannten Zielsetzungen (53-69%) hinsichtlich des Erreichens von Opioid- bzw. Substitutionsfreiheit sowie Abstinenz von illegalen Drogen deutlich um etwa 15-20 Prozentpunkte an.

##### Therapeutische Interventionen und Substitutionsverlauf

Im Untersuchungszeitraum ergab sich ein differenziertes Bild mit Teilgruppen unterschiedlichster Intensität und Kontinuität der Maßnahmen (► Tab. B2, B6):

- 74,7% erhielten zu  $t_1$  Methadon, 24,7% Buprenorphin, 0,7% andere Substitutionsmittel. Zu  $t_3$  veränderte sich der Anteil für Methadon nur unwesentlich (73,9%), derjenige für Buprenorphin wies einen scheinbaren Rückgang auf (Anteil Buprenorphin-Behandelter 16,3%), der weitgehend auf Patienten zurückzuführen ist, die die Behandlung im Verlauf regelhaft beendet hatten, und als abstinent beschrieben wurden. Der Anteil ohne Substitution stieg signifikant auf 9,9% (abstinent oder Abbruch).
- Obwohl diese Daten insgesamt nahelegen, dass Wechsel zwischen den Substanzen eher selten vorkommen (bei ca. 10%), sind im 6-Jahres-Verlauf bei einem be-



merkenswerten Anteil aller Patienten (36%) durchaus zum Teil mehrfache zeitweilige Wechsel zwischen Methadon, Levomethadon und Buprenorphin vorgekommen; im Falle von Buprenorphin scheint dabei auch die im Beobachtungszeitraum erfolgte Umstellung von Subutex zu Suboxone eine bedeutsame Rolle gespielt zu haben.

- Die aktuelle Dosis zu  $t_3$  betrug 77,9 mg für Methadon, 55,2 mg für Levomethadon und 7,1 mg für Buprenorphin (mit hohen Standardabweichungen und geringfügiger Zunahme bei Methadon und Levomethadon von  $t_1$  zu  $t_3$ ). Im Unterschied zur Baseline-Untersuchung stieg zu  $t_3$  in allen Präparatgruppen der als stabil eingeschätzte Dosisstatus der Patienten an, während der Anteil von Patienten in Abdosierung abnahm.
- Bei einer groben Gesamtbetrachtung anhand der Haltequote der Patienten in der Substitution ergibt sich für die Mehrzahl aller Patienten ein positives Bild: 70% aller Patienten wurden global betrachtet über den 6-jährigen Beobachtungszeitraum in der Substitution gehalten.
- Bei 21% aller Patienten wurde im Beobachtungszeitraum mindestens einmal der Versuch einer regelhaften Beendigung (Abdosierung mit dem Ziel der Abstinenz) unternommen.
- Die durchschnittliche Anzahl der Arztbesuche (letzte 12 Monate) war – angesichts der ausgeprägten somatischen und psychischen Komorbidität – sowohl zu Baseline wie auch im weiteren Verlauf gering. Besonders auffällig sind die besonders niedrigen Werte für psychiatrisch/psychotherapeutische Interventionen (Psychiater und Psychotherapeut im Mittel je ein Termin/Jahr); während die mittlere Arztkontakthäufigkeit für somatische Störungen mit 7 Kontakten/Jahr bei Baseline und 10/Jahr zur 6-Jahres-Nachuntersuchung eher der somatischen Morbiditätslast der Patienten entspricht.
- Der Anteil der Patienten mit einer regelmäßigen und kontinuierlichen Inanspruchnahme psychosozialer Dienste im langfristigen Verlauf war vergleichsweise gering und im Untersuchungszeitraum deutlich zurückgehend (PSB in substituierender Einrichtung von 76,1% der Patienten auf 54,8%, PSB in Drogenberatungsstellen von 60,8% auf 47,1%, psychiatrische Dienste von 8,0% auf 3,6%, Psychotherapie von 8,0% auf 6,8%).
- Geschlechtsunterschiede bei einer Realisierung der Maßnahmen waren vergleichsweise gering.

## 5 ERGEBNISSE FÜR DIE GESAMTGRUPPE

Es werden zunächst die primären Zielkriterien der Studie (Anzahl der Patienten mit einer erfolgreichen bzw. ungünstig verlaufenden langfristigen Substitution) und anschließend die sekundären Zielkriterien wie Verbesserung der

Lebensqualität oder des konkomitanten Drogenkonsums dargestellt.

### Primäre Zielkriterien

Die PREMOS-Studie hat den Versuch unternommen, anhand von Indikatoren die Patienten zwei wesentlichen Outcomegruppen zuzuordnen:

1. Patienten mit einer langfristigen und erfolgreichen Substitution, definiert als (a) stabile fortdauernde Substitution und (b) keine längerfristigen Unterbrechungen > 3 Monate aufgrund disziplinarischer Verstöße und Beikonsum oder (c) stabile Abstinenz (> 3 Monate) oder (d) Wechsel in eine substituitionsfreie abstinenzorientierte Therapie.
2. Patienten mit einem ungünstigen Verlauf: (a) unregelmäßige Substitution, (b) Unterbrechungen und kritischer Beikonsum, (c) keine Substitution aufgrund Abbruch oder Haft/Delinquenz und (d) Todesfälle.

Unsere Ergebnisse zeigen für die Statusbeurteilung der Patienten zu  $t_3$  ein differenziertes, aber überwiegend positives Bild (Ausgangsstichprobe für  $t_3$ :  $n = 1.624$ ):

- 46% aller Patienten hatten einen zumindest temporär stabilen Substitutionsverlauf in den letzten 12 Monaten, 7,1% waren zur Nachuntersuchung mindestens 3 Monate lang abstinent (4% gesichert stabil abstinent) und 1,5% befanden sich in einer abstinenzorientierten Therapie ohne Substitution. Insgesamt können also konservativ 54,6% der Stichprobe gemäß unserer Studiendefinition als Patienten mit günstigem und erfolgreichem Verlauf klassifiziert werden. Dazu kommen möglicherweise bis zu 13,8% weitere Patienten hinzu, bei denen keine Angaben vorlagen (11,7%) bzw. die erhobenen positiven Angaben (2,1%) zu ungesichert waren.
- Bei einer zeitlich differenzierteren Analyse zeigt sich allerdings für die gesamte Beobachtungszeitstrecke, dass eine vollständig "stabile" Substitution ohne jegliche Unterbrechung und ohne bedeutsame Veränderungen von Dosierung und Mittel nur für eine Minderheit der Patienten von 30% gilt. Typisch für den Verlauf der meisten Patienten sind zumindest einmalige, oft aber auch mehrmalige disziplinarische Unterbrechungen oder Abbrüche bzw. nach einer Unterbrechung die Wiederaufnahme der Substitution bei dem gleichen oder einem anderen Arzt.
- Gleichermaßen muss hinsichtlich der Abstinenz berücksichtigt werden, dass diese überwiegend als temporär erfolgreiche Abstinenz einzuordnen sind. Die meisten (85%) der als abstinent klassifizierten Patienten bei der 12-Monats-Nachuntersuchung waren beim 6-Jahres-Follow-up wieder in Substitution; gleichermaßen waren von sechs abstinenten Patienten zu  $t_3$  bei  $t_4$  fünf wieder in Substitution.

- Der Anteil der Patienten mit einem ungünstigen Verlauf lag – je nach Verrechnung der nur partiell untersuchten Patienten mit unklarem Verlauf (s.o.) – zwischen 25,9% und 31,4% und setzt sich zusammen aus solchen in instabiler Substitution (12,7%), denjenigen, die die Substitutionstherapie abgebrochen haben und wieder rückfällig wurden, die Patienten mit unklarem Verlauf ohne Substitution oder die in Haft waren (5,1%), die verstorben waren (8,1%), bzw. nach Abbruch einen unklaren Verlauf ohne Substitution aufwiesen (5,5%).
- Insgesamt erwies sich dieser Klassifikationsversuch "günstige versus ungünstige Verläufe" als wenig befriedigend, da er der Heterogenität und zeitlichen Dynamik der Erkrankung im Beobachtungszeitraum nicht gerecht wird und vermutlich nur eine geringe klinische Nützlichkeit aufweist. Wie auch bei derartigen Beurteilungsversuchen in anderen chronischen Krankheitsgruppen (z.B. Schizophrenie und Diabetes mellitus) beschränkt sich die Nützlichkeit und Aussagekraft immer nur auf relativ kurze Zeiträume von etwa einem Jahr.

#### Sekundäre Zielkriterien

Auch die Beurteilung der sekundären Zielkriterien ergab ein überwiegend positives Bild (► **Tab. B1, B3 – B6**; Auswertungsstichprobe für  $t_3$  ohne Verstorbene,  $n = 1.493$ ).

- Es ergibt sich aufgrund der Urinproben ein deutlicher Rückgang nahezu aller konkomitant gebrauchten Substanzen. Der Opioidbeikonsum reduziert sich von 21,2% auf 12,8%; jeglicher Beikonsum reduziert sich von 58,9% auf 40,7%; der Gebrauch besonders kritischer Substanzen (alle illegalen Drogen ohne Cannabis) halbiert sich nahezu von 23,7% auf 12,7%.
- Zum Zeitpunkt  $t_3$  ist allerdings der Konsum von Benzodiazepinen und Barbituraten (18,6%), anderen Opioiden (12,4%) sowie von Cannabis (33,4%) durchaus noch bemerkenswert erhöht.
- Bei der Interpretation des Beikonsums ist zu berücksichtigen, dass ca. ein Drittel aller Studienpatienten zu allen Untersuchungszeitpunkten Dosierungen erhielten, die unterhalb der allgemein empfohlenen minimal erforderlichen Erhaltungsdosis liegen. Obwohl entsprechende vertiefende Analysen keine eindeutigen Schlussfolgerungen zulassen, kann vermutet werden, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten Beikonsum betreibt, um die möglicherweise unzureichende Substitutionsdosis zu kompensieren.
- Die Auswertung der Gesamtmittelwerte des Addiction Severity Index ergab eine deutliche mittlere Verbesserung gegenüber den Voruntersuchungen insbesondere für folgende Bereiche: Konsum illegaler Drogen, rechtliche Probleme, Arbeit und berufliche sowie familiäre Situation. Die deutliche mittlere Besserung darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass sich der Anteil von Pa-

tienten mit einem hochproblematischen Gesamtwert ( $> 4$ ) von 17,3% auf 21,9% erhöht hat und dass die Werte für die psychosozialen Zielbereiche (Beziehungen, Arbeit) trotz der Verbesserungen noch verhältnismäßig hohe problematische Werte zeigen.

- Kritisch und bemerkenswert ist auch, dass sich die bei den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten bereits schlechte körperliche und psychische Morbiditätslage der PatientInnen kaum verbessert hat. Diese Situation ist wesentlich mitverantwortlich für den angestiegenen Anteil von PatientInnen mit hochproblematischen ASI-Werten. Die somatische Morbidität hinsichtlich schwerwiegender Erkrankungen ging zwar zurück, bedingt vor allem durch Verbesserungen bei Hepatitis B und C, ebenso stieg der Anteil der Patienten ohne psychische Störung von 36,7% auf 44,3%, doch nahm der Anteil der Patienten bei zahlreichen Einzeldiagnosen zu und die Absolutwerte für Depressionen (42%), Angststörungen (19,3%) sowie Persönlichkeitsstörungen (22,4%) sind zu  $t_3$  massiv gegenüber den Referenzwerten anderer Krankheitsgruppen erhöht.
- Die generische Lebensqualität (WHO EQ-5D) hat sich im Mittel zwar statistisch signifikant, aber klinisch wenig beeindruckend verbessert. Dabei zeigen sich zwei entgegengesetzte Entwicklungen: der Anteil unauffälliger Patienten hat sich von 27,6% auf 30,7% erhöht, der Anteil schwer Beeinträchtigter ebenso von 20,6% auf 34,5%. Die Beeinträchtigungen der Lebensqualität ergaben sich nahezu vollständig aus sehr hohen Werten für Angst, Niedergeschlagenheit und Schmerzen.
- Die höchsten Verbesserungen beim ASI und der generischen Lebensqualität zeigten sich bei den Teilgruppen der Abstinenter und der Patienten mit einem stabilen Substitutionsverlauf.
- Erfreulich ist die Verbesserung der beruflichen Situation, z.B. stieg der Anteil berufstätiger Patienten von 24,1% auf 34% sowie derjenigen in berufsqualifizierenden Maßnahmen von 7,5% auf 19,4%. Der Anteil Arbeitsloser sinkt entsprechend von 51,6% auf 42%.
- Die Wohnsituation verbesserte sich bei über 90% und die Werte für die Drogenkriminalität zeigten ebenfalls eine deutliche Verbesserung, z.B. sank die Haftquote in den letzten 12 Monaten vor  $t_1$  von 8,2% auf 0,9%. Die Drogendelikte gingen von 34% ( $t_2$ ) auf 9% ( $t_3$ ) zurück.

#### Beurteilung der Zielerreichung

Zusammenfassend gaben die Ärzte an, dass die von ihnen formulierten Ziele in etwa 70-80% der Fälle erreicht wurden. Überdurchschnittlich positiv waren die Angaben beim Ziel "Abstinenz von illegalen Drogen", deutlich geringer fielen diese für die Ziele "Abstinenztherapie vermitteln" und "Opioidabstinenz" aus.

## 6 VERGLEICHE VON AUSGEWÄHLTEN PATIENTENGRUPPEN

### Ausgewählte Patienten mit positivem bzw. negativem Substitutionsverlauf

Es wurden aus der Auswertungsstichprobe zu  $t_3$  ( $n = 1.624$ ) die 54,6% der Patienten mit einem positiv beurteilten Verlauf (46% temporär stabile Substitution und 8,6% abstinent oder in abstinentorientierter Substitution) und mit einem unbefriedigenden Verlauf (8,1% Verstorbene, 2,7% instabile Substitution, 5,1% ohne Substitution) verglichen. In fast allen sekundären Erfolgskriterien zeigten sich bedeutsame Unterschiede:

- Für alle untersuchten Variablen (Lebensqualität, ASI-Schweregradindex, Morbidität) zeigten die Gruppe der Abstinents die besten Ergebnisse, gefolgt von der Gruppe in temporär stabiler Substitution ohne komitanten Drogengebrauch (hier allerdings auffällig schlechte Werte für die Morbidität).
- Die Patienten in temporär stabiler Substitution mit komitantem Drogengebrauch und diejenigen in instabiler Substitution haben demgegenüber deutlich schlechtere Werte.
- Die Gruppe ohne Substitution zeigte – entgegen der negativen Einstufung des Substitutionsverlaufs – vergleichsweise gute Werte. Dies ist ein Hinweis auf den weiteren Untersuchungsbedarf zur Optimierung der Einstufung der individuellen und sehr komplexen Substitutionsverläufe dieser Teilgruppe (etwa 5% der Patienten).

### Vergleiche von Frauen und Männern

Trotz zahlreicher signifikanter Unterschiede bei sozioökonomischem Status, Störungsausprägung und Ergebnissen sind die Unterschiede zwischen Frauen und Männern klinisch wenig bedeutsam (► [Tab. A1](#), [A2](#), [Bx.1](#) und [Bx.2](#), [www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin](http://www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin)):

- Frauen waren im Durchschnitt etwas jünger (34,3 vs. 35,7 Jahre) und stellten einen deutlich größeren Anteil bei der jüngeren Altersgruppe bis 30 Jahre (33,8% bis 28,6%). Sie hatten einen höheren schulischen Ausbildungsstand (z.B. Real- oder Gymnasialabschluss 31,8% vs. 23,2%), waren weniger arbeitslos (42,5% vs. 58,2%), häufiger geschieden/getrennt lebend/verwitwet (28,7% vs. 15,9%) und hatten mehr Kinder (50,7% vs. 36%).
- Die Merkmale zur Charakterisierung der Substanzstörung und des Substitutionsverlaufs zeigen wenig relevante Unterschiede mit Ausnahme einer etwas geringen Konsumdauer, aber einem früheren Beginn der Substitution und einem etwas geringeren ASI-Schweregradindex bei Frauen. Der Anteil stabiler Substitutionsverläufe ist deutlich geringer (40,5% vs. 46,7%).

- In den Ergebnissen zeigten sich – bei geringerem komitanten Konsum zu  $t_1$  – im Verlauf bis  $t_3$  keine bzw. geringe Unterschiede gegenüber Männern (z.B. unter Berücksichtigung irgendeiner der erfassten Substanzen: Rückgang von 52,6% auf 34,2% und bei Männern von 62% auf 43,8%).
- Bei den ASI-Einstufungen zeigten beide Geschlechter eine signifikante Verbesserung des Gesamtwertes, aber Frauen wiesen eine geringere Ausgangs- und Endbelastung sowie einen geringeren Anteil mit schwerwiegenderen Belastungen in einzelnen Bereichen auf (z.B. zu  $t_3$  45% vs. 56,6% der Fälle).
- Bei den Veränderungen der psychischen und somatischen Komorbidität zeigten sich keine Unterschiede. Die ärztliche Beurteilung der Zielerreichung ist für Frauen durchweg – zumeist klinisch geringfügig – besser mit einigen deutlich günstigeren Werten für die Reduktion illegalen Drogenkonsums (77,1% vs. 69,7%), Abstinenz von illegalen Drogen (72,2% vs. 63,3%) und vollkommene Substanzfreiheit einschließlich einer Substitution (35,2% vs. 26,8%).

## 7 ERGEBNISSE ZU SPEZIELLEN FRAGESTELLUNGEN

### Mortalität: Häufigkeit, Ursachen und Prädiktoren

- Das standardisierte jährliche Mortalitätsrisiko (CMR) liegt bei 1,15% (131 Todesfälle in sechs Jahren); diese Rate ist deutlich günstiger als im internationalen Vergleich.
- Häufigste Todesursachen waren Komplikationen in Zusammenhang mit Erkrankungen (36,6%) sowie Überdosis/Polyintoxikation (28,3%) und Suizid (16%). Im internationalen Studienvergleich bedeutet dies eine deutlich erhöhte Suizidrate sowie deutlich erhöhte Mortalität aufgrund körperlicher Erkrankungen.
- Sehr selten im internationalen Vergleich war bei der Mortalität das Substitut ursächlich beteiligt: Nur zwei der 37 Patienten mit Überdosis starben alleine aufgrund des Substitutionsmittels, bei weiteren vier war das Substitutionsmittel möglicherweise beteiligt.
- Unter Patienten in stabiler Substitution ist die Mortalitätsrate geringer als bei solchen mit häufigeren Unterbrechungen im Verlauf bzw. bei Patienten ohne Substitution (24,1% vs. 31,5%).
- Risikofaktoren für einen vorzeitigen Tod sind: höheres Alter, Arbeitslosigkeit, erhöhter ASI, schwerwiegende psychische und somatische Erkrankungen, Dauer der Substanzstörung und Unterbrechung/Abbruch der Substitution sowie Art des vorwiegenden Substitutionsmittels. Insgesamt bestehen keine bedeutsamen Geschlechterunterschiede.

### Abstinenz: Häufigkeit, Stabilität und Risiken

- Zu  $t_2$  waren 8,2% abstinent ohne Behandlung (89 Personen) oder in einer abstinenzorientierten Therapie (96 Personen).
- Zu  $t_3$  waren von den ursprünglich 89 abstinenten Personen ohne Behandlung nur 8 Personen sicher abstinent, vier weitere wahrscheinlich abstinent, 52 Personen sicher nicht abstinent und bei 25 Personen war der Status unbekannt.
- Von den ursprünglich 96 Personen in einer abstinenzorientierten Behandlung konnten aus Datenschutzgründen keine Informationen gesammelt werden.
- Bei 21% aller Patienten wurde zumindest ein Abstinenzversuch von den Ärzten begonnen, bei etwa der Hälfte (9,6%) wurde eine zumindest dreimonatige Abstinenz erreicht. Zu  $t_3$  waren 7,3% als abstinent klassifiziert (bei der Hälfte wurde auch ein Drogen-Screening durchgeführt).
- Eine hohe Abstinenzorientierung hat einen zweigeteilten Einfluss auf den Substitutionsverlauf: mehr Patienten mit hohem Schweregrad sind zu  $t_3$  abstinent, der konkomitante Drogengebrauch ist geringer und der ASI-Wert besser, aber: mehr Patienten versterben, weniger Patienten sind in Substitution und die Abbruchrate ist höher.

### Die Rolle der Psychosozialen Betreuung

- Psychosoziale Betreuung hat vor dem Hintergrund des von den Ärzten formulierten Behandlungsbedarfes (z.B. bei 97,7% eine soziale Stabilisierung) einen hohen Stellenwert. 75,3% erhalten PSB zu  $t_1$  in der Substitutionseinrichtung, 61,4% in einer Drogenberatungsstelle und je etwa 10-15% bei verschiedenen anderen Diensten.
- Zu  $t_3$  geht – trotz der weiterhin hohen Einschätzung des Bedarfs durch die Ärzte – die Nutzung aller Einrichtungen um 5-20 Prozentpunkte zurück.
- Zwischen hoher PSB-Nutzung und Ergebnissen zu  $t_3$  zeigte sich kein klinisch relevanter positiver Zusammenhang (Cave: keine Kausalbeurteilung möglich, da PSB sinnvollerweise eher bei problematischen Patienten intensiviert wird).

### Die Rolle des Substitutionsmittels und der Dosierung

Zusammenfassend ergab sich, dass Patienten mit Levomethadon in einigen Indikatoren (z.B. Haltequote, Quote stabil Substituierter, Unterbrechungen) und Patienten mit Buprenorphin in mehreren Indikatoren (z.B. Abstinenzrate, ASI-Schweregrad/BSI) bessere Ergebnisse zeigen als solche mit Methadon (Cave: keine kausalen Aussagen möglich; es gibt offensichtlich differenzielle ärztliche Indikationsentscheidungen, die kaum erforschbar sind).

### Ergebnisse der $t_4$ -Untersuchung

- In Übereinstimmung mit den oben diskutierten häufigen Stadienwechseln ging der Anteil der Patienten in Substitution von  $t_3$  zu  $t_4$  etwas zurück (90% vs. 80,9%), der Anteil stabil Substituierter ebenfalls (74,8% vs. 59,9%) und derjenige der Abstinenten sank von 5,2% auf 1,8%.
- Insgesamt bestätigten sich für die zufällig ausgewählten Teilnehmer an  $t_4$  im Wesentlichen die Befunde der  $t_3$ -Untersuchungswelle.

### Spezielle Angebote für bestimmte Risikogruppen

- Etwa 30% der Einrichtungen (insbesondere die großen Zentren) gaben eine Spezialisierung für Risikogruppen an. Häufigste Schwerpunkte sind psychische Störungen (12,4%), HCV (8,7%) und HIV (5,6%). Trotz des hohen Anteils von Patientinnen mit Kindern wird ein entsprechender Schwerpunkt (Schwangere, Familien mit Kindern etc.) nur selten genannt (8,4%).
- Spezialisierte Angebote sind zudem extrem ungleich bundesweit verteilt und zumeist auf großstädtische Ballungsräume begrenzt. Für die Mehrzahl der Betroffenen sind derartige Angebote daher oft nicht verfügbar oder nicht zugänglich. Wegen dieser Verteilungscharakteristika und der geringen Angebotslage konnten auch keine messbaren Effekte hinsichtlich der Patienten-Outcomes festgestellt werden.

### Umgang mit "kritischem Beikonsum"

- 64% der Einrichtungen gaben definierte, feste Regeln für den Umgang mit riskantem Beikonsum an, 36% wenden ein flexibles Vorgehen an. Als riskanter Beikonsum wurden unter Methadon einige Substanzen wie Amphetamine/Kokain, Opioide und Benzodiazepine häufiger genannt (insbesondere von kleineren Einrichtungen) als unter Buprenorphin.
- Zwei Drittel aller Substitutionseinrichtungen geben an, dass Patienten mit dem Substitutionsmedikament nicht handeln. Überdurchschnittlich hohe Werte wurden jeweils von den großen Einrichtungen genannt.

### Zusammenarbeit mit psychiatrischen und psychotherapeutischen Einrichtungen

Im Vergleich zu dem hohen Ausmaß an psychischen Störungen (63,3% der Patienten zu  $t_1$  und 55,7% zu  $t_3$ ) und der hohen Einschätzung eines Behandlungsbedarfes durch die Ärzte (95,4% zu  $t_1$ , 84,3% zu  $t_3$ ) ist der Anteil der Einrichtungen mit einer entsprechenden regelmäßigen Zusammenarbeit gering (18% Psychotherapie, 22,4% Psychiatrie; für kleinere Einrichtungen etwas bessere Angaben).



## Schlussfolgerungen und Empfehlungen für eine bedarfs- und zielgruppen-gerechtere Gestaltung der langfristigen Substitution Opioidabhängiger

Hans-Ulrich Wittchen<sup>1</sup>, Jürgen T. Rehm<sup>1,2</sup>, Jörg Gölz<sup>3</sup>, Michael R. Kraus<sup>4</sup>, Martin Schäfer<sup>5</sup>, Michael Soyka<sup>6,7</sup>, Norbert Scherbaum<sup>8</sup>, Markus Backmund<sup>9</sup>, Gerhard Bühringer<sup>1,10</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

<sup>3</sup> Praxiszentrum Kaiserdamm, Berlin

<sup>4</sup> Kreiskliniken Altötting-Burghausen, Medizinische Klinik II, Burghausen

<sup>5</sup> Kliniken Essen-Mitte, Evang. Huysens-Stiftung, Klinikf. Psychiatrie, Essen

<sup>6</sup> Psychiatrische Klinik, Universität München

<sup>7</sup> Privatklinik Meiringen, Meiringen

<sup>8</sup> LVR-Klinikum Essen, Kliniken/Institut der Universität Duisburg-Essen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Essen

<sup>9</sup> Praxis im Tal (pit), München

<sup>10</sup> Institut für Therapieforchung (IFT), München

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitz Str. 46, D-01187 Dresden, Email: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

Die Gliederung der Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Studie orientiert sich an den beiden Hauptzielen: Zum einen der deskriptiven Beschreibung von Verlauf und Ergebnis langfristiger Substitution, zum anderen der Analyse von Faktoren, die den Verlauf und die Ergebnisse beeinflussen, etwa im Hinblick auf Risikofaktoren für vorzeitige Todesfälle. Anschließend folgen verschiedene Empfehlungen für die Verbesserung der Praxis und für notwendige Forschungsvorhaben, die auf einem mehrstufigen Beratungsprozess mit den Beiräten und externen Beratergruppen (z.B. mit der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin) beruhen.

### 1 VERLAUF UND ERGEBNISSE LANGFRISTIGER SUBSTITUTION

#### (1) Opioidabhängige in Substitution sind charakterisiert durch ein schwerwiegendes multimorbides Krankheitsbild mit chronischem Verlauf

Patienten in Substitution gehören nach PREMOS mehrheitlich zu den Schwerstkranken mit chronischem Verlauf

Die PREMOS-Studie\* wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und aus diesen Mitteln finanziert. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (EK 313122007) sowie die Registrierung der Studie beim National Institute for Health (NIH) in Washington D.C. (NCT-ID: NCT00673647).

Mitarbeiter des PREMOS-Projektes sind: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Dipl.-Psych. A. Träder, Dipl.-Psych. S. Trautmann, Dipl.-Psych. K. Mark, Dipl.-Psych. K. Langer, Dipl.-Psych. C. Wolf (Dresden), Prof. Dr. G. Bühringer (Dresden/München), PD Dr. M. Backmund (München), Dr. J. Gölz (Berlin), PD Dr. M.-R. Kraus (Würzburg), Prof. Dr. M. Schäfer (Essen), Prof. M. Soyka (München/Meiringen), Prof. F. Tretter (München), Prof. G. Fischer (Wien), Prof. N. Scherbaum (Essen).

\* Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome

im Gesundheitssystem. Neben einer stark erhöhten und über den Verlauf gleichbleibenden Frühmortalität (pro Jahr stirbt etwa 1% vorzeitig an den Folgen der Erkrankung) wurden im Rahmen einer langjährigen Heroin- bzw. Opioidabhängigkeit (im Durchschnitt nur etwa 15 Jahre) folgende Hauptcharakteristika beobachtet: zumeist multiple schwere körperliche Erkrankungen und Komplikationen aller Organsysteme, multiple und über das Abhängigkeitsyndrom hinausgehende psychische Störungen, eine schlechte psychosoziale Situation (etwa 50% sind arbeitslos bzw. vorzeitig krankheitsbedingt berentet) und eine deutlich geminderte generische Lebensqualität (bei 75%).

Die Interaktion zwischen diesen psychosozialen, psychischen und somatischen Aspekten und Problemlagen sowie ihren Interaktionen mit den eigentlichen Suchtprozessen bestimmt einen inter- und intraindividuellen höchst komplexen und variablen Langzeitverlauf, bei denen sich Phasen relativer Stabilität und Besserung mit krisenhaften Zuspitzungen und Verschlechterungen selbst bei positiv verlaufender Substitutionstherapie abwechseln können. Diese variable Krankheitsdynamik bedingt einen kontinuierlichen und fortdauernden individualisiert hochspezifischen Behandlungsbedarf (siehe auch Punkt 8).

#### (2) Die Substitutionstherapie ist effektiv und erreicht überwiegend die allgemeinen primären Ziele (primäre Erfolgskriterien)

Zusammenfassend weisen 46% einen zumindest temporär guten und stabilen Substitutionsverlauf auf. Unter Einbeziehung nicht gesicherter positiver Angaben und der Personen in temporärer Abstinenz bzw. in einer abstinenzorientierten Therapie erhöht sich die Gruppe der Perso-



nen mit einer positiven Statusbeurteilung nach sechs Jahren auf – je nach Kriterium – etwa 55% bis über 65%.

Allerdings scheint empirisch die Vorstellung einer langfristig über Jahre hinweg stabil positiv verlaufenden Substitution ebenso wie das Therapieziel einer langfristig stabilen Abstinenz nicht haltbar zu sein. Wie bei allen chronischen Krankheitsbildern ist vielmehr im Langzeitverlauf eine hohe Stadienvariabilität charakteristisch.

Im Vordergrund der Behandlungsziele stand beinahe bei allen Patienten (90-100%) die Verminderung der negativen Auswirkungen einer langjährigen Drogenabhängigkeit: kritischer Konsum illegaler Substanzen, delinquentes Verhalten, somatische und psychische Erkrankungen und die Etablierung und Erhaltung einer tragfähigen therapeutischen Beziehung. Bei dem gegebenen komplexen Störungsbild in sinnvoller Weise nachgeordnet waren die deutlich seltener als prioritär und realistisch beurteilten Ziele im Hinblick auf eine vollständige Opioid- bzw. Substitutionsfreiheit.

**(3) Es zeigen sich deutliche Verbesserungen des Störungsbildes im Verlauf der Substitution (sekundäre Erfolgskriterien)**

Die Untersuchungsergebnisse zum Verlauf über sechs Jahre und die dabei erzielten Ergebnisse zeigen ein überwiegend positives Bild im Hinblick auf zahlreiche Verbesserungen in zentralen Störungsbereichen. Trotz der bereits mehrjährigen Behandlung konnte der konkomitante Substanzkonsum im Durchschnitt um ein Drittel von etwa 60 auf 40% reduziert, bei den besonders kritischen Substanzen von etwa 20 auf 10% halbiert werden. Die somatische Morbidität hat sich zwar nicht generell, jedoch in einigen Bereichen (z.B. HCV) verbessert, psychosozial hat sich die Wohnsituation und die berufliche Situation positiv verändert, die drogenbezogenen Delinquenzmerkmale gingen deutlich zurück, ebenso wie der durchschnittliche Index für den Schweregrad der Abhängigkeit. Die positiven Ergebnisse zeigen sich auch in der Beurteilung der Situation durch die Ärzte zu  $t_3$ : Für 70-80% der Patienten konnten die individuell für den jeweiligen Patienten definierten Behandlungsziele erreicht werden.

**(4) Die Substitution ermöglicht die Behandlung der komorbiden Störungen**

Neben den originären Behandlungszielen (Ersatz illegalen Konsums durch legales Medikament, Reduzierung der negativen Folgen des i.V.-Konsums illegaler Drogen) stellt die Substitution durch die gelungene Bindung an eine Einrichtung die Chance dar, die schweren komorbiden psy-

chischen und somatischen Störungen zu behandeln und das Ausmaß von Komplikationen zu reduzieren.

**(5) Auch nach 6 Jahren besteht weiterhin hoher Behandlungsbedarf bei ausgewählten Störungsaspekten**

Eine deutlich schlechtere Bewertung ergibt sich hinsichtlich der Verbesserung der psychischen Morbidität: hier nahm der Anteil der Patienten bei einigen Einzeldiagnosen sogar zu und die Werte für die wichtigsten Störungen waren nach sechs Jahren unverändert hoch (Depression etwa 40%, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen je etwa 20%). Ferner zeigt sich gerade bei der Gruppe der von psychischen Störungen ausgeprägt belasteten Patienten gehäuft, dass eine bemerkenswerte Anzahl von Patienten noch weitere hochproblematische Störungsmerkmale aufweisen: z.B. haben etwa 20% einen hohen ASI (größer als 4), der Anteil schwer beeinträchtigter Personen bei der Lebensqualität steigt von etwa 20 auf 35% und auch die somatische Morbidität zeigt bis auf eine Besserung der HCV-Symptomatik keine deutlichen Verbesserungen. Art, Ausmaß und Kombinationen von psychischer und somatischer Komorbidität sowie kritischer psychosozialer Krisen variieren im Langzeitverlauf häufig. Diese ausgeprägte Krankheitsdynamik erfordert eine kontinuierliche, bezüglich der Behandlungsdichte flexible und engmaschige Betreuung, die immer wieder an die jeweils im Vordergrund stehenden Problemlagen angepasst werden muss.

**(6) Der konkomitante Konsum weiterer Substanzen erfordert eine differenzierte Analyse der Ursachen**

Die Substitution kann nur die Reduktion illegal gebrauchter Opioide erreichen, nicht aber den Konsum weiterer psychotroper Substanzen. Jeglicher sonstiger Konsum muss deshalb differenziert im Hinblick auf die möglichen Ursachen analysiert und therapeutisch bearbeitet werden. Ursachen können sein:

- temporäre oder fortdauernde Unterdosierung des Substitutionsmittels
- komorbide Abhängigkeit von weiteren Substanzen
- (ungeeignete) Fremdmedikation mitbehandelnder Ärzte (z.B. Benzodiazepine für Schlafstörungen)
- ungeeignete Selbstmedikation (z.B. Kokain bei Sexualstörungen)
- gelegentlicher oder regelmäßiger Konsum aufgrund der euphorisierenden Wirkung

**(7) Ein Abbruch aus disziplinarischen Gründen muss sorgfältig geprüft und auf absolut kritische Einzelfälle begrenzt werden**

Abbruch aus disziplinarischen Gründen führt in der Regel entweder zu einem ständigen Wechsel der Substitutionsein-

richtungen oder zu einer Phase ohne Behandlung mit den damit verbundenen Risiken.

Wie bei anderen chronischen Erkrankungen sollte der Abbruch sorgfältig geprüft und nur bei drei Indikationen – bei gleichzeitiger Sicherstellung einer alternativen Betreuungsoption – erfolgen:

- schwerwiegende Störung der Arzt-Patient-Beziehung
- Selbstgefährdung (Konsum von Substanzen mit erheblichen Risiken für die Gesundheit bzw. für vorzeitigen Tod)
- Fremdgefährdung (aggressives Verhalten in der Praxis)

**(8) Es besteht ein langfristiger und individuell hochspezifischer Behandlungsbedarf**

Der Schweregrad, die Komplexität und der Komplikationsreichtum sowie die zeitliche Dynamik der Interaktionen erfordern zwingend einen langfristigen und vermutlich bei vielen Patienten lebenslangen Behandlungsbedarf in zahlreichen Lebens- und Funktionsbereichen auch jenseits der unmittelbaren Ziele einer abhängigkeitsfokussierten Substitutionstherapie. Interventionsbedarf besteht im Bereich der möglichst effizienten Eindämmung des konkomitanten Substanzgebrauchs, der frühzeitigen und umfassenden Behandlung der schwerwiegenden somatischen Erkrankungen, der frühzeitigen und umfassenden Behandlung der psychischen Störungen und einer kontinuierlichen Arbeit zur Verbesserung der psychosozialen Situation, um ein möglichst breites Spektrum gesellschaftlicher Teilhabe zu ermöglichen.

Zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit unter Substitution, insbesondere unter dem Aspekt eines komplexen und multimorbiden Störungsbildes und der Notwendigkeit einer Mitbehandlung durch verschiedene Fachdisziplinen, sind umfassende Leitlinien (möglichst S 3) absolut erforderlich.

**(9) Angesichts der Komplexität der Problemlagen ist die Behandlungsintensität außerordentlich gering**

PREMOS zeigt, dass diesem erforderlichen Bedarf bei der Mehrzahl der betroffenen PatientInnen nicht entsprochen wird. Für die Gesamtgruppe ist vor dem Hintergrund des schweren Störungsbildes die Inanspruchnahme therapeutischer und psychosozialer Dienste erstaunlich gering. In den letzten 12 Monaten vor  $t_3$  fand im Durchschnitt ein Termin bei einem Psychiater oder Psychotherapeuten, etwa ein Termin pro Monat in der Substitutionspraxis und knapp ein Termin bei anderen Ärzten zur Behandlung der krankheitsassoziierten Morbiditäten statt. Der Anteil der Patienten, der solche Dienste in Anspruch nimmt, sinkt erheblich von 70-80% auf etwa 50% für psychosoziale Dienste und für psychiatrische und psychotherapeutische Dienste von etwa 10% auf etwa 4-7%.

**(10) Es gibt eine Diskrepanz zwischen Notwendigkeit und tatsächlicher Nutzung der PSB**

Im Behandlungsverlauf nimmt die Nutzung der psychosozialen Beratungsstellen (PSB-Maßnahmen) auf etwa 50% ab, obwohl über 90% der Ärzte nach wie vor eine soziale Stabilisierung als prioritär ansehen. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um festzustellen, inwieweit hier eine Fehleinschätzung des Beratungsbedarfs vorliegt oder aber geeignete (Motivierungs-)Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen. Es gelingt offensichtlich besonders in schlecht versorgten Gebieten oft nicht, dem jeweiligen psychosozialen Hilfebedarf in einer mehrjährigen Substitution patientengerecht zu entsprechen bzw. ihn logistisch umzusetzen.

Es scheint keine generellen Kapazitätsengpässe zu geben, die diese Diskrepanz erklären könnten. Eher ergeben sich Hinweise auf regionale Defizite sowie Fehlallokation bzw. Finanzierungsbarrieren.

Zusammenhänge zwischen PSB-Inanspruchnahme und Ergebnissen in den verschiedenen Bereichen zeigen, dass eine hohe PSB-Inanspruchnahme in geringem Umfang mit einer geringeren Rate positiver Ergebnisse verbunden ist. Dies weist darauf hin, dass Patienten mit instabilem schlechten Verlauf eher PSB-Maßnahmen erhalten. Dies ist unter klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten (Risikoreduktion) als sinnvolle Strategie anzusehen.

**(11) Frauen mit Kindern benötigen eine bessere Betreuung**

Im Vergleich zum Anteil der Frauen mit Kindern haben sich nur sehr wenige Einrichtungen (unter 10%) auf diese Patientengruppe spezialisiert. Darüber hinaus zeigen die detaillierten Interviews, dass zwar für Schwangere vor der Geburt ein intensives und abgestimmtes Hilfeangebot zur Verfügung steht, dass dies aber nach der Geburt deutlich reduziert und zu wenig koordiniert durchgeführt wird.

## 2 EINFLUSSFAKTOREN AUF VERLAUF UND ERGEBNISSE LANGFRISTIGER SUBSTITUTION

**(12) Es konnte kein allgemeines Modell der Einflussfaktoren für günstige bzw. ungünstige Langzeitverläufe gefunden werden**

Dieses Ergebnis ist inhaltlich bedeutsam und Ausdruck des chronischen Krankheitsprozesses mit hoher Variabilität der Krankheitsdynamik, die keine stabilen Endzustände, sondern nur temporär stabile Zwischenzustände kennt. Kategoriale Endpunkte wie Heilung, Abstinenz und psychosoziale Integration sind angesichts des Krankheitsbildes von nur sehr begrenzter Nützlichkeit und als nicht patientengerecht anzusehen.

**(13) Es gibt nur geringe klinisch relevante Geschlechtsunterschiede**

Trotz zahlreicher statistisch signifikanter Unterschiede in den Patienten-, Störungs- und Behandlungsmerkmalen sowie den Ergebnissen gibt es wenig bedeutsame Differenzen, die für die klinische Praxis tatsächlich relevant sind. Bei den soziodemographischen Merkmalen ist insbesondere der deutlich höhere Anteil von Frauen mit Kindern (etwa 50% gegenüber 35% Männern mit Kindern) für die Durchführung der Behandlung und die Bereitstellung von psychosozialen Hilfen relevant. Das Störungsbild ist etwas weniger ausgeprägt, Unterschiede in Behandlung und Therapieergebnis liegen kaum vor, lediglich der Anteil stabiler Substitutionsverläufe ist mit etwa 40% bei den Frauen gegenüber 47% bei den Männern etwas geringer (möglicherweise auch ein methodisches Artefakt aufgrund eines höheren Anteils von Personen mit unklarem Status). Zusammenfassend ergeben sich aus den vorhandenen Unterschieden keine Hinweise für geschlechtsspezifische Interventionen mit Ausnahme der Notwendigkeit einer besseren Betreuung von Frauen mit Kindern, insbesondere unmittelbar nach der Geburt.

**(14) Es gibt wahrscheinlich eine differenzielle ärztliche Indikationsstrategie bei den Substitutionsmitteln**

Patienten unter Buprenorphin zeigen im Vergleich zu solchen unter Levomethadon bzw. Methadon einen signifikanten besseren Behandlungsverlauf und bessere Ergebnisse. Die tendenziell besseren Ergebnisse unter Buprenorphin sind – angesichts des Fehlens überzeugender Effektivitäts-Überlegenheitsbelege aus randomisierten klinischen Studien – möglicherweise das Ergebnis einer ärztlichen differenziellen Indikationsstrategie. Insgesamt ist es von erheblichem Vorteil, dass für die Substitution ein breites Angebot von Medikamenten zur Verfügung steht.

### 3 EMPFEHLUNGEN FÜR DIE PRAXIS

**Empfehlung (1)**

**Anpassung der Versorgungsstrukturen und -konzepte sowie der gesetzlichen Bestimmungen für substituierte Drogenabhängige an die Behandlungsprinzipien einer chronischen Erkrankung**

Bei der Entwicklung des Konzepts für eine Methadonsubstitution für Drogenabhängige in den USA und ebenfalls bei der Einführung in Deutschland wurde für lange Zeit angenommen, dass es sich dabei um eine eindeutig zeitlich begrenzte Maßnahme handelt, die bei den meisten Patienten nach ein bis zwei Jahren beendet werden kann. Die Ergebnisse von PREMOS bestätigen demgegenüber

im Hinblick auf die langfristige Substitution die bereits in der Praxis gemachten Erfahrungen der letzten Jahre, dass das Behandlungskonzept sich an den Behandlungsprinzipien anderer chronischer Erkrankungen wie etwa Diabetes mellitus oder Schizophrenie orientieren muss. Eine zeitliche Begrenzung der Therapiemaßnahmen ist mit diesen Zielen nicht vereinbar. Selbst bei erreichter kurzfristiger Abstinenz nach regelhafter Beendigung bleibt offensichtlich für nahezu alle Patienten ein erheblicher, fortgesetzter und langfristiger Interventions- und Betreuungsbedarf.

Dies bedeutet für die Versorgungsstruktur eine Orientierung an modernen Konzepten, wie sie für andere chronifizierte komplexe Erkrankungsbilder entwickelt und erprobt wurden. Als Ziel sollte eine integrierte Versorgung mit folgenden Merkmalen angestrebt werden:

- Alle beteiligten Stellen wie Haus- und Fachärzte, Krankenhäuser, Apotheken, psychosoziale Beratungsdienste und Psychotherapeuten arbeiten koordiniert nach einem Konzept zusammen.
- Die Patienten erhalten eine unter den beteiligten Stellen gut abgestimmte kontinuierliche Betreuung und Behandlung mit dem Ziel der Reduzierung von Begleit- und Folgeerkrankungen sowie der Verhinderung von Rückfällen.
- Es erfolgt eine kontinuierliche Beobachtung aller zentralen Daten über den Behandlungsverlauf, ein aktives Erinnern des Patienten an nächste Schritte, anstatt den nächsten Arztbesuch abzuwarten, sowie eine regelmäßige patientengerechte Anpassung des individuellen Interventionsbedarfs.
- Es erfolgt eine gemeinsame Auswertung aller Informationen zu Behandlungsverlauf und Fortschritten bzw. zu Komplikationen sowie darauf abgestimmten Interventionen.
- Die individuellen Zielsetzungen einer langfristigen integrierten Substitutionstherapie bedürfen einer kontinuierlichen und an die jeweiligen Problemlagen des einzelnen Patienten angepassten Priorisierung in mindestens jährlichen Abständen sowie vor allem bei kritischen Übergängen (z.B. Abdosierung und Abstinenz, kritischer Beikonsum und disziplinarische Unterbrechung).
- Der Patient wird im Umgang mit seiner Erkrankung mit dem Ziel einer möglichst aktiven Mitarbeit aufgeklärt.
- Entlassungen aus disziplinarischen Gründen werden als Ultima Ratio nur im Falle eines Vorliegen schwerwiegender Gründe ausgesprochen (z.B. schwerwiegende Arzt-Patient-Störung, Selbst- und Fremdgefährdung) bei gleichzeitiger Sicherstellung entsprechender alternativer Therapieoptionen.
- Planmäßige Beendigungen werden wegen der vielen negativen Konsequenzen durch Rückfälle sorgfältig im Hinblick auf günstige Voraussetzungen geprüft und

therapeutisch intensiv begleitet (siehe auch Empfehlung 6).

- Die verschiedenen einschlägigen Richtlinien müssen im Hinblick auf eine derartig harmonisierte Behandlungsstrategie harmonisiert werden und Barrieren der Umsetzung beseitigt werden.

Diese Maßnahmen erfordern angesichts abnehmender Zahlen von Substitutionsärzten (mangelnde Attraktivität, Rückgang aufgrund Altersstruktur) und ansteigender Zahlen von Substituierten zwingend eine Erhöhung der Versorgungskapazität vor allem außerhalb der bislang vielfach guten Versorgung in großstädtischen Ballungsräumen.

### **Empfehlung (2)**

#### **Verbesserung der Behandlung für ausgewählte Störungsbe- reiche und Problemgruppen**

Eine deutliche Verbesserung des Behandlungsangebotes ist zum einen für den Teilbereich der psychischen Störungen erforderlich. Dies betrifft nicht – wie vielfach angenommen – eine kleine Hochrisikogruppe, sondern die Mehrzahl aller Substituierter. Hierzu ist unter anderem zwingend eine Verbesserung der Kooperation mit niedergelassenen Psychotherapeuten und Psychiatern notwendig. Darüber hinaus sind auch gesetzliche bzw. administrative Hindernisse zu beseitigen wie etwa das bisherige Verbot einer kassenfinanzierten Psychotherapie bei nichtabstinenten Abhängigen. Die gerade vorgenommene Änderung der Psychotherapierichtlinie ist ein Schritt in die richtige Richtung. Inwieweit damit die notwendigen psychotherapeutischen Maßnahmen bei Substituierten durchgeführt werden können, muss sich in der Praxis zeigen.

Es ist notwendig, dass Ärzte und Psychotherapeutenkammern die fachliche Kompetenz zur Behandlung von Suchtkranken sicherstellen sowie die Bereitschaft zur Behandlung von substituierten Patienten fördern.

Weiterhin muss die Versorgung für zahlreiche Teilgruppen von Patienten verbessert werden, insbesondere solche mit einer HCV- und HIV-Infektion bzw. AIDS sowie PatientInnen mit einem hohen Beikonsum (z.B. Benzodiazepine und Barbiturate etwa 20%).

Zusammenfassend zeigt sich, dass sich das Versorgungssystem trotz der insgesamt guten Substitutionsverläufe noch stärker als bisher auf die individuellen Störungsprofile der einzelnen Patienten ausrichten und dazu stärker als bisher die beteiligten Stellen und Maßnahmen koordinieren muss. Dies scheint in den großstädtischen Ballungsräumen aufgrund der vorhandenen Ressourcen zwar durchaus vielerorts bereits der Fall zu sein, nicht aber in der Fläche sowie insgesamt. Obwohl diese Empfehlung nahelegt, hierfür spezialisierte größere multidisziplinäre Substitutionszentren zu fördern, bedarf es vor allem im ländlichen und

kleinstädtischen Bereich der Entwicklung alternativer integrierter Modelle, um dieses Ziel zu erreichen.

### **Empfehlung (3)**

#### **Ausbau und bessere Koordination der Hilfen für Mütter mit Kindern**

Zur besseren Betreuung von Müttern mit Kindern und im Hinblick auf eine Prävention der Kinder – insbesondere jenseits der perinatalen Phase im Alter von 2-16 Jahren – wird empfohlen, dass die verschiedenen Dienste diese für die Mütter kritische Zeitspanne besser beachten, proaktiv tätig werden und ihre Maßnahmen besser koordinieren. Die erkennbaren regionalen Defizite von spezialisierten Angeboten für Frauen und Männer mit Kindern in einer Substitutionsbehandlung sollten aufgehoben werden.

### **Empfehlung (4)**

#### **Spezifizierung des Bedarfs an PSB und bessere Koordina- tion der Umsetzung**

Die PREMOS-Daten legen nahe, neue Ausführungsbestimmungen für die PSB im langfristigen Verlauf zu entwickeln. Aufgrund der beobachteten Diskrepanz zwischen ärztlicher Einschätzung der Notwendigkeit einer PSB und der tatsächlich sehr viel geringeren Nutzung der PSB im Untersuchungsverlauf wird vorgeschlagen, die einzelnen Teilbereiche des Hilfebedarfs aufgrund einer Anfangsdiagnose sowie die möglichen Leistungen der PSB (innerhalb und außerhalb der Substitutionseinrichtung) stärker zu präzisieren, den im Langzeitverlauf erfolgten Veränderungen anzupassen und in einem Leistungskatalog festzuhalten sowie die Maßnahmen jeweils im individuellen Einzelfall nach Bedarf und Dauer festzulegen. Darüber hinaus ist es notwendig, dass pro Fall durch eine entsprechende Koordination sichergestellt wird, dass Nutzung und Fortschritt der PSB regelmäßig dokumentiert und von den beteiligten Stellen gemeinsam besprochen wird (siehe auch Empfehlung 10 zum Forschungsbedarf).

Angesichts der häufigen laienhaften Fehlwahrnehmung, dass eine PSB auch den Behandlungsbedarf hinsichtlich manifester psychiatrischer Erkrankungen befriedigen kann, ist eine klare Abgrenzung von psychiatrischer und psychotherapeutischer Therapie auf der einen sowie psychosozialen Betreuungsmaßnahmen auf der anderen Seite dringend erforderlich.

### **Empfehlung (5)**

#### **Die Verfügbarkeit verschiedener Substitutionsmittel hat sich klinisch bewährt**

Entsprechend der Richtlinien der WFSBP (2011) hat sich bewährt, alle therapeutischen Optionen des Evidenzgrades



A und B in der Versorgung vorzuhalten. Offensichtlich kommt es – trotz des Fehlens wissenschaftlich etablierter differenzieller Indikationsregeln – in der Routineversorgung durchaus zu patientenbezogenen Optimierungsprozessen, die bei einer bemerkenswerten Anzahl von PatientInnen zu positiveren Effekten führen. Entsprechend wird empfohlen, angesichts der Heterogenität der Störungs- und Problemlagen die nicht fachlich begründeten Regelungsbarrieren in Bezug auf die Wahl des Substitutionsmittels zu beseitigen.

#### **Empfehlung (6)**

**Maßnahmen zur Erreichung der Abstinenz müssen für jeden Einzelfall sorgfältig vorbereitet werden**

Die Ergebnisse zeigen, dass von den immer wieder durchgeführten Maßnahmen zur Erreichung einer Abstinenz (etwa 20% aller Patienten) nur ein sehr geringer Teil auch tatsächlich zeitweilig abstinent wird und dass eine längere Abstinenz im Langzeitverlauf über mehrere Jahre nur vereinzelt zu beobachten ist. Dieser zentrale Befund weist auch auf das Risiko eines forcierten Abstinenzversuchs hin. Jeder Rückfall ist mit erheblichen Komplikationen verbunden, bis wieder eine stabile Substitution erreicht wird.

Die Risiken einer sehr langfristigen bzw. lebenslangen Substitution sind geringer als ständige Rückfälle mit dem Risiko einer weiteren Progression des Krankheitsbildes. Aus diesem Grund sollten alle Abstinenzversuche im Einzelfall sorgfältig und zurückhaltend geprüft und vorbereitet werden und der "gefühlte Druck" der Ärzteschaft zur Beendigung der Substitution sollte abgebaut werden. Voraussetzung für eine solche Beendigung der Substitution sind eine stabile Motivation des Patienten, gute psychosoziale Rahmenbedingungen, die erfolgreiche Behandlung bzw. gute Stabilisierung möglicher somatischer und psychischer Störungen sowie eine enge psychosoziale und psychotherapeutische Begleitung des Abstinenzprozesses. Wie bei einer abstinenzorientierten Behandlung müssen wirksame Verfahren zur Rückfallprävention angeboten werden: z.B. Kenntnis und Bewältigung von rückfallkritischen internen und externen Auslösern, Rollenspiele zur Ablehnung von Drogenangeboten sowie Umgang mit problematischen Lebenssituationen, die kritisch für einen Rückfall sein können.

#### **Empfehlung (7)**

**Präventive Maßnahmen zur Beeinflussung von Risikofaktoren für vorzeitige Todesfälle müssen umgesetzt werden**

Durch die PREMOS-Studie konnten eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert werden, die bei Kenntnis durch die beteiligten Mitarbeiter vorzeitig erkannt und zumindest teilweise beeinflusst werden können. Dies gilt angesichts der hohen psychischen Komorbidität und dem hohen An-

teil an Suiziden vor allem für eine sensitivere differenzialdiagnostische Beachtung psychischer Morbidität, aber auch der anderen Risikofaktoren für vorzeitige Todesfälle. Es wird vorgeschlagen, dass bei Vorliegen einzelner Risikofaktoren für den jeweiligen Patienten die beteiligten Stellen und Mitarbeiter über diese Risiken informiert werden und dass ein spezifischer Interventionsplan ausgearbeitet und gemeinsam umgesetzt wird.

#### **Empfehlung (8)**

**Es soll eine Leitlinie für die langfristige Substitutionsbehandlung entwickelt werden**

Die PREMOS-Ergebnisse zeigen neben zahlreichen positiven Ergebnissen auch, dass das therapeutische Vorgehen strukturell und fachlich verbessert werden muss. Es wird zur Sicherstellung eines wissenschaftlich basierten Vorgehens die Entwicklung einer Leitlinie unter Einbeziehung aller Fachgesellschaften empfohlen (möglichst auf S 3-Niveau).

#### **Empfehlung (9)**

**Erprobung von Organisations- und Finanzierungskonzepten für eine Substitution im ländlichen Raum**

Das multimorbide Krankheitsbild erfordert eine enge und räumlich nahe beieinanderliegende Kooperation zahlreicher Beratungs- und Behandlungsstellen mit einer hohen fachlichen Kompetenz (z.B. HIV/AIDS- und Hepatitisbehandlung oder Psychotherapie bei chronisch Abhängigen). In ländlichen Gegenden ist dieses Behandlungsnetz nicht immer sichergestellt. In Modellvorhaben sollten geeignete Kooperations- und Finanzierungsmodelle unter solchen Bedingungen erprobt werden.

#### **Empfehlung (10)**

**Modellprogramm zur Erprobung von Kooperationsmodellen zwischen Substitutionsstelle, PSB und Psychotherapeuten/Psychiatern**

Die Ergebnisse zeigen eine geringe Nutzung und unklare Strukturierung der Kooperation mit PSB, Psychotherapeuten und Psychiatern trotz eines hohen Behandlungsbedarfs. In Modellprogrammen sollen verbindliche Kooperationsmodelle sowie die erzielten therapeutischen Verbesserungen auf der Grundlage einer individuellen Problemanalyse und eines darauf aufbauenden Therapieplans mit regelmäßiger Rückmeldung des Behandlungsfortschritts erprobt werden. Dabei soll sowohl die Erbringung der Leistungen (PSB, Psychotherapie, Psychiatrie) innerhalb oder außerhalb der Substitutionsstelle einbezogen werden.



#### 4 EMPFEHLUNGEN FÜR DIE FORSCHUNG

##### **Empfehlung (11)**

##### **Forschungsprogramm zum Umgang mit konkomitantem Substanzgebrauch und disziplinarischen Entlassungen**

Der Umgang mit konkomitantem Substanzkonsum hat einen engen Bezug zu disziplinarischen Entlassungen und gehört nach den PREMOS-Ergebnissen zu kritischen therapeutischen Situationen mit einem heterogenen Vorgehen der Ärzteschaft und vielen negativen Folgen für die Patienten. Es besteht Forschungsbedarf, wie konkomitanter Konsum nach dem Bedingungsgefüge (Unterdosierung, Kokainabhängigkeit, falsche Behandlung) differenziert und behandelt wird und wie die Anzahl disziplinarischer Entlassungen minimiert werden kann.

##### **Empfehlung (12)**

##### **Forschungsprogramm zur Entwicklung eines Leitfadens für die planmäßige Beendigung der Substitution und Sicherung der Abstinenz**

Vor dem Hintergrund der übergeordneten Zielsetzung einer langfristigen Abstinenz (soweit diese bei gegebenen

psychosozialen Rahmenbedingungen und der Stabilisierung der somatischen und psychischen Komorbidität erreicht werden kann) sowie der im Untersuchungsverlauf immer wieder beobachteten, jedoch zumeist erfolglosen Abstinenzversuche wird vorgeschlagen, ein umfassendes Forschungsprogramm zur Optimierung des Prozesses der Einleitung, Erreichung und Stabilisierung einer Abstinenz durchzuführen. Dabei sollten in einer Studie die Voraussetzungen für die Einleitung und das Interventionskonzept manualisiert und empirisch überprüft werden.

##### **Empfehlung (13)**

##### **Forschungsprogramm zur Behandlung der psychischen Komorbidität**

Aufgrund des hohen Anteils von Patienten mit psychischen Störungen (einschließlich Persönlichkeitsstörungen) wird ein Forschungsprogramm zur Behandlung dieser Störungen und zur Überprüfung der erwarteten positiven Auswirkungen auf die Stabilisierung einer erfolgreich verlaufenen Substitution empfohlen.

## Kurzbericht an das Bundesministerium für Gesundheit

### Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome

Schlüsselbegriffe	Opioidabhängigkeit, langfristige Substitution
Ressort, Institut	Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie TU Dresden Chemnitzer Straße 46 01187 Dresden
Auftragnehmer(in)	Technische Universität Dresden (Prof. Dr. H.-U. Wittchen)
Projektleitung	Prof. Dr. H.-U. Wittchen
Autor(en)	Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Prof. Dr. G. Bühringer, Prof. Dr. J. Rehm
Beginn	01.11.2007
Ende	30.06.2011

#### VORHABENS BESCHREIBUNG, ARBEITSZIELE

Die kurz- und mittelfristige (bis einjährige) Wirksamkeit und Sicherheit der Substitutionstherapie Opioidabhängiger ist durch zahlreiche kontrollierte klinische wie auch naturalistische Studien hinsichtlich eines breiten Spektrums von gesundheitlichen und psychosozialen Erfolgsparametern belegt. Die Erkenntnisse zu langfristigen Effekten der opioidgestützten Substitutionstherapie sind demgegenüber lückenhaft und widersprüchlich. PREMOS (Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatment) versucht diese bedeutsame Erkenntnislücke mittels einer prospektiv-longitudinalen, epidemiologisch fundierten 6-Jahres-Verlaufsstudie an Patienten in der Routineversorgung Deutschlands zu schließen. Anhand primärer (z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Delinquenz, stabile Substitution, Beikonsum) sowie einem weiten Spektrum klinisch-versorgungsbezogener, psychologischer und sozialer Indikatoren beschreibt PREMOS Verlauf und Outcome. Die Studie versucht Verlaufstypen, Prädiktoren sowie regelhafte Prozesse und Komplikationen herauszuarbeiten und zu systematisieren sowie Problembereiche der Versorgung zu identifizieren. Auf der Grundlage der gewonnenen Daten und Expertenbewertungen werden Empfehlungen für eine zielgruppenspezifische und bedarfsgerechte Optimierung der Versorgung und Faktoren zur Vorhersage eines stabilen, positiven Behandlungsergebnisses abgeleitet.

#### DURCHFÜHRUNG, METHODIK

PREMOS beruht auf einer bundesweit repräsentativ angelegten klinisch-epidemiologischen Zufallsstichprobe von ursprünglich 2.694 SubstitutionspatientInnen aus 223 Einrichtungen. Diese wurden über bis zu 7 Jahre (im Mittel 6 Jahre) mit drei Nacherhebungswellen (12 Monate:  $t_2$ , 5-7

Jahre:  $t_3$ , 6-8 Jahre:  $t_4$ ) untersucht. Es handelt sich um eine Prävalenzstichprobe von Patienten, die sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits unterschiedlich lang (2 Monate bis mehrere Jahre) in einer Substitutionstherapie befanden. Einrichtungen und Patienten wurden standardisiert und persönlich (z.B. Arzt- und Patienteninterview, Urin-screenings) hinsichtlich Verlauf und Outcome von Substitution, Substanzkonsum, klinisch-medizinischen, psychopathologischen und sozialen Aspekten untersucht. In zusätzlichen Teilstudien wurden vertiefende Strategien verwendet (qualitative Interviews, Mortalitätsassessments etc.). Die Analysen wurden gewichtet nach Design (z.B. Größe der Einrichtung). Ausschöpfungsaspekte wurden mittels deskriptiver und inferenzstatistischer Verfahren durchgeführt (► s. Abb. 3, Consort Statement der PREMOS-Studie, S. 222).

#### GENDER MAINSTREAMING

Um die spezifische Situation und Problemlage von opioidabhängigen Frauen in Substitution zu charakterisieren, wurden alle zentralen Auswertungsschritte gesondert für Männer und Frauen durchgeführt. Darüber hinaus wurden neue frauenspezifische Fragen in das Assessment-Programm aufgenommen, um speziell die Situation von Frauen mit Kindern sowie Aspekte im Zusammenhang mit Substitution und Schwangerschaft zu untersuchen. Hierzu wurde ein separates Fraueninterview entwickelt, welches sich insbesondere mit der Prä-, Peri- und Postpartalzeit sowie der Adoleszenz der Kinder beschäftigt.

#### ERGEBNISSE, SCHLUSSFOLGERUNGEN, FORTFÜHRUNG

Mit einer – angesichts der schwierigen Patientenpopulation – überaus befriedigenden Ausschöpfung von 71-91% (je nach Nachuntersuchungszeitpunkt) konnten insgesamt

1.624 Patienten vollständig und umfassend persönlich untersucht sowie weitere 470 Patienten hinsichtlich der primären Verlaufs- und Outcome-Indikatoren (z.B. verstorbene Patienten) charakterisiert werden.

Primäre Outcomes (nach 6 Jahren): 8% aller Patienten waren verstorben, was einem – im internationalen Vergleich – überaus niedrigen durchschnittlichen jährlichen standardisierten Mortalitätsrisiko von 1,15% entspricht. Insgesamt 8% der Patienten waren im Rahmen einer regelhaft beendeten Therapie abstinent oder befanden sich in abstinenzorientierter Therapie; als gesichert stabil abstinent wurden jedoch nur ca. 4% beurteilt. Bei hoher Gesamthaltequote von 70% zeigten 46% einen temporär stabilen Substitutionsverlauf (ohne Unterbrechungen und ohne Abbrüche). 13% wiesen einen instabilen Verlauf auf und 3% waren zumeist langfristig inhaftiert oder in stationärer medizinischer Behandlung. Zusammen mit verlaufsunklaren Patienten ohne Substitution und solchen mit Behandlungsabbrüchen können maximal 30% als ungünstige Verläufe klassifiziert werden. Insgesamt zeigt sich im Langzeitverlauf eine hohe Variabilität der Resultate (z.B. bezüglich Unterbrechungen, Abdosierung, Abstinenzphasen).

Hinsichtlich der sekundären Outcomes nach 6 Jahren zeigten sich – im Vergleich zu den Baseline- und 12-Monatsbefunden – relativ niedrige Beigebruchsraten von Opioiden (< 12%) und illegale Drogen (20-30%). Die psychische und physische Morbidität erwies sich unverändert als sehr hoch; nur hinsichtlich der körperlichen Morbidität wurde eine tendenzielle Besserung verglichen mit t1 und t2 erreicht. Insgesamt 73% lebten selbstständig in eigener Wohnung, 23% waren berufstätig, hingegen 53% arbeitslos.

Exploratorische Analysen deuten an, dass ungünstige Behandlungsergebnisse (Tod, instabile Substitution) möglicherweise gehäuft bei Einrichtungen mit einer starken Abstinenzorientierung zu beobachten sind. Günstigere Outcomes ergeben sich tendenziell für Patienten, die mit Buprenorphin behandelt wurden.

Die Suche nach einem Prädiktormodell für eine positiv verlaufende Substitution ergab kein überzeugendes Resultat; vielmehr zeigte sich eine Vielzahl höchst unterschiedlicher subgruppenspezifischer Teilmodelle, die angesichts der extremen Heterogenität der Patienten und ihrer Verläufe kein einheitliches Gesamtmodell erlauben.

Die Ergebnisintegration bezüglich der spezifischen Situation von opioidabhängigen Frauen mit Kindern ist aufgrund methodenbezogener Besonderheiten ebenso wie die Ableitung und Systematisierung von Prädiktormodellen noch nicht abgeschlossen und wird in gesonderten Publikationen zu einem späteren Zeitpunkt vorgelegt, da die Zusammenführung qualitativer und quantitativer Daten noch mehrere Monate Auswertungszeit erfordert.

PREMOS belegt, dass die überzeugend positiven kurzfristigen Behandlungsergebnisse einer umfassenden Substitutionstherapie weitgehend auch auf den langfristigen Verlauf übertragen werden können. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten werden – trotz extremer Schwere und Komplikationsreichtum hinsichtlich zumeist chronischer gesundheitlicher Probleme (HCV, HIV/AIDS etc.) sowie der schlechten psychosozialen Ausgangslage bei Baseline – die prioritären Substitutionsziele (Haltequote, Sicherung des Überlebens, Reduktion von Drogenkonsum und körperlicher Morbidität, gesellschaftliche Teilhabe) erreicht. Trotz dieses positiven Gesamtbildes gibt es Optimierungsbedarf. In einigen Aspekten erscheint eine Anpassung der Therapieziele bei der langfristigen Substitution erforderlich: (1) Stabile Abstinenz (Opioidfreiheit) ist ein seltenes Phänomen (< 4%). Das Behandlungsziel "Abstinenz" im langfristigen Verlauf scheint unrealistisch und mit bedeutsamen Risiken (Tod, Abbruch) für den Patienten verbunden zu sein. (2) Die Kriterien für "regelhafte Beendigung" und "stabile Substitution" sind problematisch und wenig zielführend. (3) Die Richtlinien für den Umgang mit konkurrentem Drogengebrauch scheinen ebenso wie (4) die Regelungen zur psychosozialen Betreuung (PSB) für den Langzeitverlauf eine praxis- und patientennähere Anpassung zu erfordern. (5) Die Behandlung schwerer und chronischer psychischer Störungen bei Opioidabhängigen in Substitution ist unzureichend (Unter- und Mangelversorgung). (6) Abgesehen von offensichtlich befriedigender perinataler Versorgung ist die Situation von Frauen mit Kindern nachgeburtlich problematisch und das Ausmaß von abgestimmter Hilfe und Unterstützung defizitär.

Die langfristige Substitution ist im Zusammenhang mit den überaus komplexen und facettenreichen Problemlagen krankheitsassoziiert Probleme sehr variabel. Die Ableitung vereinfachter Typologien wie auch zusammenfassender Prädiktionsmodelle für positiv bzw. schlecht verlaufende Substitution erscheint statistisch kaum möglich und klinisch fragwürdig. Die langfristige Substitution ist eher – ähnlich wie andere schwerwiegende chronische Erkrankungen (Diabetes mellitus, Schizophrenie) – als vielschichtiger Prozess im Zeitverlauf zu beschreiben, bei dem sich in einem komplexen Bedingungsgefüge Stadien der relativ günstigen Symptom- und Beschwerdelagen immer wieder mit kurz- und mittelfristigen krisenhaften Zuspitzungen abwechseln.

## UMSETZUNG DER ERGEBNISSE DURCH DAS BMG

Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung plant ein Gespräch mit Expertinnen und Experten der Versorgungssituation von Opioidabhängigen in Deutschland, um die Ergebnisse vorzustellen und die Optimierungsvorschläge zu diskutieren.

## Literaturverzeichnis

- Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick PR. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat* 2005; 28 (4): 321-329.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MMF, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008a; (4): CD004147.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MMF, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev* 2008b; (4): CD005031.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorder: alcohol, cocaine, opioids. *Am J Psychiatry* 1995; 152 Suppl.
- Auriacombe M, Franques P, Tignol J. Deaths attributable to methadone versus buprenorphine in France. *JAMA* 2001; 285(1): 45.
- Bätzing-Feigenbaum J, Loschen S, Gohlke-Micknis S, Zimmermann R, Herrmann A, Kamga-Wambo O et al. Country-wide HIV-incidence study complementing HIV surveillance in Germany. *Eurosurveillance* 2008; 13 (7-9): 1-4.
- Backmund M, Meyer K, Henkel C, Soyka M, Reimer J, Schutz CG. Co-consumption of benzodiazepines in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients. *J Addict Dis* 2005; 24 (4): 17-29.
- Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction* 2001; 96 (5): 683-690.
- Bell J, Chan J, Kuk A. Investigating the influence of treatment philosophy on outcome of methadone maintenance. *Addiction* 1995; 90 (6): 823-830.
- Bertschy G, Calanca A. Choix de la dose de méthadone: la souplesse reste d'actualité. *Médecine et Hygiène* 1993; 51: 2238-2241.
- Binder T, Vavrinkova B. Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29 (1): 80-86.
- Brady TM, Salvucci S, Sverdlow LS, Male A, Kyeyune H, Sikali E et al. Methadone dosage and retention: an examination of the 60 mg/day threshold. *J Addict Dis* 2005; 24 (3): 23-47.
- Brooks R, Rabin R, Charro F. The measurement and valuation of health status using EQ-5D – A European perspective – evidence from the EuroQol BIOMED Research Programme. Kluwer, Dordrecht, 2003.
- Bundesärztekammer. Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger. *Dtsch Ärztzbl* 2010; 107 (11): 511-516.
- Bundes kriminalamt. Organisierte Kriminalität – Bundeslagebild 2007 – Pressefreie Kurzfassung. BKA, Wiesbaden, 2007.
- Bundesopiumstelle, Hrsg. Bericht zum Substitutionsregister 2011. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin, 2011.
- Caplehorn JR. A comparison of abstinence-oriented and indefinite methadone maintenance treatment. *Int J Addict* 1994; 29 (11): 1361-1375.
- Caplehorn JR, Irwig L, Saunders JB. Attitudes and beliefs of staff working in methadone maintenance clinics. *Subst Use Misuse* 1996a; 31 (4): 437-352.
- Caplehorn JR, Irwig L, Saunders JB. Physicians' attitudes and retention of patients in their methadone maintenance programs. *Subst Use Misuse* 1996b; 31 (6): 663-677.
- Caplehorn JR, Lumley TS, Irwig L. Staff attitudes and retention of patients in methadone maintenance programs. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52 (1): 57-61.
- Caplehorn JR, McNeil DR, Kleinbaum DG. Clinic policy and retention in methadone maintenance. *Int J Addict* 1993; 28 (1): 73-89.
- Caplehorn JR, Hartel DM, Irwig L. Measuring and comparing the attitudes and beliefs of staff working in New York methadone maintenance clinics. *Subst Use Misuse* 1997; 32 (4): 399-413.
- Carey KB, Purnine DM, Maisto SA, Carey MP. Assessing readiness to change substance abuse: A critical review of instruments. *Clin Psychol* 1999; 6: 245-366.
- Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. *Drug Alcohol Depend* 2007; 94: 151-157.
- Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M et al. Methadone dose and neonatal abstinence syndrome – systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2010; 105 (12): 2071-2084.
- Cleary M, Hunt G, Matheson S, Siegfried N, Walter G. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Sys Rev* 2008; 23: CD001088.
- Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11 (9): 1-171.
- Cushman P. Abstinence following detoxification and methadone maintenance treatment. *Am J Med* 1978; 65 (1): 46-52.
- Darke S, Degenhardt L, Mattick R. Mortality amongst illicit drug users. *Epidemiology, causes and intervention*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
- D'Aunno T, Vaughn TE. Variations in methadone treatment practices. Results from a national study. *JAMA* 1992; 267 (2): 253-258.
- D'Aunno T, Pollack HA. Changes in methadone treatment practices: results from a national panel study, 1988-2000. *JAMA* 2002; 288 (7): 850-856.
- Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M et al. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction* 2011; 106: 32-51.
- Department of Health, Scottish Office Department of Health, Welsh Office Department of Health and Social Services; Northern Ireland. Drug misuse and dependence – guidelines on clinical management. Norwich: HMSO, 1999.
- Drake RE, O'Neal EL, Wallach MA. A systematic review of psychosocial research on psychosocial interventions for people with co-occurring severe mental and substance abuse disorders. *J Subst Abuse Treat* 2008; 34: 123-128.
- Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Hrsg. Drogen- und Suchtbericht 2009, Berlin: Bundesministerium für Gesundheit, 2009.
- Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW. A



- meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2008; 165 (2): 179-187.
- Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone – implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (14): 1153-1193.
- EBDD (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht). Jahresbericht 2008: Stand der Drogenproblematik in Europa. Luxemburg: Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften, 2008.
- EBDD (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht). Jahresbericht 2008: Stand der Drogenproblematik in Europa. Luxemburg: Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Union, 2009.
- Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence (Review). *Cochrane Library*, 2003: 3.
- Fareed A, Casarella J, Roberts M, Sleboda M, Amar R, Vayalapalli S et al. High dose versus moderate dose methadone maintenance: Is there a better outcome? *J Addict Dis* 2009; 28 (4): 399-405.
- Farrell M, Neeleman J, Gossop M, Griffiths P, Buning E, Finch E et al. The legislation, organization and delivery of methadone in 12 EU member states. Brussels: European Commission, 1996.
- Fischer B, Cruz MF, Patra J, Rehm J. Predictors of methadone maintenance treatment utilization in a multisite cohort of illicit opioid users (OPICAN). *J Subst Abuse Treat* 2008; 34 (3): 340-346.
- Gerlach R, Stöver H. Begleitende psychosoziale Unterstützung in der Substitutionsbehandlung. In: Beubler E, Haltmayer E, Springer H, Hrsg. Opiatabhängigkeit. 2. Aufl. Berlin/New York: Springer; 2007. S. 225-30.
- Gerlach R, Caplehorn JR. Attitudes and beliefs of doctors prescribing methadone to addicts in the Westfalen-Lippe region of Germany. *Drug Alcohol Rev* 1999; 18: 163-170.
- Gjersing L, Waal H, Caplehorn JR, Gossop M, Clausen T. Staff attitudes and the associations with treatment organisation, clinical practices and outcomes in opioid maintenance treatment. *BMC Health Serv Res* 2010; 10 (1): 194.
- Godfrey C, Stewart D, Gossop M. Economic analysis of costs and consequences of the treatment of drug misuse: 2-year outcome data from the National Treatment Outcome Research Study (NTORS). *Addiction* 2004; 99(6): 697-707.
- Gossop M. The development of a short opiate withdrawal scale (SOWS). *Addict Behav* 1990; 15 (5): 487-490.
- Gossop M, Trakada K, Stewart D, Witton J. Reductions in criminal convictions after addiction treatment: 5-year follow-up. *Drug Alcohol Depend* 2005; 79 (3): 295-302.
- Gossop M, Marsden J, Stewart D, Treacy S. Outcomes after methadone maintenance and methadone reduction treatments: two-year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. *Drug Alcohol Depend* 2001; 62 (3): 255-264.
- Grönbladh L, Ohlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82 (3): 223-227.
- Gsellhofer B, Küfner H, Vogt M, Weiler D. European Addiction Severity Index – EuropASI. Manual für Training und Durchführung [Manual for training and execution]. Schneider Verlag, Stuttgart, 1999.
- Haasen C, Verthein U, Degkwitz P, Berger J, Krausz M, Naber D. Heroin-assisted treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 55-62.
- Hagenaars JA, McCutcheon A. Applied latent class analysis. Cambridge University Press, Cambridge, 2002.
- Heilmann M, Scherbaum N. Zur Epidemiologie des Drogenkonsums in Deutschland. *Forens Psychiatr Psychol Kriminol* 2009; 3 (4): 276-286.
- Herget G. Methadone and buprenorphine added to the WHO list of essential medicines. *HIV AIDS Policy Law Rev* 2005; 10 (3): 23-24.
- Hulse GK, English DR, Milne E, Holman CDJ. The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction* 1999; 94 (2): 221-229.
- Johansson BA, Berglund M, Lindgren A. Efficacy of maintenance treatment with methadone for opioid dependence: a meta-analytical study. *Nord J Psychiatry*. 2007; 61 (4): 288-295.
- Jones HE, Martin PR, Heil SH, Kaltenbach K, Selby P, Coyle MG et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women: clinical and research issues. *J Subst Abuse Treat* 2008; 35: 245-259.
- Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *Mount Sinai J Med, New York*. 2000; 67 (5-6): 347-364.
- Kamien JB, Branstetter SA, Amass L. Buprenorphine-naloxone versus methadone maintenance therapy: A randomised double-blind trial with opioid-dependent patients. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2008; 10 (4): 5-18.
- Kakko J, Gronbladh L, Svanborg KD, von Wachenfeldt J, Rueck C, Rawlings B et al. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: A randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (5): 797-803.
- Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9358): 662-668.
- Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A, Riesenberk K. Syphilis and HIV Co-infection – Review. *Europ J Int Med* 2009; 20: 9-13.
- Kintz P. A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clin Biochem* 2002; 35 (7): 513-516.
- Keppler K, Stöver H. Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger in Haft. *Suchtmed* 2010; 12 (4): 209-219.
- Kreek M. Medical complications in methadone patients. *Ann N Y Acad Sci* 1978; 311: 110-134.
- Küfner H, Vogt M, Indlekofer W. Test-Manual PREDI 2.0. Bayerische Akademie für Suchtfragen in Forschung und Praxis, München, 2001.
- Kuhn S, Schu M, Vogt I, Schmid M, Simmedinger R, Schlanstedt G et al. Die psychosoziale Behandlung im bundesdeutschen Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger. *Sucht* 2007; 53: 278-287.
- Li Y, Kantelip JP, Gerritsen-van Schieveen P, Davani S. Interindividual variability of methadone response: impact of genetic polymorphism. *Mol Diagn Ther* 2008; 12 (2): 109-124.
- Lind B, Chen S, Weatherburn D, Mattick R. The effectiveness of methadone maintenance treatment in controlling crime: an Australian aggregate-level analysis. *Br J Criminol* 2005; 45 (2): 201-211.
- Maremmani I, Pani PP, Pacini M, Perugi G. Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients. *J Subst Abuse Treat* 2007; 33 (1): 91-98.
- Mattick RP, Ali R, White JM, O'Brien S, Wolk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: A randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction* 2003; 98 (4): 441-452.
- Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Drugs and Alcohol Group*, 2009.
- Mattick RP, Ali R, Lintzeris N. Pharmacotherapies for the Treatment of Opioid Dependence: Efficacy, Cost-Effectiveness and Implementation Guidelines. Informa Healthcare, New York, 2009.

- Maxwell S, Shinderman MS. Optimizing long-term response to methadone maintenance treatment: a 152-week follow-up using higher-dose methadone. *J Addict Dis* 2002; 21 (3): 1-12.
- Monte AA, Mandell T, Wilford BB, Tennyson J, Boyer EW. Diversion of Buprenorphine/Naloxone coformulated tablets in a region with high prescribing prevalence. *J Addict Dis* 2009; 28 (3): 226-231.
- Murphy B, Herrman H, Hawthorne G, Pinzone T, Ecert H. The World Health Organization Quality of Life (WHOQoL) Study: Australian WHOQoL-100, WHOQoL-Bref, and CA-WHOQoL Instruments –User’s Manual and Interpretation Guide. Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne, 2000.
- Muthen LK, Muthen BO. Mplus User’s Guide. Muthen & Muthen, Los Angeles, 2005/2006.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Drug misuse, psychosocial interventions. NICE Clinical Guideline 51, London, 2007.
- O’Connor PG, Oliveto AH, Shi JM, Triffleman EG, Carroll KM, Kosten TR et al. A randomized trial of buprenorphine maintenance for heroin dependence in a primary care clinic for substance users versus a methadone clinic. *Am J Med* 1998; 105 (2): 100-105.
- Orman JS, Keating GM. Buprenorphine/Naloxone – A review of its use in the treatment of opioid dependence. *Drugs* 2009; 69 (5): 577-607.
- Perkins M, Bloch H. Some failures in methadone treatment. *Am J Psychiatry* 1971; 128 (1): 47-51.
- Pfeiffer-Gerschel T, Kipke I, Lang P, Spahlinger P. Bericht 2008 des nationalen Reitox-Knotenpunktes an die EBDD, Deutschland. Neue Entwicklungen, Trends und Hintergrundinformationen zu Schwerpunktthemen. Drogensituation 2007/2008. Deutsche Referenzstelle für die Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (DBDD), München, 2008.
- Prendergast ML, Podus D, Chang E. Program factors and treatment outcomes in drug dependence treatment: An examination using meta-analysis. *Subst Use Misuse* 2000; 35 (12-14): 1931-1965.
- Raudenbush SW, Bryk AS. Hierarchical linear models: applications and data analysis methods. Second edition. Sage Publications, Thousand Oaks, CA, 2002.
- Raudenbush S, Bryk A, Congdon R. HLM 6 Hierarchical Linear and Non-linear Modeling. Scientific Software International, Inc., Lincolnwood, Illinois, 2004.
- Rehm J, Armingier G, Kohlmeier L. Using follow-up data to avoid omitted variable bias: An application to cardiovascular epidemiology. *Stat Med* 1992; 11: 1195-1208.
- Robert Koch-Institut (RKI) (Hrsg.) Hepatitis C: Informationen für Betroffene und Gefährdete. RKI Hausdruckerei, Berlin, 2005.
- Robert Koch-Institut (Hrsg.). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2007. Robert-Koch-Institut, Berlin, 2008.
- Robert Koch-Institut (RKI). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2009. *Epidemiologisches Bulletin* 2010; 20: 177-190.
- Robert Koch-Institut (RKI). HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 2011; 21: 179-198.
- Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 289-351.
- Scherbaum N, Specka M, Hauptmann G, Gastpar M. Senkt die Methadon-substitutionsbehandlung die Mortalität Opiatabhängiger? *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70: 455-461.
- Seivewright N. Community treatment of drug misuse: More than methadone. Cambridge University Press, Cambridge, 2009.
- Silverman BW. Density estimation for statistics and data analysis. Chapman & Hall, London, 1992.
- Singer JD, Willett JB. Applied longitudinal data analysis. Oxford University Press New York, 2003.
- Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller HJ, Kasper S. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 160-187.
- Soyka M, Zingg C, Koller G, Kuefner H. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: Results from a randomized study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 (5): 641-653.
- Stephenson D. Guideline for physicians working in California opioid treatment programs. California Society of Addiction Medicine, San Francisco, 2008.
- Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Methadone dose and treatment outcome. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33 (2): 105-117.
- Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(7): 1025-1030.
- Sutherland G, Edwards G, Taylor C, Phillips G, Gossop M, Brady R. The measurement of opiate dependence. *Br J Addict* 1986; 81 (4): 485-494.
- Taikato M, Kidd B, Baldacchino A. What every psychiatrist should know about buprenorphine in substance misuse. *Psychiatr Bull* 2005; 29: 225-227.
- Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitswesen*, 1999; 61 (Sonderheft 2): S110-S114.
- Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on 20 fatalities. *J Anal Toxicol* 1998; 22 (6): 430-434.
- Van Buuren S, Boshuizen HC, Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med* 1999; 18: 681-694.
- Verthein U, Bonorden-Kleij K, Degkwitz P, Dilg C, Köhler WK, Passie T et al. Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction* 2008; 103: 960-966.
- Ward J, Mattick RP, Hall W, eds. Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies. Amsterdam: Taylor & Francis Ltd; 1998.
- Willenbring M, Hagedorn H, Postier A, Kenny M. Variations in evidence-based clinical practices in nine United States veterans administration opioid agonist therapy clinics. *Drug Alcohol Depend* 2004; 75 (1): 97-106.
- Wittchen HU, Höfler M, Meister W. Prevalence and recognition of depressive syndromes in German primary care settings: poorly recognized and treated? *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16 (3): 121-135.
- Wittchen HU, Lachner G, Wunderlich U, Pfister H. Test-retest reliability of the computerized DSM-IV Version of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33 (11): 568-578.
- Woody GE, Lubrowsky L, McLellan AT, Beck AT, Blaine J, Herman I et al. Psychotherapy for opiate addicts. Does it help? *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 639-645.
- Woody GE, McLellan AT, O’Brien CP. Treatment of behavioral and psychiatric problems associated with opiate dependence. *NIDA Res Monogr* 1984; 46: 23-35.
- Woody GE, McLellan AT, Lubrowsky L, O’Brien CP. Twelfth-month follow-up of psychotherapy for opiate dependence. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 590-596.

Woody GE, McLellan AT, Lubrowsky L, O'Brien CP. Psychotherapy in community methadone programs: a validation study. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1302-1308.

## PROJEKTBEZOGENE PUBLIKATIONEN

Apelt SM, Bernert B, Siegert J, Günther A, Wittchen HU. How effective is substitution treatment in reducing high risk behavior of opiate addicts in routine care? A 12-month prospective-longitudinal study of patients treated with methadone and buprenorphine [Abstract]. Poster auf der NIDA, 16.-19.06.2006, Scottsdale, Arizona/USA, 2006.

Apelt SM, Groß A, Wittchen HU. Design und Methoden des COBRA-Projekts zur Versorgungspraxis der Substitutionstherapie [Abstract]. *Suchtmed* 2004; 7 (1): 107.

Apelt SM, Siegert J, Bernert B, Wittchen HU. Substitution in der Routineversorgung: Haltequoten nach 9 Monaten Follow-up [Abstract]. *Suchtmed* 2005; 7 (2): 112.

Apelt SM, Siegert J, Bühringer G, Soyka M, Wittchen HU. Die Substitutionstherapie von Opiatabhängigen in der Routineversorgung (COBRA): Die Haltequoten nach 12 Monaten Follow-up [Abstract]. *Suchtmed* 2006a; 8 (2): 102.

Apelt SM, Siegert J, Bühringer G, Soyka M, Wittchen HU. Die Substitutionstherapie von Opiatabhängigen in der Routineversorgung (COBRA): Ein Vergleich des nicht spezialisierten Hausarztsektors mit dem spezialisierten Substitutionszentren [Abstract]. *Suchtmed* 2006b; 8 (2): 101-102.

Apelt SM, Siegert J, Bühringer G, Soyka M, Wittchen HU. Die Substitutionstherapie von Opiatabhängigen in der Routineversorgung (COBRA): HCV-HIV-komorbide Patienten und ihr Risikoverhalten im 12-Monats-Verlauf [Abstract]. *Suchtmed* 2006c; 8 (2): 102-103.

Apelt SM, Siegert J, Wittchen HU. COBRA – Substitution in routine care: Retention rates after 12 months of follow-up [Abstract]. *Sucht* 2006; 52 (1): 60.

Apelt SM, Wittchen HU. Wie "gut" sind Substitutionstherapien im nicht spezialisierten Hausarztsektor? Ein Vergleich mit spezialisierten großen Substitutionszentren [Abstract]. *Sucht* 2006; 52 (1): 60.

Backmund M, Schäfer M, Gözl J, Kraus M, Apelt SM, Wittchen HU. Die Behandlung der Hepatitis C während der Substitutionsbehandlung – Diskussion der Ergebnisse der COBRA-Studie [Abstract]. *Suchtmed* 2006; 8 (2): 76-77.

Gözl J, Backmund M, Gastpar M, Wittchen HU. Unterversorgung und Fehlallokation. *Dtsch Ärztebl* 2006; 103 (44): 2917.

Küfner H, Ridinger M. Psychosoziale Behandlung von Drogenabhängigen unter Substitution (PSB-D). Lengerich: Pabst; 2008.

Lieb B, Apelt SM. Beigebrauch während der Substitutionsbehandlung im Rahmen der COBRA-Studie [Abstract]. *Suchtmed* 2006; 8(2): 74-5.

Lieb M, Wittchen HU, Palm U, Apelt SM, Siegert J, Soyka M. Psychiatric comorbidity in substitution treatment of opioid-dependent patients in primary care: prevalence and impact on clinical features. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2010; 12 (4): 5-16.

Schäfer A, Wittchen HU, Backmund M, Soyka M, Gözl J, Siegert J, et al. Psychopathological changes and quality of life in hepatitis C virus-infected, opioid-dependent patients during maintenance therapy. *Addiction* 2009; 104 (4): 630-640.

Soyka M, Apelt SM, Lieb M, Wittchen HU. One-year mortality rates of patients receiving methadone and buprenorphine maintenance

therapy: A nationally representative cohort study in 2694 patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26 (6): 657-660.

Soyka M, Apelt SM, Wittchen HU. Die unzureichende Beteiligung von Psychiatern an der Substitutionsbehandlung. *Nervenarzt* 2006; 77 (11): 1368-1372.

Soyka M, Lieb M, Kagerer S, Zingg C, Koller G, Lehnert P et al. Cognitive functioning during methadone and buprenorphine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 699-703.

Soyka M, Penning R, Wittchen HU. Fatal poisoning in methadone and buprenorphine treated patients - are there differences? *Pharmacopsychiatry* 2006; 9 (3): 85-87.

Soyka M, Träder A, Klotsche J, Backmund M, Bühringer G, Rehm J et al. Six year mortality rates of patients in methadone and buprenorphine maintenance therapy: Results from a nationally representative cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. In press 2011.

Soyka M, Zingg C, Koller G, Kuefner H. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: results from a randomized study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 641-653.

Trautmann, S. Abstinence orientation and treatment practice: An analysis of German substitution settings treating opiate dependence, *Subst Use Misuse*. In press 2011.

Wittchen HU. Cost benefit and risk appraisal of Substitution Treatment (COBRA). Final report. Dresden: Technische Universität Dresden; 2006.

Wittchen HU, Apelt SM. Aktuelle Praxis der Substitutionsbehandlung: Erste Ergebnisse des COBRA-Projektes [Abstract V4]. *Suchtmed* 2004; 6 (2): 127.

Wittchen HU, Apelt SM. Methadon- und Buprenorphinbehandlung in der Routineversorgung: Ergebnisse der deutschlandweiten COBRA-Studie von 2694 Patienten [Abstract]. *Suchtmed* 2006; 8 (2): 74.

Wittchen HU, Apelt SM, Christl B, Hagenau KA, Groß A, Klotsche J, et al. Die Versorgungspraxis der Substitutionstherapie Opiatabhängiger (COBRA). *Suchtmed* 2004; 6 (1): 80-7.

Wittchen HU, Apelt SM, Bühringer G, Gastpar M, Backmund M, Gözl J et al. Buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence: Methods and design of the COBRA Study. *Int J Methods Psychiatr Res* 2005; 14 (1): 14-28.

Wittchen HU, Apelt SM, Mühlig S. Die Versorgungslage der Substitutionstherapie. In: Gerlach R, Stöver H, Hrsg. Vom Tabu zur Normalität. 20 Jahre Substitution in Deutschland - Eine Zwischenbilanz und Aufgabenstellung für die Zukunft. Freiburg: Lambertus; 2005. S. 64-77.

Wittchen HU, Apelt SM, Soyka M, Gastpar M, Backmund M, Gözl J et al. One year retention rates and outcomes of methadone and buprenorphine maintenance treatments: a nationwide prospective-longitudinal study of 2694 patients [Abstract]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16 Suppl 4: 504-505.

Wittchen HU, Apelt S, Soyka M, Gastpar M, Backmund M, Gözl J et al. Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: A naturalistic study in 2694 patients. *Drug Alcohol Depend* 2008; 95: 245-257.

Wittchen HU, Träder A, Landsmann T, Mark K, Luderer S, Siegert J. Ergebnisse und Folgerungen der Deutschlandweiten COBRA-Studie von 2.694 Patienten [Abstract]. *Suchtmed* 2008a; 10 (2): 105-106.

Wittchen HU, Träder A, Landsmann T, Mark K, Luderer S, Siegert J. Langfristige Substitution Opiatabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcomes (PREMOS) [Abstract]. *Suchtmed* 2008b; 10 (2): 105.

# Suchtmedizin in Forschung und Praxis

## Autorenhinweise

### Herausgeber:

**Prof. Dr. med. Michael Soyka** (Wissenschaftliche Schriftleitung)

Privatklinik Meiringen

Postfach 612

CH-3860 Meiringen

Tel.: 0041-(0)33 972 82 95; Fax: 0041-(0)33 972 82 91

[michael.soyka@privatklinik-meiringen.ch](mailto:michael.soyka@privatklinik-meiringen.ch)

**Priv.-Doz. Dr. med. Markus Backmund** (Schriftleitung Innere Medizin, Akutmedizin)

Institut für Suchtmedizin und Adipositas

Tal 9, Rgb.

80331 München

Tel: 0049/89/4522856-0; Fax: 0049/89/4522856-22

[Markus.Backmund@p-i-t.info](mailto:Markus.Backmund@p-i-t.info)

### Redaktion:

Susanne Fischer

Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Unternehmensbereich ecomed Medizin

Justus-von-Liebig-Straße 1

86899 Landsberg

Tel.: 08191/125-500

Fax: 08191/125-292

[susanne.fischer@hjr-verlag.de](mailto:susanne.fischer@hjr-verlag.de)

Wir verwenden die gemäßigte neue Rechtschreibung. Informationen dazu finden Sie z.B. im Internet unter [www.neue-rechtschreibung.de](http://www.neue-rechtschreibung.de). Bitte bei Dezimalzahlen keine Punkte, sondern Kommata verwenden. Die Schreibweise medizinischer Fachausdrücke richtet sich nach dem Roche-Lexikon Medizin (Verlag Urban und Fischer).

### 1. Allgemeines:

"Suchtmedizin in Forschung und Praxis" veröffentlicht von den Herausgebern angeforderte Themenbeiträge sowie unaufgefordert eingereichte Originalbeiträge. Jede eingereichte Arbeit wird von mindestens zwei qualifizierten Gutachtern geprüft.

Die Beiträge müssen so abgefasst sein, dass eine sprachliche Überarbeitung seitens der Redaktion nicht erforderlich ist. Es ist besonders auf eine übersichtliche Gliederung (Überschriftenhierarchien durch Zahlen kennzeichnen!) und eine verständliche Darstellung zu achten.

Das Manuskript muss von allen beteiligten Autoren genehmigt sein. Bereits anderweitig veröffentlichte Texte, Tabellen oder Abbildungen sind mit genauer Quellenangabe zu versehen. Die Nachdruckgenehmigung des betreffenden Verlages bzw. Urhebers muss vorliegen (Copyright!).

### 2. Manuskriptumfang und -inhalt:

Die Länge des Beitrags muss dem Inhalt angemessen sein. Die Beiträge sollen straff abgefasst sein; auf bekannte Tatsachen soll nur durch Literaturzitate verwiesen werden. Die Literatur zum Thema (insbesondere die internationale!) muss dazu aktuell und kritisch ausgewertet werden. Wissenschaftliche Originalarbeiten, Fallstudien und Statusberichte sollten maximal 6-8 Druckseiten lang sein und maximal 10 Abbildungen inkl. Tabellen umfassen. Literaturstudien und Übersichtsarbeiten können auch länger sein; im Zweifelsfall wenden Sie sich bitte an die Redaktion. Eine Druckseite enthält ca. 5000 Zeichen (inkl. Leerzeichen) und entspricht etwa 2,5 Manuskriptseiten. Die Zeichenzahl ermitteln Sie in Word mithilfe der Funktion: Extras → Wörter zählen.

Die Arbeit ist als Datei per E-Mail oder auf Diskette (bitte alle Dateien eindeutig benennen!) beim Herausgeber oder der Redaktion einzureichen. Die Zusendung eines Ausdrucks ist zunächst nicht notwendig; die Redaktion fordert ihn bei Bedarf an.

Jeder wissenschaftliche Beitrag muss folgende Teile enthalten: Beitragsüberschrift, alle Autorennamen inkl. Vornamen und vollständigen Institutsadressen, Korrespondenzautor mit Telefon- und Faxnummer und E-Mail-Adresse, Zusammenfassung mit max. 1500 Zeichen, 3-6 Schlagwörter in deutscher Sprache, englischer Abstract mit max. 1500 Zeichen mit Überschrift, 3-5 englische Keywords. Zusammenfassung und Abstract sollten möglichst folgendermaßen gegliedert sein: Hintergrund/Background, Methode/Method, Ergebnisse/Results, Schlussfolgerungen/Conclusions. Alle englischen Teile des Manuskripts sollen von einem native speaker kontrolliert werden; für deren Qualität sind ausschließlich die Autoren verantwortlich!

Bevorzugtes Dateiformat für Texte ist das DOC- (für Microsoft Word) oder das RTF-Format. Bitte formatieren Sie den Text so wenig wie möglich; die Gestaltung des Layouts übernimmt der Verlag. Die Übernahme chemischer Formeln und spezieller Dateiformate muss mit der Redaktion abgeklärt werden. Auf Fußnoten und hochgestellte Verweisziffern sollte möglichst verzichtet werden. Abkürzungen im Text sind bei der ersten Erwähnung auszuschreiben.

### 3. Literatur:

Das Literaturverzeichnis enthält nur die im Text zitierte Literatur. Im Text ist die Zitierweise bei einem Autor (Müller 2003), bei zwei Autoren (Müller und Schmidt 2003) und bei drei und mehr Autoren (Müller et al. 2003). Im Literaturverzeichnis erfolgt die Aufzählung alphabetisch. Die Zitierweise orientiert sich an der "Vancouver-Konvention" (N Engl J Med 1997: 336, 309-315):

- Bis zu sechs Autoren alle auflisten, bei mehr als 6 Autoren 3 auflisten, dann mit et al. abkürzen.
- Die Vornameninitialen werden den Familiennamen nachgestellt; keine Punkte hinter den Vornameninitialen und keine Leerzeichen zwischen den Vornameninitialen.
- Die Autorennamen werden durch Kommata voneinander getrennt.
- Zeitschriftennamen werden abgekürzt (nach Medline, wenn möglich).

Weitere Einzelheiten ergeben sich aus den folgenden Beispielen:

*Zeitschriftenartikel (die Heftangabe in runden Klammern kann auch entfallen):*

Borbé R, Braun B, Batra A. Schwerwiegende Komplikation unter Bupropion-Therapie zur Tabakentwöhnung bei Nichtbeachtung der Kontraindikationen. Suchtmed. 2003; 5(4): 214-6.

*Bücher und andere Monographien:*

Christiane Fahrmbacher-Lutz C, Hrsg. Suchtberatung in der Apotheke. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2004; 83-96.

*Buchkapitel/Beiträge in Sammelwerken oder Loseblattwerken:*

Reimer J, Schulte B, Haasen C, Krausz M. Epidemiologie der Sucht: Cannabis. In: Backmund M, Hrsg. Sucht-Therapie. 5. Ergänzungslieferung 6/04, ecomed Medizin, Landsberg, 2004.

Die Angaben für hier nicht genannte Textarten (Gesetze, Tagungsberichte, Leitlinien etc.) müssen möglichst vollständig und nachvollziehbar sein. Bei Internetadressen ist das Datum des letzten Abrufs anzugeben.

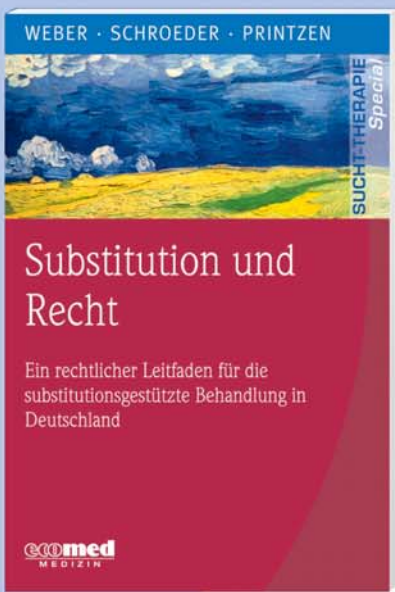
### 4. Abbildungen und Tabellen:

Abbildung sollen möglichst in digitaler Form eingereicht werden. Die Auflösung muss mindestens 300 dpi betragen. Es können TIF, JPG, Excel, Powerpoint und andere Dateiformate verwendet werden; im Zweifelsfall setzen Sie sich bitte mit der Redaktion in Verbindung. Die Linienstärke in Strichzeichnungen muss mindestens 0,5 pt (0,2 mm) betragen. Die Aufnahme von Farbabbildungen ist nur in Ausnahmefällen und nur nach Absprache mit der Redaktion möglich.

Tabellen *müssen* mit einem Tabellen-Editor (z.B. in Word) oder in einem Tabellenprogramm (z.B. Excel) erstellt werden; Tabellen in PowerPoint sind ungeeignet! Zur Einrichtung von Tabellenspalten *keinesfalls* Tabulatoren oder Leerzeichen benutzen.

Tabellen und Abbildungen müssen so gekennzeichnet sein, dass sie problemlos dem Text zugeordnet werden können. Die Legenden müssen so gestaltet sein, dass deren Inhalt auch ohne Lektüre des Texts verständlich ist.

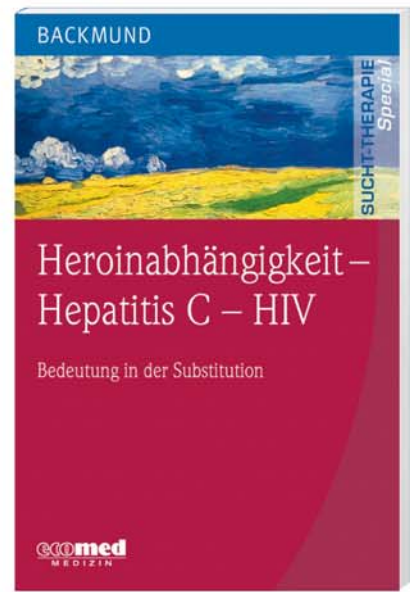




Weber/Schroeder-Printzen  
**Substitution und Recht**  
Softcover, 144 Seiten  
ISBN 978-3-609-70467-8  
€ 29,95



Barth  
**Sucht und Komorbidität**  
Softcover, 342 Seiten  
ISBN 978-3-609-70009-0  
€ 39,95



Backmund  
**Heroinabhängigkeit – Hepatitis C – HIV**  
Softcover, 136 Seiten  
ISBN 978-3-609-70457-9  
€ 29,95

## Substitution – so können Sie sich auf das Wesentliche konzentrieren: Ihre Patienten

- Regelungen, Verordnungen und Gesetze – welche **Voraussetzungen** müssen erfüllt sein, um eine Substitutionsbehandlung rechtlich sauber und sicher durchzuführen?
- **Kriterien** für Therapiebeginn und/oder Ausschluss von der Behandlung
- „Wasserdichte“ **Handhabung im Alltag**: Betäubungsmittel-Rezept, Kontrollen, Dokumentation der Behandlung
- **Antworten** auf konkrete Praxisfragen zur Substitutionstherapie

## Daten und Denkanstöße – Therapieforschung mit Hand und Fuß

- Wie entstehen Süchte, was macht sie aus?
- Komorbiditäten – welche Rolle spielen sie?
- Wie **effektiv** sind die existierenden Behandlungsansätze und -strukturen, wenn man die Komorbiditäten berücksichtigt?
- Wie schneidet die **stationäre Entwöhnungsbehandlung** dabei ab?
- Was muss sich ändern, damit die Therapieeffektivität steigt und die Rückfallquoten sinken?

## Doppelt und dreifach belastet: Heroinabhängig. Hepatitis C. HIV.

Was können Sie als Mediziner für diese Patienten tun? Mehr als Sie denken.

- **Therapieoptionen** bei Opioidabhängigkeit – so lässt sich die Effizienz der Substitutionsbehandlung verstärken
- Behandlung der **Hepatitis C bei Heroinabhängigen** – so halten sie die Therapie erfolgreich bis zum Ende durch!
- **HIV-Infektion bei opioidabhängigen Patienten** – darauf kommt es an!

**ecomed**  
MEDIZIN

www.ecomed-medizin.de

WAN 515743

## Ja, ich/wir bestelle/n:

- Ex. **Substitution und Recht**  
Softcover, ISBN 978-3-609-70467-8, € 29,95
- Ex. **Sucht und Komorbidität**  
Softcover, ISBN 978-3-609-70009-0, € 39,95
- Ex. **Heroinabhängigkeit – Hepatitis C – HIV**  
Softcover, ISBN 978-3-609-70457-9, € 29,95

Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

81677 München

Tel. (089) 2183-7928 · Fax (089) 2183-7620

E-Mail: kundenbetreuung@hjr-verlag.de

**BESTELLCOUPON**  
FAX (089) 2183-7620  
Einfach kopieren & faxen!

Name \_\_\_\_\_

Straße \_\_\_\_\_

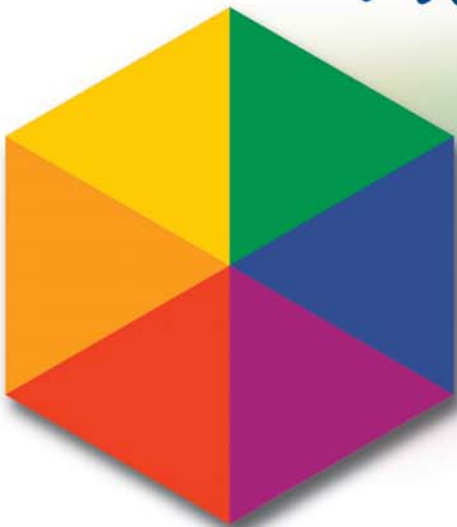
PLZ/Ort \_\_\_\_\_




Datum/Unterschrift \_\_\_\_\_



# Methaddict®

Methadon  
als Tabletten



-  Teilbare Tabletten – einfach und exakt dosieren
-  Ohne Auflösen oder Mörsern – einfach und schnell schlucken
-  Handlich und kindersicher im Blister – praktisch auch für Take-Home und auf Reisen

**Methaddict® 5 mg Tabletten, Methaddict® 10 mg Tabletten, Methaddict® 40 mg Tabletten, Wirkstoff:** Methadon-HCl **Zus.: 1 Tbl. enth. 5 mg/10 mg/40 mg Methadon-HCl.** Sonst. Bestandt.: mikrokrist. Cellulose, Lactose-1H<sub>2</sub>O, Mg-stearat, Maisstärke, komprimiert. Saccharose, Talkum **Anw.:** Zur Anw. i. Rahmen e. integrierten Behandl. konzeptes in d. Substitutionstherapie b. Opiat-/Opioidabhängigkeit b. Erw. welches d. med. u. psychol. Versorgung einbezieht. Die Substitutionsbehandlung m. Methadon sollte v. e. in d. Behandl. Opiat-/Opioidabhängigkeit erfahre. Arzt vorgezogen in Zeiten erfolgen, d. sich auf d. Behandl. d. Opiat-/Opioidabhängigkeit spezialisiert haben. B. Take-home-Verschr. müssen aus d. Mitgabe d. Subst.-mittel, result. Risiken e. Selbst- od. Fremdgefährdung ausgeschlossen werden. Pat. muss verschrieb. Subst.-mittel bestimmungsgem. verna. Take-home-Verschr. sofort einst., wenn missbräuchl., nicht bestimmungsgem. Anw. durch Pat. **Gegenanz.:** Behandl. m. MAO-B-Hemmern, Narkotika-Antagon. od. Narkotika-Agon. /Antagon. (z. B. Pentazocin, Buprenorphin) (außer zur Behandl. e. Überdos.) **Anw.-beschränkt.:** Äuß. Wund. b. stark palliativ. Pat. (Suizidversuche b. Pat. m. Substanzabhängigkeit), akut. obdömin. Krankh. zuständ., Pat. m. bek. od. vermut. Vorlieg. d. QT-Intervall od. Elektrolyt-Ungleichgew. insbes. Hypokaliämie. Bes. sorgf. ärztl. Überwach. b. Vorliegen e. Bewusstseinsstör., gleichz. Anw. v. and. zentralwirkl. bzw. atemdepress. AM u. Subst., Krankh.-zuständ. b. denen e. Dämpf. d. Atemzentrums vermieden werden muss, erhöht. Hirndruck, Hypotension b. Hypovolämie, Prostatahypertrophie m. Restharnbild., Pankreatitis, Gallenwegsstenos., obstrukt. u. entzündl. Darmkrank., Phäochromozytom, Hypothyreoidismus, moderat. bis schwerer Beeinträcht. d. Atemzentrums u. d. Atemkt., klin. signifik. Bradykardie, Behandl. m. Antiarhythmika d. Kl. I u. II, Herzrhythmusstör. (Risiko d. Auftret. v. Torsade de Pointes, deshalb vor Therap.-einleit. u. nach 2 Behandl.-Wo. EKG, ebenso Dosierhöch.), Asthma, COPD, Cor pulmonale, erhöht. eingeschr. Atemreserve, vorbesteh. Beeinträcht. d. Atemkt., Hypoxie od. Hyperkapnie, Kälte u. Luft < 18 °C, Pat. m. d. salt. heredit. Galactose-Intol., Lactose-Mangel, Fructose-Intol., Saccharose-Isomaltose-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorpt. **Schwangersch.** Max. Tagesdos. v. 20 mg Methadon-HCl. Substitt. ausschließl. v. Entbind. beend. Ist dies nicht mögl., Entzug d. Neugeb. auf geeign. Kälte-intensivstation organisieren. **Stillz.:** Methadon wird in d. Muttermilch ausgeschied. Entscheid. über Stillen trifft d. Arzt. **Nebenwirk.:** Opiat-Entzugssympt. wie Angstzust., Anorexie, unwillkürl. zuck. u. störr. Beweg., Cutis anserina, Depress., Diarrhö, Erbr., Fieber, Gähnen, Gewichtszun., Nausea, Niesen, erweit. Pupillen, Reizh., Rhinorrh., Schläfrigkeit, Körperl. Schim., Schwächeentfäll., starkes Schwitzen, instab. Spasmen, Tachykardie, verstärkt. Tränenfluss, Inerm., Urticaria, Unterleibskrämpfe, altemnie, Wechsel zw. Frösteln u. Hitzegefühl, Hämorrhagie, Epistaxis, Dysphagie, Benommenh., Sedation, Verwirrth., Anorexie, Desorientierth., Kopfschm., Müdigk., Schläfrigkeit, Urticaria, Schüttel., Herzklappen, Bradykardie, Schwächeentfäll., Ödeme, orthostat. Hypotensio., Synkopen, Herzstillstand, Einschränkt. d. Kreislauffkt., Schöck, Atemdepress., Atemstillstand, Mundtrockenh., Obstipat., Gallenwegsstenos., Schweißausbrüche, Irritanzie, Hautausschläge, Pruritus, Flush, antidiuret. Effekte, Hämorrhoiden, Miktionsschr., eingeschr. Libido u. od. Potenz, Reaktionsvermögen kann beeinträchtigt werden. **Hinw.:** Enth. Saccharose u. Lactose. Oral. Anw. die einzig. wirks. u. sichere Art d. Anw. i. Welt. **Hinw.:** Foch. u. Gebrauchsinf., **Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel, Stand Oktober 2009, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Raiffeisenstraße 11, 83607 Holzkirchen**

 **SANDOZ**  
Eine gesunde Entscheidung



<sup>1</sup> AOK Baden-Württemberg, AOK Bayern, AOK Hessen, AOK Niedersachsen, AOK NordOst, AOK NordWest, AOK Saarland, AOK Sachsen-Anhalt  
<sup>2</sup> Nur bei den Sandoz-Robottpartnern