

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

Abschlussbericht der klinischen Vergleichsstudie
zur Heroin- und Methadonbehandlung
gemäß Studienprotokoll Nr. ZIS-HV9-0701 vom 23. Juli 2001, und
Amendments Nr. ZIS-HA9/1 bis ZIS-HA9/10, ZIS-HA9/13 und ZIS-HA9/14

LKP:

Prof. Dr. Dieter Naber

Direktor des Zentrums für Psychosoziale Medizin, Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor des Zentrums für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)

Martinistraße 52, 20246 Hamburg

Tel.: 040 / 42803 2201, Fax: 040 / 42803 2999

Email: naber@uke.uni-hamburg.de

Klinische Projektleitung:

Priv.-Doz. Dr. Christian Haasen

Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitäts-Klinikums Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52, 20246 Hamburg

Tel.: 040 / 42803 7901, Fax: 040 / 42803 8351

Email: haasen@uke.uni-hamburg.de

Hamburg, Januar 2006

Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)



Zusammenfassung

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

Nach der Entscheidung über die Studienleitung im Spätsommer 2000 wurde im Jahr 2001 das gültige Studienprotokoll ausgearbeitet und genehmigt. In den beteiligten Zentren wurde mit der Vorbereitung und dem Aufbau der Behandlungseinrichtungen begonnen, so dass Anfang März 2002 in Bonn der erste Studienpatient mit Heroin behandelt werden konnte. Über den Sommer 2002 eröffneten dann nacheinander die Behandlungszentren in den Städten Karlsruhe, München, Hannover, Köln und Hamburg. In Frankfurt wurde die Studienbehandlung Ende Februar 2003 begonnen.

Die Rekrutierung der Patienten erstreckte sich bis zum Ende des Jahres 2003. Es wurden 1.032 Patienten in die Studie eingeschlossen, nachdem etwa doppelt so viele zuvor an einer Screeninguntersuchung teilnahmen.

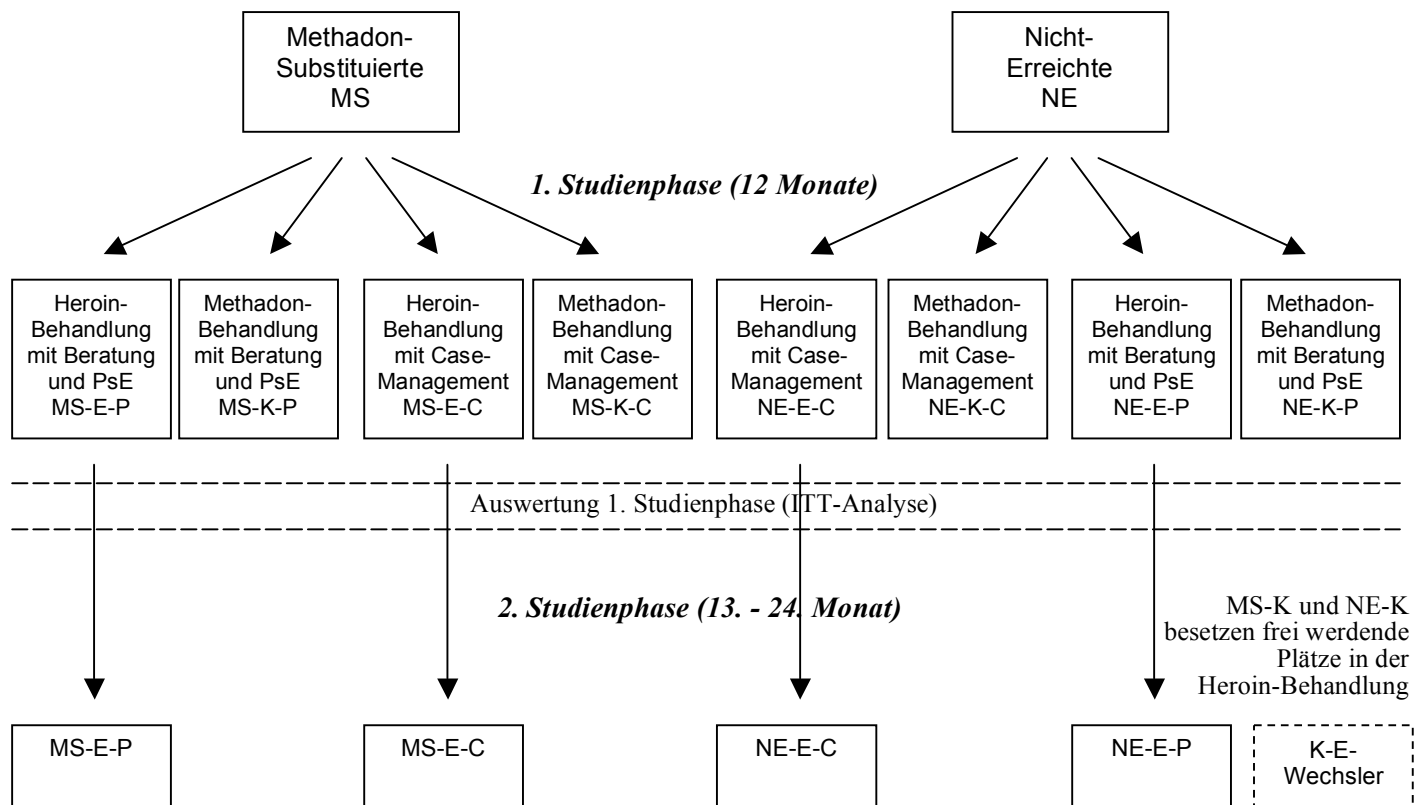
Primäres Ziel der Heroinstudie ist es zu prüfen, ob es mit der Verordnung von pharmakologisch reinem Heroin in einem strukturierten Behandlungssetting bei Heroinabhängigen, die von einer Methadonbehandlung nicht hinreichend profitierten oder jenen, die vom therapeutischen System nicht erreicht werden, zu größeren Effekten hinsichtlich der gesundheitlichen Stabilisierung sowie der Verringerung des Konsums illegaler Drogen kommt als mit der Methadonbehandlung. Als sekundäre Ziele werden u. a. die Abkehr vom Kontext der Drogenszene, die Verbesserung der sozialen Situation, der Rückgang der Delinquenz, die Veränderung der Lebensqualität sowie die Frage von Behandlungsaustritten und Anschlusstherapien untersucht. Begleitende Spezialstudien untersuchen vertiefend die Kriminalitätsentwicklung, gesundheitsökonomische Effekte, die Inanspruchnahme und spezifischen Wirkungen der psychosozialen Betreuung, kognitiv-motorische Funktionen sowie versorgungsrelevante Fragestellungen. Diese Studien dauern noch an und sind nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts.

Das Studiendesign sah eine 4 x 2armige randomisierte, multizentrische Studie vor. Zwei Stichprobenstrata, die Zielgruppen „Methadon-Substituierte, MS“ (Heroinabhängige, die von bisherigen Methadonbehandlungen nicht hinreichend profitierten) und „Nicht-Erreichte, NE“ (Heroinabhängige, die vom Drogenhilfesystem therapeutisch nicht wirksam erreicht wurden) wurden auf jeweils vier Gruppen randomisiert. Diese vier Gruppen unterscheiden sich nach medikamentöser Behandlung (Experimentalgruppe: Heroin vs. Kontrollgruppe: Methadon) und Art der psychosozialen Betreuung (Psychoedukation/Drogenberatung vs. Case Management/Motivational Interviewing). Insgesamt ergeben sich somit acht Untersuchungsgruppen, deren Studienbehandlung im Rahmen der ersten Studienphase über 12 Monate andauerte (siehe nachstehende Abbildung 0.1). Anschließend hatten die Patienten die Möglichkeit, in die zweite Studienphase überzutreten, die ebenfalls 12 Monate andauert. Patienten der Expe-

rimentalgruppe konnten ihre Heroinbehandlung fortführen, für Patienten der Kontrollgruppe bestand die Möglichkeit, auf frei gewordene Heroinplätze zu wechseln.

Abbildung 0.1

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



Im Mittelpunkt der Auswertung (und der Wirksamkeitsbeurteilung) stehen *zwei Hauptzielkriterien*: A) Verbesserung des Gesundheitszustands – ein Response liegt vor, wenn sich im körperlichen Bereich (gemessen mit der OTI-Gesundheitsskala) oder psychischen Zustand (gemessen mit der SCL-90-R) eine Verbesserung um mindestens 20% zwischen Baseline- und 12-Monats-Untersuchung ergibt. B) Rückgang illegalen Drogenkonsums – ein Response liegt vor, wenn sich der Konsum von Straßenheroin deutlich verringert (höchstens 2 positive Urinproben von 5 zum 12-Monatszeitpunkt oder Rückgang um 60% auf Basis der Selbstangaben) und der Konsum von Kokain nicht ansteigt (gemessen anhand von Haaranalysen und Selbstangaben). Die Studie wird als erfolgreich bewertet, wenn sich in *beiden* Hauptzielkriterien eine signifikante Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung ergibt. Die Primärauswertung erfolgt als ITT-Analyse aller randomisierten Patienten, wobei 17 Probanden aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Größe der ITT-Stichprobe beträgt somit N=1.015 Patienten. Fehlende Daten werden nach der Methode „last observation carried forward“ (LOCF) ersetzt, wobei nur Informationen ab der 6-Monatsuntersuchung berücksichtigt werden. Drop-outs werden nach der konservativen Worst case Strategie asymmetrisch kodiert: Patienten der Heroingruppe ohne gültige Daten werden als Non-Responder, Patienten der Methadongruppe als Responder ausgewertet.

In dem vorliegenden Studienbericht werden die zentralen Ergebnisse der ersten Studienphase, die den parallelen Gruppenvergleich zwischen Heroin- und Methadonbehandlung beinhaltet (vgl. Studienprotokoll Teil B, Krausz et al. 2001), dargestellt. Für alle Studienpatienten war diese Ende 2004 beendet.

Das zentrale Ergebnis des bundesdeutschen Modellprojekts zeigt eine signifikante Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung in beiden Hauptzielkriterien. Sowohl im gesundheitlichen Bereich (Heroin: 80,0%, Methadon: 74,0%) als auch hinsichtlich der Verringerung des illegalen Drogenkonsums (Heroin: 69,1%, Methadon: 55,2%) erzielt die Heroinbehandlung signifikant höhere Responseraten (Gesundheit: OR=1,41, $p=0,023$, Drogenkonsum: OR=1,85, $p<0,001$). Gemäß Studienprotokoll ist somit der Nachweis für eine größere Wirksamkeit der Heroinbehandlung gegenüber der Methadonsubstitution erbracht. Auch in der Betrachtung der Patienten, die beide Hauptzielkriterien erfüllen (Heroin: 57,3%, Methadon: 44,8%), ist die Heroinbehandlung der Methadontherapie deutlich überlegen (OR=1,67, $p<0,001$). Ein signifikanter Einfluss der Faktoren Stratum, Art der psychosozialen Betreuung und Studienzentrum kann im multivariaten Analysemodell (vierfaktorielle Logistische Regression) nicht nachgewiesen werden, mit einer Ausnahme: Beim Hauptzielkriterium Drogenkonsum gibt es einen Zentrumseffekt in dem Sinne, dass in Hannover und Köln insgesamt etwas niedrigere Responseraten erreicht werden.

Die Haltequote der Heroinbehandlung liegt mit 67% nach 12 Monaten etwas unter der in den niederländischen und schweizer Studien. Die Patienten der Methadongruppe beenden nur zu 39% ihre Studienbehandlung. Dies ist v. a. darin begründet, dass ein Drittel der in die Kontrollgruppe randomisierten Patienten die Behandlung gar nicht erst antrat. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass 39% der Abbrecher aus der Heroingruppe sowie 44% der Methadon-Abbrecher sich zum 12-Monatszeitpunkt in einer Substitutionsbehandlung außerhalb der Studie oder einer anderen Suchttherapie befinden.

Die durchschnittliche Tagesdosis Heroin über den gesamten Zeitraum der 1. Studienphase (365 Tage) beträgt 442 mg. Die mittlere Tagesdosis den Heroinpatienten zusätzlich verordneten Methadons liegt – bezogen auf alle erfolgten Methadonabgaben – bei 39 mg. Die Methadonpatienten wurden mit einer Tagesdurchschnittsdosis von 99 mg behandelt.

Das Studiendesign konnte entsprechend den Vorgaben des Studienprotokolls erfolgreich umgesetzt werden. Sowohl die Zielgruppe der nicht erfolgreichen Methadon-Substituierten (MS) als auch die so genannten Nicht-Erreichten (NE) konnten in ausreichender Zahl rekrutiert werden. Aufgrund ihrer hohen Anzahl an körperlichen und psychischen Störungen sowie ihres starken, vorwiegend intravenösen Heroin- und Kokainkonsums, sind die Untersuchungsteilnehmer zu den so genannten Schwerstabhängigen zu zählen. Als ein Ergebnis ist jedoch festzuhalten, dass sich diese beiden Gruppen hinsichtlich ihrer gesundheitlichen und sozialen Ausgangslage kaum voneinander unterscheiden. Lediglich ein stärkerer intravenöser Heroinkonsum und eine instabilere Wohnsituation sind bei den Nicht-Erreichten festzustellen. Dem entsprechend lassen sich keine Unterschiede in den Behandlungseffekten zwischen den Zielgruppen feststellen. Die Heroinbehandlung ist bei Methadon-Non-Respondern und vom Drogenhilfesystem nicht erreichten Opiatabhängigen gleichermaßen wirksam.

Auch das Setting der psychosozialen Betreuung hat keinen relevanten Einfluss auf den Behandlungserfolg. Wenngleich die genaue Analyse des Inanspruchnahmeverhaltens erst im

Rahmen der Spezialstudie zur Binnenevaluation erfolgt, verweist die Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung bei beiden Varianten psychosozialer Betreuung auf ein vom psychosozialen Setting unabhängiges Gesamtergebnis.

Abschließend ist festzustellen, dass die Heroinbehandlung im Vergleich zur Methadonbehandlung ein etwas höheres Sicherheitsrisiko darstellt. Dieses ist vornehmlich auf die intravenöse Applikationsform zurückzuführen. Die häufiger auftretenden Atemdepressionen und zerebralen Krampfanfälle sind nicht unerwartet und können klinisch gut behandelt werden. Die Mortalität in der ersten Studienphase war – vor dem Hintergrund des schlechten Gesundheitszustands der Patienten – mit 1,2% insgesamt niedrig, und kein Todesfall trat in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. Im Hinblick auf die mit der intravenösen Applikation von Straßenheroin verbundenen sehr viel höheren gesundheitlichen Risiken muss das Sicherheitsrisiko einer medizinisch kontrollierten Heroinvergabe als gering eingeschätzt werden.

Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger ist die bisher größte randomisierte Kontrollgruppenstudie, die die Effekte der Heroinbehandlung untersucht. Allein dies verleiht den Ergebnissen in der mittlerweile weit verbreiteten Diskussion über Wirkungen und Nutzen der Heroinbehandlung eine besondere Bedeutung. Für die Gruppe der so genannten Schwerstabhängigen erweist sich die Heroinbehandlung hinsichtlich der mit medikamentösen Erhaltungstherapien verbundenen Zielsetzungen der Methadonsubstitution als überlegen. Dieses Studienergebnis sollte nicht folgenlos bleiben. Im Einklang mit den aus anderen Ländern vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen muss jetzt geprüft werden, in wieweit die heroingestützte Behandlung in das Regelangebot für schwer kranke, intravenös Opiatabhängige integriert werden kann.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Erklärungen	9
1. Ethische und rechtliche Aspekte.....	10
1.1 Ethikkommissionen.....	10
1.2 Durchführung der Studie nach ethischen Grundsätzen und der Deklaration von Helsinki.....	10
1.3 Aufklärung und Einwilligung des Patienten.....	10
1.4 BtMG.....	11
1.5 Haftung und Versicherung.....	11
2. Studienleitung und Koordination.....	12
3. Einleitung	14
4. Studienziel, Hypothesen.....	16
5. Untersuchungsplan.....	17
5.1 Beschreibung des Studiendesigns	17
5.1.1 Rekrutierung der Patienten	18
5.1.2 Randomisierung	18
5.1.3 Studiendauer und Verlauf.....	19
5.1.4 Dokumentation und Untersuchungen.....	19
5.2 Hintergrund und Wissenstand zur Heroinbehandlung – neuere Ergebnisse und Entwicklungen	22
5.3 Diskussion des Studiendesigns	26
5.3.1 Zielgruppen.....	27
5.3.2 Psychosoziale Begleitung	28
5.3.3 Nachrücken auf Heroinbehandlungsplätze	29
5.3.4 Optimierte Methadon-Substitution für die Kontrollgruppe	30
5.4 Auswahl der Studienpopulation.....	30
5.4.1 Einschlusskriterien	30
5.4.2 Ausschlusskriterien.....	31
5.4.3 Ausschluss von Patienten von der Studienbehandlung	32
5.5 Studienbehandlung.....	33
5.5.1 Beschreibung der ärztlichen Behandlung	33
5.5.2 Beschreibung der psychosozialen Betreuung	34
5.5.3 Identität der eingesetzten Prüfsubstanz	37
5.5.4 Zuweisung der Patienten zu Behandlungsgruppen	38
5.5.5 Dosierung.....	39

5.5.6	Auswahl und Zeitschemata von Dosierungsprozessen.....	39
5.5.7	Verblindung	41
5.5.8	Vorherige und Begleitbehandlungen.....	41
5.5.9	Compliance	42
5.6	Variablen	42
5.6.1	Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen	42
5.6.2	Angemessenheit und Auswahl der Kriterien	44
5.6.3	Hauptzielkriterien.....	44
5.6.4	Konzentrationsmessungen der Medikation.....	47
5.7	Qualitätssicherung der Daten.....	48
5.8	Geplante statistische Analysen und Fallzahlberechnung	49
5.8.1	Statistischer Analyseplan.....	49
5.8.2	Fallzahlberechnung.....	50
5.9	Änderungen der Studiendurchführung und Auswertungen.....	51
5.9.1	Abweichungen der Stichprobenzuordnung.....	51
5.9.2	Änderungen des Studienprotokolls	51
6.	Studienpatienten	56
6.1	Aufteilung der Studienpatienten	57
6.1.1	Haltequote.....	60
6.1.2	Teilnahme an den Untersuchungen und Interviews	64
6.2	Protokoll-Verletzungen	67
7.	Wirksamkeitsanalysen	71
7.1	Datensätze.....	72
7.2	Patientencharakteristika zu Studienbeginn.....	73
7.2.1	Patientencharakteristika – Sonderauswertung der MS-Patienten mit geringerer vorheriger Tagesdosis als 60 mg Methadon	79
7.3	Compliance.....	82
7.4	Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	84
7.4.1	Primäranalyse.....	89
7.4.1.1	Patienten mit Response in beiden Hauptzielkriterien.....	92
7.4.1.2	Zentrumsunterschiede in den Hauptzielkriterien.....	93
7.4.1.3	Subanalyse der den Hauptzielkriterien zugrunde liegenden Einzelvariablen bei Patienten mit gültigen Daten	94
7.4.1.4	Explorative Analysen zum Hauptzielkriterium Gesundheit und mögliche Artefakte.....	96
7.4.2	Primäranalyse – Sonderauswertung der MS-Patienten mit geringerer Tagesdosis als 60 mg Methadon	98
7.4.3	Sekundäre Analysen	99
7.4.3.1	Per-Protocol-Analyse und Vergleich von Abbrechern mit Beendern	99
7.4.3.2	Vergleich der beiden Formen psychosozialer Betreuung.....	105
7.4.3.3	Geschlechtsunterschiede in den Hauptzielkriterien.....	107

7.4.3.4	Auswertung sekundärer Zielkriterien	108
7.4.3.5	Entzugssymptomatik und direkte Wirkungen der Prüfsubstanz	117
7.4.3.6	Vergleich von Respondern und Non-Respondern	119
7.4.4	Statistische Auswertungen	123
7.4.5	Individuelle Response-Daten	123
7.4.6	Dosis und Behandlungsresponse	123
7.5	Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit.....	126
8.	Sicherheitsanalysen.....	135
8.1	Unerwünschte Ereignisse (UEs)	135
8.1.1	Erfassung der UE-Meldungen.....	135
8.1.2	Beschreibung der Unerwünschten Ereignisse (UEs).....	136
8.1.2.1	Unerwünschte Ereignisse klassifiziert nach ICD-10	138
8.1.2.2	Analyse der UEs auf Symptomebene	145
8.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs).....	147
8.2.1	Safety Board.....	148
8.2.2	Beschreibung der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUEs)	149
8.2.3	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs) klassifiziert nach ICD-10	150
8.2.4	Todesfälle.....	153
8.2.4.1	Einzelbeschreibung der Todesfälle.....	154
8.2.5	Beurteilung.....	161
8.3	Schlussfolgerungen zur Sicherheit.....	161
9.	Literatur.....	164
Anhang I	169
Leiter der Klinischen Prüfung nach § 40 AMG (LKP):	169
Klinischer Projektleiter:	169
Studienkoordinator:	169
Study Nurse:	169
Datenmanagement:	170
Biometrie:	170
Administrative Durchführung:	170
Autoren des vorliegenden Klinischen Studienberichts:	170
Sponsor und Auftraggeber:	170
Liste der Prüfarzte und Psychosozialen Betreuer in den Studienzentren:	171
Beteiligte Ärzte in Hamburg	171	
Study Nurse im Prüfzentrum Hamburg.....	172	
Beteiligte Psychosoziale Betreuer in Hamburg	172	
Beteiligte Prüfarzte in Hannover	172	
Study Nurse im Prüfzentrum Hannover	173	
Beteiligte Psychosoziale Betreuer in Hannover	173	
Beteiligte Ärzte in Köln	174	

Study Nurse im Prüfzentrum Köln	174
Beteiligte Psychosoziale Betreuer in Köln.....	175
Beteiligte Ärzte in Bonn.....	175
Beteiligte Psychosoziale Betreuer in Bonn	175
Beteiligte Ärzte in Frankfurt	176
Study Nurse im Prüfzentrum Frankfurt.....	177
Beteiligte Psychosoziale Betreuer in Frankfurt	177
Beteiligte Prüfärzte in München.....	177
Beteiligte Psychosoziale Betreuer in München	178
Study Nurse im Prüfzentrum München.....	178
Beteiligte Prüfärzte in Karlsruhe	178
Beteiligte Psychosoziale Betreuer in Karlsruhe	178
Liste der die Externen Erhebungen durchführenden Institute:	179
Unterschriften	180
Anlagen.....	180

Abkürzungen und Erklärungen

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

1. Ethische und rechtliche Aspekte

1.1 Ethikkommissionen

Das Studienprotokoll (Nr. ZIS-HV9-0701 vom 23. Juli 2001, Krausz et al. 2001) und die Studienplanamendments wurden sowohl von der für die Studienleitung (und das Studienzentrum Hamburg) zuständigen Hamburger Ethikkommission (Primärvotum) als auch allen weiteren Ethikkommissionen in den sechs anderen Studienzentren begutachtet und positiv votiert. Dabei handelt es sich um die folgenden Kommissionen:

- Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg, Heinrich-Hertz-Str. 125, 22083 Hamburg
- Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30623 Hannover
- Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen, Im Vogelgesang 3, 60488 Frankfurt/M.
- Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein, Tersteegenstr. 31, 40474 Düsseldorf
- Ethikkommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Reutnerstr. 2b, 53113 Bonn
- Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg, Jahnstr. 38a, 70597 Stuttgart
- Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian Universität, Marchioninstr. 15, 81377 München

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

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

1.3 Aufklärung und Einwilligung des Patienten

Vor Einschluss in die Studienbehandlung hat jeder Patient schriftlich eingewilligt, an der Studie teilzunehmen, nachdem er vorher über Ziele, Art, Umfang und Risiken der Untersuchung in verständlicher Form mündlich und mittels der Patienteninformation aufgeklärt wurde. Dies geschah zum 1. Mal vor Beginn der Indikationsuntersuchung (T_{-1}) und ein 2. Mal kurz vor Behandlungsantritt (T_0) vor Mitteilung des Randomisierungsergebnisses. Das Datum der Einwilligungen wurde auf dem Prüfbogen vermerkt. Mit Ausnahme der Screening-Befragung wurden vor der ersten Einwilligung keine mit der Studie verbundenen Untersuchungen oder sonstigen Maßnahmen durchgeführt.

1.4 BtMG

Heroin ist in Deutschland zur Zeit keine verschreibungsfähige Substanz. Nach dem gültigen § 3 (2) BtMG ist der Einsatz nur „ausnahmsweise zu wissenschaftlichen oder anderen im öffentlichen Interesse liegenden Zwecken“ möglich. Um es in der medizinischen Versorgung zur Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger verwenden zu können, muss es aus Anlage I des § 1 (1) BtMG (nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel) in Anlage III (verkehrsfähige und verschreibungsfähige Betäubungsmittel) überführt werden. Aus § 5 (1) BtMG ist abzuleiten, dass die Prüfarzte verantwortlich für die Einhaltung der betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften sind, die die Sicherheit des Betäubungsmittelverkehrs gewährleisten sollen. Den leitenden Prüfarzten pro Zentrum wurde von der Bundesopiumstelle (nach Antrag) eine BtM-Nummer ausgestellt, die dazu berechtigte, im Rahmen der Studie am Verkehr mit Betäubungsmitteln („Abgabe“) teilzunehmen.

1.5 Haftung und Versicherung

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

2. Studienleitung und Koordination

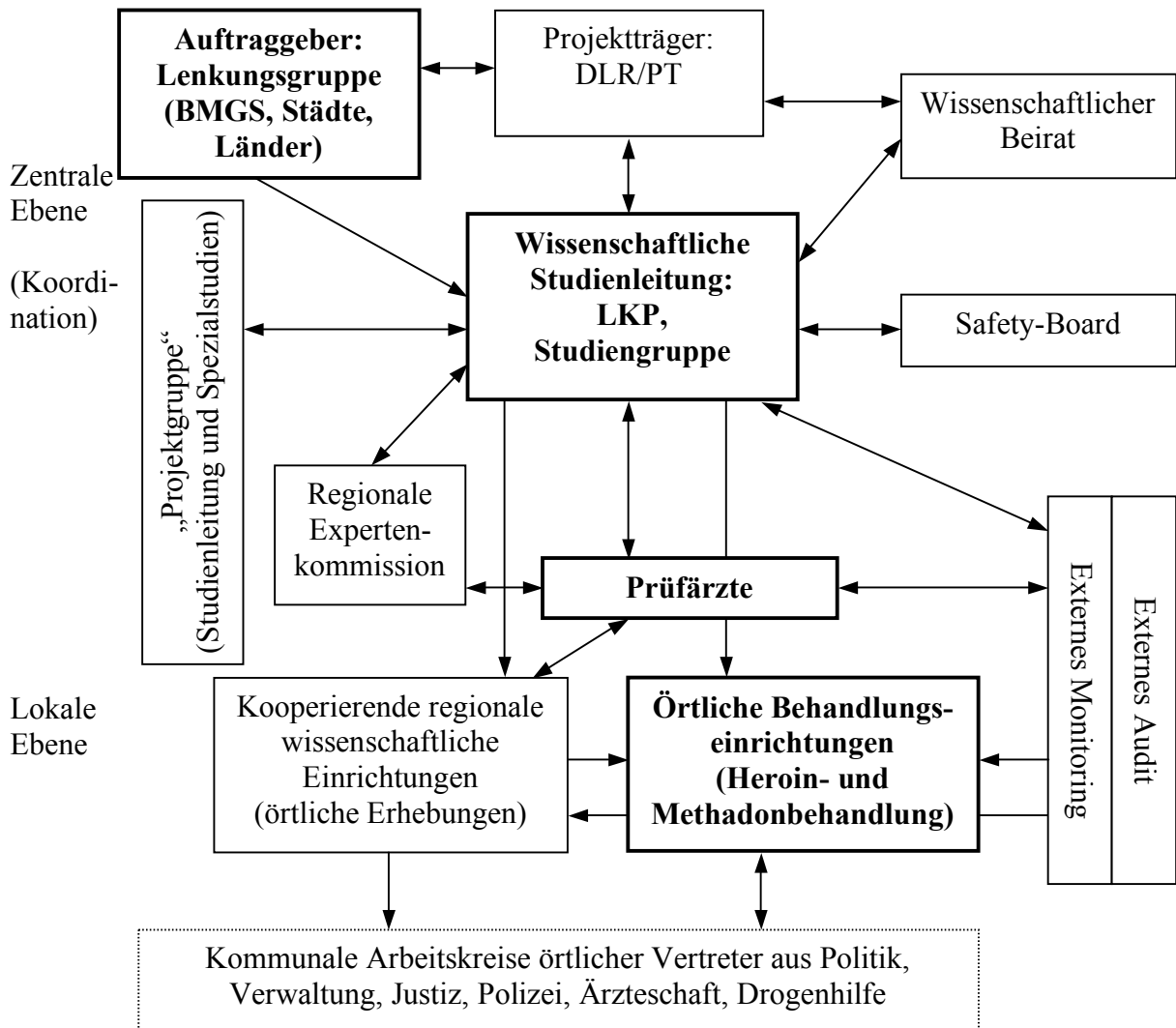
Die Durchführung des Modellprojekts erforderte ein hohes Maß an Koordination und Kooperation (Abbildung 2.1). Als multizentrisch angelegte Klinische Prüfung mit integrierten Spezialstudien ist ein Höchstmaß an Einheitlichkeit in der wissenschaftlichen Evaluation notwendig. Es musste gewährleistet sein, dass die örtlichen Rahmenbedingungen und Auswahlverfahren der Studienteilnehmer, das jeweilige Behandlungssetting und die Behandlungspraxis, die lokale Datenerhebung und Evaluation einheitlich verfasst sind. Dies erforderte eine Qualitätssicherung über geeignete Schulungsmaßnahmen sowie eine eigenständige, enge Kooperation und Abstimmung mit den Prüfern, den Verantwortlichen des Case Managements und der psychoedukativen Intervention sowie der Leitung der Behandlungseinrichtungen. Die Koordination dieser Abläufe wurde von der Studienleitung übernommen und im Rahmen der regelmäßigen Zusammenkünfte der Projektgruppe abgestimmt. Darüber hinaus bedurfte es einer engen Kooperation und Abstimmung mit den lokalen wissenschaftlichen Instituten und einer Abstimmung mit dem externen Monitoring. Aufgrund der hohen wissenschaftlichen Bedeutung der Studie und der zu erwartenden Aufmerksamkeit einer kritischen (Fach-)Öffentlichkeit wurde ein Wissenschaftlicher Beirat mit nationalen und internationalen Experten eingerichtet, der die Projektdurchführung konsultativ begleitet.

Im Rahmen der verbindlichen Kooperation mit dem BMGS und den in der Lenkungsgruppe vertretenen beteiligten Städten und Bundesländern wurde der Gesamt Ablauf der Studie organisiert und begleitet. Auf regionaler Ebene wurden lokale Arbeitskreise gebildet, in denen die relevanten örtlichen Institutionen und Einrichtungen vertreten sind, um ein Höchstmaß an Akzeptanz und praktikabler Durchführung zu sichern.

Die an der Studie beteiligten Personen (Studienleitung und Durchführung) sind im Anhang I aufgeführt.

Abbildung 2.1

Kooperation unter den Beteiligten der klinischen Prüfung zur heroingestützten Behandlung



3. Einleitung

Die Diskussion um die Einführung einer heroingestützten Behandlung für schwerstabhängige Heroinkonsumenten wurde in der Bundesrepublik Deutschland bereits seit Anfang der 90er Jahre geführt. Vor dem Hintergrund einer hohen Drogenmortalität (Höchststand 1991: 2.125 Todesfälle) und der Ausbreitung von HIV-Infektion und Aids unter Drogenkonsumenten brachte die Stadt Hamburg im Mai 1992 eine Gesetzesinitiative in den Bundesrat ein, das BtMG zu ändern, mit dem Ziel, die medizinische Heroinbehandlung zu ermöglichen. Im Jahr darauf, im Februar 1993, stellte die Stadt Frankfurt einen Antrag nach § 3 (2) des BtMG auf Genehmigung eines wissenschaftlich kontrollierten Heroinverschreibungsprojekts an das damalige Bundesgesundheitsamt. Beide Initiativen hatten keinen unmittelbaren Erfolg, intensivierte jedoch die politische und wissenschaftliche Diskussion. Mit Beginn des Schweizer Projekts (PROVE) im Jahre 1994 wurde die Debatte um die Einführung eines bundesdeutschen Modellversuchs zur Heroinbehandlung verstärkt. Mittlerweile lagen auch in Deutschland Erfahrungen über die Wirksamkeit der Methadonsubstitution vor, deren Möglichkeiten und Grenzen die Auseinandersetzung um den zu erwartenden Nutzen alternativer Behandlungsformen wie der Heroinbehandlung (oder den Einsatz von LAAM oder Buprenorphin) beeinflussten. Mit Veröffentlichung des Schweizer Ergebnisberichts im Sommer 1997 (Uchtenhagen et al. 1997), in dem eine insgesamt positive Beurteilung dieser Behandlungsform vorgenommen wird, kam es auch in Deutschland zu konkreten Überlegungen, ein Modellprojekt heroingestützter Behandlung zu installieren. Auf diesem Hintergrund führten der Zusammenschluss der die Heroinbehandlung befürwortenden Städte und die Initiative der Bundesregierung zur Ausschreibung eines bundesdeutschen Modellprojekts.

Die Ausschreibung des Bundesministeriums für Gesundheit aus 1999 forderte ein Studiendesign „für eine multizentrische, klinische Studie zur ambulanten heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger“. Dieses wissenschaftliche Modellprojekt sollte „die klinische Prüfung heroinhaltiger Arzneimittel beinhalten (Zulassungsstudie) sowie einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn zu den Fragen erbringen, ob, wie und in welchem Umfang Opiatabhängige, die durch die bisherigen Angebote der Drogenhilfe nur unzureichend oder gar nicht erfolversprechend therapierbar waren, durch eine heroingestützte Behandlung gesundheitlich und sozial stabilisiert, verbindlich ins Hilfesystem integriert, im Hilfesystem gehalten und zur Aufnahme einer weiterführenden Therapie motiviert werden können.“ Mit der Studie sollte „auch untersucht werden, ob und wie die heroingestützte Behandlung in das Therapieangebot zur Versorgung Opiatabhängiger implementiert und das sicherheitsrelevante Risiko begrenzt werden kann.“

Die kontrollierte Vergabe von reinem Heroin erfolgt in einem *strukturierten Behandlungssetting*. Die Behandlung wendet sich an die Zielgruppe der behandlungsbedürftigen Heroinabhängigen, die vom bisherigen Drogenhilfesystem *therapeutisch nicht wirksam erreicht* wurden („Nicht-Erreichte“, NE) oder die von *bisherigen Substitutionsbehandlungen mit Methadon nicht ausreichend profitierten* („Methadon-Substituierte“, MS). Die Wirksamkeitsprüfung der heroingestützten Behandlung erfolgt gegen die Standard-Behandlung mit oralem Methadon, einer seit über 30 Jahren gut untersuchten Intervention (Ward et al. 1998; 1999). Das Behandlungssetting beider Behandlungen wird in ihrem psychosozialen Teil systematisch

variiert (Case Management mit integrierter Motivierender Gesprächsführung oder Drogenberatung mit Psychoedukation). Die Studienbehandlung (mit ihrem ärztlich-medikamentösen und psychosozialen Teil) erfolgt somit in *vier unterschiedlichen Settings*: i.v. Heroin plus Case Management oder i.v. Heroin plus Drogenberatung mit Psychoedukation *im Vergleich zu* orales Methadon plus Case Management oder orales Methadon plus Drogenberatung mit Psychoedukation.

Die Studie erfolgte als *Klinische Arzneimittelprüfung*, die nach den Leitlinien „Guter Klinischer Praxis“ (Good Clinical Practice GCP) (ICH 1996) durchgeführt wird und u. a. als Voraussetzung einer möglichen Zulassung von injizierbarem Heroin als Arzneimittel in der Bundesrepublik Deutschland dienen soll. Sie unterteilt sich in zwei Phasen:

- In den ersten 12 Monaten wurde eine stratifizierte 4 x 2-armige randomisierte Kontrollgruppenstudie durchgeführt, die die Wirkungen der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung unter vergleichbaren Therapiesettings überprüft (1. Studienphase, vgl. Teil B des Studienprotokolls ZIS-HV9-0701). Die Auswertung wird anhand eines vierfaktoriellen logistischen Regressionsmodells vorgenommen. Diese Studienphase ist abgeschlossen und Grundlage des vorliegenden Studienberichts.
- In der unmittelbar anschließenden 12-monatigen 2. Studienphase (vgl. Teil C des Studienprotokolls ZIS-HV9-0701) werden die längerfristigen Effekte (Stabilisierung und Anbindung an das Drogenhilfesystem) sowie die in der Ausschreibung aufgeworfenen Fragen wie die Integration in das regionale Versorgungssystem oder die reguläre Beendigung der Heroinbehandlung bzw. Aufnahme weiterführender Therapien untersucht. Es werden alle Patienten der Experimentalgruppe (Heroin) in die 2. Studienphase übernommen. Bis auf eine zufällig ausgewählte Gruppe der Kontrollpatienten, denen die nach 12 Monaten freigewordenen Plätze der Heroinbehandlung zur Verfügung gestellt werden, scheidet die Patienten der Kontrollgruppe (Methadon) aus der Studie aus und werden im Rahmen der GKV weiterbehandelt. Diese 2. Studienphase wird Ende 2005 abgeschlossen sein. Nach der 2. Studienphase haben die Patienten (auf Grundlage der Amendments ZIS-HA9/11 vom 15.1.2004 und ZIS-HA9/12 vom 1.3.2004) die Möglichkeit, in eine Follow-up Phase der Weiterbehandlung mit Heroin einzutreten, die bis zu einer Zulassungsentscheidung andauern kann.

Im Rahmen des Modellprojekts werden darüber hinaus Spezialstudien zu kriminologischen, versorgungsrelevanten (Gesundheitsökonomie, Implementierung, Kooperation), kognitiv-motorischen und neuropsychologischen Fragestellungen sowie zur internen Evaluation der psychosozialen Betreuung durchgeführt, die in den 24-monatigen Gesamttablauf integriert sind. Die Ergebnisse der Spezialstudien erfolgen in gesonderten Berichten.

4. Studienziel, Hypothesen

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

Die Studie basiert auf der Hypothese, dass die heroingestützte Behandlung eine therapeutisch sinnvolle Ergänzung des Drogenhilfesystems bei der Behandlung von Heroinabhängigen ist, die vom Suchthilfesystem bisher therapeutisch nicht wirksam erreicht wurden oder die von bisherigen Substitutionsbehandlungen mit Methadon nicht ausreichend profitierten.

Die zentrale Hypothese lautet:

Die heroingestützte Behandlung führt gegenüber der oralen Methadonsubstitution zu positiveren Effekten hinsichtlich

- einer deutlicheren Verbesserung der körperlichen und/oder psychischen Gesundheit,
- einer stärkeren Reduktion des Konsums illegaler Drogen und der damit verbundenen Abkehr vom Kontext der Drogenszene,
- einer deutlicheren Verbesserung der sozialen Situation,
- eines stärkeren Rückgangs der Delinquenz,
- einer höheren Haltekraft bzw. Anbindung an die Behandlung.

Weitere Hypothesen bestehen darin, dass die Überlegenheit der Heroinbehandlung gegenüber der Methadonbehandlung tendenziell in beiden Zielgruppen (MS und NE) nachgewiesen werden kann, und dass die Effekte der Heroinbehandlung in beiden psychosozialen Settings (Case Management mit integrierter Motivierender Gesprächsführung vs. Drogenberatung mit Psychoedukation) in ähnlichem Ausmaß erreicht werden können.

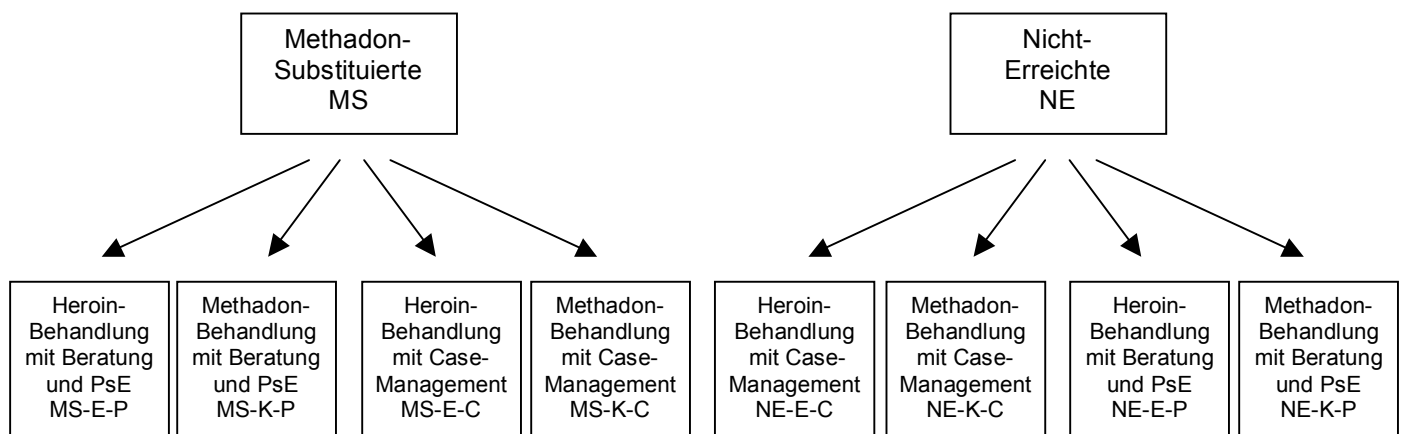
5. Untersuchungsplan

5.1 Beschreibung des Studiendesigns

Im Rahmen der 1. Phase der Klinischen Prüfung wurde eine 4 x 2armige randomisierte Studie multizentrisch durchgeführt. Die Stichprobe ist stratifiziert und besteht einerseits aus Heroinabhängigen, die sich in einer Methadonsubstitution befanden, aber nicht in ausreichendem Maße von der Behandlung profitierten (MS), und andererseits aus Heroinabhängigen, die sich in keiner Suchtbehandlung befanden (NE). Patienten aus den beiden Zielgruppen (bzw. Stichprobenstrata), die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden jeweils auf 4 Arme randomisiert: *Experimentalgruppen (MS-E-C) und (NE-E-C)*: Heroin-Behandlung mit begleitendem Case Management, *Experimentalgruppen (MS-E-P) und (NE-E-P)*: Heroin-Behandlung mit begleitender Psychoedukation/Drogenberatung und *Kontrollgruppen (MS-K-C) und (NE-K-C)*: Methadon-Behandlung mit begleitendem Case Management, *Kontrollgruppen (MS-K-P) und (NE-K-P)*: Methadon-Behandlung mit begleitender Psychoedukation/Drogenberatung (siehe Abbildung 5.1). Insgesamt sollten 1.120 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, so dass sich in jeder Gruppe 140 Untersuchungsteilnehmer befinden würden.

Abbildung 5.1

Untersuchungsgruppen der klinischen Prüfung zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger nach Stichprobenstratifizierung in der 1. Studienphase



Die Studienbehandlung der Experimentalgruppe umfasst die tägliche Vergabe intravenös applizierbaren Heroins, begleitende Untersuchungen durch das ärztliche Personal sowie die regelmäßige psychosoziale Betreuung in Form von Case Management oder Psychoedukation/Drogenberatung. Heroin kann bis zu dreimal täglich abgegeben werden (morgens, mittags, abends), zusätzlich besteht die Möglichkeit, am Abend eine Dosis Methadon zur Nacht zu erhalten. Aufgrund der Komplexität des Behandlungsregimes sowie der Einhaltung der betäubungsmittelrechtlichen und sicherheitsrelevanten Bestimmungen wird die Heroinbehandlung nur in speziellen Drogenambulanzen durchgeführt.

Das Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung ist als offene Studie konzipiert. Studien, die die Wirksamkeit von Heroin und anderen Substitutionsmitteln (oder gar Placebos) vergleichen und den Anforderungen eines Double-Blind-Designs genügen, sind praktisch nicht möglich (Bammer et al. 1999). Die Prüfsubstanz würde von erfahrenen Konsumenten erkannt werden und die unterschiedliche Wirkdauer und Applikationsweisen von Heroin und Methadon wären nicht zu verdecken.

5.1.1 Rekrutierung der Patienten

Mit dem Prozess der Patientenrekrutierung wurde etwa 3 Monate vor dem geplanten Behandlungsbeginn begonnen. Das Modellprojekt wurde in allen Einrichtungen der Drogenhilfe und des örtlichen Gesundheitswesens, unter niedergelassenen Ärzten sowie über die regionale Presse bekannt gemacht. In einem Informationsschreiben wurden die Mitarbeiter der entsprechenden Institutionen gebeten, geeignete Patienten anzusprechen und sie über die entsprechenden Schritte zur *Anmeldung* aufzuklären und ggf. zu motivieren. Der Anmeldezeitraum liegt außerhalb der individuellen Studiendauer, d. h., die Patienten konnten sich zu einem beliebigen Zeitpunkt anmelden, die Termine zur Indikationsuntersuchung wurden in zufälliger Reihenfolge vergeben. Bereits bei der Anmeldung erfolgte ein *Screening* auf bestimmte Einschlusskriterien. Die substituierten Patienten (MS-Stratum) wurden unterrichtet, zur Indikationsuntersuchung die für die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wichtigen ärztlichen Unterlagen mitzubringen. Vor Beginn der *Indikationsuntersuchung* (T₋₁) durch den Prüfarzt (oder einen anderen an der Studie beteiligten und vom Prüfarzt beauftragten Arzt) wurden die Patienten zunächst über die Studie aufgeklärt und gebeten, die *erste Einwilligung* zur Studienteilnahme zu unterschreiben. Die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte durch eine *regionale Expertenkommission*. Erst dann konnte eine endgültige Entscheidung über den Einschluss in die Studie getroffen werden. Im Rahmen der Indikationsuntersuchung wurde die für die Untersuchungsgruppen anfallende *Baselineuntersuchung* (T₋₁) vollständig durchgeführt, d. h. auch das externe Interview, angelehnt an den EuropASI (Kokkevi & Hartgers 1995; Gsellhofer et al. 1999), zur psychosozialen Lebenssituation, biographischen, kriminologischen und gesundheitsökonomischen Aspekten fand zu diesem Zeitpunkt statt.

5.1.2 Randomisierung

Die Verteilung auf die Behandlungsplätze der Experimental- und Kontrollgruppen erfolgte nach vorher festgelegtem Randomisierungscode, der den Beteiligten der Durchführung des Screenings und der Aufnahmeuntersuchung nicht bekannt ist. Die Randomisation erfolgte getrennt für die beiden Gruppen (MS und NE) anhand permutierter Blöcke fester Größe. Der einheitlich geregelte Ablauf der Randomisierungsprozedur sollte eine gleichmäßige, rein dem Zufall überlassene Zuweisung der Patienten garantieren und – da es sich um eine offene Studie handelt – Manipulationen durch die an der Einschlussuntersuchung und Behandlung Beteiligten ausschließen. Personen, die rekrutiert wurden und die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, wurden nach Auswertung der Indikationsuntersuchung und des Erstinterviews (bei T₋₁) erneut in die Einrichtung/Ambulanz einbestellt. Dort wurde eine *zweite schriftliche Ein-*

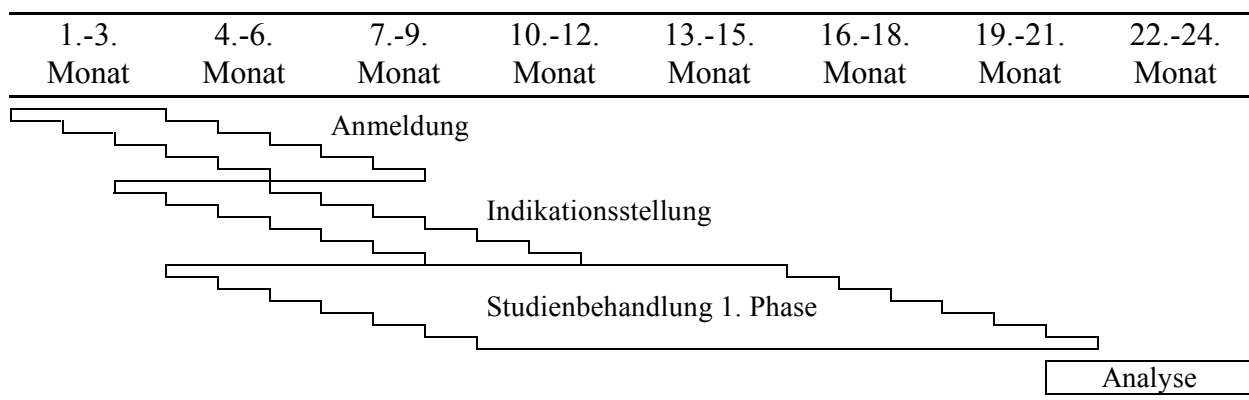
willigung zur Studienteilnahme erbeten und das Randomisierungsergebnis mitgeteilt. Kurz vor dem eigentlichen Behandlungsantritt fand eine erneute Untersuchung (T₀) des aktuellen gesundheitlichen Zustands statt.

5.1.3 Studiendauer und Verlauf

Die Dauer der 1. Studienphase betrug 12 Monate. Es wurde davon ausgegangen, dass sie sich organisatorisch über einen etwa 24-monatigen Zeitraum erstreckt. Am Beginn des Projekts lag die Anmeldephase, in der (nach positivem Screeningergebnis) die Termine zur Indikationsuntersuchung vergeben wurden. Daran schloss sich eine Vorbereitungs- bzw. Übergangsphase an, an deren Ende die randomisierte Zuweisung (und der Behandlungsantritt) stand. In der ursprünglichen Planung erstreckten sich die Untersuchungen und Überprüfungen der Einschlusskriterien insgesamt über einen etwa 6- bis 9-monatigen Zeitraum. Ab dem 3. Monat konnte der erste Patient die Behandlung antreten (siehe Abbildung 5.2).

Abbildung 5.2

Organisatorischer Ablauf der 1. Studienphase der klinischen Prüfung innerhalb eines Gesamtzeitraums von 24 Monaten



5.1.4 Dokumentation und Untersuchungen

Bei der Erhebung der Daten und Dokumentation des Behandlungsverlaufs werden drei Ebenen unterschieden: Die Dokumentation der ärztlichen Untersuchungen, Laborergebnisse und Verordnungen (A, „Prüfarzt-CRF“), die interne Dokumentation der psychosozialen Begleittherapie (B), aus der Daten zur Inanspruchnahme in das „Prüfarzt-CRF“ übernommen werden, und die externe wissenschaftliche Evaluation anhand Interviews und Fragebögen (C, „CRF-Extern“). Die Zeitpunkte der verschiedenen Untersuchungen sind in Abbildung 5.3 dargestellt.

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

nen. Die Interviewer wurden zuvor in Interviewtechnik und Untersuchungsinstrumenten geschult. Sie gehören keiner der Behandlungseinrichtungen an.

Zur Bestimmung des für das Hauptzielkriterium wichtigen Konsums von Straßenheroin (siehe unten) wurden jeweils fünf Urinkontrollen im 6. und 12. Behandlungsmonat anhand einer GC/MS eingehend analysiert. Diese Untersuchungen sowie die Analyse der UK bei T₁ und die Haaranalysen wurden in den rechtsmedizinischen Instituten der regionalen Universitäten (oder örtlichen medizinischen Laborgemeinschaften) vorgenommen. Die aufwendige Analyse der UKs im 6. Monat ist notwendig, um bei fehlenden Daten zum Ende der 1. Studienphase (T₁₂) anhand des Verfahrens „last observation carried forward“ (LOCF) die notwendigen Informationen zu ergänzen (siehe unten). Die wöchentlichen Urinproben wurden, mit Ausnahme der quantitativen Analysen bei der Indikationsuntersuchung sowie im 6. und 12. Monat, mittels Teststreifen in der Behandlungsstelle auf Drogenkonsum untersucht. Für die serologischen Analysen von Blut- und Urinproben wurden die örtlichen Laborgemeinschaften einbezogen.

Abbildung 5.3

Zeitpunkte der Untersuchungen und Erhebungen im Rahmen der 1. Studienphase der klinischen Prüfung. T_{-1} = Zeitpunkt der Indikationsstellung, T_0 = Zeitpunkt zu Behandlungsantritt, $T_{1,3,6}$ = 1, 3 und 6 Monate nach Behandlungsantritt, T_{12} = Ende der 1. Studienphase

	T_{-1}	T_0	T_1	T_3	T_6	T_{12}
Patientenaufklärung, Einwilligung ^{a)}	X	X				
<i>A. Ärztliche Untersuchungen/Labor:</i>						
Ein- und Ausschlusskriterien	X					X
Anamnese allgemein	X			X	X	X
Anamnese speziell	X				X	X
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X
OTI-Gesundheitsskala	X	X	X	X	X	X
Psychischer Status	X	X	X	X	X	X
SCL-90-R	X		X	X	X	X
CIDI			X			
SOWS	X	X	X	X	X	X
Abstriche bei cutanen Infektionen	X	X	X	X	X	X
Blutbild	X	X	X	X	X	X
Schwangerschaftstest	X					
Hepatitis B, C, HIV, Syphilis	X					X
Mendel-Mantoux-Test		X			X ^{b)}	X ^{b)}
Schilddrüsendiagnostik	X					
Oberbauchsonographie	X					
Echokardiographie	X					X
EKG	X				X	X
Röntgen-Thorax	X ^{c)}					X ^{c)}
UK	X	wöchentlich				
Haaranalyse	X	X ^{d)}			X ^{e)}	X
MSLQ	X				X	X
<i>B. PSB:</i>						
Dokumentation (Tätigkeiten, Inhalte)		X	begleitend zur PSB			
Spezielle Erhebungen zum Verlauf		X	begleitend zur PSB			
<i>C. Externe Evaluation:</i>						
EuropASI (ergänzt)	X				X	X
Soziale Unterstützung, SOZU	X				X	X
Veränderungsbereitschaft, VSS-K	X				X	X
Krankheitskonzept, PUK	X					
Behandlungszufriedenheit					X	X
Selbstwertgefühl, Befindlichkeit	X				X	X
Bewältigung, Belohnungsaufschub	X				X	X
Abstinenzzuversicht, HEISA					X	X
Erhebung ökonomische Situation	X				X	X
Delinquenz (Quantitative Befragung)	X					X

a) Eine erste Patienteninformation fand bereits bei der Anmeldung statt.

b) Mendel-Mantoux-Test zu T_6 und T_{12} nur bei negativen Resultaten aus vorherigen Untersuchungen.

c) Röntgen-Thorax Untersuchungen erfolgten nur aufgrund klinischer Indikation.

d) Eine Haarprobe zu T_0 wurde nur genommen, wenn es zu T_{-1} nicht möglich war.

e) Die Laboranalyse dieser Haarprobe fand nur bei fehlenden 12-Monats-Daten statt.

5.2 Hintergrund und Wissenstand zur Heroinbehandlung – neuere Ergebnisse und Entwicklungen

Die bundesdeutsche Studie zur heroingestützten Behandlung orientiert sich an den in Klinischen Prüfungen einzuhaltenden (arzneimittel-)rechtlichen Vorgaben und Durchführungsstandards sowie an vorangegangenen Untersuchungen zur Wirksamkeit dieser Behandlungsform. Erfahrungen mit der Verschreibung von Heroin an Opiatabhängige liegen aus Großbritannien, der Schweiz und den Niederlanden vor. Allen Untersuchungen und Beobachtungen gemeinsam ist der generelle Verweis auf Machbarkeit und Akzeptanz von heroingestützten Behandlungen (Krausz et al. 1999; Rehm et al. 2001).

Eine zusammenfassende Übersicht zu den bis 2001 vorliegenden Erfahrungen mit der Heroinbehandlung findet sich im Studienprotokoll (Krausz et al. 2001). Im folgenden werden zwischenzeitlich publizierte, neuere Ergebnisse vorgestellt.

Von besonderer Bedeutung sind die Ergebnisse der holländischen Studie, die zum Zeitpunkt der Erarbeitung des Studienprotokolls noch nicht abgeschlossen war. Inzwischen liegen die Ergebnisse in Form des Abschlussberichts (CCBH 2002) sowie ersten Publikationen (van den Brink et al. 2003; Blanken et al. 2005) vor. Sowohl der Inhalations- als auch Injektionsversuch werden als erfolgreich bewertet, in dem Sinne, dass die kombinierte Heroin-Methadon gegenüber der alleinigen Methadonbehandlung signifikant überlegen ist. Am Injektionsversuch nahmen insgesamt 174 Patienten teil, in der Inhalationsstudie wurden 375 Patienten randomisiert.

Aufgrund der für die bundesdeutsche Situation bedeutsameren Erkenntnisse zur Behandlung mit intravenös appliziertem Heroin wird im folgenden vornehmlich auf die Resultate des Injektionsversuchs Bezug genommen.

98 Patienten wurden der Kontrollbedingung Methadon (Gruppe A) zugewiesen, 76 Personen gehörten dem Studienarm der Heroinbehandlung (Gruppe B) an. In der Methadongruppe haben 85% die Behandlung beendet, unter den Heroinpatienten haben „nur“ 72% die 12-monatige Studienbehandlung durchgehalten. Dabei hatten 7 Patienten gar nicht erst mit der Heroinbehandlung begonnen (9%). Bezogen auf die Teilnahme an den wissenschaftlichen Untersuchungen und Befragungen lagen für fast alle Heroinpatienten gültige Daten zum Behandlungsende (nach 12 Monaten) vor (97%), bei der Methadongruppe waren es mit 90% etwas weniger. Der Behandlungsresponse beruhte auf einer Verbesserung um (mindestens) 40% gegenüber dem Ausgangszustand zu Behandlungsbeginn. Demnach betrug die Responderate in der Heroingruppe 56,6% im Vergleich zu einer Rate von 31,6% unter den Methadonpatienten.¹ Das Odds-Ratio lag bei 2,99 und ist auf dem 1-Promille-Niveau signifikant (95%-KI: 1,58-5,56, $p=0,0008$). Dabei hatte die Variable „Studienzentrum“ keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis. Bezogen auf die durchschnittlichen Veränderungen sank bei den Heroinpatienten der Gesundheitsscore HSS des MAP-Inventars (Marsden et al. 1998) von 12,1 auf 8,6 Punkte, bei den Methadonpatienten fiel der Rückgang mit Werten von 11,1 auf 10,5 deutlich geringer aus. Parallel verlief die Entwicklung hinsichtlich der psychischen

¹ Aufgrund der Gutachterkritik an der Auswertungsstrategie haben sich die Responderaten in der Publikation im BMJ (van den Brink et al. 2003) gegenüber dem Abschlussbericht (CCBH 2002) leicht – jedoch unwesentlich – verändert. An dieser Stelle werden die Originalergebnisse aus dem Abschlussbericht zitiert.

Symptomatik: der SCL-90-Wert sank bei der Heroingruppe auf 55,1 gegenüber 76,3 zu Behandlungsbeginn. Die Methadonpatienten profitierten „nur“ mit einer Verringerung des SCL-Scores von 72,7 auf 62,1 Punkte. Etwas weniger eindrucksvoll stellte sich der Rückgang des Kokainkonsums dar: Bei beiden Untersuchungsgruppen sank die Anzahl an Konsumtagen um durchschnittlich knapp 3 Tage, wobei in der Methadongruppe das Konsumniveau zu Beginn und bei Behandlungsende etwas höher war. Da es sich bei der Responsedefinition der niederländischen Studie um eine Art Composite-Score mehrerer Zielkriterien handelt, wurde zusätzlich überprüft, in wie vielen (und welchen) der drei Hauptzielbereiche – körperliche Gesundheit, psychischer Zustand, soziale Integration – die Patienten einen Behandlungsresponse aufwiesen. Dabei zeigt sich in der Heroingruppe, dass 30,3% der Patienten – etwa die Hälfte der Responder – zu Behandlungsende einen Response in nur einem Bereich aufwiesen, weitere 22,4% in zwei und 4,0% in allen drei Kriteriumsbereichen. Bei der Methadongruppe sah es gänzlich anders aus: Hier sind es zwar mit 31,6% ähnlich viele Patienten, die genau ein Responsekriterium erfüllten, dies entspricht allerdings bereits 83,9% aller Behandlungsresponder in dieser Gruppe. 5,1% der Methadonpatienten wiesen einen Response in zwei Zielkriterien auf, alle drei Outcomebereiche wurden von keinem Patienten der Kontrollgruppe erfüllt.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Heroinbehandlung sind zudem die Ergebnisse zum so genannten Absetzversuch von besonderem Interesse: Im Inhalationsversuch trat bei über 80%, im Injektionsversuch bei 84% der Patienten eine deutliche Verschlechterung der gesundheitlichen Symptomatik oder des Drogenkonsumverhaltens innerhalb der 2-monatigen Untersuchungsphase auf. Unter den 55 Teilnehmern des Injektionsversuchs, die die Heroinbehandlungsphase regulär beendet hatten, zählten 32 zu den Respondern. Bei 27 Patienten dieser Gruppe – entsprechend 84,4% – verschlechterte sich der Zustand um mindestens 20% in mindestens einer der Outcome-Kategorien, in der sich während der Studienbehandlung eine Verbesserung ergab. Insgesamt entsprach das Ausmaß der Verschlechterung einer Veränderung auf das negative Niveau zu Beginn der Studienbehandlung. So stieg z. B. der Wert der Gesundheitsskala (MAP-HSS), der sich während der Behandlung mit i.v.-Heroin bei dieser Patientengruppe von durchschnittlich 12,0 auf 4,3 Punkte verbessert hatte, wieder auf 13,2 Punkte zum Ende des Absetzversuchs. Eine ähnlich negative Entwicklung gab es im Bereich der psychischen Gesundheit: Hier erhöhte sich der Gesamtwert der SCL-90 im Monat 14 auf 62,1 Punkte, nachdem er während der Heroinbehandlung von durchschnittlich 74,2 auf 30,6 Punkte gefallen war. Besonders dramatisch war die Veränderung im Bereich der Delinquenz. Die Anzahl an Tagen mit kriminellen Verhaltensweisen sank unter der Studienbehandlung von 13,5 auf 0,3 Tage, um während des Absetzversuchs wieder auf 16,0 Tage anzusteigen. Und schließlich ist auch der Konsum von Kokain während der Phase des Heroinentzugs mit durchschnittlich 12,8 Konsumtagen wieder auf das Niveau zur Zeit des Behandlungsbeginn angestiegen. Daraus wurde geschlussfolgert, dass die Effekte der Heroinbehandlung (bzw. kombinierten Heroin-Methadon-Therapie) unmittelbar mit der Aufrechterhaltung der Behandlung verbunden seien. Wenngleich die Mehrzahl der positiven Effekte bereits frühzeitig (nach 2 Monaten) während der Behandlung eintrat, ist eine vorzeitige Beendigung der auf Langfristigkeit angelegten medikamentengestützten Therapie mit großen Risiken verbunden, die erzielten positiven Wirkungen wieder zu verlieren. Die Autoren schließen mit der Emp-

fehlung, eine Langzeit-Follow-up Studie zur Heroinbehandlung anzuschließen, die sich u. a. zu den im bundesdeutschen Modellprojekt vorhandenen Zielsetzungen vergleichbaren Fragestellungen widmen soll.

Langfristige Wirkungen der heroingestützten Behandlung werden in der zwischenzeitlich publizierten Untersuchung von Güttinger et al. (2002; 2003) erstmalig im Rahmen einer 6-Jahres Follow-up Studie für die Schweiz dargestellt. Von 366 Patienten, die zwischen Januar 1994 und März 1995 die Behandlung aufnahmen, waren nach 6 Jahren noch 148 in der heroingestützten Therapie (40,4%). 175 Personen hatten die Behandlung zwischenzeitlich verlassen (47,8%), 43 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum (11,7%), von denen allerdings nur 5 Personen zur Zeit ihres Todes am Heroinprogramm teilnahmen. Fast 83% der Patienten konnten im Durchschnitt 6,3 Jahre nach ihrem (ersten) Behandlungsantritt wieder befragt werden. Dabei fällt auf, dass unter den Personen, die die Heroinbehandlung beendet hatten, ein nicht unbedeutender Anteil eine abstinenzenorientierte Therapie aufnahm (24,3%) und weitere 21,6% in eine Methadonsubstitution wechselten. Als generelle Erkenntnis dieser Langzeitstudie ist zunächst festzuhalten, dass es den Patienten gelingt, die sich nach 12 bis 18 Monaten eingestellten positiven Veränderungen (Rehm et al. 2001) über einen längeren Zeitraum zu stabilisieren. Besonders hervorzuheben ist jedoch das Ergebnis, dass Patienten, die die Heroinbehandlung (nach durchschnittlich 2,4 Jahren Therapiedauer) in der Zwischenzeit verlassen hatten, bezüglich ihrer Lebenssituation und der Verringerung des Konsums illegaler Drogen ähnlich positive Entwicklungen zeigten wie jene, die auch nach 6 Jahren noch in der heroingestützten Behandlung verblieben. So liegt zwar der Anteil an täglich (zusätzlich) Straßenheroin Konsumierenden mit 18,9% in der Beendergruppe signifikant über dem Anteil der Behandlungsteilnehmer mit 3,8%. Aber in beiden Untersuchungsgruppen hat es gegenüber dem Behandlungsbeginn (Beender: 76,1%, Behandlungsteilnehmer: 84,7%) einen drastischen Rückgang gegeben. Hinsichtlich des regelmäßigen Kokainkonsums sind bei der Nachuntersuchung keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Bei beiden Gruppen hat eine deutliche Konsumreduktion stattgefunden (Beender: von 27,5% auf 5,3%, Behandlungsteilnehmer: von 30,8% auf 9,8%). Noch eindrucksvoller erscheinen die Ähnlichkeiten der Verläufe, wenn man die Entwicklung der sozialen Situation vergleicht. In fast allen Bereichen – Wohnungslosigkeit, Arbeitslosigkeit, illegales Einkommen, Gerichtsverfahren, soziale Kontakte – fanden parallele, überwiegend positive Entwicklungen statt, die zeigen, dass sich diejenigen, die die Heroinbehandlung zwischenzeitlich verlassen hatten, in einer ähnlichen Lebenssituation befanden, wie die aktuellen Patienten der heroingestützten Behandlung. Hier wird deutlich, dass es vielen Patienten gelingen kann, innerhalb von zwei bis drei Jahren ihre Lebenssituation zu stabilisieren und auf die weitere Teilnahme an der Heroinbehandlung zu verzichten. Andererseits sollte den Patienten generell die Möglichkeit geboten werden, über längere Zeiträume an dieser Behandlungsform teilzunehmen, um langfristig profitieren zu können.

Basierend auf beiden randomisierten Studien in den Niederlanden zur heroingestützten Behandlung (Inhalations- und Injektionsstudie: N=430) wurde von Blanken et al. (2005) die Frage untersucht, welche Charakteristika bei Behandlungsbeginn mit dem Behandlungsresponse korrespondieren. Von 44 berücksichtigten Variablen gibt es einige wenige, die in einer logistischen Regressionsanalyse auf dem Signifikanzniveau von $p < 0,25$ mit der Behandlung interagieren. Dies sind mittlere/höhere Schulbildung ($p=0,16$), keine Krankenhausaufenthalte

wegen somatischer Probleme ($p=0,21$), keine Medikamente wegen psychiatrischer Probleme ($p=0,21$), allein leben ($p=0,12$), Haupteinkommensquelle Beschäftigung ($p=0,15$) sowie fast täglicher Kokain-Konsum ($p=0,21$). Nur ein Interaktionseffekt – Vorfahrungen mit abstinenzorientierter Behandlung – erweist sich als hochsignifikant ($p=0,0003$). Mit Therapievorerfahrung beträgt die Responserate in der Heroinbehandlung 60,5% gegenüber 23,8% in der Methadonbehandlung. Ohne Vorerfahrung mit Abstinenztherapien unterscheiden sich die Erfolgsraten nicht (39,2% für Heroin und 37,5% für Methadon). Als Erklärung für diesen Effekt vermuten die Autoren, dass die Patienten mit wiederholten Erfahrungen in abstinenzorientierten Behandlungen höher motiviert seien und mit den strikten Regeln der Behandlung eher zurechtkämen (Blanken et al. 2005).

Hinsichtlich sekundärer Zielkriterien wurden auf Grundlage der Schweizer Erhebungen neue Ergebnisse vorgelegt. In verschiedenen vorangegangenen Untersuchungen wurde einerseits ein starker Rückgang der Delinquenz der Teilnehmer an der Heroinbehandlung festgestellt und andererseits auch eine positive Entwicklung bei verschiedenen Indikatoren zur sozialen Situation sowie zum Suchtverhalten nachgewiesen (Uchtenhagen et al. 2000). Allerdings wurden diese Ergebnisse jeweils auf der Gruppenebene untersucht. Eine neuere Studie (Ribeaud 2005) prüfte die Frage der Parallelität zwischen delinquenter Entwicklung und Entwicklungen in anderen Lebensbereichen anhand einer Stichprobe von 302 Probanden, für die Verlaufsdaten über einen 12-Monats-Zeitraum vorliegen. Zunächst einmal zeigt auch diese Untersuchung eine Replikation früherer Ergebnisse bei sämtlichen kriminologischen Indikatoren (Vermögensdelikte, Drogenverkauf, Opfer von Diebstahl, Opfer von Betrug beim Erwerb von Drogen) eine ausgeprägte Abnahme (zwischen 59% und 70%). Gleiches gilt für die Indikatoren des Suchtverhaltens (mit Einschränkungen beim Cannabiskonsum) und der Szenekontakte (Rückgang zwischen 44% und 51%). Die Beschäftigungssituation bleibt mit ca. 50% angestellten Probanden stabil, wobei sich die Grauzonen der Beschäftigung (Prostitution, Delinquenz u. a.) von einem Anteil von 32% vor Eintritt auf 4% nach einem Jahr Behandlung um 87% verringern. Bei der Entwicklung der Einkommensquellen und der Wohnsituation wird dieser Trend bestätigt. Das spezielle Untersuchungsziel dieser Studie war die Frage, ob auf der individuellen Ebene der Rückgang der Delinquenz mit positiven Entwicklungen in anderen Lebensbereichen einhergeht. Festgestellt werden konnte die erwartete Parallelität zwischen der Entwicklung der Beschaffungsdelinquenz und dem Rückgang risikoreicher und instabiler Einkommensquellen. Allerdings gibt es keinen Substitutionsprozess weg von der Beschaffungsdelinquenz hin zu legalen Einkommensquellen (Erwerbseinkommen, staatliche Unterstützung). Auch für weitere Indikatoren der sozialen Integration (angestellt, eigene Wohnung) gibt es keine Befunde zu Parallelentwicklungen. Zusammengefasst schlussfolgert der Autor, dass der Delinquenzrückgang in Verbindung mit der Heroinbehandlung keine Konsequenz sozialer Integration sei und auch nicht auf eine verbesserte Reintegration infolge der Delinquenzabnahme geschlossen werden könne. Zumindest in der Anfangsphase der heroingestützten Behandlung sei der Rückgang der Delinquenz und der Verzicht auf risikoreiche finanzielle Ressourcen eine direkte Folge des verringerten finanziellen Bedarfs zur Heroinbeschaffung (Ribeaud 2005).

Von besonderer Bedeutung hinsichtlich einer möglichen zukünftigen Implementierung der heroingestützten Behandlung in das Versorgungssystem sind erste Untersuchungen zur Kos-

teneffektivität dieses Behandlungsangebots im Vergleich zur Standardbehandlung mit Methadon. Ein solcher Vergleich der Kosten der Behandlung mit Heroin und Methadon (N=193) sowie Methadon allein (N=237) liegt auf Basis einer gemeinsamen Auswertung beider niederländischen Parallelstudien vor (Dijkgraaf et al. 2005). Dabei ergeben sich auf der Ebene der Behandlungsausgaben die höheren Kosten für die Heroinbehandlung mit durchschnittlich 17.634 Euro gegenüber 1.412 Euro für die Methadonbehandlung. Auf der Ebene der Gesundheitskosten unterscheiden sich beide Gruppen nicht. Ein Vorteil der Heroinbehandlung zeigt sich bei den Kosten der Strafverfolgung. Hier stehen Kosten von 8.656 Euro für die mit Heroin Behandelten 12.885 Euro für die Methadonpatienten gegenüber. Deutlicher zeigt sich dieser Unterschied bei den direkten Schäden aufgrund von Delinquenz. Die Schäden belaufen sich bei den Heroinpatienten auf 9.617 Euro gegenüber 34.991 Euro bei der Methadongruppe. In der Gesamtbilanz zeigt sich vor diesem Hintergrund eine Überlegenheit bzw. Kosteneffektivität der Heroinbehandlung von 12.793 Euro pro Jahr; den Kosten von 37.767 Euro für die Heroin- stehen 50.560 Euro für die Methadonbehandlung gegenüber. Die höheren Behandlungskosten für die heroingestützte Behandlung werden hiernach durch Einsparungen mit Bereich von Polizei und Justiz sowie der geringeren Schäden für die Opfer überkompensiert (Dijkgraaf et al. 2005).

Eine Übersicht zu weiteren geplanten bzw. laufenden Forschungsarbeiten findet sich bei Fischer et al. (2002). Von den hier angesprochenen randomisierten und kontrollierten Studien ist die Vorstudie in Barcelona (Arbeitsgruppe Casas) angelaufen (ab Herbst 2004). Die Studie in Andalusien (Arbeitsgruppe Charles) zum Vergleich von injizierbarem Heroin und Methadon und Ende 2004 abgeschlossen. Bislang sind keine Ergebnisse publiziert. Die kanadische Studie (Arbeitsgruppe Schechter) wurde genehmigt und hat im Frühjahr 2005 mit der Rekrutierung der Patienten begonnen.

5.3 Diskussion des Studiendesigns

Das Studiendesign ist Ergebnis einer intensiven Auseinandersetzung mit der Literatur und dem Forschungsstand und den Anforderungen der Ausschreibung sowie den Anmerkungen der Gutachter und ergänzenden Ausführungen der beteiligten Studienzentren in zahlreichen Gesprächen im Rahmen der Designerstellung.

Die hier dargestellte erste Studienphase ist eingebettet in ein interdisziplinäres, insgesamt 2-jähriges Forschungsprojekt, das den Anforderungen einer klinischen Arzneimittelprüfung (Zulassungsstudie) und den darüber hinausgehenden Fragen der Therapie- und Versorgungsforschung gerecht wird.

Das wissenschaftliche Erprobungsvorhaben (Modellprojekt) wird nach den Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der Klinischen Prüfung von Arzneimitteln (BAnz. Nr. 243 vom 30.12.1987) und den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (GCP) (ICH 1996) als klinische kontrollierte Vergleichsuntersuchung im Rahmen einer Phase III-Studie durchgeführt. In solchen Studien wird in der Regel der therapeutische Wert der zu prüfenden Maßnahme im Vergleich zu (etablierten) therapeutischen Alternativen mit dem Ziel einer Risiko/Nutzenabwägung an größeren Patientengruppen überprüft. Im Vordergrund der Klinischen Studie stehen die Effekte des Arzneimittels (im Rahmen eines integrierten Behand-

lungssettings), d. h. erwünschte und unerwünschte Wirkungen, einerseits bezogen auf die Entwicklung im Zeitverlauf (Längsschnitt) und andererseits im Vergleich zu anderen Behandlungen.

Der Studie von Hartnoll et al. (1980) und der Schweizer Untersuchung (sowie ihren einzelnen Spezial-Studien) (Uchtenhagen et al. 1997; Perneger et al. 1998) kommen nach den Regeln der Guten Klinischen Praxis (die dort allerdings nicht vollständig berücksichtigt wurden) der Status von Machbarkeitsstudien und therapeutischen Pilotuntersuchungen zu. Aufgrund der v. a. aus der Schweiz vorliegenden wissenschaftlichen Ergebnisse zu Dosisfindungen, Nebenwirkungen und pharmakologischen Eigenschaften des Heroins sowie zur Machbarkeit und Unbedenklichkeit des therapeutischen Settings ist die Durchführung der Studie an größeren Patientengruppen gerechtfertigt. Auch die zwischenzeitlich fertig gestellte Niederländische Studie wurde als Klinische Prüfung nach Phase III durchgeführt (CCBH 2002), die das intravenös applizierbare Diamorphin prüfende Teilstudie erfolgte allerdings an einer deutlich niedrigeren Patientenzahl (N=174).

Die hier dargestellte erste Studienphase ist auf 12 Behandlungsmonate begrenzt und soll – bei entsprechenden Ergebnissen – die Voraussetzungen für eine Umgruppierung von i.v.-Heroin von Anlage I in Anlage III des BtMG und die Zulassung als Arzneimittel für die Behandlung der Heroinabhängigkeit in der Bundesrepublik Deutschland schaffen. Nach Abschluss dieses Studienabschnitts kann im Erfolgsfalle vom Hersteller ein Zulassungsverfahren beim BfArM beantragt werden.

Die Erfahrungen aus den Niederlanden zeigten, dass die Randomisierung unter methadonsubstituierten Patienten möglich ist (van den Brink et al. 1999; CCBH 1999). Zum Zeitpunkt der Studienkonzeption war offen, inwieweit die Patienten ohne aktuelle Therapie („Nicht-Erreichte“) bereit sind, sich auf die Bedingungen der Kontrollbehandlung mit Methadon über den gesamten Untersuchungszeitraum einzulassen. Deshalb wurde vorgesehen, der Kontrollgruppe durch die Chance eines möglichen Wechsels auf freie Plätze der Heroinbehandlung einen Motivationsanreiz zu bieten, die Behandlung durchzuhalten (siehe unten).

Die Leitlinien „Guter Klinischer Praxis“ sehen für eine Phase III-Prüfung über die Randomisierung hinaus vorzugsweise ein doppelblindes Studiendesign vor. Jedoch sind Studien, die die Wirksamkeit von Heroin und anderen Substitutionsmitteln (oder gar Placebos) vergleichen und den Anforderungen eines Double-Blind-Designs genügen, praktisch nicht möglich (Bammer et al. 1999). Die Prüfsubstanz würde bei erfahrenen Konsumenten, die für eine Heroinbehandlung in Frage kommen, unmittelbar erkannt werden. Darüber hinaus sind unterschiedliche Wirkdauer und damit zusammenhängende Applikationsweisen nicht zu verdecken, vor allem wenn es darum geht, Heroin gegen die so genannte Standardmedikation, das orale Methadon, zu prüfen. Deshalb wurde das wissenschaftliche Erprobungsvorhaben als offene Studie konzipiert. Damit sind für die klinische Arzneimittelprüfung besondere Anforderungen an die Objektivität der Hauptzielkriterien verbunden, denen in der Studienkonzeption weitgehend entsprochen wurde.

5.3.1 Zielgruppen

Die Indikationsstellung für die heroingestützte Therapie ist wesentlicher Bestandteil der Studie. Über die Zielgruppe Opiatabhängiger aus einer unbefriedigend verlaufenden Methadon-

Substitution wurden im Rahmen des bundesdeutschen Modellprojekts systematisch die therapeutisch nicht erreichten Opiatabhängigen einbezogen. Diese Stichprobenstratifizierung sichert dieser Gruppe 50% der Plätze in der Heroinbehandlung und vermeidet eine zu hohe „Beteiligungschance“ der Methadon-Substituierten. (Siehe die Erfahrungen aus dem Schweizer Versuch, in dem die Mehrheit der Untersuchungsteilnehmer direkt aus der Methadonsubstitution rekrutiert wurde.) Die beiden Zielgruppen (MS und NE) werden als unterschiedliche Gruppen Opiatabhängiger betrachtet. Die Auswertungsstrategie der vierfaktoriellen logistischen Regression berücksichtigt die konfundierenden Einflüsse, die sich aus der Stichprobenzuordnung ergeben. Zugleich ist es möglich, den Stellenwert der Indikation (keine Therapie bzw. unerreicht vs. unbefriedigender Verlauf der Methadonsubstitution) herauszuarbeiten, was einen wichtigen klinischen und wissenschaftlichen Mehrwert bedeutet.

Die *alleinige* Durchführung der Therapiestudie bei sich bereits in Methadonbehandlung befindlichen Opiatabhängigen enthält darüber hinaus bezüglich des Gruppenvergleichs zwischen Heroin- und Methadongruppen einen konzeptionsbedingten Bias. Die Wirksamkeitsprüfung der Heroinbehandlung im Vergleich zur Methadonsubstitution bei Patienten, deren Therapie laut Definition der Einschlusskriterien bisher einen nicht hinreichend wirksamen Verlauf nahm, lässt von vornherein eine Überlegenheit der Heroinbehandlung erwarten, da eben ein Teil dieser Patientengruppe in der Methadonbehandlung (mit z. T. verändertem Setting) verbleibt, und hier eine ab Studienbeginn positiv verlaufende Entwicklung weniger wahrscheinlich ist. Die Alternative wäre eine Untersuchung an einer randomisierten Stichprobe Methadonsubstituierter, *ohne* die Indikation einer unbefriedigend verlaufenden Methadonbehandlung erfüllen zu müssen. Dies spräche aber der Wirksamkeitsprüfung der heroingestützten Behandlung als nachrangige Therapieform entgegen. Ferner gäbe es ethische Bedenken, Patienten aus einer gut laufenden Methadonbehandlung in ein stärker invasiv ausgerichtetes und aufwendigeres, mit größeren Einschränkungen verbundenes Behandlungsregime zu überführen. Allerdings bleibt auch bei dieser Versuchsanlage statistisch das Falsifizierungsprinzip im Gruppenvergleich bestehen: Die Heroinbehandlung ist bei dieser Patientengruppe nicht automatisch die bessere Alternative (das soll ja gerade geprüft werden). Ferner ist eine weitere Verschlechterung des Zustands bei den Kontrollgruppen aufgrund des strukturierten Behandlungssettings (ärztliche Behandlung und Case Management bzw. Beratung/PsE) nicht zu erwarten, die Heroinbehandlung muss somit den Überlegenheitsnachweis im Vergleich zum Fortbestand der Methadonbehandlung leisten. Insgesamt jedoch kommt dem Vergleich zwischen Experimental- und Kontrollgruppen unter den „Nicht-Erreichten“ eine besondere Bedeutung zu, da der oben genannte Bias hier nicht vorhanden ist. Bei Patienten dieser Zielgruppe kann der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung a priori prinzipiell keine höhere Wirksamkeit unterstellt werden, sieht man davon ab, dass wahrscheinlich einige dieser Patienten zu einem früheren Zeitpunkt eine Methadontherapie (erfolglos) versucht haben und damit gegenüber der Aufnahme in die Kontrollgruppe eine (subjektiv begründete) größere Ablehnung entgegenbringen könnten.

5.3.2 *Psychosoziale Begleitung*

Die zeitgemäße Therapie drogenabhängiger Menschen muss pharmakologische, psychotherapeutische, pädagogische sowie sozialtherapeutische Interventionen personenspezifisch be-

rücksichtigen. Sowohl in den vorliegenden Standards z. B. zur Methadonsubstitution (Bühringer et al. 1995; Akzept 1995; APA 1995) als auch aus den Ergebnissen der Therapieforschung (Woody et al. 1990; McLellan et al. 1993; Lowinson et al. 1997; Crits-Christoph et al. 1999) ergibt sich die Notwendigkeit einer qualifizierten Bereitstellung psychosozialer Therapien als integrierten Bestandteil der Suchttherapie in ihren verschiedenen Settings.

Viele der therapeutisch eingesetzten Verfahren sind bisher unzureichend untersucht. Methodisch anspruchsvolle Studien zu psychotherapeutischen Interventionen im Rahmen der Suchttherapie liegen kaum vor (Grawe et al. 1993; Strain 1999). Der Stand der Therapieforschung ist bzgl. der Anwendung störungsspezifischer Interventionen trotz ihrer klinischen Relevanz und Verbreitung unbefriedigend. Aus dem deutschsprachigen Raum wurden in den letzten Jahren kaum Studien publiziert, die hohen methodischen Standards genügen und auf der Grundlage einer Randomisierung und in Kontrollgruppendesigns durchgeführt wurden (Ladewig 1997). Auch die Kommentare des Reviewboards der WHO (WHO 1996; 1999) zur Schweizer Heroinstudie verweisen auf die Notwendigkeit einer genaueren Untersuchung der Effekte der psychosozialen Therapien im Vergleich zum substanzspezifischen Effekt im Rahmen eines mehrdimensionalen Behandlungsansatzes, um die Nützlichkeit und Effektivität der medikalisierten Heroinschreibung genauer beurteilen zu können.

Wissenschaftliche Untersuchungen zur Methadonsubstitution konnten den positiven Einfluss psychosozialer Begleittherapien aufzeigen (z. B. Ball & Ross 1991; Joe et al. 1991; McLellan et al. 1993; Verthein 1995) und somit die Annahme begründen, dass auch in der Heroinbehandlung ein den Therapieerfolg begünstigender Effekt zu erwarten ist. Allerdings ist die Frage des Standards der psychosozialen Betreuung für verschiedene Zielgruppen bislang ungeklärt. Zur Bestimmung des Mehrwerts der Heroinbehandlung gegenüber bisherigen Therapieangeboten sowie des Stellenwerts psychosozialer und substanzbezogener Effekte war es somit notwendig unter kontrollierten Bedingungen vergleichbare, standardisierte (also manualisiert vorliegende) und breit durchführbare Interventionsformen zu wählen. Von daher wurden zwei unterschiedliche Interventionsstrategien – Case Management mit integrierter Motivierender Gesprächsführung (Oliva et al. 2001; Miller & Rollnick 1999) vs. manualisierte Psychoedukation in Ergänzung zur Drogenberatung (Hornung 1998) – in die Studie integriert und miteinander verglichen.

5.3.3 Nachrücken auf Heroinbehandlungsplätze

In der Anlage des Designs kommt der Stabilität der Kontrollgruppen eine große Bedeutung zu. Insbesondere bei Patienten aus der Zielgruppe der therapeutisch Nicht-Erreichten (NE), die der Kontrollgruppe zugewiesen werden und damit in eine Methadon-Substitution eintreten, mit der sie möglicherweise aus ihrer Sicht negative Erfahrungen haben, sind erhöhte Abbruchraten zu erwarten. Für die Gruppe von Opiatabhängigen aus der Methadon-Substitution, deren Behandlung mit Erweiterung durch das Case Management oder der Kombination aus Beratung und Psychoedukation fortgesetzt wird, ist dieser Aspekt wahrscheinlich von geringerer Bedeutung, da sie, abgesehen von einer nun stärkeren Strukturierung und neuen Form der Begleittherapie, im wesentlichen ihre bisherige Behandlung fortsetzen.

Um ein frühzeitiges Ausscheiden der Patienten der Kontrollgruppen zu verhindern, wurde denjenigen Patienten, die der Behandlung im Sinne des Studienprotokolls folgen, in Aussicht

gestellt, nach Beendigung der ersten Studienphase (nach 12 Monaten) auf Wunsch die freier werdenden Plätze der Heroinbehandlung zu belegen, wobei allerdings nicht jedem Wechsler ein Platz zugesichert werden konnte. Hierüber wurden die Patienten vor Beginn der Studie aufgeklärt. Die Wahrscheinlichkeit des Wechsels ist durch die Anzahl der freien Heroinbehandlungsplätze beschränkt. Erwartet wurden nach 12 Monaten etwa 20% bis 25% Abbrecher (oder Beender) in der Heroinbehandlung. Damit konnte ein relevanter Prozentsatz Kontrollgruppenpatienten, die sich nach einem Jahr noch in der Methadonsubstitution befanden und den Wunsch zum Wechsel äußerten, eine Heroinbehandlung beginnen. Die Zuweisung in die Heroinbehandlung erfolgte unter denjenigen, die wechseln wollten, nach dem Zufallsprinzip (Nachrandomisierung).

5.3.4 Optimierte Methadon-Substitution für die Kontrollgruppe

Wenngleich die Heroinbehandlung auf bestimmte durch die Indikationskriterien erfasste Gruppen Opiatabhängiger zielt und v. a. aufgrund der Schweizer Resultate positive Effekte erwartet werden, ist die randomisierte Zuweisung zur Methadon-Substitution (Kontrollgruppen), einer Behandlungsform, die viele Patienten bereits ohne oder mit nur geringem Erfolg durchlaufen haben, ethisch zu rechtfertigen. Die Methadonbehandlung findet im Rahmen der Studie in einem strukturierten Setting mit begleitendem Case Management und integrierter Motivierender Gesprächsführung oder mit Drogenberatung und psychoedukativer Gruppentherapie statt, das sich in den meisten Fällen von der bisherigen Behandlungsformen unterscheiden dürfte. Von einem solchen umfassenden strukturierten Behandlungssetting sind nach den bestehenden (internationalen) Erfahrungen positive Effekte in Form von individuellen Verbesserungen bei den Patienten zu erwarten (Ball & Ross 1991; McLellan et al. 1993).

5.4 Auswahl der Studienpopulation

Die heroingestützte Behandlung richtet sich an langjährig Opiatabhängige mit intravenösem Heroinkonsum, die vom therapeutischen System der Drogenhilfe nicht erreicht wurden oder von bisherigen Behandlungen nicht ausreichend profitieren konnten, und die sich in einem schlechten gesundheitlichen Zustand befinden.

5.4.1 Einschlusskriterien

Unter der generellen Fragestellung, ob die Heroinbehandlung eine effektive Ergänzung bei der Behandlung Heroinabhängiger im Rahmen des bestehenden Drogenhilfesystems ist, sowie der Berücksichtigung der bestehenden Nachrangigkeit gegenüber anderen Behandlungsformen konnten Personen in die Studienbehandlung aufgenommen werden, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- Mindestalter von 23 Jahren
- Opiatabhängigkeit von mindestens 5 Jahren
- Aktuelle Hauptdiagnose der Opiatabhängigkeit nach den Kriterien von ICD-10
- Aktueller täglicher vorwiegend intravenöser Heroinkonsum oder fortgesetzter Heroinkonsum unter der Substitutionsbehandlung

- Körperliche Krankheitssymptome, die einen schlechten Gesundheitszustand anzeigen, gemessen mit der OTI-Gesundheitsskala, wobei mindestens 13 aktuelle Symptome vorhanden sein müssen

ODER

Aktuelle psychische Symptome bzw. Beeinträchtigungen, d. h. einen normierten GSI-Wert der SCL-90-R (Franke 1995) von mindestens 60 Punkten

- Keine Teilnahme an einer suchttherapeutischen Behandlung (v. a. Substitution, ambulante oder stationäre Therapie) mindestens innerhalb der letzten 6 Monate, aber dokumentierte Vorerfahrung mit Drogentherapien

ODER

Negativer Verlauf einer gemäß den Leitlinien der Bundesärztekammer (Bundesärztekammer 1997) durchgeführten Substitutionsbehandlung aufgrund fortgesetzten Beikonsums von Heroin (50% der UKs innerhalb der letzten 6 Monate positiv) oder Kokain (schädlicher Gebrauch von Kokain/Crack nach ICD-10) bei mindestens 6-monatiger dokumentierter Substitutionsdauer mit einer aktuellen Erhaltungsdosis von mindestens 60 mg d,l-Methadon (bzw. 30 mg Levomethadon) täglich²

- Wohnsitz bzw. gemeldeter Aufenthalt seit mindestens 12 Monaten in der betreffenden Stadt (bzw. Stadtstaat) oder Region, die die Heroinbehandlung durchführt
- Freiwilligkeit und Fähigkeit, den Bedingungen der Behandlung zu folgen (Bereitschaft, Behandlungsstelle zu wechseln; Compliance; Behandlungskontrolle/Dokumentation; Evaluation)
- Schriftliche Einwilligung, den Bedingungen der Behandlung zu folgen.

In dem zuvor durchgeführten Screening wurden – neben persönlichen Angaben – bereits die Einschlusskriterien Alter, Dauer der Opiatabhängigkeit, aktueller i.v.-Heroinkonsum, Gesundheitszustand, Therapiestatus und Wohnsitz sowie das Ausschlusskriterium Schwangerschaft erfragt. Damit war es darüber hinaus möglich, die Stratifizierung in Methadon-Substituierte (MS) und Nicht-Erreichte (NE) vorzunehmen. Ferner enthielt das Screeninginstrument Checklisten für die beiden Zielgruppen, um für den Studieneinschluss relevante Informationen von Drogenberatungsstellen oder substituierenden Ärzten einholen zu können.

5.4.2 *Ausschlusskriterien*

Personen, bei denen mindestens eines der nachfolgenden Merkmale zutrif, konnten *nicht* in die Studienbehandlung aufgenommen werden:

- Personen, die sich zur Zeit der Anmeldung in Untersuchungs- oder Strafhaft befanden bzw. bei denen davon auszugehen war, dass sie innerhalb der folgenden 3 Monate inhaftiert werden
- Personen, die innerhalb der letzten 12 Monate freiwillige Abstinenzphasen von mindestens 2-monatiger Dauer aufwiesen

² Aus der hier festgelegten Alternative, die die Zuordnung zu einer der beiden Zielgruppen beschreibt, wird deutlich, dass Patienten, die erst kürzlich (weniger als 6 Monate) eine Substitutionsbehandlung oder andere Therapie aufgrund nicht erfolgreichen Verlaufs abgebrochen haben, nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Diese Differenzierung war notwendig, um bewusst herbeigeführte Behandlungsabbrüche, die ggf. als Indikation zur Studienteilnahme hätten gelten können, zu verhindern.

- Bekannte Epilepsie oder generalisierte Krampfanfälle innerhalb der letzten 12 Monate
- Überempfindlichkeit gegen Testsubstanzen und Zusätze
- Regelmäßige Einnahme von MAO-Hemmern
- Schweres Asthma bronchiale, COPD, Cor pulmonale
- Schwere kardiale Arrhythmien
- Prostatahypertrophie (mit Harnverhalt)
- Urethrastriktor
- Lebensbedrohliche Lebererkrankungen (Leberausfallkoma)
- Schwere Nierenerkrankungen
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Diagnostizierte Malignome im letzten halben Jahr
- Schwangere Frauen oder stillende Mütter
- Patienten, die nach dem Urteil des Prüfarztes aufgrund schwerer körperlicher oder psychischer Erkrankungen den Bedingungen des Modellprojekts, d. h. der Teilnahme am therapeutischen und wissenschaftlichen Programm, nicht folgen können
- Patienten, die zum Zeitpunkt der Anmeldung an einer anderen klinischen Studie teilnahmen, die sich mit der Evaluation einer Suchtbehandlung befasste.

Eine Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde in allen Fällen durch eine externe regionale Expertenkommission vorgenommen (siehe Abschnitt 5.1.1). Zur Absicherung der prüfärztlichen Entscheidung, Patienten in die Studienbehandlung aufzunehmen, konnte auf diese Weise bei nicht eindeutigen Fällen unter Berücksichtigung der individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung über den Studieneinschluss entschieden werden.

5.4.3 *Ausschluss von Patienten von der Studienbehandlung*

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

- Patienten mit schwerwiegenden somatischen Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Heroin- oder Methadonbehandlung auftreten, bei denen die Fortführung der Behandlung nach Meinung des Prüfarztes und des Safety-Boards nicht verantwortbar ist
- Patienten, bei denen aufgrund abnormer Veränderungen der Laborwerte nach Entscheidung des Safety-Boards die Behandlungsführung zu große gesundheitliche Risiken birgt
- Patienten, die über einen Zeitraum von 14 Tagen (oder länger) aufgrund selbst verursachter Bedingungen oder ohne Angabe von Gründen der Behandlungsstelle ferngeblieben sind und die Einnahme der Studienmedikation unterbrochen haben
- Patienten, die für 1 Monat oder länger in Untersuchungs- oder Strafhaft genommen werden
- Heroinpatienten, bei denen eine Behandlung aufgrund von Klinikaufenthalten oder anderen speziellen Behandlungsregimes länger als 3 Monate unterbrochen werden muss
- Patienten, die nach dem Urteil des Prüfarztes den Bedingungen des Modellprojekts, d. h. der Teilnahme am therapeutischen und wissenschaftlichen Programm, nicht weiter folgen wollen oder können

- bei Gewalt, Gewaltandrohung gegen Projektmitarbeiter oder andere Patienten
- bei Drogenhandel in den Räumen des Modellprojekts
- bei Diebstahl, Weitergabe oder Verkauf verschriebener/abgegebener Substanzen.

Patienten, die vorzeitig aus der Heroin- oder Methadonbehandlung im Untersuchungszeitraum ausgeschieden sind, werden in die statistische ITT-Analyse nach 12 Monaten eingeschlossen. Ihnen wurde auf Wunsch eine alternative Behandlung angeboten bzw. vermittelt (z. B. Methadonsubstitution (bei Heroingruppe), Buprenorphinbehandlung, Vermittlung in ambulante oder stationäre Entgiftung mit anschließender Möglichkeit der Aufnahme einer ambulanten oder stationären Abstinenztherapie).

5.5 Studienbehandlung

Die Heroinbehandlung muss in der Studienphase in Ambulanzen (oder entsprechenden Einrichtungen wie Gesundheitsämtern, Polikliniken u. ä. oder in speziellen Schwerpunktpraxen – nicht aber in Arztpraxen einzelner niedergelassener Ärzte) erfolgen. Dies begründet sich aus der Sicherstellung einer umfassenden Versorgung im Sinne des Studiendesigns bzw. den Anforderungen einer Klinischen Prüfung, der Sicherung der Arzneimittel-Verwahrung sowie der Wirtschaftlichkeit der Einrichtungen. Dabei sollte eine minimale Anzahl von Behandlungsplätzen gesichert sein; d. h., die Einrichtungen müssen aufgrund der Praktikabilität, Wirtschaftlichkeit und Rahmenbedingungen für die Evaluation (Finanzen) eine versorgungsrelevante Größe haben. Einrichtungen und Ausbildungsstand der (verantwortlichen) Mitarbeiter müssen den in §§ 5 und 6 des BtMG formulierten Anforderungen entsprechen. Für das begleitende Case Management und die psychoedukative Therapie/Drogenberatung sollten in den Behandlungszentren Räumlichkeiten bereit gehalten werden. Die psychosoziale Betreuung erfolgt durch geschulte Mitarbeiter der Behandlungsstelle oder in einer anderen in der ambulanten Drogentherapie erfahrenen Einrichtung.

5.5.1 Beschreibung der ärztlichen Behandlung

Das Setting der ärztlichen Behandlung der in die Studie eingeschlossenen Patientengruppen beruhte auf mindestens wöchentlichen Kontakten zum behandelnden Arzt, um den Therapieverlauf abzustimmen und Konsequenzen eventueller Komplikationen frühzeitig im Behandlungsprozess zu berücksichtigen. Ausführliche körperliche Untersuchungen und Blutbild (pro Entnahme 10 ml) erfolgten zu Behandlungsbeginn und nach 1, 3, 6 und 12 Monaten (siehe Abschnitt 5.1.4). Der Behandlungsverlauf wurde ferner über wöchentliche Urinalysen kontrolliert (qualitative Nachweise). Die UKs sollten unter Sicht vorgenommen werden, ggf. wurden Temperaturkontrollen durchgeführt. Zusätzlich wurde zu Behandlungsbeginn (zum Zeitpunkt der Aufnahme), nach 6 Monaten sowie zum Untersuchungszeitpunkt nach 12 Monaten eine Haarprobe an unauffälliger Stelle am Hinterkopf entnommen.

Problematischer (Neben-)Konsum z. B. von Benzodiazepinen sollte im Rahmen der Heroinbehandlung reduziert (und ggf. zuvor umgestellt) werden, mit dem Ziel, diese Substanzen vollständig zu entziehen. Bei Patienten, die unter dem Einfluss von Alkohol, Barbituraten oder Benzodiazepinen stehen, kann die Heroin- oder Methadondosis verweigert werden. Bei Verdacht auf übermäßigen Alkoholkonsum („Fahne“) wurde beim Patienten zuvor eine

Atemluftkontrolle vorgenommen. Das Verweigern der Substanzvergabe muss im Prüfbogen vermerkt werden. Aus § 5 (1) BtMG leitet sich ab, dass die Prüfarzte verantwortlich für die Einhaltung der betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften sind.

Folgende vier Varianten des medizinischen Behandlungssettings bestanden:

- *Experimentalgruppe MS-E: Heroinbehandlung:*

Patienten wechselten aus der Methadonbehandlung direkt in eine *Heroinambulanz* mit interdisziplinärem Betreuungsteam und wurden dort behandelt.

- *Experimentalgruppe NE-E: Heroinbehandlung:*

Patienten wurden neu aufgenommen und in einer *Heroinambulanz* mit interdisziplinärem Betreuungsteam behandelt.

- *Kontrollgruppe MS-K: Methadonbehandlung:*

Patienten wurden in einer *Methadonambulanz* mit interdisziplinärem Betreuungsteam behandelt, d. h., bei Einschluss in die Kontrollgruppe mussten die Patienten ggf. ihren substituierenden Arzt verlassen und in eine an der Studie beteiligte Einrichtung wechseln. Bei der regionalen Methadonambulanz kann es sich auch um eine in freier Trägerschaft oder von niedergelassenen Ärzten betriebene Schwerpunktpraxis handeln, die den Anforderungen der Klinischen Arzneimittelprüfung folgt. Patienten, die zuvor in einer Ambulanz substituiert wurden, konnten ggf. in der Einrichtung (unter Studienbedingungen) weiterbehandelt werden.

- *Kontrollgruppe NE-K: Methadonbehandlung:*

Patienten wurden neu aufgenommen und in einer *Methadonambulanz* mit interdisziplinärem Betreuungsteam behandelt.

Auf diese Weise wurde ein zwischen Experimental- und Kontrollgruppen strukturell vergleichbares Behandlungssetting geschaffen. Der Wechsel von Patienten der Kontrollgruppe MS-K, die zuvor bei einem niedergelassenen Arzt behandelt wurden, in eine Ambulanz ist prinzipiell zumutbar, wengleich der als belohnend erlebte Wechsel zum Heroin (zunächst) entfällt. Aufgrund der nicht befriedigend verlaufenden Methadonsubstitution wurde davon ausgegangen, dass eine beiderseitige Unzufriedenheit mit dem bisherigen Behandlungsverlauf bestand, womit es sich rechtfertigte, dem Patienten ein neues, wahrscheinlich erfolgreicheres, integratives Behandlungssetting anzubieten.

5.5.2 Beschreibung der psychosozialen Betreuung

Das Setting der psychosozialen Betreuung (PSB) der in die Studie eingeschlossenen Patientengruppen beruhte auf regelmäßigen Kontakten unterschiedlicher Intensität zum betreuenden Case Manager/Drogenberater, um die psychosozialen Behandlungsschritte abzustimmen und Konsequenzen eventueller Komplikationen frühzeitig im Behandlungsprozess zu berücksichtigen. Dokumentationen zur psychosozialen Gesamtsituation und Perzeption des Betreuungsangebots erfolgten zu Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen.

Die psychosoziale Betreuung erfolgte in zwei Varianten:

- *Case Management mit integrierter Motivierender Gesprächsführung.* Case Management ist konzipiert als ein strukturiertes, personenzentriertes, nachgehendes Konzept der Betreuung mit flexibler, bedarfsorientierter Gestaltung, in das die Beratungsmethode des „Motivational Interviewing“ einbezogen wird.

- *Drogenberatung mit Psychoedukation.* Fortführung der etablierten Drogenberatung mit einem ergänzenden Psychoedukationsprogramm über 12 Sitzungen in wöchentlichen Gruppentherapiesitzungen und nachfolgenden Auffrischungssitzungen auf der Basis eines manualisierten Behandlungsprogramms.

Bei der Variation der PSB handelt es sich um zwei voneinander verschiedene Settings, die unter vergleichbaren ärztlich-medizinischen Behandlungsbedingungen einander gegenüber gestellt werden. Dabei können sich Case Management und Beratung/Psychoedukation in ihrer Intensität bzw. ihrem Inanspruchnahmeverhalten unterscheiden, was in Sekundäranalysen entsprechend berücksichtigt wird. Beim Case Management wurde konzeptionsbedingt eine insgesamt größere Betreuungsintensität erwartet.

Bezüglich der Auswahl dieser beiden Betreuungsvarianten ist anzumerken, dass die Definition der bisher üblichen PSB bei Substituierten regional sehr unterschiedlich ausfällt. Einer vergleichsweise aufwendig angelegten Einzelfallbetreuung in speziellen Einrichtungen der Drogenhilfe in einigen Städten, die psychotherapeutische Elemente mit Beratung bei sozialen Problemlagen miteinander kombiniert, stehen z. B. die auf der „Kommstruktur“ basierenden, oftmals sporadischen Kontakte zu Drogenberatungsstellen in anderen Regionen gegenüber. Ein diesbezüglicher Standard hat sich in der Bundesrepublik Deutschland bisher nicht herausgebildet. Die Kombination aus Drogenberatung und Psychoedukation dürfte eine dem Case Management etwa gleichwertige Betreuungsvariante darstellen, die in der Lage ist, die Bedürfnisse der substituierten Patienten angemessen zu berücksichtigen.

Case Management mit integrierter Motivierender Gesprächsführung

Im Rahmen des integrativen Therapieansatzes erfolgte für die Hälfte der Studienpatienten die Begleitbetreuung in Form des zuvor im Bundes-Modellprojekt erprobten *Case Management-Modells* (Oliva et al. 2001). Dabei baut ein Mitarbeiter (in der Regel Sozialarbeiter/-pädagog) der Drogenhilfe Kontakt zum Patienten auf und hält ihn über den gesamten Behandlungszeitraum aufrecht. In das Konzept des Case Managements wird darüber hinaus die Methode der *Motivierenden Gesprächsführung* (Miller & Rollnick 1991; 1999) integriert. Damit werden zwei elaborierte, in der Drogenhilfe bereits erprobte Verfahren eingesetzt. Während das Case Management u. a. den organisatorischen Handlungsrahmen beschreibt, wird mit der Motivierenden Gesprächsführung eine Beratungsmethode vorgegeben. Die Problemvielfalt und damit verbundene Hilfebedürfnisse der Drogenabhängigen sowie die verschiedenen Stadien der Motivation schließen eine einfache Standardisierung der psychosozialen Begleitung aus. Die Betreuungsfrequenz umfasst mindestens einen persönlichen Kontakt pro Woche. Dem Case Manager stehen während der Öffnungszeiten der Behandlungsstellen geeignete Räumlichkeiten zur Verfügung.

Case Management beruht auf dem Prinzip, Klienten mit ihren individuellen Hilfebedarfen (Nachfrageseite) mit verfügbaren Hilfe-Ressourcen (Angebotsseite) zusammenzuführen (Wendt 1997). Der Betreuungsverlauf orientiert sich an regelhaften Prozessen wie 1. Vereinbarung über eine Zusammenarbeit, 2. Assessment, 3. Zielvereinbarung und Hilfeplanung, 4. Durchführung (inkl. Vermittlung, Organisation, Koordination), 5. Monitoring und Reassessment sowie 6. der Ergebnisbewertung. Sämtliche Prozesse werden dokumentiert. Die betreu-

enden Drogenhilfemitarbeiter wurden vor Studienbeginn in Case Management und Motivierender Gesprächsführung geschult.

Die Erfahrungen im „Kooperationsmodell nachgehende Sozialarbeit für chronisch mehrfach-beeinträchtigte Suchtkranke“ (Oliva et al. 2001) wiesen darauf hin, dass sich Case Management für die Zielgruppe der Heroinbehandlung nicht gänzlich auf koordinative Leistungen beschränken kann. Vielmehr ist es nötig, dass die Case Manager auch selbst Betreuungsleistungen erbringen und im Einzelfall nachgehend arbeiten. Das Case Management erfolgte in einem Betreuungsschlüssel von 1 : 25.

Drogenberatung mit Psychoedukation

Bei der anderen Hälfte der Studienpatienten ist im Rahmen des integrativen Therapieansatzes die Anbindung an eine Drogenberatungsstelle erforderlich, deren Betreuung durch eine psychoedukative Gruppentherapie ergänzt wird. Sie besteht aus 12 Sitzungen, die manualisiert und standardisiert durchgeführt werden. Der Beginn der psychoedukativen Gruppentherapie erfolgte ab dem 3. Behandlungsmonat.

Im Rahmen der Behandlung von anderen chronischen Erkrankungen hat sich die psychoedukative Therapie als eine wirksame Intervention zur Verbesserung psychischer Symptome, der sozialen Kompetenz und Integration, Verbesserung der Lebensqualität sowie der subjektiven Bewältigung und Problemlösung mit der Krankheit zusammenhängender Anforderungen und der Behandlungcompliance herausgestellt (z. B. Goldman & Quinn 1988; Hornung et al. 1993; Atkinson et al. 1996). Die Vorteile dieser psychotherapeutischen Intervention liegen in dem hohen Standardisierungsgrad sowie der Problemorientierung und den damit verbundenen praxisorientierten Anforderungen an die Patienten, der Behandlung zu folgen und geeignete Bewältigungsstrategien zu erlernen. Ferner ist die psychoedukative Therapie vergleichsweise unkompliziert auf der Basis der Materialien und des Manuals (über einen überschaubaren Zeitraum) umzusetzen und erfordert auf Seiten des Therapeuten keine langwierige (und teure) psychotherapeutische Grundausbildung.

Die Intensität der Therapie beruht auf einer Sitzung pro Woche über ca. 3 Monate. In einem psychoedukativen verhaltenstherapeutischen Rahmen (in Anlehnung an z. B. Kieserg & Hornung 1996) beschäftigt sich das Programm mit für langjährig Drogenabhängige relevanten Themen wie z. B. der Auseinandersetzung mit Sucht und Abhängigkeit, Erfassen subjektiver Störungskonzepte, Rückfallmanagement und Risiken, Umgang mit Komorbidität, Förderung gesundheitsbewussten Verhaltens, sozialem Kontakt- und Kommunikationstraining, Problemlösestrategien sowie Selbsthilfemöglichkeiten und Struktur der regionalen Hilfesysteme. Dabei kann auf die vor Ort bestehenden Bedingungen und Einrichtungen (oder Therapieverbände) zurückgegriffen werden. Es sollten aber auch für die Durchführung der Psychoedukation während der Öffnungszeiten der Behandlungsstellen geeignete Räumlichkeiten zur Verfügung stehen, um eine Integration der Gruppentherapie in die Gesamt-Behandlung zu garantieren. Die Ausgestaltung und Struktur orientiert sich an den vom Manual vorgegeben Kriterien. Die Schulung erfolgte parallel zur regionalen Projektvorbereitung und Rekrutierungsphase.

Es sollte mindestens ein Kontakt pro Woche zum Drogenberater gehalten werden. Damit setzt die Kombination aus Drogenberatung (1 : 50) und Psychoedukation (1 : 50) ebenfalls einen Betreuungsschlüssel von 1 : 25 voraus.

5.5.3 Identität der eingesetzten Prüfsubstanz

Als Prüfsubstanz wird die DIAPHIN Injektionslösung der Firma DiaMo GmbH & Co KG mit Sitz in D-72793 Pfullingen eingesetzt. Eine Ampulle enthält 10 g Diacetylmorphin Hydrochlorid und H₂O (entsprechend 8,71 g wasserfreie Base) als lyophilisiertes Pulver. Zur Zubereitung der Injektionslösung wird der Wirkstoff unter aseptischen Bedingungen mit Hilfe einer Spritze mit 93 ml bzw. 93 g sterilem Wasser versetzt. Zum Erhalt einer homogenen Lösung (100 mg/ml) muss der Inhalt gut geschüttelt werden. Das Datum der Lösungsherstellung wird auf der Etiketle notiert. Die individuellen Dosen werden erst unmittelbar vor Abgabe an den Patienten zubereitet. Dazu wird die Lösung unter sterilen Bedingungen aus dem Gefäß in die entsprechenden Spritzen aufgezogen.

Die Trockensubstanz wird bei Raumtemperatur (15-25 °C), die rekonstituierte Lösung im Kühlschrank (2-8 °C, vor Licht geschützt) aufbewahrt. Die Lösung ist im Kühlschrank 2 Wochen haltbar. Im Rahmen der ersten Studienphase wurden die Chargen Nr. 101-107 verwendet (siehe Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1

Verwendete Chargen Diacetylmorphin pro Studienzentrum

Studienzentrum	Charge	von	bis	Flaschenanzahl
Hamburg	101	4.9.2002	11.1.2003	151
	102	11.1.2003	10.7.2003	599
	103	10.7.2003	4.12.2003	674
	104	4.12.2003	13.3.2004	525
	105	13.3.2004	26.8.2004	763
	106	26.8.2004	11.12.2004	438
	107	11.12.2004		
Hannover	101	12.8.2002	7.12.2002	152
	102	8.12.2002	26.7.2003	750
	103	27.7.2003	9.11.2003	985
	104	10.11.2003	10.1.2004	1.125
	105	11.1.2004	10.6.2004	1.484
	106	11.6.2004	17.12.2004	1.874
	107	18.12.2004		
Frankfurt	102	7.3.2003	22.7.2003	214
	103	22.7.2003	12.10.2003	450
	104	13.10.2003	29.1.2004	825
	105	30.1.2004	8.7.2004	1.419
	106	9.7.2004	4.11.2004	1.875
	107	4.11.2004		

Köln	101	22.8.2002	25.1.2003	150
	102	26.1.2003	14.4.2003	150
	103	15.4.2003	4.10.2003	375
	104	4.10.2003	25.1.2004	225
	105	25.1.2004	1.9.2004	460
	106	2.9.2004	17.12.204	225
	107	18.12.2004		
Bonn	101	4.3.2002	10.12.2002	300
	102	10.12.2002	31.5.2003	416
	103	1.6.2003	4.10.2003	300
	104	5.10.2003	23.5.2004	525
	106	23.5.2004	29.1.2005	525
Karlsruhe	101	13.5.2002	17.7.2003	225
	103	17.7.2003	2.2.2004	150
	104	2.2.2004	7.8.2004	150
	105	7.8.2004	28.9.2004	38
	106	28.9.2004	13.1.2005	75
München	101	9.7.2002	a)	75
	102	29.8.2002		75
	103	27.11.2002		150
	104	5.6.2003		225
	105	17.12.2003		253
	106	15.7.2004		148
	107	6.10.2004		75

a) Beim Studienzentrum München beziehen sich die Angaben auf das Lieferdatum der Chargen.

Als Vergleichssubstanz wird racemisches d,l-Methadon verwendet, das als 1%ige d,l-Methadon-HCL-Lösung als Rezeptur von Apotheken bezogen wird. Die Substanz wird zur oralen Einnahme in einer nicht injizierbaren Trinklösung abgegeben. Die Lösung ist, aufbewahrt unter Raumtemperatur (Tresor), 3 Monate haltbar.

5.5.4 Zuweisung der Patienten zu Behandlungsgruppen

Nachdem die Patienten nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch die regionale Expertenkommission für die Teilnahme an der Studie in Frage kamen, wurde eine zweite Einwilligung erbeten. Nach der zuvor durchgeführten Baseline-Untersuchung (T₋₁) erfolgte die abschließende Stratumzuordnung. Anschließend wurde der für das jeweilige Stratum (MS oder NE) nächste Briefumschlag gezogen und dem Patienten das Randomisierungsergebnis mitgeteilt. Nach einer erneuten kurzen Untersuchung (T₀) zur Abklärung des aktuellen Gesundheitszustands (im Einzelfall konnten seit der T₋₁-Untersuchung bereits einige Tage oder Wochen vergangen sein) konnte daraufhin mit der Studienbehandlung begonnen werden.

Die Randomisierungsumschläge pro Studienzentrum wurden zuvor vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (IMBE)

erstellt (siehe auch Abschnitt 5.1.2). Die Erstellungsprogramme der Randomlisten sowie die den Zufallsberechnungsverfahren zugrunde liegenden Codes (random seed, innerhalb der Programmsyntax) sind im TMF hinterlegt.

5.5.5 Dosierung

Angestrebt wird eine stabile Erhaltungsdosis Heroin i.v. über den gesamten Studienzeitraum. Im Rahmen einer ein- bis zweiwöchigen Initiierungsphase werden die Patienten auf eine stabile Dosis eingestellt. Von Beginn an, d. h. *frühestens am 2. Behandlungstag*, wird eine zusätzliche Medikation von d-l-Methadon zur Nacht angeboten. Die Verabreichung von Heroin erfolgt bis zu 3mal täglich während der jeweiligen Öffnungszeiten der Ambulanzen am Morgen, am Mittag und am Abend. Entsprechend der Schweizer und niederländischen Untersuchungen beträgt die Tageshöchstdosis i.v.-Heroin im Rahmen der Studie 1.000 mg, die Einzeldosis 400 mg. Es wurde davon ausgegangen, dass bei 600 mg/Tag i.v.-Heroin die maximale Heroinwirkung bei Heroinabhängigen erreicht sei (Seidenberg und Honegger 1998). Wird Methadon zur Nacht in Anspruch genommen, kann es während der Abend-Öffnungszeit vor Ort eingenommen oder als trinkfertige Einzeldosis in nicht i.v.-applizierbarer Form (in der Regel vermischt mit Fruchtsaft) mitgenommen werden. Die Tageshöchstdosis zusätzlich verordneten d-l-Methadons sollte 60 mg nicht überschreiten. Die Einnahme des Methadons wurde in den regelmäßig durchgeführten Urinuntersuchungen kontrolliert.

Die Verabreichung von Methadon p.o. erfolgt einmal täglich. Die Einnahme erfolgt unter Sicht als trinkfertige Einzeldosis in nicht i.v.-applizierbarer Form (in der Regel vermischt mit Fruchtsaft) in der Ambulanz. Die Mitgaberegulierung wurde entsprechend den Vorgaben der BtMVV auf Basis einer „Patienten-Erlaubnis“ gehandhabt. Eine Tageshöchstdosis ist nicht vorgegeben; den Erfahrungen entsprechend ist von Verordnungen zwischen 40 und 160 mg Methadon (in Einzelfällen bis zu 250 mg) täglich auszugehen.

5.5.6 Auswahl und Zeitschemata von Dosierungsprozessen

Die nachfolgenden Dosis-Regimes dienen – nach Stratum und Untersuchungsgruppe getrennt – als Richtschnur für eine Um- bzw. Einstellung auf Heroin i.v. Bei den verschiedenen Dosisregimes (Eindosierung bei Behandlungsbeginn bzw. nach Unterbrechungen von unterschiedlichen Ausgangspunkten, Abdosierung bei Behandlungsende) wird von Methadon-Tages-Äquivalenzdosen (MTQ)³ ausgegangen. Grundregel der verschiedenen Dosisregimes ist, dass

³ Bei der (teilweisen) Umstellung von Methadon auf Heroin (und umgekehrt) haben sich in der Praxis (Seidenberg und Honegger 1998; Erfahrungen aus der niederländischen Studie) so genannte Äquivalenztabelle bewährt, wobei neben dem äquivalenten (subjektiven) andauernden Effekt auch die unterschiedlichen Halbwertszeiten berücksichtigt werden. Danach entspricht ein Methadon-Äquivalent (MQ) der Dosis eines Opiats, das bei einmaliger Dosierung im Effekt (subjektive Opiatwirkung, Abbau der Wirkung) mit 1 mg oralem Methadon übereinstimmt. Ein Methadon-Tages-Äquivalent (MTQ) entspricht der Dosis eines Opiats, das bei gleichmäßiger Einnahme über einen Tag im Effekt mit 1 mg oralem Methadon übereinstimmt. Ausgehend von dieser Definition werden die folgenden Äquivalenzen angenommen (bei gleichmäßigem Gebrauch von Heroin dreimal am Tag): 1 mg iv-Heroin einmalig = 1 MQ; 3 mg iv-Heroin über den Tag = 1 MTQ. Bei der Aufdosierung, beim (gelegentlichem) Umstellen von einem Opiat auf ein anderes sowie bei der Abdosierung ist es von Vorteil von MTQ's auszugehen.

eine bestimmte Dosis von Heroin i.v. allein oder in Kombination mit Methadon p.o. für einen bestimmten Tag nicht mehr als 50% über dem MTQ des Vortages liegen darf (Seidenberg und Honegger 1998; Bundesamt für Gesundheit 2000).

Experimentalgruppen (Heroinbehandlung), MS-Stratum:

Die Umstellung von Methadon p.o. auf Heroin i.v. orientiert sich an der Methadon-Vortagesdosis. Dabei entspricht eine bestimmte Tagesdosis Methadon etwa der 3fachen Menge Heroin über den Tag verteilt (Methadon-Äquivalenzdosis). Die nachstehende Abbildung 5.4 verdeutlicht den Übergang von einer niedrigen Methadondosis auf Heroin i.v. auf Grundlage der Regel, dass die Gesamtdosis des Folgetages die des Vortages nicht um mehr als 50% übersteigt.

Abbildung 5.4

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

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

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

Experimentalgruppen (Heroinbehandlung), NE-Stratum:

Ausgangspunkt für die Eindosierung am ersten Tag ist die Annahme einer *Nicht-Toleranz*. Die eventuelle Einnahme von Straßen-Methadon oder anderen Opioiden ermöglicht eine Eindosierung nach dem Schema der „schnellen Aufdosierung“ (siehe unten). Bei Patienten, die sich vor Studienbeginn in keiner Drogentherapie befanden, soll die Initialdosis 15 bis 20 mg Heroin i.v. nicht überschreiten. Dosissteigerungen lassen sich beim Heroin aufgrund der kurzen Halbwertszeit noch am selben Tag realisieren. Die Standardvorgehensweise am 1. Tag ist der Einstieg mit 15 mg Heroin i.v.. Nach einer Wartezeit von mindestens 30 Minuten erfolgt eine weitere Dosis von 30 mg. Im Laufe des ersten Tages folgen nochmals zwei weitere Dosen von 30 mg. Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis am 1. Tag von 105 mg Heroin i.v. (15 + 30 +30 +30), d. h. 35 MTQ. Am 2. Tag kann mit einer Dosis von 50% des MTQ des vorherigen Tages (also 17,5 MTQ d. h. insgesamt 52,5 mg Heroin i.v.) gestartet werden.

Standardschema einer schnellen Aufdosierung (7 Tage):

1. Tag: 15 mg Heroin i.v. + nach 30 Minuten 30 mg Heroin i.v., gefolgt von 2 x 30 mg Heroin i.v. im weiteren Tagesverlauf
2. Tag: 50 mg Heroin i.v. + 2 x 50 mg Heroin i.v.
3. Tag: 3 x 75 mg Heroin i.v.
4. Tag: 3 x 125 mg Heroin i.v.
5. Tag: 3 x 175 mg Heroin i.v.
6. Tag: 3 x 250 mg Heroin i.v.
7. Tag: maximale Dosis.

Der Ablauf der Aufdosierung erfolgt unter der Voraussetzung, dass sich in diesem Zeitraum keine Komplikationen ergeben.

Standardschema einer langsamen Aufdosierung (maximal 2-4 x Dosiserhöhungen pro Woche):

1. Tag: 15 mg Heroin i.v. + 3 x 30 mg Heroin i.v. im weiteren Tagesverlauf
2. Tag: 50 mg Heroin i.v. + 2 x 50 mg Heroin i.v.
3. Tag: 3 x 75 mg Heroin i.v.
5. Tag: 3 x 125 mg Heroin i.v.
8. Tag: 3 x 175 mg Heroin i.v.
11. Tag: 3 x 250 mg Heroin i.v.
14. Tag: maximale Dosis.

Selbstverständlich enden nicht alle Patienten bei der hier angestrebten maximalen Dosierung.

Bei gleichzeitiger Verordnung von *d,l-Methadon p.o. zur Nacht* ist eine Initialdosis zwischen 15 und 30 mg Methadon bei zusätzlicher Gabe von 15 bis 20 mg Heroin i.v. Tagesdosis anzuraten (Seidenberg und Honegger 1998). Die Heroindosis kann dann am 2. Tag auf 30-45 mg und am 3. Tag auf 60-90 mg erhöht werden.

5.5.7 Verblindung

Eine Verblindung der Studienmedikation wurde nicht vorgenommen, da sie aus den oben genannten Gründen nicht wirkungsvoll zu realisieren ist (vgl. Abschnitt 5.3).

5.5.8 Vorherige und Begleitbehandlungen

Die Patienten des MS-Stratums wechselten direkt aus einer nach den Richtlinien der Bundesärztekammer durchgeführten Methadonbehandlung in die Studienbehandlung. Für den (möglichen) Einschluss in die Studie war Ausschlag gebend, dass die Behandlung insbesondere bzgl. der Beendigung des Beikonsums nicht hinreichend erfolgreich verlief. Die vorherige Substitution wurde in der Regel von niedergelassenen Ärzten oder Drogenambulanzen durchgeführt. Als Mindestdosis galt eine tägliche Menge von 60 mg *d,l*-Methadon (entsprechend 30 mg Levomethadon).

Patienten des NE-Stratums durften den Einschlusskriterien entsprechend über mindestens 6 Monate vor Beginn der Studienbehandlung an keiner Suchttherapie teilgenommen haben. Jedoch sollten Vorerfahrungen mit suchttherapeutischen Behandlungen bestehen.

Die psychosozialen Begleitbehandlungen sind im Abschnitt 5.5.2 beschrieben. Sie werden über die gesamte Dauer der Studienbehandlung angeboten.

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

5.5.9 *Compliance*

Die Compliance der Studienteilnehmer wird zum einen über die Dokumentation der Tagesdosen und der Durchführung ärztlicher Visiten sowie zum anderen über die Teilnahme an der psychosozialen Betreuung erhoben. Die auch für die Per-Protocol-Analyse ausschlaggebende Information einer regulären Beendigung der 1. Studienphase wird von den Prüfarzten im CRF dokumentiert. Die reguläre Beendigung der 1. Studienphase ist darüber hinaus die Bedingung, die Studienbehandlung in der 2. Phase fortzusetzen. Ferner werden wöchentliche Urinkontrollen durchgeführt.

In den externen Interviews (CRF-Extern) wird der genaue Status erfragt, inwieweit der Patient zum Zeitpunkt des Interviews (sowie innerhalb der letzten 6 Monate) eine Suchtbehandlung in Anspruch genommen hat.

5.6 Variablen

Im Rahmen der Studie erfolgt eine kontinuierliche Dokumentation von Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen. Darüber hinaus werden allgemeine und speziellere Angaben zu Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter, Dauer der Opiatabhängigkeit, Anzahl der Vorbehandlungen, aktuelle soziale Situation (Wohnen, Arbeit, Familienstatus/Partnerschaft) mittels angemessener statistischer Kenndaten dokumentiert.

5.6.1 *Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen*

Bei der Durchführung der Studie werden als Sicherheitsvariablen unerwünschte Ereignisse (UEs, SUEs) und Nebenwirkungen konsequent erfasst. Die Nebenwirkungen – wie die Hauptwirkungen – werden quantitativ erhoben. Dabei wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt routinemäßig die folgenden Wirkungen und Nebenwirkungen bezogen auf die letzten 24 Stunden erfasst:

Rauschbedingte Wirkungen:

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

Unerwünschte Wirkungen:

- Histaminerge Wirkungen (jeweils Ausprägung/Intensität):
Juckreiz, Brennen, Hitzegefühl, Schweißausbruch, Kribbeln, nadelstichartige Schmerzen, Quaddeln, Ödeme, Kopfschmerz, Bronchospasmus
- Cholinerge Wirkungen (jeweils Ausprägung/Intensität):
Miosis, Obstipation, abdominale Schmerzen, Bradykardie
- Intoxikationszeichen/Zwischenfälle (Auftreten):
Bradypnoe, Apnoe, Zyanose, Muskelspasmen, Krampfanfall, Lungenödem, Bewusstseinsverlust, Hypotonie.

Die im Rahmen der Studie durchgeführten Kontrollen des Blutbilds werden auf normabweichende Werte überprüft (Sicherheitslabor). Solche Veränderungen werden im CRF dokumentiert und den unerwünschten Ereignissen (UE) und ggf. den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zugerechnet. Darüber hinaus werden im Rahmen der in Abbildung 5.5 dargestellten Untersuchungen sicherheitsrelevante Daten erhoben, die ggf. als unerwünschte Ereignisse dokumentiert aber auch separat ausgewertet werden. Die Beurteilung des Schweregrads und des Zusammenhangs zur Prüfsubstanz von UEs und SUEs wurde durch die Prüfarzte vorgenommen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden darüber hinaus mit dem Safety-Board diskutiert.

Abbildung 5.5

Zeitpunkte der sicherheitsrelevanten Untersuchungen im Rahmen der 1. Studienphase

	T₋₁	T₀	T₁	T₃	T₆	T₁₂
Anamnese	X				X	X
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X
OTI-Gesundheitsskala	X	X	X	X	X	X
Abstriche bei cutanen Infektionen	X	X	X	X	X	X
Diff. Blutbild	X	X	X	X	X	X
Klin. Chemie	X	X	X	X	X	X
EKG	X				X	X
Echokardiographie	X					X
Rauschbedingte Wirkungen	X				X	X

Die Erhebung der Wirksamkeitsvariablen ist in Abbildung 5.6 dargestellt. Dabei stehen gesundheitsbezogene und Konsumparameter im Vordergrund. Ferner ist die Haltquote der Studienbehandlung zu erwähnen, die zwischen Heroin- und Methadonbehandlung verglichen wird. Die Haltequote definiert sich aus dem Anteil der nach 12 Monaten in der Behandlung verbliebenen Patienten, d. h. diejenigen die im 12. Behandlungsmonat den Bedingungen der Behandlung gefolgt sind, im Verhältnis zur Gesamtzahl aller eingeschlossenen Patienten.

Abbildung 5.6

Zeitpunkte der Untersuchungen und Erhebungen von Wirksamkeitsvariablen im Rahmen der 1. Studienphase

	T ₁	T ₀	T ₁	T ₃	T ₆	T ₁₂
Gesundheit: OTI-HSS	X	X	X	X	X	X
Gesundheit: SCL-90-R	X		X	X	X	X
Entzugssymptome: SOWS	X	X	X	X	X	X
Drogenkonsum: UKs	X	wöchentlich				
Drogenkonsum: Haaranalyse	X	(X)			(X)	X
Lebensqualität: MSLQ	X				X	X
Lebenssituation: EuropASI (ergänzt)	X				X	X
Drogenkonsum: EuropASI	X				X	X
Veränderungsbereitschaft: VSS-K	X				X	X
Behandlungszufriedenheit: TPQ					X	X
Ökonomische Situation	X				X	X
Delinquenz: quantitative Befragung	X					X

Der Summenscore der OTI-HSS (Gesundheitsskala) und der GSI-Score (Global Severity Index) der SCL-90-R werden vom jeweiligen Prüfarzt berechnet und im CRF dokumentiert. Die UKs werden anhand qualitativer oder semi-quantitativer Nachweise vor Ort als positiv oder negativ bewertet, die Haaranalysen werden in den regionalen rechtsmedizinischen Instituten oder örtlichen Laboren analysiert. Alle weiteren Skalen (z. B. SOWS), Instrumente (z. B. MSLQ) oder Fragebogenscores (z. B. ASI-Composite Scores) werden zentral von der Studienleitung ausgewertet.

5.6.2 Angemessenheit und Auswahl der Kriterien

Der Großteil der erhobenen Sicherheits- und Wirksamkeitsvariablen ist bereits in Evaluationsstudien zu Suchtbehandlungen sowie allgemein in klinischen Prüfungen eingesetzt worden. Mit Ausnahme der Erhebung der rauschbedingten Wirkungen, die zuvor in dieser Form nur in Nachfolgeuntersuchungen zu Safetydaten für den Zulassungsprozess von Heroin in der Schweiz durchgeführt wurde, handelt es sich bei allen anderen Dokumentationsinstrumenten um standardisierte oder mindestens strukturierte Verfahren, die entweder nach standardisiertem Schema oder – bei kategorialen, qualitativen Daten – als Einzelinformation ausgewertet werden. Die Fülle an in dieser Studie verwendeten Untersuchungen und Instrumenten begründet sich auch durch die Forschungsinteressen der Spezialstudien, deren Inhalte überwiegend in die regelmäßigen Erhebungen integriert wurden.

5.6.3 Hauptzielkriterien

Die Wirksamkeitsprüfung erfolgt *primär* anhand *zweier Hauptzielkriterien*, der Verbesserung des Gesundheitszustands (A) und die Reduktion illegalen Drogenkonsums (B). Diese werden in der statistischen Vergleichsanalyse unabhängig voneinander ausgewertet, wobei der Erfolg

der einen gegenüber der anderen Behandlung nachgewiesen wird, wenn beide Analysen in die gleiche Richtung weisende signifikante Ergebnisse erbringen.

Gesundheitszustand (A)

A1. Körperlicher Gesundheitszustand:

Anzahl der Symptome anhand der Gesundheits-Skala des *Opiate Treatment Index OTI* zu T_{-1} und T_{12} (Darke et al. 1991; 1992).

$$VA1_n = OTI\text{-Health Scale } (0 \leq VA1_n \leq 50).$$

A2. Psychischer Gesundheitszustand:

Global Severity Index GSI der *SCL-90-R* zu T_{-1} und T_{12} (Franke 1995).

$$VA2_n = GSI\text{-Wert } (0 \leq VA2_n \leq 4).$$

Der Behandlungs-Response bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands liegt dann vor, wenn eines der beiden Kriterien ($VA1$ oder $VA2$) eine Verbesserung aufweist *und* das jeweils andere keine Verschlechterung. Dabei sind Verbesserung und Verschlechterung folgendermaßen definiert:

- Für den körperlichen Gesundheitszustands ($VA1$) gilt: Eine Verbesserung ist bei einer Verringerung des Punktwerts auf der OTI-Skala im Vergleich der Zeitpunkte T_{12} zu T_{-1} um mindestens 20%, aber außerdem mindestens um 4 Punkte, gegeben, eine Verschlechterung bei einer Erhöhung um mindestens 20%.
- Für den psychischen Gesundheitszustand ($VA2$) gilt: Eine Verbesserung ist bei einer Verringerung des GSI-Wertes im Vergleich der Zeitpunkte T_{12} zu T_{-1} um mindestens 20% gegeben, eine Verschlechterung bei einer Erhöhung um mindestens 20%.

Wenn der Patient aus der Behandlung ausgeschieden ist und keine prüfärztlichen Untersuchungsergebnisse zu T_{12} vorliegen, kann auf die Ergebnisse von OTI-Gesundheitsskala und SCL-90-R aus dem externen Interview zurückgegriffen werden. Im Rahmen der LOCF-Prozedur gilt dies auch für den Zeitpunkt T_6 .

Illegaler Drogenkonsum (B)

B1. Konsum von Straßenheroin:

Anzahl von Straßenheroin-positiven Urinkontrollen (UKs) im 12. Behandlungsmonat, d. h. unter den letzten 5 UKs vor T_{12} .

$$VB1_n = \text{Anzahl positiver UKs } (0 \leq VB1 \leq 5).$$

Wenn der Patient aus der Behandlung ausgeschieden ist, keine Ergebnisse zu T_{12} vorliegen und das LOCF-Verfahren aufgrund fehlender UKs im 6. Behandlungsmonat nicht möglich ist, aber im Rahmen des ITT-Ansatzes mindestens eine Nacherhebung stattfand, wird auf die im Prüfarzt-CRF erhobenen Selbstangaben des Patienten zurückgegriffen. Fehlen auch diese, gelten die Angaben des Patienten aus dem externen Interview. Dabei gilt die Anzahl der Tage mit Straßenheroinkonsum innerhalb der letzten 30 Tage ($VB1'$) zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

$$VB1'_n = \text{Anzahl Konsumtage von Straßenheroin } (0 \leq VB1' \leq 30).$$

B2. Konsum von Kokain:

Kokainkonzentration im Haar bei Haaranalysen (HAs) zu T_{-1} und T_{12} innerhalb folgender Nachweisgrenzen:

$$VB2_n = \text{Kokainkonzentration (VB2}_n \geq 1 \mu\text{g/g)}.$$

Wenn der Patient aus der Behandlung ausgeschieden ist, keine Ergebnisse zu T_{12} vorliegen und das LOCF-Verfahren aufgrund fehlender HA zu T_6 nicht möglich ist, aber im Rahmen des ITT-Ansatzes mindestens eine Nacherhebung stattfand, wird auf die im Prüfarzt-CRF erhobenen Selbstangaben des Patienten zurückgegriffen. Fehlen auch diese, gelten die Angaben des Patienten aus dem externen Interview. Dabei gilt die Anzahl der Tage mit Kokainkonsum innerhalb der letzten 30 Tage ($VB2'_n$) zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

$$VB2'_n = \text{Anzahl Konsumtage von Kokain (0} \leq VB2'_n \leq 30\text{)}.$$

Als untere Nachweisgrenze der Haaranalyse wird $1\mu\text{g/g}$ angenommen. Eine Zunahme des Konsums von Kokain kann mit Sicherheit nachgewiesen werden, wenn der Wert zu T_{12} eine Steigerung um 30% gegenüber dem zu T_{-1} ausmacht.

Der Behandlungs-Response bezüglich der Reduktion illegalen Drogenkonsums ergibt sich aus einer Verringerung des Konsums von Straßenheroin ($VB1$) *und* keinem Anstieg des Kokainkonsums ($VB2$) zwischen Studienbeginn (T_{-1}) und Ende der 1. Studienphase nach 12 Monaten (T_{12}). Dabei sind Konsumverringerung und Nicht-Anstieg folgendermaßen definiert:

- Eine Verringerung des Konsums von Straßenheroin gilt als nachgewiesen, wenn *höchstens* 2 der 5 mittels GC/MS getesteten UKs im 12. Behandlungsmonat positiv sind. Wenn im 12. Behandlungsmonat nur 4 auswertbare UKs vorhanden sind, darf höchstens eine UK positiv auf Straßenheroin ausfallen. Bei nur 3 analysierbaren UKs darf keine auf Straßenheroin positiv sein, um als Response gewertet zu werden. Bei weniger verwertbaren UKs im 12. Behandlungsmonat wird auf die Analysen im 6. Monat zurückgegriffen (LOCF), wobei nach dem selben Auswertungsschema verfahren wird. Erst wenn auch im 6. Behandlungsmonat (aufgrund vorzeitigen Ausscheidens aus der Studienbehandlung) keine verwertbaren Urinuntersuchungen vorliegen, wird auf die Selbstangaben des Patienten ($VB1'_n$) zurückgegriffen. Dabei gilt als Response eine *Reduktion des Straßenheroinkonsums um mindestens 60%* zwischen T_{-1} und T_{12} gemessen an der Anzahl Konsumtage innerhalb der letzten 30 Tage.

Hierarchisches Vorgehen der Bestimmung des Behandlungsresponse bezüglich des Konsums von Straßenheroin (VB1, VB1')

1.	5 UKs zu T ₁₂ vorhanden	höchstens 2 positiv	
2.	4 UKs zu T ₁₂ vorhanden	höchstens 1 positiv	
3.	3 UKs zu T ₁₂ vorhanden	keine positiv	
4.	5 UKs zu T ₆ vorhanden	höchstens 2 positiv	LOCF
5.	4 UKs zu T ₆ vorhanden	höchstens 1 positiv	LOCF
6.	3 UKs zu T ₆ vorhanden	keine positiv	LOCF
7.	Selbstangaben zu T ₁₂ 1. PA-CRF, 2. CRF-Extern	60% Verringerung gegenüber T ₋₁	
8.	Selbstangaben zu T ₆ 1. PA-CRF, 2. CRF-Extern	60% Verringerung gegenüber T ₋₁	LOCF
9.	keine Informationen zu T ₆ , T ₁₂		Worst Case ^{a)}

^{a)} Im „worst-case“ Sinn werden Patienten ohne gültige Werte in der Heroingruppe als Non-Responder, in der Methadongruppe als Responder gewertet (siehe Abschnitt 7.4.1).

- Der Nicht-Anstieg des Kokainkonsums wird anhand der (nachweisbaren) Kokainkonzentration im Haar nachgewiesen (siehe oben). Kann eine HA zum Zeitpunkt T₁₂ nicht durchgeführt werden, wird auf die Haarprobe zu T₆ zurückgegriffen (LOCF). Erst wenn auch zu T₆ (aufgrund vorzeitigen Ausscheidens aus der Studienbehandlung) keine verwertbare HA vorliegt, wird auf die Selbstangaben des Patienten aus dem PA-CRF – bzw. bei fehlenden Werten auf das CRF-Extern – (VB2') zurückgegriffen. Dabei gilt als Response eine *Abnahme oder keine Veränderung (mit einer Toleranz von ± 2 Tagen)* in der Anzahl Konsumtage innerhalb der letzten 30 Tage zwischen T₋₁ und T₁₂. D. h., ein Anstieg der Tage mit Kokaingebrauch innerhalb des letzten Monats um nicht mehr als 2 Tage gegenüber dem Wert zu T₋₁ wird noch als Response gewertet; erst wenn sich der Wert zu T₁₂ um mehr als 2 Tage erhöht hat, handelt es sich um einen Non-Response.

Hierarchisches Vorgehen der Bestimmung des Behandlungsresponse bezüglich des Konsums von Kokain (VB2, VB2')

1.	HA zu T ₁₂ vorhanden	keine Zunahme gegenüber T ₋₁	
2.	HA zu T ₆ vorhanden	keine Zunahme gegenüber T ₋₁	LOCF
3.	Selbstangaben zu T ₁₂ 1. PA-CRF, 2. CRF-Extern	Abnahme/gleichbleibend gegenüber T ₋₁	
4.	Selbstangaben zu T ₆ 1. PA-CRF, 2. CRF-Extern	Abnahme/gleichbleibend gegenüber T ₋₁	LOCF
5.	keine Informationen		Worst Case

5.6.4 Konzentrationsmessungen der Medikation

Im Rahmen der Studie wurde die Einnahme von Methadon und Heroin (Opiat-Nachweis) mittels Urinproben qualitativ bestimmt. Blutplasmaspiegel-Konzentrationsmessungen wurden ggf. bei bestimmten SUEs sowie vermuteten Arzneimittelinteraktionen vorgenommen. Weitere Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit wurden nicht durchgeführt.

5.7 Qualitätssicherung der Daten

Die Qualität der Daten und Dokumentation wird durch eine Reihe von Qualitätssicherungsmaßnahmen sowie Routineverfahren in der Datenverarbeitung gewährleistet. Alle Interviewer sind zuvor auf die Durchführung der externen Interviews (CRF-Extern) geschult worden. Darüber hinaus ist die Durchführung der Erhebung im Manual ausführlich beschrieben. Auch für die prüfärztlichen Untersuchungen existiert ein umfangreiches CRF-Manual, in dem jede Einzeluntersuchung und die integrierten Patientenfragebögen eingehend erläutert werden. Darüber hinaus sind die psychosozialen Betreuer (Case Manager, Gruppenleiter, Drogenberater) für die Dokumentation der Begleittherapie mehrfach geschult worden.

Von der Firma monitornet wurde das unabhängige Monitoring durchgeführt. Vorgehen und Handhabung der CRF-Kontrolle (Quelldatenabgleich, Vollständigkeitsprüfung) sind in den Monitoring-Conventions beschrieben, die diesem Bericht beiliegen.

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

Von allen an der Studie beteiligten Analyselabors und rechtsmedizinischen Instituten liegen gültige Ringversuchszertifikate vor. Alle Studienzentren sowie die zentrale Studienleitung (ZIS) in Hamburg wurden von der Firma Verdandi im Zeitraum 2002 bis 2003 auditiert. Auditfindings wurden in möglichst kurzer Zeit angemessen bearbeitet und behoben. Das Datenmanagement der Studienleitung wurde im Frühjahr 2004 separat auditiert, aufgetretene Mängel sind in Absprache mit der Auditorin zeitnah behoben worden. In beiden Auditberichten wurde der Studienleitung eine gute Durchführungsqualität bescheinigt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften gemeldet (siehe auch SOP 25/03 des ZIS). Sämtliche SUEs wurden in regelmäßigen Abständen mit dem Safetyboard beraten.

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

5.8 Geplante statistische Analysen und Fallzahlberechnung

Über die Angaben im Studienprotokoll Nr. ZIS-HV9-0701 hinaus beruhen die Auswertungen auf dem Statistischen Analyseplan, Version 3 vom März 2005 (Verthein et al. 2005).

5.8.1 Statistischer Analyseplan

Im Rahmen des Studienprotokolls Nr. ZIS-HV9-0701 des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger (Krausz et al. 2001) gelten für die statistische Auswertung der Wirksamkeit u. a. folgende Voraussetzungen:

Der Wirksamkeitsnachweis erfolgt auf der Basis voneinander getrennt durchgeführter Analysen der *beiden Hauptzielkriterien* „Verbesserung des körperlichen oder psychischen Gesundheitszustands“ sowie „Verringerung des Konsums von Straßenheroin und Kokain“. Der Erfolg der Heroinbehandlung gilt dann als nachgewiesen, wenn beide Analysen in die gleiche Richtung weisende signifikante Ergebnisse erbringen. Die *Nullhypothese* der in der Primäranalyse nachzuweisenden Effekte bzgl. der Hauptzielkriterien „Gesundheitszustand“ (A) und „Illegaler Drogenkonsum“ (B) besteht darin, dass die Responserate in der Experimentalgruppe (Heroin) jeweils kleiner oder gleich der Responserate in der Kontrollgruppe (Methadon) ist.

Die Primäranalyse wird nach dem „*Intention to treat*“-Prinzip (ITT) durchgeführt, wobei alle Patienten in die Analyse eingeschlossen werden, die randomisiert, d. h. nach 2-maliger schriftlicher Einwilligung einer der Behandlungsgruppen zugewiesen wurden.

Bezogen auf das *4 x 2-armige Studiendesign* wird in der Primäranalyse ein vierfaktorielles logistisches Regressionsmodell angewendet. Dabei wird zunächst geprüft, ob der Haupteffekt Heroin vs. Methadon nach Berücksichtigung der anderen drei Faktoren (Zielgruppe: MS vs. NE, Begleittherapie: Case Management/MG vs. Beratung/PsE und Zentren als Indikatorvariable) auf dem 5-%-Niveau signifikant von 0 verschieden ist (Likelihood-Ratio-Test). In diesem Fall wird zusätzlich mittels eines Tests auf Wechselwirkungen zwischen Haupteffekt und Zugehörigkeit zur Zielgruppe (MS oder NE) geprüft, ob der Heroin- bzw. Methadoneffekt unabhängig von der Behandlungsvorerfahrung ist.

Um eine Einschätzung des Einflusses der Drop-outs auf das Studienergebnis zu erhalten, wird zusätzlich zur ITT-Analyse eine *Per-Protocol-Analyse* durchgeführt, welche auf den in der jeweiligen Behandlung verbliebenen Patienten beruht. Die PP-Analyse kann im Vergleich zur ITT-Auswertung, insbesondere bei unterschiedlichen Retentionsraten, stärker auf das Setting der Behandlung bezogene Ergebnisse erbringen. Die Per-Protocol-Stichprobe setzt sich aus allen Patienten des jeweiligen Studienarms zusammen, die die 1. Studienphase vollständig abgeschlossen haben. D. h., alle Patienten, bei denen im CRF auf der Seite A1 „Patientendaten – Studienabschluss/Behandlungsende“ angegeben wurde, dass die Studienphase regulär abgeschlossen wurde, sowie jene, die in die 2. Studienphase aufgenommen wurden, sind Bestandteil der PP-Stichprobe.

Bei 9 Patienten ist das Externe Interview (CRF-Extern) zu T₁ (Studienbeginn) nicht oder nur teilweise durchgeführt worden, so dass eine Verlaufsanalyse anhand der extern erhobenen Daten nicht möglich ist. Aufgrund dieser gravierenden Protokollverletzung werden sie aus der statistischen Analyse ausgeschlossen. Auch Patienten, die ihre Einwilligung an der Studien-

teilnahme widerrufen haben, *ohne* die Studienbehandlung zu beginnen, bleiben in der Auswertung unberücksichtigt, da ihr bewusstes Zurücktreten von der Studienteilnahme nicht im Zusammenhang mit der Behandlung stehen kann.

Die im statistischen Analyseplan dargestellte Auswertungsstrategie stellt bezogen auf das Modellprojekt der heroingestützten Behandlung eine Zwischenauswertung dar, die auf dem kontrollierten Wirksamkeitsvergleich zwischen Heroin- und Methadonbehandlung beruht (1. Studienphase). Der Abschlussbericht der Heroinstudie erfolgt nach Auswertung der 2. Studienphase, also nach insgesamt 2 Jahren Studienbehandlung.

Aufgrund der Feststellung, dass ein Teil der Patienten, die vor Studienbeginn mit Methadon behandelt wurden (MS-Stratum), weniger als die erforderlichen 60 mg Methadon (bzw. 30 mg Levomethadon) erhielt (ihre Studienteilnahme aber von der regionalen Expertenkommission befürwortet wurde), wird diese Gruppe im Vergleich zu den übrigen Patienten deskriptiv dargestellt und bzgl. der Hauptzielkriterien gesondert ausgewertet (vgl. Abschnitt 6.2).

5.8.2 Fallzahlberechnung

Für die Berechnung der Fallzahl wurde von folgender Wirksamkeitserwartung ausgegangen:

- Hauptzielkriterium (A) – Verbesserung des Gesundheitszustands:
Wirksamkeitserwartung in Kontrollgruppen: $\leq 30\%$ Anteil an Respondern,
Wirksamkeitserwartung in Experimentalgruppen: $> 50\%$ Anteil an Respondern.
- Hauptzielkriterium (B) – Reduktion illegalen Drogenkonsums:
Wirksamkeitserwartung in Kontrollgruppen: $\leq 30\%$ Anteil an Respondern,
Wirksamkeitserwartung in Experimentalgruppen: $> 50\%$ Anteil an Respondern.

Im Rahmen des 4 x 2armigen Studiendesigns wird pro Hauptzielkriterium eine vierfaktorielle logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Geht man von der (konservativen) Annahme aus, dass die beiden Zielkriterien stochastisch unabhängig sind, so stellt eine Power von 90% pro Hauptzielkriterium sicher, dass eine (multiple) Gesamtpower von 80% eingehalten wird [$(1-\beta)^2 \approx 0,80$ für $\beta = 0,10$]. Da der Gesamterfolg der Studie erst dann vorliegt, wenn der Behandlungseffekt in beiden Hauptzielkriterien nachgewiesen ist, ist eine Korrektur des Fehlers 1. Art nicht nötig.

Ein bestimmter Anteil der Patienten wird (frühzeitig) aus der Studie ausscheiden und auch nicht über LOCF in die Auswertung eingehen, da er für die Untersuchungen und Befragungen nicht wieder erreicht wird. Es handelt sich dabei um Patienten, die bereits vor T_6 ausgeschieden sind bzw. gar nicht erst die Studienbehandlung angetreten haben, oder ihre Einwilligung zu der Erhebung der beiden Zielvariablen verweigerten. Diese Patienten werden im Rahmen der konservativen Auswertungsstrategie als „worst-case“ behandelt, d. h., nicht erreichte Patienten aus der Methadongruppe gelten als Erfolg (Responder) und nicht erreichte Patienten aus der Heroingruppe als Misserfolg (Non-Responder). Dadurch verringert sich die Größe des angenommenen Effekts abhängig vom Anteil dieser nicht wieder erreichten Drop-outs in der Heroin- bzw. Methadongruppe. Als realistische Schätzungen dieser jeweiligen Anteile dienen 10% Ausfälle in der Methadon- und 5% in der Heroingruppe. Von den übrigen Patienten wurde erwartet, sie entweder zu T_6 oder zu T_{12} wieder zu erreichen. Diesen erwarteten Anteilen entsprechend reduziert sich die angenommene Effektgröße, auf deren Grundlage die Fallzahlplanung basiert, von 0,3 vs. 0,5 auf 0,370 vs. 0,475 (Differenz = 0,105).

Unter Berücksichtigung dieser Vorgabe benötigt man für eine multiple Gesamtpower von 80% eine Fallzahl von mindestens $N = 482$ Probanden pro Behandlungsgruppe (basierend auf Chi²-Test für Odds Ratio, Fallzahlapproximation nach Nam 1992). Bezogen auf die einzelnen Strata bedeutet dies, dass es vier Heroin- und vier Methadonstrata mit mindestens je 121 Patienten geben muss, um den zu erwartenden Effekt mit einer statistischen Power von 80% nachzuweisen. Diese Zahl wird aus praktischen Erwägungen (angemessene Verteilung auf die Studienzentren, Erhöhung der Messpräzision) auf $N = 140$ aufgerundet, so dass sich bei acht Strata eine Gesamtzahl von $N = 1.120$ Patienten ergibt. Durch diese Fallzahl ist unter den angegebenen Voraussetzungen gewährleistet, dass in beiden Tests eine signifikante Differenz zwischen der Methadon- und der Heroinbehandlung mit einer Power von mindestens 80% nachgewiesen werden kann.

5.9 Änderungen der Studiendurchführung und Auswertungen

Im Folgenden werden Änderungen am Studienprotokoll, die Durchführung und Auswertungen betreffen, sowie Abweichungen der sich aus der Randomisierung ergebenden Gruppenzuweisung aufgeführt. Diese Änderungen sind in den entsprechenden Studienplanamendments und im Analyseplan detailliert beschrieben und begründet.

5.9.1 Abweichungen der Stichprobenzuordnung

Fehlerhafte Stratumzuweisungen:

Die Patienten mit der Randomisierungsnummer 10104, 40035, 40099 und 80003 sind eigentlich „nicht erreichte“ Patienten (NE), wurden aber fälschlicherweise dem MS-Stratum („Methadon-Substituierte“) zugeordnet. Für die Auswertung wurden diese Patienten der korrekten Zielgruppe NE zugeordnet. Der Rekrutierungsprozess wurde entsprechend der Randomisierungsliste zu Ende geführt, so dass sich in den Studienzentren Hamburg (10), Frankfurt (40) und München (80) abweichende Patientenzahlen pro Stratum ergeben.

Fehlerhafte Zuweisungen zur Art der psychosozialen Betreuung:

Der Patient mit der Randomisierungsnummer 40047 – eine Person, die laut Randomisierungsplan mit Drogenberatung/Psychoedukation betreut werden sollte – ist fälschlicherweise dem Case Management zugeordnet worden. Auch der Patient mit der Randomisierungsnummer 40056 – der laut Randomisierungsplan mit Case Management betreut werden sollte – ist fälschlicherweise der Drogenberatung/Psychoedukation zugeordnet worden. Für die Auswertung wurden diese Patienten jeweils der Behandlungsgruppe zugeordnet, deren PSB-Art sie in Anspruch nahmen, der Rekrutierungsprozess wurde entsprechend der Randomisierungsliste zu Ende geführt.

5.9.2 Änderungen des Studienprotokolls

Die nachfolgenden Änderungen sind in den Studienplanamendments Nr. ZIS-HA9/1 bis Nr. ZIS-HA9/7, Nr. ZIS-HA9/9, Nr. ZIS-HA9/10 sowie Nr. ZIS-HA9/13 und Nr. ZIS-HA9/14 beschrieben, Das Amendment Nr. ZIS-HA8/1 (Durchführung weiterer Blutentnahmen für

molekulargenetische Untersuchungen) wurde nicht umgesetzt, da die Hamburger Ethikkommission diesem Vorhaben nicht zustimmte. Dieses Amendment ist im Folgenden nicht aufgeführt (und nicht als Anlage beigefügt). Die Amendments Nr. ZIS-HA9/11 und Nr. ZIS-HA9/12 betreffen die Follow-up Phase der Studie und bleiben ebenfalls unberücksichtigt.

Änderung bzw. Präzisierung der Begleitsubstanzen zum Nachweis des Straßenheroins: Anstatt über Acetyl-Codein erfolgt der Nachweis von Straßenheroin über Begleitsubstanzen bzw. Metaboliten wie Papaverin, Noscarpin oder Codein. (Änderung 2, Amendment ZIS-HA9/1 vom 8.1.2002, votiert von Hamburger EK am 21.1.2002).

Der Entzündungsparameter Blutsenkungsgeschwindigkeit *BSG* wird durch die *CRP* ersetzt: Das C-reaktive Protein (CRP) als das klassische Akute-Phase-Protein ist besonders sensitiv und kann schnell und einfach im Labor gemessen werden. Die Erhöhung der CRP-Konzentration im Serum ist *immer* Indikator einer Entzündung und somit zuverlässiger als die *BSG*. (Änderung 3, Amendment ZIS-HA9/1 vom 8.1.2002, votiert von Hamburger EK am 21.1.2002).

Die Bestimmung der Hepatitis A Serologie (Anti-HAV-IgM, Anti-HAV-IgG) entfällt: Im Gegensatz zu einer Infektion mit Hepatitis-B- oder C-Virus hat eine mögliche Infektion mit dem Hepatitis-A-Virus keine weiteren klinischen bzw. therapeutischen Konsequenzen für die Patienten. (Änderung 4, Amendment ZIS-HA9/1 vom 8.1.2002, votiert von Hamburger EK am 21.1.2002).

Änderung des Nachweises der Tuberkulin-Reaktion: Anstelle des im Studienprotokoll vorgesehenen *Tine-Tests*, der aus Gründen mangelnder Spezifität inzwischen vom Markt genommen wurde, wird der *Mendel-Mantoux-Test* zum Nachweis der Tuberkulin-Reaktion eingesetzt. (Änderung 5, Amendment ZIS-HA9/1 vom 8.1.2002, votiert von Hamburger EK am 21.1.2002).

Definition des Grenzwerts bei der Atemluftkontrolle nach Alkoholkonsum: Bei Messung der Alkoholisierung der Patienten anhand der Atemluftkontrolle wird ein Grenzwert von 0,1 Promille vorgegeben, bei dessen Überschreitung die aktuelle Heroin- oder Methadondosis aus Sicherheitsgründen zu verweigern ist. (Änderung 6, Amendment ZIS-HA9/1 vom 8.1.2002, votiert von Hamburger EK am 21.1.2002).

Änderung von DM-Angaben in Euro: Angaben über die Vergütung der Patienten werden in Euro angegeben. Der Betrag wird auf volle Euro gerundet. Entsprechende Korrekturen in der Patientenaufklärung wurden vor Studienbeginn (Baseline-Untersuchung T₁) vorgenommen. (Änderung 8, Amendment ZIS-HA9/1 vom 8.1.2002, votiert von Hamburger EK am 21.1.2002).

Begründung für Röntgen-Thorax Untersuchungen:

Da keine rein studienbedingten Röntgen-Reihen-Untersuchungen vorgesehen sind, sollen sie nur aufgrund klinischer Indikation vorgenommen werden. (Änderung 11, Amendment ZIS-HA9/3 vom 22.2.2002, votiert von Hamburger EK am 8.3.2002).

Nur ein Heroinbehandlungszentrum in Hamburg:

Anstelle der im Studienprotokoll genannten zwei Zentren (Nr. 10 und 20) wird die Studienbehandlung mit Heroin in Hamburg nur in einem Studienzentrum (Nr. 10) durchgeführt. (Änderung 12, Amendment ZIS-HA9/4 vom 4.6.2002, votiert von Hamburger EK am 13.6.2002).

Neuaufteilung der Strata (Zielgruppen MS und NE) zwischen Köln und Frankfurt:

Das Studienzentrum Köln (Nr. 50) übernimmt 10 Patienten der Zielgruppe „Nicht-Erreichte“ (NE) vom Studienzentrum Frankfurt (Nr. 40). Im Gegenzug übernimmt Frankfurt 10 Patienten der Zielgruppe „Methadon-Substituierte“ (MS) von Köln. Die Gesamtzahl der Stichprobenstrata bleibt unverändert. (Änderung 15, Amendment ZIS-HA9/5 vom 20.2.2003, votiert von Hamburger EK am 1.4.2003).

Verlängerung des Gesamtzeitraums der Studie:

Aufgrund der stark verzögerten, sich über einen längeren Zeitraum erstreckenden Eröffnung der sieben Studienzentren sowie eines – im Vergleich zu den im Studienprotokoll vorgenommenen Einschätzungen – erhöhten Zeitaufwands für die Patientenrekrutierung kommt es zu einer Verlängerung des Gesamtstudiendauer um ca. 10 Monate. (Änderung 16, Amendment ZIS-HA9/5 vom 20.2.2003, votiert von Hamburger EK am 1.4.2003).

Modifizierung des Vorgehens beim Wechsel von Methadonpatienten auf Heroinplätze:

Der Wechsel von Patienten der Methadon- in die Heroinbehandlung wird anstatt innerhalb von 4-Wochen-Blocks nach randomisierten Blöcken mit fester Größe vorgenommen. (Änderung 17, Amendment ZIS-HA9/5 vom 20.2.2003, votiert von Hamburger EK am 1.4.2003).

Neuaufteilung der Strata (Zielgruppen MS und NE) zwischen Köln und Hamburg:

Das Studienzentrum Köln (Nr. 50) übernimmt 10 Patienten der Zielgruppe „Nicht-Erreichte“ (NE) vom Studienzentrum Hamburg (Nr. 10). Im Gegenzug übernimmt Hamburg 10 Patienten der Zielgruppe „Methadon-Substituierte“ (MS) von Köln. Der Austausch findet nur unter Patienten mit Case Management statt. Die Gesamtzahl der Stichprobenstrata bleibt unverändert. (Änderung 19, Amendment ZIS-HA9/6 vom 5.3.2003, votiert von Hamburger EK am 13.3.2003).

Bestimmung des Labor-Parameters HbA1c:

Die Bestimmung des Labor-Parameters HbA1c kann im Einzelfall aus logistischen und finanziellen Gründen entfallen. So werden z. B. im Studienzentrum München die Laborparameter in verschiedenen Instituten analysiert. Die Analyse von HbA1c würde ein zusätzliches Blutentnahmeröhrchen und die Einbeziehung eines weiteren laborchemischen Instituts erfordern, womit der bei allen Patienten entstehende Aufwand und die damit verbundenen Kosten

in keinem Verhältnis zur klinischen Relevanz dieses Parameters stehen. (Änderung 20, Amendment ZIS-HA9/7 vom 28.4.2003, votiert von Hamburger EK am 22.5.2003).

Präzisierung der Einschlusskriterien:

Die Einschlusskriterien „Teilnahme an einer suchttherapeutischen Behandlung“ (Nr. 6A im CRF), „Negativer Verlauf einer Substitutionsbehandlung“ (Nr. 6B) und „Wohnsitz seit mindestens 12 Monaten in der Stadt der Heroinbehandlung“ (Nr. 7) werden genauer erläutert, da insbesondere die Auffassungen zu vorbestehenden suchttherapeutischen Behandlungen aufgrund regionaler Unterschiede im Versorgungssystem verschieden sind. Sollten die Patienten der MS-Gruppe nicht die im Kriterium 6B angegebene Grenze von 50% positiver UKs (innerhalb der letzten 6 Monate) erreicht haben, aber offensichtlich ist, dass UKs gefälscht wurden, um nicht aus der Methadonbehandlung entlassen zu werden, kann vom Prüfarzt eine umfassende Erklärung an die regionale Expertenkommission abgegeben werden, um zu begründen, warum der betreffende Patient dennoch für die Teilnahme an der Heroinstudie geeignet ist. Das gleiche gilt für Fälle, in denen die Methadondosis bewusst unterhalb der angegebenen Grenze von 60 mg belassen wurde, um Patienten mit fortbestehendem Beikonsum nicht zu gefährden und in der Methadonbehandlung halten zu können. Auch hier sollte der Expertenkommission eine ausführliche Stellungnahme abgegeben werden, um einen Studieneinschluss zu begründen. Bei Einschlusskriterium 7 „Wohnsitz seit mindestens 12 Monaten in der Stadt der Heroinbehandlung“ wird die Art des Nachweises präzisiert. (Änderung 21, Amendment ZIS-HA9/7 vom 28.4.2003, votiert von Hamburger EK am 22.5.2003).

Ferner wird das Ausschlusskriteriums „freiwillige Abstinenzphasen“ (Nr. 2) präzisiert, indem Personen dieses Kriterium erfüllen, die innerhalb der letzten 12 Monate freiwillig, eigenständig und außerhalb therapeutischer Maßnahmen abstinent waren. (Änderung 22, Amendment ZIS-HA9/7 vom 28.4.2003, votiert von Hamburger EK am 22.5.2003).

Präzisierung der Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE):

Aufgrund der Vielzahl an vorbestehenden (chronischen) Erkrankungen unter den Heroinabhängigen kann bei einigen Studienpatienten im Rahmen des individuellen Behandlungskonzepts ein *geplanter* Krankenhausbesuch notwendig sein, der somit nicht den Kriterien eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) entspricht. (Änderung 23, Amendment ZIS-HA9/7 vom 28.4.2003, votiert von Hamburger EK am 22.5.2003).

Erläuterung der Unterscheidung zwischen Behandlungsende und Studienende:

Bei Patienten, die die Studienmedikation nicht mehr nehmen wollen oder nicht mehr nehmen können, tritt das *Behandlungsende* ein, jedoch *nicht* automatisch das *Studienende*. (Änderung 24, Amendment ZIS-HA9/7 vom 28.4.2003, votiert von Hamburger EK am 22.5.2003).

Aufwandsentschädigung für Patienten:

Zum Untersuchungszeitpunkt 12 Monate nach Studienbeginn (T_{12}) wird den Patienten auch für die prüfärztliche Untersuchung (nicht nur für das externe Interview) eine Aufwandsentschädigung von 15,- Euro gezahlt. (Änderung 26, Amendment ZIS-HA9/9 vom 25.8.2003, votiert von Hamburger EK am 15.9.2003).

Präzisierung des Ausschlusskriteriums (während der Behandlung) „Haftaufenthalt“:

Wenn Patienten während der Studienbehandlung inhaftiert werden, dort aber weiterhin an einer Substitutionsbehandlung teilnehmen, kann die Studienbehandlung nach Unterbrechungen bis zu 3 Monaten wieder aufgenommen werden (analog dem Vorgehen bei Krankenhaus-Aufenthalt). (Änderung 27, Amendment ZIS-HA9/9 vom 25.8.2003, votiert von Hamburger EK am 15.9.2003).

OTI-Gesundheitsskala und SCL-90-R zu T₆ und T₁₂ bei Behandlungsabbruchern:

Bei aus der Behandlung ausgeschiedenen Patienten werden die Erhebungen zum körperlichen und psychischen Gesundheitszustand (Hauptzielkriterium A) anhand OTI-Gesundheitsskala und SCL-90-R zu den Untersuchungszeitpunkten T₆ und T₁₂ auch von den externen Interviewern durchgeführt. Diese Untersuchungsergebnisse können im Rahmen des Verfahrens LOCF beim Ersetzen fehlender Informationen für die Primäranalyse genutzt werden. (Änderung 31, Amendment ZIS-HA9/13 vom 29.3.2004, votiert von Hamburger EK am 29.6.2003).

Präzisierung des LOCF-Verfahrens beim Hauptzielkriterium B „Drogenkonsum“:

Bei fehlenden Labordaten (UKs und Haaranalysen) können die im Rahmen des LOCF-Verfahrens auszuwertenden Selbstangaben zum 30-Tages-Konsum sowohl prüfärztlich als auch durch die externen Interviewer erhoben werden. (Änderung 31, Amendment ZIS-HA9/13 vom 29.3.2004, votiert von Hamburger EK am 29.6.2003).

Ausschluss von Patienten aus der statistischen Analyse:

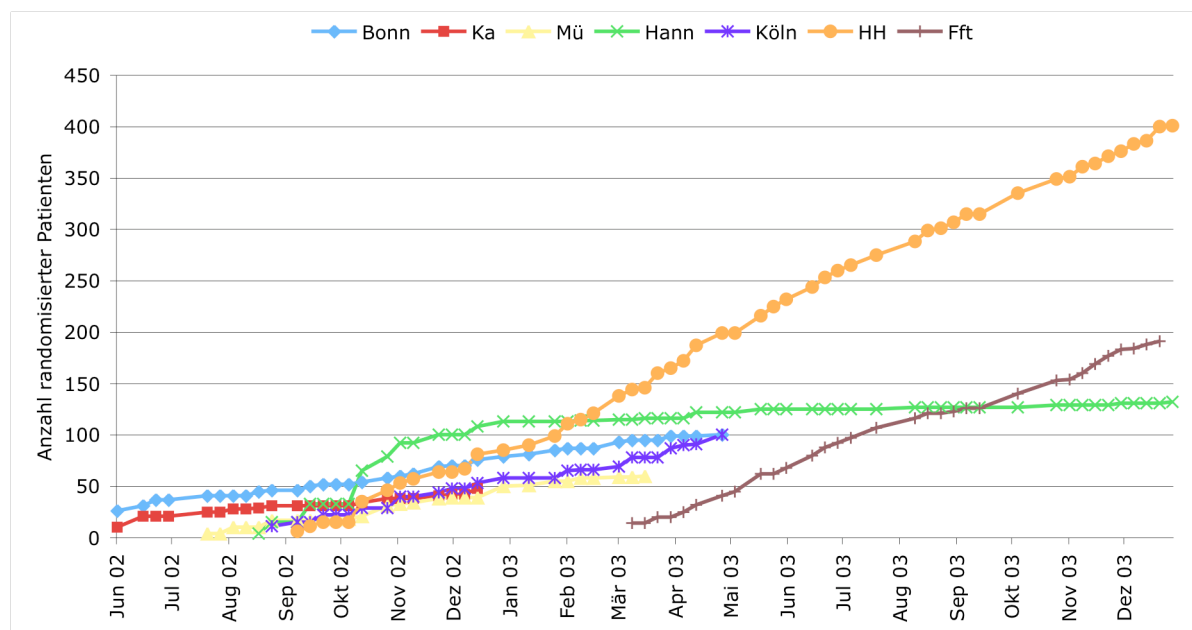
Patienten, die ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückziehen und die Studienbehandlung nicht begonnen haben, bleiben in der statistischen Auswertung unberücksichtigt, da diese Untersuchungsteilnehmer im Rahmen der Studie keine Erfahrungen mit therapeutischen Interventionen machen und ihr bewusstes Zurücktreten von der Studienteilnahme somit nicht im Zusammenhang mit der Behandlung und deren möglichen Wirkungen stehen kann. (Änderung 33, Amendment ZIS-HA9/14 vom 23.3.2005, votiert von Hamburger EK am 25.4.2005).

6. Studienpatienten

Die heroingestützte Behandlung richtet sich an langjährig Opiatabhängige mit intravenösem Heroinkonsum, die vom therapeutischen System der Drogenhilfe nicht erreicht wurden oder von bisherigen Behandlungen nicht ausreichend profitieren konnten, und die sich in einem schlechten gesundheitlichen Zustand befinden. Die diesbezüglich definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind im Studienprotokoll Nr. ZIS-HV9-0701 beschrieben. Ferner können Patienten aus der Studienbehandlung ausgeschlossen werden, sofern sich Komplikationen (im Zusammenhang mit der Studienbehandlung) ergeben oder sicherheitsrelevante Bedenken bestehen. Auch aus disziplinarischen Gründen konnte ein Patient aus der Studienbehandlung ausscheiden (siehe Studienprotokoll Nr. ZIS-HV9-0701). Darüber hinaus ist die Teilnahme an der Studie grundsätzlich freiwillig, so dass der Patient jederzeit seine Einwilligung zur Behandlung (und der weiteren Studienteilnahme) zurückziehen konnte.

Die Rekrutierung wurde stratifiziert durchgeführt, d. h. pro Zielgruppe (MS oder NE) sollten solange opiatabhängige Personen eingeschlossen werden, bis die Zielzahlen erreicht wurden. Aus organisatorischen Gründen wurde die Patientenrekrutierung allerdings zum 31.12.2003 beendet. Dies betraf v. a. die Studienzentren Hamburg und Hannover, in den anderen Städten war das Rekrutierungsende bereits vorher erreicht. Insgesamt wurden 1.032 Heroinabhängige in die Studie eingeschlossen. Der Rekrutierungsverlauf ist in Abbildung 6.1 dargestellt. Es zeigt sich, dass in den größeren Zentren Hamburg und Frankfurt vergleichsweise viele Patienten pro Zeiteinheit rekrutiert werden konnten (steilerer Verlauf der Kurven). Diese Rekrutierungsgeschwindigkeit wurde bis Ende 2003 durchgehalten. In Bonn und Karlsruhe wurde bereits ab Februar 2002 mit dem Screening begonnen. Der erste Patient des Modellprojekts wurde in Bonn eingeschlossen und begann am 4.3.2002 mit der Heroinbehandlung. In Karlsruhe begann man am 10.5.2002 mit der Studienbehandlung. Es folgten in kürzeren Abständen München (30.6.2002), Hannover (5.8.2002), Köln (22.8.2002) und Hamburg (28.8.2002). Erst ein Jahr nach dem Behandlungsbeginn in Bonn eröffnete Frankfurt als letztes Studienzentrum und begann am 28.2.2003 mit der Studienbehandlung. Karlsruhe beendete die Rekrutierungsphase bereits im Dezember 2002, wenngleich von den anvisierten 60 Patienten nur 48 eingeschlossen werden konnten. In den Zentren München, Bonn und Köln wurden im Frühjahr 2003 die Zielzahlen von 60 bzw. jeweils 100 Patienten erreicht. Die größeren Studienzentren Hannover Hamburg und Frankfurt beendeten die Rekrutierungsphase im Dezember 2003 (Abbildung 6.1). Dabei blieben Hannover mit 132 und Frankfurt mit 191 Patienten knapp unter ihren Zielzahlen von 140 bzw. 200, Hamburg hatte mit insgesamt 401 Patienten das gesetzte Ziel von 460 etwas deutlicher verfehlt. Insgesamt jedoch liegt die Anzahl rekrutierter Patienten mit $N=1.032$ deutlich über der errechneten Mindestfallzahl von $N=964$ (siehe Abschnitt 5.8.2), so dass das Abweichen von der ursprünglich anvisierten Patientenzahl ($N=1.120$) keine negativen Auswirkungen auf die statistischen Analysen haben dürfte.

Abbildung 6.1

Zeitraum der Rekrutierung der Patienten in den einzelnen Studienzentren (N=1.032)^{a)}

^{a)} Die Rekrutierungszahlen sind erst ab Juni 2002 abgebildet. In den Zentren Bonn und Karlsruhe wurde bereits seit Anfang 2002 begonnen, Patienten in die Studie einzuschließen.

6.1 Aufteilung der Studienpatienten

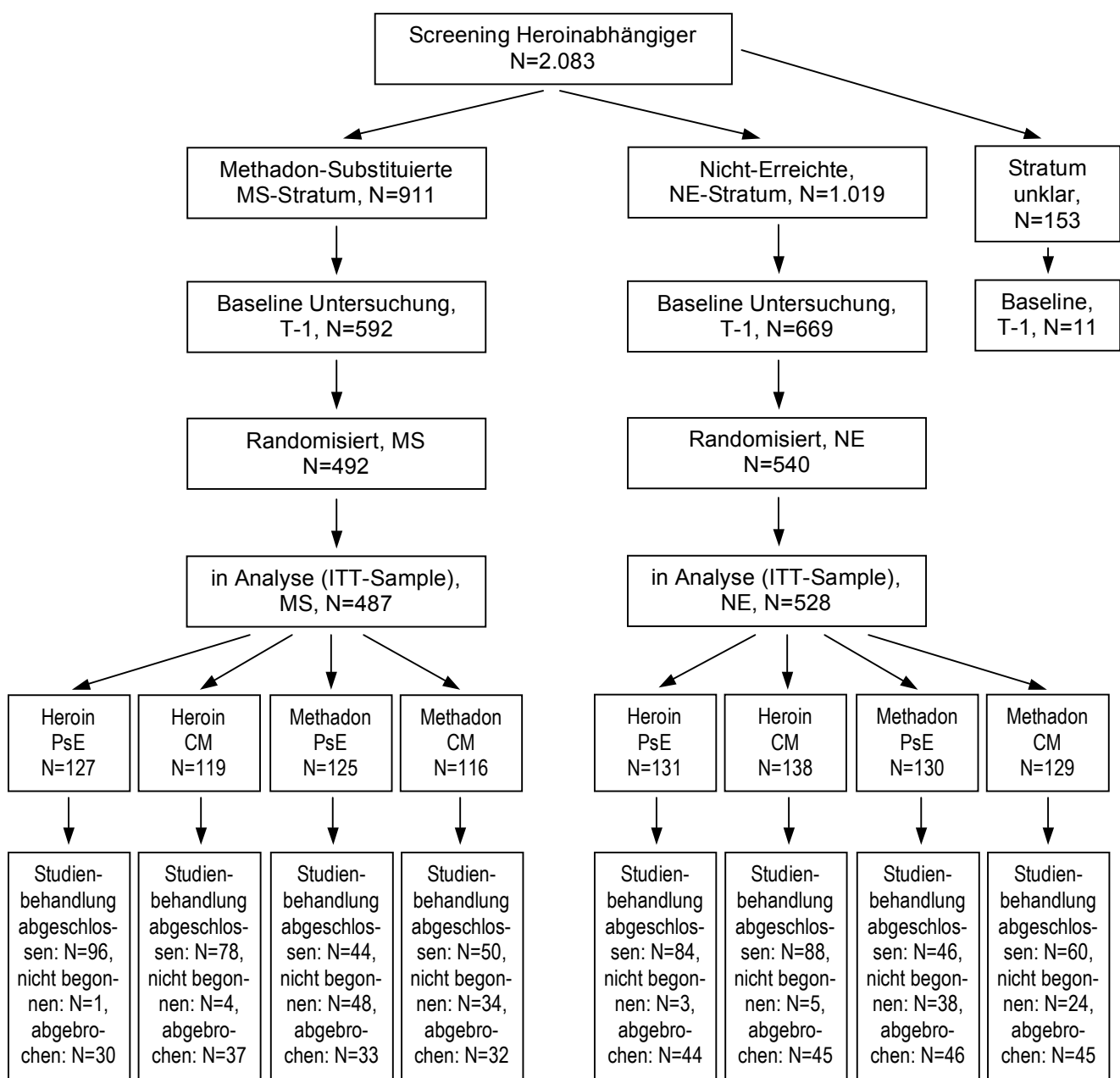
Um die Anzahl von insgesamt 1.032 Patienten in die Studie einzuschließen, war es notwendig, erheblich mehr Heroinabhängige anzusprechen und in eine Screeninguntersuchung einzubeziehen. Die Anzahl der zuvor am Screening teilgenommenen Personen liegt mit $N=2.083$ doppelt so hoch. Auch die Anzahl der Opiatabhängigen, die an der T₋₁-Untersuchung teilnahmen – von denen 240 die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder nicht zur Randomisierung erschienen sind –, ist mit insgesamt $N=1.272$ höher als die endgültige Patientenzahl. Dabei bestehen kaum Unterschiede zwischen den Zielgruppenstrata MS und NE, von denen 83% bzw. 81% der an der Baseline-Untersuchung teilnehmenden Heroinabhängigen für die Studie randomisiert wurden (siehe Abbildung 6.2).⁴

Neun Patienten mussten aus der statistischen Analyse ausgeschlossen werden, da von ihnen kein externes Interview (CRF-Extern) zum Baseline-Zeitpunkt T₋₁ vorlag (siehe Abschnitt 6.2). Ebenfalls neun Patienten haben ihre Einwilligung zur Studienteilnahme widerrufen, ohne mit der Behandlung überhaupt begonnen zu haben (gemäß Amendment ZIS-HA9/14 vom 23.3.2005, siehe Abschnitt 5.9.2). Es handelt sich ausschließlich um Patienten der Kontrollgruppe (Methadon). Drei kommen aus Hamburg, drei aus Frankfurt, einer aus Köln, und zwei Patienten stammen aus München. Auch diese Patienten bleiben in der Auswertung unberücksichtigt. Da bei einem Patienten aus München beide Bedingungen erfüllt sind, ergibt sich

⁴ Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass von vielen Patienten, die an einer T₋₁-Untersuchung teilnahmen und nicht in die Studie eingeschlossen wurden, nur unvollständige Datensätze vorliegen. Die eingehende Untersuchung des Rekrutierungsprozesses und die Stichprobenbeschreibung der im Verlauf des Rekrutierungsprozesses ausgeschiedenen Studienbewerber ist Bestandteil der Spezialstudie Versorgungsforschung.

für die statistische Analyse schließlich eine Basiszahl von insgesamt N=1.015 Patienten (ITT-Stichprobe: MS: N=487, NE: N=528) (siehe Abschnitt 7, Tabelle 7.1). Unter Berücksichtigung der Aufteilung nach Art der psychosozialen Betreuung konnten acht annähernd gleich große Untergruppen gebildet werden.

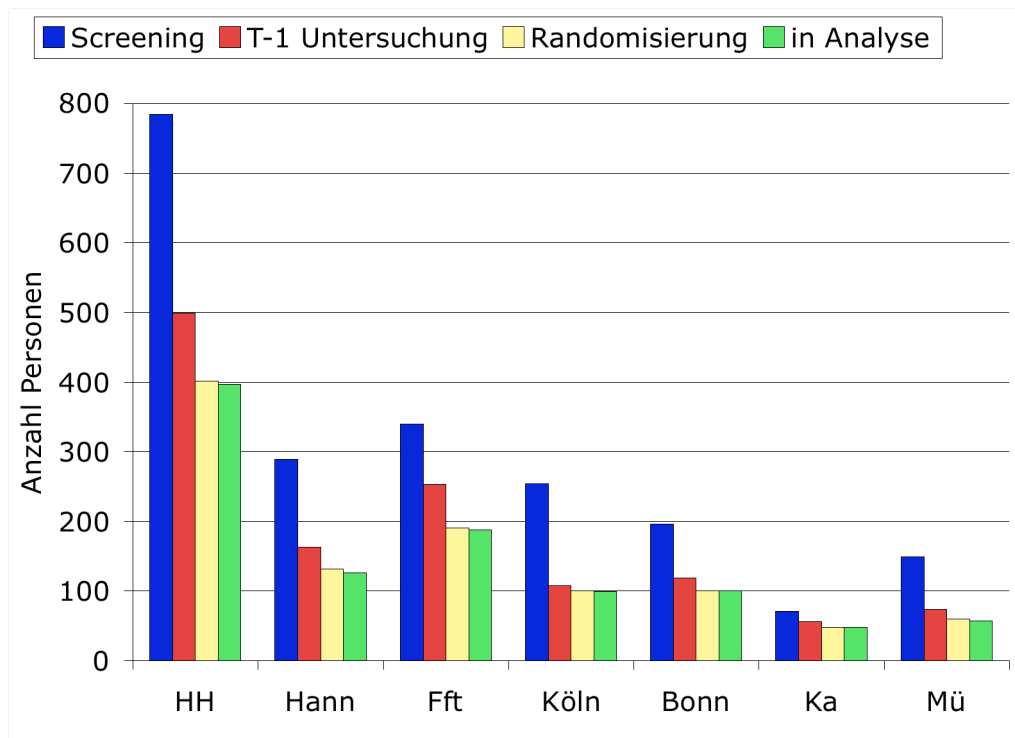
Abbildung 6.2
Screening und Einschluss der Studienpatienten pro Stratum



Insgesamt haben 546 Patienten die Studienbehandlung der 1. Phase regulär abgeschlossen. 434 von ihnen sind in die 2. Studienphase übergetreten. Darunter sind 90 Patienten, die aus der Methadonbehandlung auf zwischenzeitlich frei gewordene Heroinplätze wechselten (21%). Die übrigen 344 Patienten setzten ihre Heroinbehandlung fort.

Mit Ausnahme von Karlsruhe, dem kleinsten Studienzentrum, ist in allen Städten ein ähnliches Verhältnis zwischen der Anzahl gescreenter und randomisierter Patienten festzustellen (siehe Abbildung 6.3). In Hamburg haben 784 Heroinabhängige am Screening teilgenommen, was dem 1,96-fachen an randomisierten Patienten entspricht, in Karlsruhe hingegen nur 71 (1,48-fach). In den größeren Zentren Hamburg und Frankfurt haben relativ mehr Patienten den Rekrutierungsprozess erst nach erfolgter Baseline-Untersuchung (T₁) verlassen.

Abbildung 6.3
Screening und Randomisierung der Patienten pro Studienzentrum



Abweichend von der auf der Basis der ursprünglich kalkulierten Patientenzahl von N=1.120 bestehenden Verteilung, ergeben sich pro Zentrum folgende Untersuchungsgruppen (siehe Tabelle 6.1), wobei nur die Patienten berücksichtigt sind, die in die Auswertung einbezogen werden:

Tabelle 6.1

In die Analyse einbezogene Patientenzahlen und Untersuchungsgruppen der 1. Studienphase (ITT-Stichprobe) in den sieben Studienzentren

	Heroin (Experimentalgruppen)				Methadon (Kontrollgruppen)				Gesamt
	Case Management/ MG		Beratung/ PsE		Case Management/ MG		Beratung/ PsE		
	MS	NE	MS	NE	MS	NE	MS	NE	
Hamburg	62	49	41	48	62	47	40	48	397
Hannover	-	19	25	21	-	14	24	23	126
Frankfurt	27	20	22	27	26	20	22	24	188
Köln	15	35	-	-	15	34	-	-	99
Bonn	-	-	25	25	-	-	25	25	100
Karlsruhe	-	-	14	10	-	-	14	10	48
München	15	15	-	-	13	14	-	-	57
Gesamt	119	138	127	131	116	129	125	130	1.015

In der Gesamtsumme ergeben sich N=515 Heroinpazienten (Experimentalgruppe, 50,7%) und N=500 Methadonpatienten (Kontrollgruppe, 49,3%). Die Strataverteilung ist etwas weniger ausgeglichen – MS: N=487 (48,0%), NE: N=528 (52,0%) –, da es offensichtlich (insbesondere in Köln) leichter fiel, „Nicht-Erreichte“ zu rekrutieren, als Patienten, die sich in einer nicht zufrieden stellend laufenden Methadonsubstitution befanden. Dem gegenüber ergab die Randomisierung nach Art der psychosozialen Betreuung wieder ein ausgeglichenes Verhältnis: Beratung/PsE: N=513 (50,5%), Case Management/MG: N=502 (49,5%).

6.1.1 Haltequote

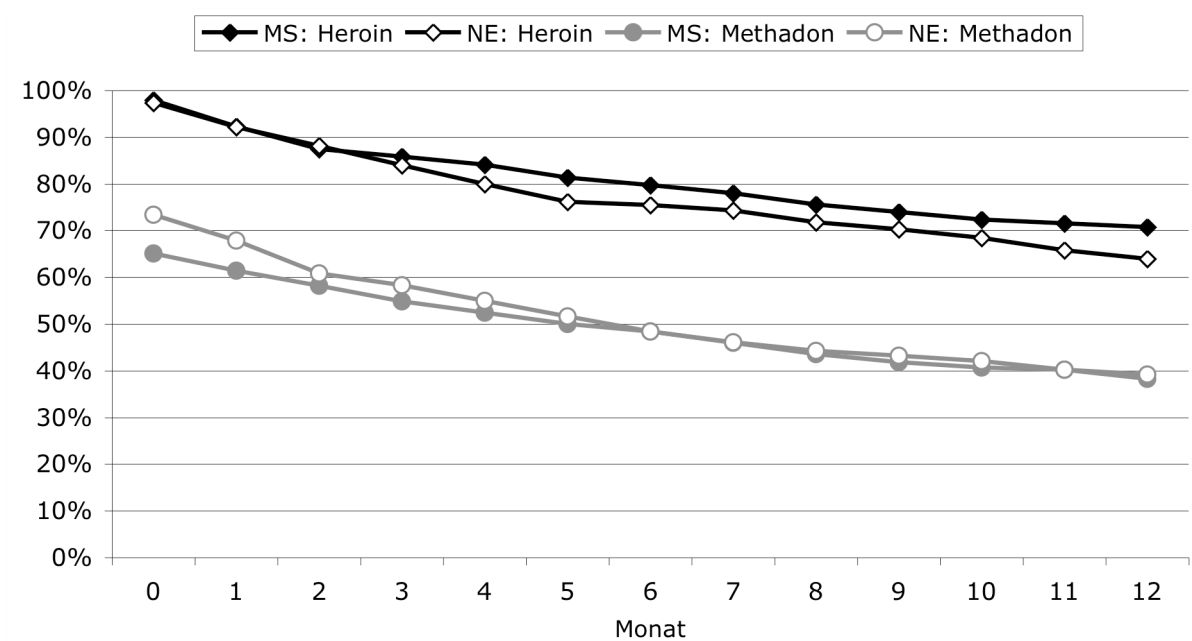
Für die Berechnung der Haltquote der Behandlung innerhalb der 1. Studienphase werden alle 1.032 randomisierten Patienten berücksichtigt. Zunächst zeigt sich, dass 158 Methadonpatienten – entsprechend 31% – die Behandlung gar nicht erst angetreten haben, in der Heroingruppe betrifft dies nur 12 Patienten (2%). Nach 6 Monaten sind noch mehr als drei Viertel der Heroinpazienten in der Behandlung verblieben (77%), wobei sich – wie auch im weiteren Verlauf – nur geringe Unterschiede zwischen den Stichprobenstrata zeigen (MS: 80%, NE: 75%, siehe Abbildung 6.4).⁵ Die Erwartung, dass die direkt aus der Methadontherapie gewechselten MS-Patienten eine bessere Compliance aufweisen, bestätigt sich in der Heroingruppe tendenziell mit zunehmender Behandlungsdauer. Dies gilt jedoch nicht für die Methadonbehandlung, wobei die Haltequote hier (erwartungsgemäß) geringer ausfällt: Nach 6 Monaten nimmt nur noch knapp die Hälfte an der Studienbehandlung teil (48%), nach 12 Monaten sinkt die Quote gar auf 39%. Im Vergleich zur Experimentalgruppe, in der nach einem Jahr noch 67% mit Heroin behandelt werden, ist in der Kontrollgruppe somit eine außerordentlich hohe Abbruchrate zu verzeichnen.

⁵ Für die Berechnung der Haltquote wurde das Randomisierungsdatum als Ausgangspunkt herangezogen. (Dabei wurden 4 Tage zur Behandlungsdauer hinzugerechnet.) Als Höchstwert für Patienten, die die 1. Studienphase regulär beendeten, wurden 365 Tage zugrunde gelegt, wenngleich in einigen Fällen – z. B. bei Wechslern – die 1. Studienphase real etwas länger andauerte.

Der Verlauf der Haltequoten unterstreicht die geringere Reichweite der unter den Bedingungen der klinischen Studie durchgeführten Methadonbehandlung, während hingegen die Bindung an die Behandlung – erkennbar am weitgehend parallelen Kurvenverlauf – bei Heroin- und Methadonpatienten vergleichbar ist. Dass viele Patienten die Studienbehandlung gar nicht erst begannen, dürfte v. a. in der Enttäuschung über das „falsche“ Randomisierungsergebnis begründet sein. Ferner stellte sich für viele Methadonpatienten der MS-Gruppe offensichtlich die Frage, anstatt an der für sie neuen, mit mehr Auflagen und Verbindlichkeiten versehenen Studienbehandlung teilzunehmen, zu ihrem gewohnten bisherigen Substitutionssetting zurückzukehren. Dem gegenüber scheinen die NE-Patienten mit dem Abbruch der (für sie neu aufgenommenen) Kontrollbehandlung ein paar Wochen länger zu warten. Insgesamt sind 486 Patienten vorzeitig aus der Studienbehandlung ausgeschieden (47,1%).

Abbildung 6.4

Haltequote der Heroin- und Methadonbehandlung über 12 Monate, getrennt nach Stratum (N=1.032)



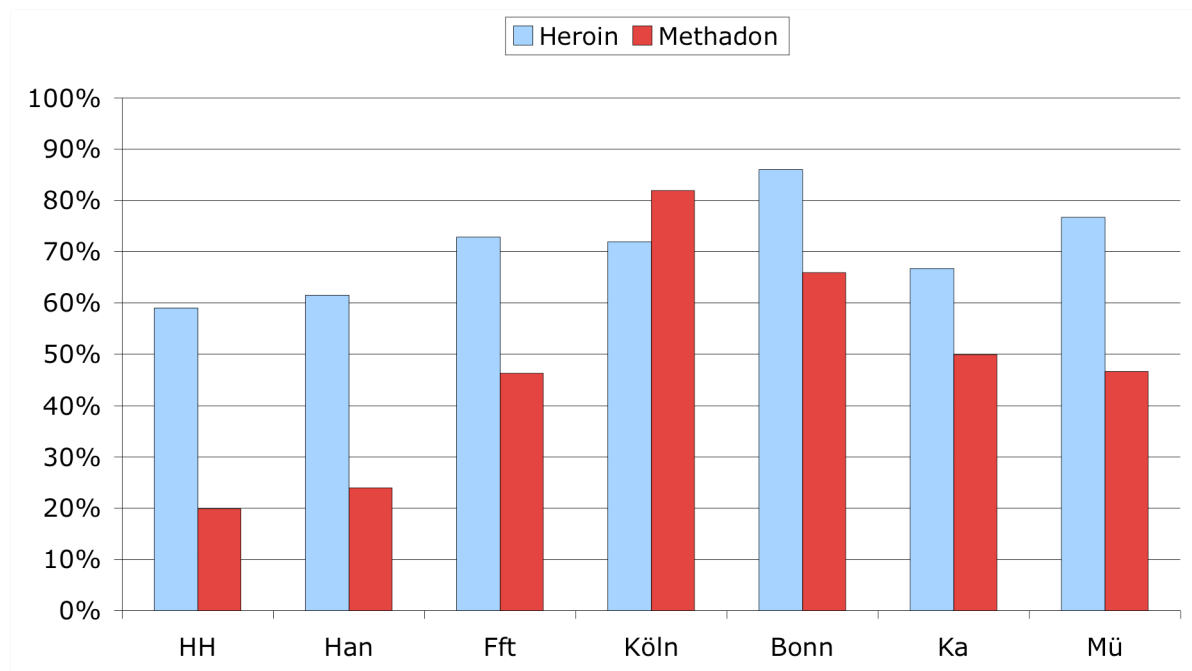
Bezogen auf die erste Studienphase beträgt die durchschnittliche Behandlungsdauer aller randomisierten Heroinpatienten 290 Tage (MS: 295 Tage, NE: 285 Tage), also etwas weniger als 10 Monate. Die Methadonpatienten nahmen im Durchschnitt nur 189 Tage, also etwas mehr als 6 Monate, an der Studienbehandlung teil (MS: 186 Tage, NE: 192 Tage).

Hinsichtlich der 12-Monats-Haltequote bestehen deutliche Unterschiede in den Studienzentren. In Hamburg und Hannover ist die Teilnahmebereitschaft am geringsten ausgeprägt. Das betrifft v. a. die Kontrollgruppenbehandlung, in der in diesen beiden Zentren nur gut ein Fünftel der Studienteilnehmer über 12 Monate verbleibt (Abbildung 6.5). In den anderen Studienzentren liegt die Beenderquote der Methadonbehandlung 20%-30% unter der der Heroinbehandlung. Mit einer Ausnahme: In Köln schließen mehr Patienten der Kontrollbehandlung die 1. Phase der Studienbehandlung ab als die der Experimentalgruppe. Offensichtlich ist es

in Köln gelungen, die Attraktivität der Methadonsubstitution im Vergleich zur Heroinbehandlung (auch unter Studienbedingungen) hoch zu halten, so dass die Patienten keinen Grund sahen, die Behandlung zu verlassen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass der Anteil an „Nicht-Erreichten“ in Köln proportional höher ausfiel, und somit für viele Patienten die Aufnahme der Methadon-Studienbehandlung der Neubeginn einer Suchttherapie bedeutete.

Abbildung 6.5

Haltequote der Heroin- und Methadonbehandlung nach 12 Monaten pro Studienzentrum (N=1.032)



Die Gründe für das Ausscheiden aus der Studienbehandlung sind zwischen Experimental- und Kontrollgruppe unterschiedlich. Überwiegen unter den Methadonpatienten das Fernbleiben von der Behandlung bzw. sonstige Gründe, unter denen v. a. das Nicht-Antreten der Studienbehandlung aufgrund des falschen Randomisierungsergebnisses genannt wurde, scheidet die Heroinpatienten am häufigsten aufgrund des Wechsels in eine andere medizinische Suchttherapie (in der Regel die Methadonsubstitution) aus der Studienbehandlung aus (siehe Tabelle 6.2). Jeweils mehr als ein Zehntel musste die Studienbehandlung aufgrund einer Inhaftierung verlassen.

Tabelle 6.2

Gründe für vorzeitiges Ausscheiden aus der Studienbehandlung

Grund des Ausscheidens	Heroin	Methadon	Gesamt
Ausschlusskrit. 3: Fernbleiben von der Behandlung	11,8%	24,0%	19,8%
Ausschlusskrit. 4: Inhaftierung	14,2%	11,0%	12,1%
Ausschlusskrit. 6: Pt kann/will nicht teilnehmen	2,4%	12,0%	8,6%
Ausschlusskrit. 7: Gewalt, Gewaltandrohung	4,7%	0,9%	2,3%
Ausschlusskrit. 9: Diebstahl/Weitergabe von Medikation	6,5%	1,6%	3,3%
anderes Ausschlusskriterium	3,6%	-	1,2%
Teilnahme verweigert	3,6%	7,6	6,2%
Abstinenztherapie	5,9%	4,7%	5,1%
andere medizinische Suchtbehandlung	27,2%	6,6%	13,8%
Nebenwirkungen/SUEs	0,6%	1,6%	1,2%
Patient verstorben	2,4%	1,3%	1,6%
andere Gründe	16,6%	26,5%	23,0%
unbekannt	0,6%	2,2%	1,6%
N	169	317	486

Die dargestellte Haltequote bezieht sich ausschließlich auf die Beendigung der Studienbehandlung. Gibt es zu der Heroinbehandlung außerhalb der Studie keine gleichwertige Alternative, so fiel den Patienten der Kontrollgruppe der vorzeitige Wechsel in eine Methadonbehandlung, die nicht unter Studienbedingungen durchgeführt wird, offensichtlich etwas leichter. Wie bereits erwähnt, gilt dies v. a. für MS-Patienten, die prinzipiell die Möglichkeit hatten, in ihre vorherige Substitutionsbehandlung zurückzukehren. Aus Tabelle 6.3, in der der Behandlungsstatus der Studienpatienten zu T₁₂ dargestellt ist, ist zu ersehen, dass sich ein großer Teil der Kontrollpatienten (wieder) in ambulanter Substitutionsbehandlung befindet (35%). Allerdings begibt sich auch ein knappes Drittel der Heroinpatienten nach dem vorzeitigen Ausscheiden in eine Substitutionstherapie (31%). Prozentual, auf alle Abbrecher bezogen, fällt dieser Unterschied gering aus. Aufgrund der erheblich höheren Anzahl an vorzeitigen Beendern unter den Methadonpatienten liegt die Zahl der Wechsler in eine regional angebotene Substitutionsbehandlung mit 104 Personen aber doppelt so hoch wie unter den Heroinpatienten (N=52). Weitere 8% der ausgeschiedenen Heroinpatienten sowie 9% der Methadonabbrecher befinden sich zum 12-Monatszeitpunkt in einer anderen Suchtbehandlung. Zieht man diese Informationen heran, um eine Art „bereinigter“ Haltequote zu berechnen, in der durchaus erwünschte Therapieteilnahmen (zu T₁₂) nicht als Abbruch sondern als Behandlungsfortführung gewertet werden, ergibt sich insgesamt positiveres Bild. Die 12-Monats-Haltequote in der Heroingruppe würde sich auf 79,8% (MS: 85,8%, NE: 74,3%) erhöhen, die der Methadongruppe immerhin auf 64,0% (MS: 69,9%, NE: 58,7%). Dabei sind es v. a. Patienten des MS-Stratums, denen es aufgrund ihrer unmittelbaren Behandlungsvorerfahrung leichter fällt, nach dem Abbruch der Studienbehandlung wieder in eine Suchttherapie zurückzukehren.

Tabelle 6.3

Behandlungsstatus der ausgeschiedenen Patienten zu T₁₂ (N=469 auf Basis der ITT-Stichprobe N=1.015)

	Heroin	Methadon	Gesamt
Substitutionsbehandlung	30,8%	34,7%	33,3%
stationäre Langzeittherapie	3,6%	4,0%	3,8%
Entgiftung	2,4%	2,3%	2,3%
andere Suchtbehandlung	1,8%	2,7%	2,3%
andere Klinik/KHS	3,0%	1,0%	1,7%
keine Behandlung	24,9%	26,0%	25,6%
in Haft	17,2%	9,7%	12,4%
unbekannt ^{a)}	16,6%	19,7%	18,6%
N	169	300	469

a) Die Kategorie „unbekannt“ enthält auch die Fälle, die im externen Interview zu T₁₂ noch als aktuellen Behandlungsstatus „Studienbehandlung Methadon/Heroin“ angegeben haben. Hierunter fallen zum einen Falschangaben (die Betreffenden waren eigentlich bereits ausgeschieden) als auch Angaben, die aufgrund unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zustande kamen (das externe Interview fand noch während der Studienbehandlung, vor der prüfärztlichen Untersuchung statt). In der Heroingruppe betrifft dies 9 Patienten (5,3%), in der Methadongruppe 37 Patienten (12,3%).

6.1.2 Teilnahme an den Untersuchungen und Interviews

Von 961 Patienten liegen zum 12-Monats-Zeitpunkt (T₁₂) prüfärztliche Untersuchungen vor. Bezogen auf alle 1.032 randomisierten Patienten entspricht dies 93,1%. Hierbei entfallen 95,1% auf die Heroinpatienten und 91,1% auf die Patienten der Methadongruppe, was den im Studienprotokoll dargelegten Erwartungen entspricht.⁶

Geht man von den 1.015 Patienten der *ITT-Stichprobe* aus, liegt dieser Anteil bei 94,2%, entsprechend einer Anzahl von N=956 Patienten. In Abbildung 6.6 ist zu erkennen, dass sich Experimental- (95,1%) und Kontrollgruppe (93,2%) diesbezüglich kaum unterscheiden. Es ist somit gelungen, Heroin- und Methadonpatienten zu etwa gleich großen Anteilen für die Untersuchungen (und Auswertungen) wieder zu erreichen. Durch große Anstrengungen in den einzelnen Studienzentren sind somit die erwarteten Wiedererreichungsquoten – 95% in der Heroin- und 90% in der Methadongruppe – erfüllt bzw. leicht überboten worden. Damit konnte ein methodisch bedingter Bias, der durch die Bewertung von Drop-outs in der in der statistischen Analyse auftreten kann (worst case), minimiert werden.⁷

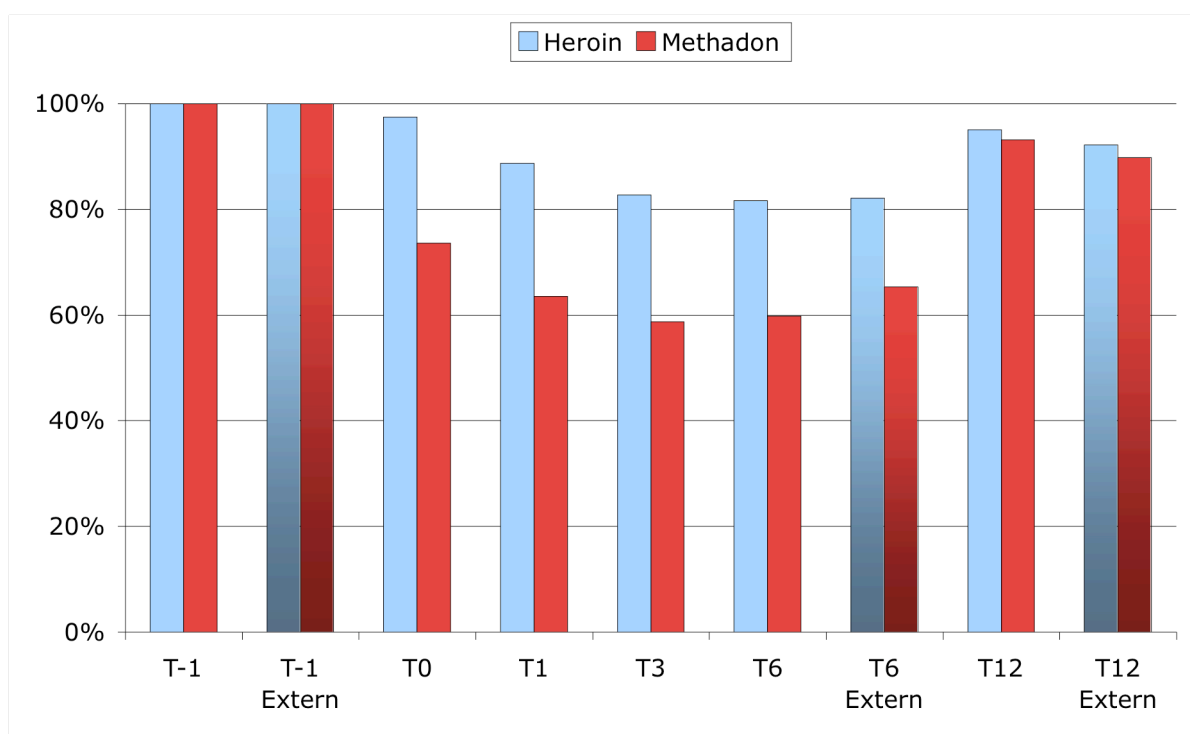
⁶ Bezieht man die 12 während der Studienbehandlung verstorbenen Patienten mit ein (die in der Primäranalyse als Non-Responder gewertet werden), beträgt die Wiedererreichungsquote unter allen 1.032 randomisierten Patienten sogar 94,3%. Allerdings liegen nicht von allen zu T₁₂ wieder erreichten Patienten vollständige Daten vor, so dass bezogen auf die Hauptzielkriterien von einer etwas höheren Rate an fehlenden Werten auszugehen ist (siehe hierzu Tabelle 6.5 und Kapitel 7).

⁷ Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten ohne T₁₂-Untersuchung durch die externen Interviewer erreicht werden konnte (siehe unten) oder bereits aus der 6-Monats-Untersuchung gültige Daten vorliegen, die im Rahmen der LOCF-Prozedur für die Primäranalyse herangezogen werden.

Zu den Erhebungszeitpunkten T₃ und T₆ ist ein deutlicher Rückgang an durchgeführten Untersuchungen zu erkennen. Aufgrund der sukzessiv erfolgten Rekrutierung (siehe oben) wurden nach T₆ bereits vermehrte Anstrengungen unternommen, erste T₁₂-Untersuchungen durchzuführen, da es hier galt, die für die Primäranalyse besonders wichtige Wiedererreichungsquote zu erfüllen. Dies spiegelt sich in dem deutlichen Anstieg zwischen T₆ und T₁₂ wider. Die zwischenzeitlich höheren Quoten unter den Heroinpatienten sind v. a. auf die größere Haltekraft der Heroinbehandlung zurückzuführen. Entgegen der ursprünglichen Erwartung im Vorfeld der Studie, über die extern durchgeführten Interviews die Patienten leichter zu erreichen als über die prüfärztlichen Untersuchungen, sind zu T₁₂ mehr Patienten ärztlich untersucht als extern interviewt worden (Heroin: 92,2%, Methadon: 89,8%).

Abbildung 6.6

Teilnahme an prüfärztlichen Untersuchungen und externen Interviews während der 1. Studienphase (ITT-Stichprobe, N=1.015)



Zu den 59 Patienten (von N=1.015), die nach 12 Monaten nicht wieder ärztlich untersucht werden konnten, liegen folgende Informationen vor: 9 Patienten (Heroin: 3, Methadon: 6) sind durch die externen Interviewer erreicht worden (und werden somit, bei Vorliegen der entsprechenden Daten, als gültige Fälle in der Primäranalyse berücksichtigt), und 10 Patienten sind im Studienzeitraum verstorben (und gehen als Non-Responder in die Analyse ein), jeweils 5 aus Experimental- und Kontrollgruppe.⁸ Von 4 Studienteilnehmern (Heroin: 1, Methadon: 3) ist bekannt, dass sie sich in einer Substitutionsbehandlung befanden, einer war in Haft

⁸ Bezogen auf alle in die Studie eingeschlossenen 1.032 Patienten sind 12 Patienten während der 1. Studienphase gestorben. Die Analyse der Todesfälle (und anderer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse) erfolgt im Abschnitt 8.2.

(Heroin), einer hatte Kontakt zu niedrigschwelligen Drogenhilfeeinrichtungen (Methadon) und ein Patient war obdachlos (Heroin). Diese 7 Patienten hatten eine Nachuntersuchung trotz mehrfacher Ansprache abgelehnt. 4 Studienteilnehmer waren zum 12-Monats-Zeitpunkt im Ausland (alle Methadon), weitere 4 sind „untergetaucht“ (alle Heroin), um sich polizeilichem oder behördlichem Zugriff zu entziehen. Bei 25 Patienten ist der Status unbekannt, zu ihnen konnte kein Kontakt hergestellt werden (Heroin: 10, Methadon: 15).

Wenngleich angestrebt wurde, die Untersuchungszeitpunkte so genau wie möglich einzuhalten, um über die zu vergleichenden Gruppen hinweg möglichst einheitliche Zeitabstände zu erhalten, ergaben sich zwischen T_{-1} bzw. T_0 und den nachfolgenden Untersuchungen z. T. größere Abweichungen. Zunächst ist festzustellen, dass der Behandlungsbeginn im Durchschnitt erst einen Monat nach der Baseline-Untersuchung erfolgte (siehe Tabelle 6.4). Dies zeigt, dass für viele Patienten die Phase zwischen der aufwändigen (und sich z. T. über mehrere Tage erstreckenden) T_{-1} -Untersuchung und dem eigentlichen Behandlungsbeginn möglichst effektiv überbrückt werden musste, um die untersuchten Patienten zwischenzeitlich nicht zu verlieren. Schaut man auf die Durchschnittswerte bis T_6 , liegen diese ziemlich genau in dem erwarteten Zeitrahmen. Die abschließende T_{12} -Untersuchung fand im Durchschnitt 13,4 Monate nach Behandlungsbeginn (T_0) statt. Die Standardabweichungen, insbesondere zu T_{12} , verweisen auf individuell unterschiedliche Zeitabstände. Dies betrifft v. a. aus der Studienbehandlung ausgeschiedene Patienten, bei denen es teilweise mehrere Monate (im Einzelfall bis zu 2 Jahre) dauerte, bevor sie für eine Untersuchungsteilnahme wieder erreicht werden konnten.⁹ Relevante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen sind nicht erkennbar.

Tabelle 6.4

Zeitlicher Abstand zwischen Baseline (T_{-1}) und Behandlungsbeginn (T_0) sowie zwischen T_0 und den nachfolgenden Untersuchungszeitpunkten in Tagen. Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern), nur durchgeführte prüfärztliche Untersuchungen

	Heroin	Methadon	Gesamt
T-1 – T0	31,2 (32,8)	30,8 (30,2)	31,0 (31,7)
T0 – T1	31,2 (5,1)	36,3 (9,9)	33,3 (7,9)
T0 – T3	95,0 (12,2)	98,9 (14,9)	96,5 (13,5)
T0 – T6	187,8 (19,2)	192,4 (21,1)	189,6 (20,1)
T0 – T12	400,6 (95,9)	401,0 (92,8)	400,7 (94,6)

Abgesehen von den oben dargestellten Wiedererreichungsquoten sind nicht von jeweils allen erreichten Patienten vollständige Daten, die für die Primäranalyse herangezogen werden, verfügbar. Die Anzahl an Patienten mit gültigen Daten pro Untersuchungsgruppe ist in Tabelle

⁹ Vor allem in Hannover hat die T_{12} -Untersuchung mit einer Durchschnittsdauer von 473,8 Tagen nach T_0 (Standardabweichung: 161,0 Tage) sehr viel später stattgefunden. Dies ist nicht allein mit dem hohen Anteil ausgeschiedener Patienten zu erklären, sondern hat auch seine Ursache darin, dass sich erst sehr spät (zum Ende der ersten Studienphase in 2004) intensiv um die Wiedererreichung der Studienpatienten bemüht wurde. Die durchschnittlichen T_0 - T_{12} -Zeitabstände der anderen Studienzentren lauten wie folgt: Hamburg: 405,6 (96,6), Frankfurt: 378,5 (50,1), Köln: 377,6 (41,8), Bonn: 368,3 (22,1), Karlsruhe: 363,9 (10,1), München: 400,7 (94,6).

6.5 dargestellt. Für eine vollständige Übersicht der Patientendaten wird auf das Data-Listing im Anhang verwiesen.

Tabelle 6.5

Anzahl an Patienten mit gültigen Daten für die Hauptzielkriterien pro Untersuchungsgruppe

Variable	Zeitpunkt, Untersuchung	Heroin		Methadon	
		N	%	N	%
OTI-HSS	T12	489	95,0	463	92,6
	T12 Extern	19	3,7	14	2,8
	T6	417	80,1	291	58,2
	T6 Extern	3	0,6	7	1,4
SCL-90-R, GSI	T12	485	94,2	460	92,0
	T12 Extern	16	3,1	11	2,2
	T6	412	80,0	290	58,0
	T6 Extern	2	0,4	6	1,2
Straßenheroin	T12 mind. 3 UKs	344	66,8	186	37,2
	T6 mind. 3 UKs	393	76,3	215	43,0
	T12 PA Selbstangaben	490	95,1	460	92,0
	T12 Extern Selbstangaben	472	91,7	444	88,8
	T6 PA Selbstangaben	418	81,2	293	58,6
	T6 Extern Selbstangaben	421	81,7	326	65,2
Kokain	T12 HA	443	86,0	366	73,2
	T6 HA	38	7,4	39	7,8
	T12 PA Selbstangaben	490	95,1	460	92,0
	T12 Extern Selbstangaben	472	91,7	444	88,8
	T6 PA Selbstangaben	418	81,2	293	58,6
	T6 Extern Selbstangaben	422	81,9	326	65,2

Wie bereits oben ausgeführt, sind die Anteile gültiger Daten zu T₁₂ außerordentlich hoch. Beim Konsumkriterium ist erkennbar, dass die alleinige Berechnung der Responseraten auf Grundlage der Urinkontrollen und Haaranalysen nicht ausgereicht hätte. Erst die (sekundäre) Berücksichtigung der Patientenangaben zur 30-Tages-Konsumprävalenz trägt zu einer hohen Ausschöpfung gültiger Patientendaten bei, um die Response-Berechnung (und damit die Primäranalyse) auf einer zuverlässigeren Grundlage durchführen zu können.

6.2 Protokoll-Verletzungen

Zusätzlich zu den neun Patienten, die ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen haben, ohne die Studienbehandlung zu beginnen (siehe Abschnitt 6.1), wurden neun Patienten aus den Analysen ausgeschlossen, weil von ihnen kein externes Interview zu T₁ vorliegt (siehe auch Abschnitt 5.8.1 zum statistischen Analyseplan). Diese Patienten sind somit randomisiert worden, bevor die Baseline-Erhebung vollständig durchgeführt wurde, was einen gravierenden Protokollverstoß darstellt. Von diesen Patienten stehen zu den meisten Variab-

len keine Ausgangsdaten zur Verfügung, eine valide Verlaufsanalyse kann deshalb nicht erfolgen. Alle neun Patienten sind zuvor der Kontrollbehandlung (Methadon) zugelost worden. In der Enttäuschung über das „falsche“ Randomisierungsergebnis ist offensichtlich ein Grund für die Nichtteilnahme an dem Baseline-Interview zu sehen. Die Mitteilung des Randomisierungsergebnisses hätte allerdings erst nach vollständiger Erhebung erfolgen dürfen. Einer dieser Patienten stammt aus Hamburg, sechs Patienten sind in Hannover und zwei in München ohne Baseline-Interview randomisiert worden.

Darüber hinaus liegen bei 10 der in die Analyse einbezogenen 1.015 Patienten Verletzungen eines Ein- bzw. Ausschlusskriteriums vor (siehe Tabelle 6.6). Bei allen dieser Patienten erfolgte jedoch ein positives Votum der regionalen Expertenkommission, die dem Studieneinschluss ausdrücklich zustimmte, so dass ein Analyseausschluss nicht notwendig ist (siehe Kommentar in Tabelle 6.6).

Tabelle 6.6

Beschreibung der 10 Patienten mit formaler Verletzung eines Ein- oder Ausschlusskriteriums

Rd-Nr	Zentrum	Strat.	Medik.	PsB	Geschl.	Alter	Kriterium	Kommentar
10068	HH	MS	Heroin	PsE	m	44	Ausschluss: in Haft	erst nach Haftentlassung eingeschlossen
10069	HH	MS	Heroin	CM	w	41	Ausschluss: Diabetes mellitus	Studieneinschluss vom Diabetologen befürwortet
10096	HH	MS	Metha	PsE	m	32	Einschluss: Wohnsitz seit 12 Monaten in Stadt/Region	Pt lebte seit einem halben Jahr in Hamburg, wurde von Kommission als ausreichend bewertet
10178	HH	MS	Heroin	CM	m	37	Ausschluss: in Haft	erst nach Haftentlassung eingeschlossen
10306	HH	NE	Heroin	CM	m	37	Einschluss: Wohnsitz seit 12 Monaten in Stadt/Region	Pt war bis vor 8 Monaten in Freiburg in Haft, gewöhnlicher Wohnsitz ist HH
30013	Hann	MS	Metha	PsE	m	39	Einschluss: Beikonsum unter Substitution	Einschluss trotz Verletzung dieses Kriteriums von Kommission befürwortet
30049	Hann	MS	Heroin	PsE	m	52	Einschluss: fortgesetzter intravenöser Heroinkonsum	Einschluss trotz Verletzung dieses Kriteriums von Kommission empfohlen
30057	Hann	NE	Metha	PsE	m	39	Einschluss: Wohnsitz seit 12 Monaten in Stadt/Region	Pt ist wohnungslos, hielt sich nach Aussage der Mutter aber seit mind. 12 Monaten in Hannover auf
50003	Köln	MS	Metha	CM	m	44	Einschluss: fortgesetzter intravenöser Heroinkonsum	Pt wurde bis kurz vor Behandlungsbeginn stationär behandelt, hatte davor langjährigen Heroinkonsum
80038	Mü	NE	Metha	CM	m	44	Einschluss: keine Suchttherapie letzte 6 Monate	Pt war in den letzten 4 Monaten nicht in Therapie (zuvor in Substitution)

Von vier Patienten – drei aus Hannover, einem aus Karlsruhe – liegt die 2. Einwilligungserklärung, die unmittelbar vor Mitteilung des Randomisierungsergebnisses und Behandlungsantritt (T_0) eingeholt werden sollte, nicht vor. Es handelt sich bei allen um Patienten der Methadongruppe, die ihre Studienbehandlung nicht angetreten haben.

Bei einem Patienten (Rd-Nr. 10003, Stratum MS, Methadon, CM, männlich, 47 Jahre) traf *während* der Studienbehandlung ein Ausschlusskriterium zu, ohne dass dies zum Behandlungsausschluss geführt hat. Es handelt sich um einen Patienten aus Hamburg, der zunächst nicht in die Kontrollgruppenbehandlung eintreten wollte, sich dann aber zu späterer Zeit entschied, diese doch aufzunehmen. Aufgrund einer suizidalen Krise wurde ihm darüber hinaus die Weiterbehandlung vom Behandlungsteam nahe gelegt. Deshalb war zum Zeitpunkt T_1 das Ausschlusskriterium einer längeren Behandlungsunterbrechung erfüllt. Dieser Patient hat letztlich die 1. Studienphase abgeschlossen und ist in die Behandlung der 2. Studienphase eingetreten.

Bei einer Reihe von Patienten wurden zur T_{12} -Untersuchung Ausschlusskriterien angegeben (insbesondere jenes, dass der Betreffende nicht mehr der Studienbehandlung folgen will/kann). Dies betraf allerdings nur Patienten, die zum Ende der 1. Studienphase ausgeschieden sind. Das Kriterium wurde somit als Grund für die Beendigung der Studienbehandlung angegeben. Alle anderen Patienten, die ein Ausschlusskriterium erfüllten, sind vorzeitig aus der Studienbehandlung ausgeschieden.¹⁰

Unter den Patienten des MS-Stratums sind 23% (111 von 492) in die Studie eingeschlossen worden, deren Methadondosis (oder Äquivalenzdosis) unter den geforderten 60 mg pro Tag lag. Bei all diesen Patienten wurde jedoch von der regionalen Expertenkommission der Aufnahme in die Studienbehandlung ausdrücklich zugestimmt, da die Betroffenen in jedem Fall zu der Zielgruppe der so genannten Schwerstabhängigen zählten und deren Substitutionsbehandlung gemessen an den anderen Einschlusskriterien (z. B. fortgesetzter Beikonsum von Heroin und/oder Kokain) nicht zufrieden stellend verlief. Das Einschlusskriterium der Mindestmethadondosis wurde darüber hinaus mit Inkrafttreten des 7. Amendments geändert (siehe Abschnitt 5.9.2). In Tabelle 6.7 sind die Anzahl der betreffenden Patienten und deren mittlere Tagesdosis pro Studienzentrum aufgeführt. Nach einer Mitteilung des BfArM vom 10.10.2003 bestand Übereinstimmung, dass diese Patienten in die Hauptauswertung der Studie eingehen. Die Studienleitung wurde jedoch aufgefordert, eine deskriptive Darstellung dieser Patienten sowie die Verteilung auf die unterschiedlichen Behandlungsgruppen zu präsentieren. Letzteres erfolgt an dieser Stelle, für die Darstellung der Patientencharakteristika wird auf Abschnitt 7.2.1 verwiesen.

¹⁰ Darüber hinaus gibt es bei einigen Patienten (die die 1. Studienphase regulär beendeten) fehlende Angaben zu den Ausschlusskriterien. Hierbei handelt es sich in 21 Fällen um fehlende Informationen zu Laborabweichungen, einmal um eine fehlende Angabe zu schwerwiegenden somatischen Komplikationen, oder es kam vereinzelt vor, dass eine ganze Untersuchung nicht durchgeführt wurde (N=8).

Tabelle 6.7

MS-Patienten mit Methadontagesdosis unter 60 mg vor Beginn der Studienbehandlung, Anzahl und Durchschnittsdosis pro Substitutionsmittel (N=111)

Zentrum	d,l-Methadon		Levomethadon		Buprenorphin		Gesamt ^{a)}	
	N	Dosis mg	N	Dosis mg	N	Dosis mg	N	Dosis mg
Hamburg	44	39,9	5	21,5	13	5,8	62	39,2
Hannover	11	36,0	5	17,0	1	4,0	17	34,7
Frankfurt	9	37,2	-	-	1	4,0	10	36,0
Köln	-	-	-	-	-	-	-	-
Bonn	-	-	-	-	-	-	-	-
Karlsruhe	10	33,1	-	-	2	7,5	12	35,1
München	10	44,0	-	-	-	-	10	44,0
Gesamt	84	38,8	10	19,3	17	5,8	111	38,2

a) Die mittlere Gesamtdosis ist analog in mg d,l-Methadon angegeben. Da für Buprenorphin (Subutex[®]) keine Äquivalenzdosen festgesetzt werden können, wurde die Zuordnung anhand der im Deutschen Ärzteblatt (Jg. 100, Heft 41, S. A2679) zur Preisübersicht dargestellten Dosierungstabelle verschiedener Substitutionsmittel vorgenommen.

Gut die Hälfte der „unterdosierten“ MS-Patienten kam aus Hamburg, bezogen auf alle Hamburger Patienten des MS-Stratums betrug der Anteil 30%. In Hannover bekamen 34% eine geringere Dosis, in Frankfurt lag dieser Anteil nur bei 10%. Mit 43% lag in Karlsruhe der Anteil an zu gering dosierten MS-Patienten am höchsten, in München waren es 34%. In Köln und Bonn bekamen alle MS-Patienten vor Studienbeginn mindestens 60 mg Methadon.

Betrachtet man die Verteilung auf die Behandlungsgruppen, sind 35 Patienten der Heroinebehandlung mit Psychoedukation zugelost worden, und 20 bekamen Heroin und Case Management (Heroin gesamt: N=55, entspr. 50%). Die andere Hälfte dieser Patienten wurde in die Kontrollgruppe randomisiert, wobei 25 Patienten Psychoedukation und 31 Case Management erhielten (Methadon gesamt: N=56, entspr. 50%). Aufgrund der exakten Gleichverteilung dieser Patientengruppe auf die Substanzgruppen Heroin und Methadon ist ein verzerrender Einfluss auf die Haupteffekte der Studie nicht zu erwarten.

7. Wirksamkeitsanalysen

Die primären Wirksamkeitsanalysen beziehen sich auf N=1.015 Patienten der ITT-Stichprobe. Im Mittelpunkt steht die Auswertung der Hauptzielkriterien „Gesundheit“ und „Drogenkonsum“ (siehe Abschnitt 7.4.1). Die Analyse der sekundären Zielkriterien erfolgt auf der Basis der gültigen Daten (siehe Abschnitt 7.4.3.4).

Folgende 17 Patienten wurden aus der ITT-Analyse (und weiteren statistischen Auswertungen) ausgeschlossen. Es handelt sich um die bereits erwähnten neun Patienten, deren Baseline-Erhebung (T₁) nur unvollständig vorliegt (kein externes Interview, siehe Abschnitt 6.2), sowie neun Patienten (Patient Nr. 80057 erfüllt beide Ausschlussbedingungen), die ihre Studienteilnahme widerrufen haben, ohne mit der Behandlung zu beginnen (siehe Tabelle 7.1).

Tabelle 7.1

Beschreibung der Patienten, die aus der ITT-Analyse ausgeschlossen werden (N=17)

Rd-Nr	Zentrum	Strat.	Medik.	PsB	Geschl.	Alter	Ausschlussgrund
10130	HH	MS	Metha	CM	m	43	Widerruf ohne Behandlungsbeginn
10292	HH	NE	Metha	PsE	m	28	Widerruf ohne Behandlungsbeginn
10441	HH	NE	Metha	CM	m	32	Widerruf ohne Behandlungsbeginn
10443	HH	NE	Metha	PsE	m	31	kein Baseline-Interview (T ₁) vorh.
30040	Hann	MS	Metha	PsE	w	30	kein Baseline-Interview (T ₁) vorh.
30087	Hann	NE	Metha	CM	m	34	kein Baseline-Interview (T ₁) vorh.
30105	Hann	NE	Metha	CM	m	50	kein Baseline-Interview (T ₁) vorh.
30126	Hann	NE	Metha	CM	m	38	kein Baseline-Interview (T ₁) vorh.
30129	Hann	NE	Metha	PsE	w	34	kein Baseline-Interview (T ₁) vorh.
30131	Hann	NE	Metha	CM	m	36	kein Baseline-Interview (T ₁) vorh.
40019	Fft	MS	Metha	PsE	m	32	Widerruf ohne Behandlungsbeginn
40073	Fft	MS	Metha	CM	m	39	Widerruf ohne Behandlungsbeginn
40124	Fft	NE	Metha	PsE	m	30	Widerruf ohne Behandlungsbeginn
50055	Köln	NE	Metha	CM	w	36	Widerruf ohne Behandlungsbeginn
80027	Mü	MS	Metha	CM	w	25	kein Baseline-Interview (T ₁) vorh.
80032	Mü	NE	Metha	CM	w	28	Widerruf ohne Behandlungsbeginn
80057	Mü	NE	Metha	CM	w	39	kein Baseline-Interview / Widerruf

Die Mehrheit der aus der Analyse ausgeschlossenen Patienten kommt aus Hannover, in Bonn und Karlsruhe konnten dagegen alle Patienten für die Auswertungen berücksichtigt werden. Alle betroffenen Patienten sind in die Kontrollgruppe randomisiert worden, so dass hierin sowohl für die unvollständige Baseline-Erhebung als auch für den Widerruf der Studienteilnahme ein Grund vermutet werden kann. Im Gegensatz zu den neun Patienten ohne Interview zu T₁, die gar nicht erst hätten randomisiert werden dürfen (Protokollverletzung, siehe Abschnitt 6.2), wird bei den Patienten, die die Studienteilnahme widerrufen haben, von der (besonders robusten) Auswertungsstrategie „analysed as randomised“ abgewichen, da ihr Ausscheiden nicht im Zusammenhang mit der Studienbehandlung interpretiert werden kann (Amendment ZIS-HA9/14 vom 23.3.2005). Weil es sich um eine offene Studie handelt,

konnte von vornherein eine erhöhte Anzahl Widerrufer in der Kontrollgruppe erwartet werden. Andere Patienten mit Widerruf der Einwilligung, die die Studienbehandlung begonnen haben, werden als Drop-outs in den statistischen Analysen berücksichtigt (vgl. Abschnitt 6.1.2).

7.1 Datensätze

Für die *ITT-Analyse* wird auf alle 1.015 Patienten zurückgegriffen. Drop-outs, d. h. Patienten, von denen zu T_{12} keine Informationen vorliegen und diese auch im Rahmen der LOCF-Prozedur nicht vervollständigt werden können, werden bezüglich der Hauptzielkriterien in der Experimentalgruppe zunächst als Non-Responder und in der Kontrollgruppe als Responder codiert (worst case). Dabei kann es sein, dass für die Patienten der ITT-Stichprobe die Anzahl gültiger Daten pro Zielkriterium unterschiedlich ist. In einem zweiten Schritt werden alle Drop-outs als Non-Responder codiert, vor dem Hintergrund der (realistischen) Annahme, dass nicht wieder erreichte Behandlungsabbrucher aller Wahrscheinlichkeit nach nur gering von der Studienbehandlung profitieren konnten. Als dritter Schritt war geplant, die Drop-outs der Kontrollgruppe entsprechend der gültigen vorhandenen Daten der Hauptzielkriterien zu codieren und den Anteil an Respondern bzw. Non-Respondern nach Zufall zuzuweisen. Aufgrund der geringen Anzahl an Drop-outs wird jedoch auf diese Form der Analyse verzichtet (vgl. Abschnitt 7.4.1).

Die *Per-Protocol-Stichprobe* setzt sich zusammen aus allen Patienten des jeweiligen Studienarms, die die 1. Studienphase vollständig abgeschlossen haben. Das sind alle Patienten, bei denen im CRF auf der Seite A1 „Patientendaten – Studienabschluss/Behandlungsende“ angegeben wurde, dass die Studienphase regulär abgeschlossen wurde, sowie jene, die in die 2. Studienphase aufgenommen wurden. Weitere Einschränkungen über die im Studienprotokoll genannten Ausschlusskriterien hinaus (wie z. B. die Notwendigkeit einer Mindestrate an Heroin- bzw. Methadon-Applikationen oder ein bestimmter Anteil gültiger Messwerte) werden nicht vorgenommen. Diese Definition wurde mit dem internationalen Advisory-Board abgestimmt und entspricht der Vorgehensweise in der niederländischen Heroinstudie (CCBH 2002).

Die Per-Protocol-Analyse wird (zusätzlich zur ITT-Analyse) durchgeführt, um eine Einschätzung des Einflusses der Drop-Outs auf das Studienergebnis zu erhalten. Die PP-Analyse kann im Vergleich zur ITT-Auswertung, insbesondere bei unterschiedlichen Retentionsraten zwischen den Untersuchungsgruppen, stärker auf das Setting der Behandlung bezogene Ergebnisse erbringen. Dabei soll in einem weiteren Schritt berücksichtigt werden, inwiefern sich die in der Behandlung verbliebenen Patienten von den Abbrechern (z. B. hinsichtlich der Situation bei Aufnahme) unterscheiden, um ggf. Schlussfolgerungen zu Prädiktoren einer regulären Behandlungsteilnahme ziehen zu können.

Die *Safety-Stichprobe* definiert sich über unerwünschte Ereignisse (UEs) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) von Patienten, die die Studienbehandlung begonnen haben. Dabei werden nur UEs und SUEs im Rahmen der 1. Studienphase ausgewertet.

7.2 Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Im Folgenden werden demographische Daten und weitere Patientencharakteristika zu Studienbeginn (T₁) pro Zielgruppenstratum, getrennt nach Experimental- und Kontrollgruppe dargestellt (siehe Tabelle 7.2). Die Aufstellung erfolgt ausschließlich für die Patienten der ITT-Stichprobe (N=1.015). Die Daten stammen entweder aus der prüfärztlichen Untersuchung (Prüfarzt-CRF) oder dem Eingangsinterview (CRF-Extern).

Tabelle 7.2

Patientencharakteristika der ITT-Stichprobe zu Studienbeginn (T₁) pro Zielgruppenstratum und Untersuchungsgruppe (N=1.015). Die Standardabweichung ist in Klammern angegeben. Die grau unterlegten Werte verweisen auf signifikante Unterschiede zwischen den Strata.

Merkmal	MS-Stratum			NE-Stratum		
	Heroin	Metha	Gesamt	Heroin	Metha	Gesamt
Geschlecht, Anteil männlich	78,5%	77,2%	77,8%	81,4%	82,2%	81,8%
Alter, Jahre	36,7 (6,5)	37,1 (6,7)	36,9 (6,6)	35,7 (6,8)	36,0 (6,8)	35,9 (6,8)
Staatsangehörigkeit Deutschland	91,5%	92,9%	92,2%	91,0%	91,1%	91,0%
Staatsangehörigkeit EU-Ausland	4,1%	1,7%	2,9%	3,4%	3,5%	3,4%
Staatsangehörigkeit Nicht-EU-Ausland	4,5%	5,4%	4,9%	5,6%	5,4%	5,5%
Soziale Situation						
Stabile Wohnsituation	74,8%	75,5%	75,2%	63,7%	64,2%	63,9%
Feste Partnerschaft	37,4%	30,3%	33,9%	28,4%	32,2%	30,2%
Kinder	38,6%	30,7%	34,7%	39,7%	41,1%	40,4%
Abgeschlossene Berufsausbildung	45,3%	44,5%	44,9%	45,7%	42,9%	44,3%
Haupteinkommensquelle Arbeit	6,1%	3,7%	4,9%	4,1%	3,9%	4,0%
Haupteinkommensquelle ALU	20,4%	18,7%	19,5%	17,8%	16,7%	17,3%
Haupteinkommensquelle Sozialhilfe	35,5%	37,8%	36,6%	29,4%	26,7%	28,1%
Haupteinkommen Rente/Krankengeld	8,2%	7,9%	8,0%	2,2%	4,7%	3,4%
Haupteinkommensquelle illegal	17,1%	18,3%	17,7%	26,8%	28,7%	27,7%
Haupteinkommensquelle anderes	12,7%	13,7%	13,2%	19,7%	19,4%	19,5%
Arbeit letzte 30 Tage	17,1%	12,9%	15,0%	10,4%	11,7%	11,0%
Schulden	86,2%	83,0%	84,6%	79,1%	82,9%	81,0%
Schuldenhöhe, Euro	11.508 (14.953)	18.609 (58.905)	15.014 (42.824)	13.981 (30.161)	25.470 (74.738)	19.813 (57.519)
Jemals verurteilt	97,1%	96,2%	96,6%	96,6%	95,3%	95,9%
Jemals in U- oder Strafhaft	74,2%	76,0%	75,1%	73,7%	74,3%	74,0%
In Haft wegen BtM-Delikte	47,4%	37,9%	42,8%	34,8%	37,0%	35,8%
In Haft wegen Beschaffungsdelikte	32,4%	34,2%	33,2%	33,2%	35,8%	34,4%
Illegale Geschäfte letzte 30 Tage	70,1%	63,8%	67,0%	76,1%	80,2%	78,1%
Anzahl Tage	18,8 (11,0)	18,8 (10,5)	18,8 (10,7)	23,3 (9,5)	22,0 (10,0)	22,6 (9,8)
Körperlicher Gesundheitszustand						
OTI Gesundheitsskala (0-50)	18,8 (5,1)	18,9 (5,5)	18,9 (5,3)	18,7 (5,3)	19,3 (5,3)	19,0 (5,3)
Karnofsky-Index (0-100)	71,2 (12,6)	70,6 (13,6)	70,9 (13,1)	72,0 (12,9)	71,7 (12,6)	71,9 (12,7)
Ernährungszustand BMI	23,0 (3,8)	22,9 (3,8)	22,9 (3,8)	22,5 (3,2)	22,2 (3,1)	22,4 (3,2)
HIV positiv	11,8%	10,9%	11,4%	5,7%	8,1%	6,9%
HCV positiv	82,8%	85,4%	84,1%	78,5%	78,6%	78,5%
Abszesse der Haut	4,1%	7,1%	5,6%	7,9%	7,8%	7,9%
Entzugssymptomatik (SOWS, 0-30)	9,1 (6,3)	9,4 (6,9)	9,3 (6,6)	9,9 (7,0)	10,8 (7,2)	10,4 (7,1)
Echokardiographie pathol. Befund ^{a)}	18,7%	15,4%	17,0%	14,1%	15,4%	14,8%
EKG pathol. Befund ^{a)}	19,5%	16,6%	18,1%	17,8%	18,9%	18,4%
Oberbauchsonographie pathol. Befund ^{a)}	59,8%	53,1%	56,5%	56,1%	52,5%	54,4%
Röntgen-Thorax pathol. Befund ^{a)}	2,0%	0,4%	1,2%	2,6%	2,7%	2,7%
Psychischer Gesundheitszustand						
GSI-Wert, SCL-90-R (T-Wert)	69,5 (11,0)	69,7 (9,8)	69,6 (10,4)	68,4 (10,9)	69,7 (9,9)	69,0 (10,4)
GSI-Wert, SCL-90-R (Rohwert, 0-4)	1,15 (0,61)	1,18 (0,64)	1,17 (0,62)	1,11 (0,65)	1,21 (0,68)	1,16 (0,67)
GAFS (0-100)	53,3 (10,5)	52,5 (11,9)	52,9 (11,2)	54,2 (12,1)	54,3 (11,5)	54,2 (11,8)
Suizidversuch bisher	45,8%	43,5%	44,6%	37,4%	42,2%	39,7%
Globaler klin. Eindruck (CGI, 0-7)	4,6 (0,9)	4,6 (1,0)	4,6 (1,0)	4,5 (1,0)	4,6 (0,9)	4,6 (1,0)
Lifetime-Diagnose F2-Störung (zu T ₁) ^{b)}	0,5%	1,0%	0,7%	0,5%	0,9%	0,6%
Lifetime-Diagnose F3-Störung (zu T ₁) ^{b)}	40,8%	35,1%	38,9%	32,2%	31,5%	32,0%
Lifetime-Diagnose F4-Störung (zu T ₁) ^{b)}	43,7%	53,6%	46,9%	39,3%	50,0%	42,9%
Lifetime-Diagnose F5-Störung (zu T ₁) ^{b)}	6,3%	7,2%	6,6%	1,4%	2,8%	1,9%
Mind. eine dieser Lifetime-Diagnosen ^{b)}	62,1%	60,8%	61,7%	58,1%	62,0%	59,4%

Drogenkonsum						
Beginn regelm. Heroinkonsums, Alter	19,7 (5,2)	20,0 (5,0)	19,8 (5,1)	20,3 (5,5)	20,7 (5,5)	20,5 (5,5)
Beginn regelm. Kokainkonsums, Alter	22,6 (7,5)	22,3 (7,2)	22,5 (7,3)	22,1 (7,7)	23,4 (6,8)	22,7 (7,3)
Jahre regelm. Heroinkonsums	14,2 (6,2)	14,4 (6,3)	14,3 (6,3)	13,1 (6,4)	12,8 (6,2)	13,0 (6,3)
Jahre regelm. Kokainkonsum	6,1 (6,9)	5,9 (6,4)	6,0 (6,7)	5,0 (6,4)	5,3 (6,2)	5,1 (6,3)
Jahre regelm. Benzodiazepingebräuchs	6,2 (7,8)	7,3 (7,8)	6,7 (7,8)	4,0 (6,0)	3,8 (6,1)	3,9 (6,0)
Jahre regelm. Mehrfachkonsums	13,4 (8,6)	15,0 (8,1)	14,2 (8,4)	12,8 (8,4)	12,9 (8,2)	12,8 (8,3)
Heroinkonsum letzte 30 Tage ^{c)}	91,9%	92,1%	92,0%	99,6%	98,8%	99,2%
Anzahl Tage ^{c)}	17,1 (10,8)	17,6 (10,5)	17,4 (10,7)	26,8 (6,5)	26,2 (7,4)	26,5 (6,9)
Kokainkonsum letzte 30 Tage ^{c)}	76%	68%	72,1%	74,7%	72,0%	73,4%
Anzahl Tage ^{c)}	14,7 (11,0)	14,1 (10,8)	14,4 (10,9)	14,7 (11,4)	16,3 (11,7)	15,5 (11,5)
Benzodiazepingebrauch letzte 30 Tage	62,2%	63,5%	62,8%	51,5%	50,6%	51,0%
Anzahl Tage ^{c)}	18,7 (11,2)	18,4 (11,5)	18,6 (11,3)	13,3 (11,3)	14,2 (11,4)	13,8 (11,3)
Alkoholkonsum (schädli.) letzte 30 T.	16,3%	10,4%	13,3%	12,6%	13,2%	12,9%
Anzahl Tage ^{c)}	10,9 (11,3)	13,6 (12,2)	11,9 (11,7)	12,9 (11,5)	14,0 (13,1)	13,4 (12,3)
Mehrfachkonsum letzte 30 Tage	87,5%	93,7%	90,6%	86,8%	89,9%	88,3%
Anzahl Tage ^{c)}	23,8 (9,3)	24,8 (8,7)	24,3 (9,0)	23,1 (9,5)	22,8 (9,6)	22,9 (9,6)
Intravenöser Konsum letzte 30 Tage	94,7%	92,5%	93,6%	98,5%	98,1%	98,3%
Anzahl Tage ^{c)}	19,7 (10,7)	20,3 (10,5)	20,0 (10,6)	26,6 (7,2)	26,3 (7,5)	26,5 (7,4)
Drogen-Überdosis bisher	74,5%	73,6%	74,1%	68,4%	61,9%	65,2%
Anzahl Drogen-Überdosen ^{c)}	6,1 (11,9)	5,7 (9,6)	5,9 (10,8)	5,6 (10,7)	5,7 (9,7)	5,6 (10,2)
Geldausg. für Drogen letzte 30 T., Euro	880 (1.336)	738 (898)	810 (1.142)	1.304 (1.684)	1.346 (1.752)	1.324 (1.716)
Geldausg. für Alkohol letzte 30 T., Euro	30 (56)	33 (74)	31 (66)	29 (67)	28 (68)	29 (67)
Gemeinsame Nutzung von Spritzen	11,3%	6,4%	8,8%	10,4%	8,2	9,4%
Gemeins. Nutzung von Spritzenutensilien	19,6%	16,9%	18,3%	20,5%	20,4%	20,5%
Suchtbehandlungen						
Ambulante Entgiftung bisher	38,3%	34,8%	36,5%	25,2%	34,4%	29,7%
durchschnittl. Anzahl ^{d)}	7,8 (11,8)	7,6 (11,4)	7,7 (11,5)	8,8 (12,2)	8,0 (11,3)	8,3 (11,7)
Stationäre Entgiftung bisher	88,1%	90,4%	89,2%	82,3%	80,6%	81,4%
durchschnittl. Anzahl ^{d)}	8,6 (7,9)	7,0 (6,8)	7,8 (7,4)	6,4 (6,5)	6,5 (6,9)	6,5 (6,7)
Substitutionsbehandlung bisher	100,0%	99,6%	99,8%	77,8%	81,5%	79,6%
durchschnittl. Dauer, Monate ^{d)}	63,6 (45,8)	63,9 (44,8)	63,8 (45,3)	32,9 (36,2)	29,3 (30,9)	31,1 (33,7)
Psychosoziale Betreuung bisher	62,8%	68,2%	65,5%	37,3%	42,1%	39,6%
durchschnittl. Dauer, Monate ^{d)}	45,9 (45,5)	46,2 (44,0)	46,1 (44,6)	30,3 (30,2)	28,9 (34,1)	29,6 (32,3)
Ambul. drogenfreie Therapie bisher	11,6%	13,5%	12,5%	9,0%	11,1%	10,0%
durchschnittl. Anzahl ^{d)}	1,5 (1,2)	1,7 (1,8)	1,6 (1,5)	1,6 (2,0)	1,4 (1,0)	1,5 (1,5)
Station. drogenfreie Therapie bisher	62,6%	61,1%	61,8%	54,6%	53,0%	53,8%
durchschnittl. Anzahl ^{d)}	2,2 (1,6)	2,3 (1,5)	2,2 (1,6)	2,1 (1,3)	2,2 (1,6)	2,1 (1,4)
Therapeutische WG bisher	31,6%	29,3%	30,5%	19,6%	23,9%	21,7%
durchschnittl. Anzahl ^{d)}	1,5 (0,8)	1,3 (0,8)	1,4 (0,8)	1,4 (0,7)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
Keine dieser Behandlungen bisher	-	-	-	3,3%	3,1%	3,2%

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

b) Die Werte beziehen sich auf die gültigen Angaben; der CIDI wurde zu T₁ bei 626 Patienten durchgeführt.

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

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

Die Mehrheit der Studienteilnehmer ist männlich, ist im Alter von Mitte 30 und ist deutscher Staatsangehörigkeit. Ein Viertel der MS-Patienten und ein Drittel der „Nicht-Erreichten“ lebte vor Behandlungsbeginn in instabilen Wohnverhältnissen (Pensionen, obdachlos, Institution), nur ein Drittel hatte einen festen Partner. Weniger als die Hälfte verfügt über eine abge-

schlossene Berufsausbildung, und die aktuelle Arbeitssituation stellt sich vergleichsweise schlecht dar: nur 15% der MS- und 11% der NE-Patienten hatten während des letzten Monats vor Beginn der Studienbehandlung gearbeitet. Als Einkommensquellen überwiegen soziale Transferleistungen, ein beträchtlicher Anteil der „Nicht-Erreichten“ gibt illegale Einkünfte als Haupteinkommensquelle an. Mehr als vier Fünftel waren verschuldet, wobei die Schuldenhöhe mit durchschnittlich 15.000 bis 20.000 Euro beträchtlich ist. Fast alle Studienteilnehmer wurden bisher gerichtlich verurteilt, drei Viertel waren jemals in Strafhaft, wobei die Haftgründe überwiegend in BtMG- und Beschaffungsdelikten zu finden sind.

Der Gesundheitszustand der Patienten stellt sich zu Studienbeginn als insgesamt schlecht dar. Bei einer durchschnittlichen Anzahl von 19 Symptomen auf der OTI-Gesundheitskala (Einschlusskriterium waren mindestens 13 Symptome) kann von einer starken körperlichen Beeinträchtigung gesprochen werden. Dies spiegelt sich auch in der ärztlichen Beurteilung des körperlichen Allgemeinzustands wider: Durchschnittlich 71-72 Punkte im Karnofsky-Index deuten zwar darauf hin, dass der Patient in der Lage ist, für sich selbst zu sorgen, die Arbeitsfähigkeit ist jedoch stark eingeschränkt. Dem entsprechend werden 35% der MS-Patienten von den Prüfarzten als nicht arbeitsfähig und 43% als eingeschränkt arbeitsfähig beurteilt. Unter den NE-Patienten liegen die Werte im ähnlichen Bereich: 31% sind nicht arbeitsfähig, 45% gelten als eingeschränkt arbeitsfähig. Der Ernährungszustand, abgebildet durch den Body-Mass-Index, liegt mit durchschnittlich 22-23 Punkten im normalen Bereich. In der Gruppe der MS-Patienten haben 21% einen Wert unter 20 (BMI < 17,5: 2,9%), unter den Nicht-Erreichten sind es 24% (BMI < 17,5: 3,4%). Die große Mehrheit ist mit dem Hepatitis C Virus infiziert, HIV-positiv sind 11,4% der MS- und 6,9% der NE-Patienten. 15% bis 17% der Patienten haben einen pathologischen Echokardiographiebefund. Es handelt sich fast ausschließlich um Herzklappenschäden, wobei überwiegend die Mitral- (9%) und die Trikuspidalklappe (8%) betroffen sind. Ein medizinisch auffälliges EKG liegt bei 18% der Studienpatienten vor. Hier sind es v. a. Erregungsausbreitungs- sowie Erregungsrückbildungsstörungen, die bei insgesamt 9% bzw. 5% festgestellt wurden. Ein auffälliger Sonografiebefund liegt bei über der Hälfte der Studienteilnehmer vor. 24% haben mit mehr als 15 cm (gemessen in der Medioclavikularlinie) eine vergrößerte Leber (normale Größe nach Schmidt 2005: 13 cm), bei 30% liegt eine Parenchymverdichtung, bei 9% eine Parenchymvergrößerung vor. Ein Stau in der Vena porta (entsprechend einer Flussgeschwindigkeit von weniger als 10 cm/s) kann bei 8% der Patienten festgestellt werden. Eine vergrößerte Milz haben mindestens 9% der Studienteilnehmer. Da hier nur 2 Werte erhoben wurden – man geht von Normwerten von 5 x 7 x 11 cm aus (Schmidt 2005) –, wird eine Milzvergrößerung erst ab mehr als 80 cm² angenommen (untere Normgrenze entspricht rechnerisch 7 x 11 cm = 77 cm²). Nur bei wenigen Patienten gibt es einen pathologischen Röntgen-Thorax-Befund (z. B. Pleuraschwarte, entzündliche Infiltrate), wobei zu berücksichtigen ist, dass nur bei 78 Patienten diese Untersuchung durchgeführt wurde.

Auch der psychische Zustand der Untersuchungsteilnehmer ist zu Studienbeginn sehr schlecht. Fast 70 Punkte (T-Wert) im Global Severity Index der SCL-90-R (Einschlusskriterium waren mindestens 60 Punkte) verweisen auf eine durchschnittlich hohe psychische Belastung (Franke 1995). Sogar 30% haben den Maximalwert von 80 Punkten. In der Fremdbewertung anhand der Global Assessment of Functioning Scale (GAFS), der Achse V des

DSM-IV, erreichen die Patienten nur einen durchschnittlichen Wert von 53 bis 54 Punkten. Entsprechend fällt die klinische globale Beurteilung des Vorliegens einer psychischen Erkrankung von „mäßig“ bis „deutlich krank“ aus. Zwei Fünftel der Studienpatienten haben bereits (mindestens) einen Suizidversuch hinter sich. Auch die Vorbelastung durch psychische Störungen nach ICD-10 – die mittels des CIDI erst einen Monat nach Behandlungsbeginn (zu T₁) erhoben wurde, um Interferenzen mit der aktuellen Symptomatik zu vermeiden –, ist erheblich. Etwa 60% der Studienpatienten haben – über die Abhängigkeitsdiagnose hinaus – eine Lifetime-Diagnose einer schizophrenen, wahnhaften (F2), affektiven (F3), neurotischen oder Angststörung (F4) oder einer Essstörung (F5). Bezogen auf die letzten 12 Monate sind es 52% der MS-Patienten und 46% der NE-Gruppe, bei denen mindestens eine dieser psychischen Störungen auftrat (F2: MS 1%, NE -, F3: 34%, NE 26%, F4: MS 35%, NE 29%, F5: 4%, NE 1%).

Das Ausmaß des Drogenkonsums der Studienpatienten vor Behandlungsbeginn ist beeindruckend. Fast alle konsumierten intravenös Heroin und knapp drei Viertel Kokain innerhalb des letzten Monats vor der Baseline-Untersuchung (T₋₁). Über die Hälfte gebrauchte (verschriebene oder nicht verschriebene) Benzodiazepine, Mehrfachkonsum stellte die Regel dar. Alkohol über der Gefährdungsgrenze wurde von 13% konsumiert. Im Durchschnitt besteht seit 13 bis 14 Jahren ein regelmäßiger Heroingebrauch, über 5 bis 6 Jahre hinweg wurde regelmäßig Kokain konsumiert. Die sich aus dem Alter des ersten regelmäßigen Heroinkonsums ableitende durchschnittliche Dauer der Drogenkarriere beträgt sogar 16 bis 17 Jahre. Zwei Drittel bis drei Viertel hatten schon mal eine Drogen-Überdosis, im Durchschnitt etwa 6 Mal. Gesundheitlich riskantes Konsumverhalten, gemessen anhand der gemeinsamen Nutzung von Spritzen (9%) und/oder Spritzutensilien (18%-20%) im letzten halben Jahr, war unter den Studienteilnehmern immer noch stark verbreitet.

Beim Vergleich der beiden Zielgruppen bzw. Stichprobenstrata fällt auf, dass die Unterschiede insgesamt gering ausfallen. Betrachtet man die grau unterlegten Werte, die auf signifikant unterschiedliche Merkmalsbereiche verweisen ($p < 0,05$), ist es v. a. die soziale Situation, die sich bei den Methadon-Substituierten (MS-Stratum) günstiger darstellt. Sie leben in stabileren Wohnverhältnissen und beziehen ihr Einkommen überwiegend aus sozialen Transferleistungen wie Arbeitslosenunterstützung und Sozialhilfe, während bei den Nicht-Erreichten (NE-Stratum) illegale und sonstige Einkommensquellen besonders häufig genannt werden. Gesundheitlich sind mit Ausnahme des höheren HIV-Anteils bei den MS-Patienten, der sich aus den lange Zeit gültigen Indikationskriterien der Methadonbehandlung erklären lässt, keine größeren Unterschiede festzustellen. Wie erwartet, ist die aktuelle Entzugssymptomatik unter den sich nicht in Behandlung befindlichen NE-Patienten stärker ausgeprägt. Bezogen auf den Drogenkonsum ergibt sich folgendes Bild: Hier sind es die MS-Patienten, die auf eine etwas längere „Konsumkarriere“ zurückblicken, wobei das um ein Jahr höhere Alter hier eine Rolle spielen dürfte. Aktuell, bezogen auf die letzten 30 Tage, konsumieren die NE-Patienten zu einem größeren Anteil Heroin, was sich auch in höheren Kosten für Drogen niederschlägt. Dem entsprechend ist auch der intravenöse Drogenkonsum unter den Nicht-Erreichten stärker verbreitet. Die MS-Patienten wiederum nehmen mehr Benzodiazepine,¹¹ wobei hier zwischen

¹¹ Nach EuropASI werden „dämpfende Psychopharmaka“ erhoben, bei denen es sich aber in der Regel um Benzodiazepine handelt.

im Rahmen der (nicht zufrieden stellend verlaufenden) Substitutionsbehandlung verschrieben und den selbständig eingenommenen Medikamenten nicht unterschieden wird. Den Erwartungen entsprechend liegen bei den MS-Patienten mehr Erfahrungen mit bisherigen Suchtbehandlungen vor. Mit Ausnahme ambulanter drogenfreier Therapien haben die aus der Methadonsubstitution kommenden Studienteilnehmer alle gängigen Behandlungsformen zu einem größeren Anteil wahrgenommen, die durchschnittliche Anzahl von Therapien (bzw. Therapieversuchen) unter den jeweils Behandelten unterscheidet sich zwischen MS- und NE-Stratum hingegen kaum. Nur 3% der NE-Patienten hatten sich nach eigenen Angaben bisher keiner suchttherapeutischen Behandlung unterzogen, was einem Anteil von 1,7% aller Studienpatienten entspricht.

Von 439 MS-Patienten liegen Daten zur Dauer ihrer aktuellen Vorbehandlung vor. Demnach sind sie unmittelbar vor Beginn der Studienbehandlung bereits seit durchschnittlich 39,9 ($\pm 41,8$) Monaten substituiert worden. Ein Drittel war bis zu einem Jahr (34%), ein weiteres Drittel war länger als 4 Jahre in der Substitutionsbehandlung (32%). Unter den über mehrere Jahre substituierten Patienten dürfte der Bedarf nach Aufnahme einer Heroinbehandlung besonders groß gewesen sein, da sich über viele, z. T. mehr als 10 Jahre keine hinreichenden Behandlungserfolge zeigen konnten, sondern die Substitution vorrangig zu Zwecken der Schadensminimierung aufrecht erhalten wurde.

Über beide Zielgruppenstrata hinweg hat die Randomisierung zwei sich hinsichtlich der Baseline-Charakteristika weitgehend entsprechende Behandlungsgruppen erbracht. Signifikante Unterschiede zwischen Heroin- und Methadonpatienten bestehen lediglich in vier der dargestellten Merkmale, wobei eine einheitliche Tendenz in Richtung einer gesundheitlich oder sozial stärker belasteten Untersuchungsgruppe nicht festzustellen ist.

Die Methadonpatienten haben im Durchschnitt eine signifikant höhere Schuldenbelastung (Heroin: 12.725 Euro, Methadon: 22.083 Euro; $t=-2,60$, $df=487,7$, $p=0,010$), was jedoch vor allem darauf zurückzuführen ist, dass drei Methadonpatienten eine Verschuldung von 500.000 Euro, ein anderer von 450.000 Euro und ein Patient sogar von 750.000 Euro angibt. Insgesamt liegen zwölf Methadonpatienten über einer Schuldenhöhe von 100.000 Euro. In der Heroingruppe sind es nur sechs Patienten, die derart hoch verschuldet sind, wobei das Maximum (bei einem Patienten) bei 300.000 Euro liegt. Der Anteil an Patienten mit Schulden liegt in beiden Gruppen bei 83%.

Eine weitere Imbalance in den Ausgangsmerkmalen besteht in der Lifetime-Prävalenz von psychischen Störungen der Diagnosegruppe F4 nach ICD-10. Mit 52% sind Neurotische-, Belastungs- und somatoforme Störungen unter den Methadonpatienten signifikant häufiger aufgetreten als in der Heroingruppe (42%; $\chi^2=5,7$, $df=1$, $p=0,017$). Da die Diagnostik psychischer Störungen nach ICD-10 erst zum Zeitpunkt T_1 vorgenommen wurde, könnte diese Ungleichverteilung auch durch die unterschiedliche Haltekraft der Studienbehandlung beeinflusst sein. Nach einem Monat wurde der CIDI nur bei $N=205$ Patienten der Methadongruppe durchgeführt, während von den Heroinpatienten noch $N=421$ an der diagnostischen Untersuchung teilnahmen. Eine insgesamt stärkere Betroffenheit durch psychische Störungen oder Beeinträchtigungen ist in der Methadongruppe allerdings nicht auszumachen.

Bezüglich des Konsummusters ergibt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied nur beim Mehrfachkonsum innerhalb der letzten 30 Tage. Mit einer 30-Tages-Prävalenz von 92% war das ohnehin hohe Niveau des polyvalenten Substanzgebrauchs vor Behandlungsbeginn bei den Methadonpatienten noch stärker verbreitet als bei den Heroinpatienten (87%; $\text{Chi}^2=5,5$, $\text{df}=1$, $p=0,020$). Im Gegensatz dazu zeigten die Heroinpatienten vor Behandlungsbeginn ein stärker ausgeprägtes Risikoverhalten beim Drogenkonsum. Die gemeinsame Nutzung von Spritzen („Needle-Sharing“) gaben knapp 11% der Heroinpatienten innerhalb der letzten 6 Monate an („manchmal“: 8,5%, „oft“: 2,4%), bei den Methadonpatienten waren es dagegen nur gut 7%, die ihre Spritzen mit anderen teilten („manchmal“: 6,7%, „oft“: 0,6%; $\text{Chi}^2=6,4$, $\text{df}=2$, $p=0,040$). Bei den anderen Konsumvariablen sind zwischen Methadon- und Heroingruppe keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

Insofern ist eine das zentrale Studienergebnis beeinflussende Imbalance in der Ausgangssituation der beiden Untersuchungsgruppen nicht festzustellen. Im Rahmen explorativer Analysen bezüglich der den Hauptzielkriterien *Gesundheit* und *Drogenkonsum* zugrunde liegenden Einzelvariablen wird dennoch der Einfluss möglicher Gruppenunterschiede bei Baseline auf das Ergebnis zu T₁₂ anhand einer Kovarianzanalyse statistisch kontrolliert (siehe Tabelle 7.4).

7.2.1 *Patientencharakteristika – Sonderauswertung der MS-Patienten mit geringerer vorheriger Tagesdosis als 60 mg Methadon*

111 MS-Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, obwohl deren Methadondosis (oder Äquivalenzdosis) unter den geforderten 60 mg pro Tag lag. Unter den die in die Auswertung eingehenden 1.015 Studienpatienten verringert sich diese Zahl auf N=110. In Tabelle 7.3 werden die zuvor „unterdosierten“ Patienten mit den übrigen des MS-Stratums bezüglich der Charakteristika zum Baseline-Zeitpunkt verglichen.

Tabelle 7.3

Patientencharakteristika der MS-Patienten zu Studienbeginn (T₁): Patienten mit weniger als 60 mg Methadon (analog) Tagesdosis im Vergleich zu den höher Dosierte(n) (Gesamt-N=487). Die Standardabweichung ist in Klammern angegeben. Die grau unterlegten Werte verweisen auf signifikante Unterschiede zwischen den Dosisgruppen.

Merkmal	MS-Patienten, Dosis < 60 mg			MS-Patienten, Dosis ≥ 60 mg		
	Heroin	Metha	Gesamt	Heroin	Metha	Gesamt
Geschlecht, Anteil männlich	83,6%	78,2%	80,9%	77,0%	76,9%	76,9%
Alter, Jahre	36,5 (6,8)	37,0 (7,2)	36,8 (7,0)	36,8 (6,4)	37,1 (6,6)	37,0 (6,5)
Staatsangehörigkeit Deutschland	81,8%	98,2%	90,0%	94,2%	91,4%	92,8%
Soziale Situation						
Stabile Wohnsituation	92,7%	87,3%	90,3%	69,6%	72,0%	70,8%
Feste Partnerschaft	47,3%	29,1%	38,2%	35,6%	32,3%	34,0%
Kinder	29,1%	27,3%	28,2%	41,4%	31,7%	36,6%
Abgeschlossene Berufsausbildung	58,2%	60,0%	59,1%	53,7%	54,1%	53,9%
Haupteinkommensquelle Arbeit	9,1%	9,1%	9,1%	5,3%	2,2%	3,7%
Haupteinkommensquelle ALU	18,2%	25,5%	21,8%	21,1%	16,7%	18,9%
Haupteinkommensquelle Sozialhilfe	38,2%	38,2%	38,2%	34,7%	37,6%	36,2%
Haupteinkommen Rente/Krankengeld	10,9%	7,3%	9,1%	7,4%	8,1%	7,7%
Haupteinkommensquelle illegal	9,1%	16,4%	12,7%	19,5%	18,8%	19,1%
Haupteinkommensquelle anderes	14,5%	3,6%	9,1%	12,1%	16,7%	14,4%
Arbeit letzte 30 Tage	18,2%	18,2%	18,2%	16,8%	11,4%	14,1%
Schulden	80,0%	94,5%	87,3%	88,0%	79,6%	83,8%
Jemals verurteilt	94,4%	96,4%	95,4%	97,9%	96,1%	97,0%
Jemals in U- oder Strafhaft	60,4%	72,7%	66,7%	78,1%	77,0%	77,6%
Illegale Geschäfte letzte 30 Tage	70,6%	79,6%	75,2%	70,0%	59,1%	64,5%
Körperlicher Gesundheitszustand						
OTI Gesundheitskala (0-50)	17,8 (4,1)	18,4 (5,0)	18,1 (4,6)	19,1 (5,3)	19,1 (5,6)	19,1 (5,5)
Karnofsky-Index (0-100)	70,2 (11,8)	68,1 (12,2)	69,2 (12,0)	71,5 (12,9)	71,3 (14,0)	71,4 (13,4)
HIV positiv	5,6%	3,7%	4,6%	13,6%	13,0%	13,3%
HCV positiv	85,2%	85,5%	85,3%	82,1%	85,4%	83,7%
Abszesse der Haut	1,9%	3,6%	2,8%	4,8%	8,1%	6,4%
Entzugssymptomatik (SOWS, 0-30)	7,7 (5,2)	8,8 (5,6)	8,3 (5,4)	9,5 (6,5)	9,6 (7,2)	9,5 (6,9)
Echokardiographie pathol. Befund ^{a)}	23,6%	20,0%	21,8%	17,3%	14,0%	15,6%
EKG pathol. Befund ^{a)}	12,7%	7,3%	10,0%	21,5%	19,4%	20,4%
Oberbauchsonographie pathol. Befund ^{a)}	67,3%	60,0%	63,6%	57,6%	51,1%	54,4%
Röntgen-Thorax pathol. Befund ^{a)}	-	-	-	2,6%	0,5%	1,6%
Psychischer Gesundheitszustand						
GSI-Wert, SCL-90-R (T-Wert)	68,3 (10,4)	69,0 (10,1)	68,7 (10,2)	69,8 (11,2)	69,9 (9,7)	69,8 (10,5)
GSI-Wert, SCL-90-R (Rohwert, 0-4)	1,04 (0,55)	1,16 (0,56)	1,10 (0,55)	1,19 (0,62)	1,19 (0,66)	1,19 (0,64)
GAFS (0-100)	53,6 (9,6)	52,3 (11,5)	52,9 (10,6)	53,3 (10,8)	52,6 (12,1)	52,9 (11,5)
Suizidversuch bisher	41,5%	44,4%	43,0%	47,0%	43,2%	45,1%
Globaler klin. Eindruck (CGI, 0-7)	4,5 (0,8)	4,6 (1,1)	4,6 (1,0)	4,6 (1,0)	4,7 (1,0)	4,6 (1,0)
Lifetime-Diagnose F2-Störung (zu T ₁) ^{b)}	2,3%	7,1%	3,5%	-	-	-
Lifetime-Diagnose F3-Störung (zu T ₁) ^{b)}	44,2%	50,0%	45,6%	39,9%	32,5%	37,4%
Lifetime-Diagnose F4-Störung (zu T ₁) ^{b)}	34,9%	64,3%	42,1%	46,0%	51,8%	48,0%
Lifetime-Diagnose F5-Störung (zu T ₁) ^{b)}	2,3%	14,3%	5,3%	7,4%	6,0%	6,9%
Mind. eine dieser Lifetime-Diagnosen ^{b)}	51,2%	71,4%	56,1%	65,0%	59,0%	63,0%
Drogenkonsum						
Beginn regelm. Heroinkonsums, Alter	20,7 (5,6)	20,4 (5,9)	20,6 (5,7)	19,4 (5,0)	19,8 (4,7)	19,6 (4,8)
Beginn regelm. Kokainkonsums, Alter	24,1 (8,2)	23,6 (8,3)	23,8 (8,2)	22,2 (7,3)	21,9 (6,8)	22,1 (7,0)
Jahre regelm. Heroinkonsums	12,9 (6,7)	13,9 (6,2)	13,4 (6,5)	14,6 (6,1)	14,6 (6,4)	14,6 (6,2)
Jahre regelm. Kokainkonsum	4,6 (6,1)	5,0 (6,2)	4,8 (6,1)	6,5 (7,1)	6,2 (6,5)	6,3 (6,8)
Jahre regelm. Benzodiazepingebruchs	4,3 (7,0)	6,2 (7,9)	5,3 (7,5)	6,7 (7,9)	7,6 (7,7)	7,2 (7,8)

Jahre regelm. Mehrfachkonsums	13,1 (9,2)	14,3 (8,8)	13,7 (8,9)	13,5 (8,4)	15,2 (7,8)	14,4 (8,2)
Heroinkonsum letzte 30 Tage ^{c)}	94,5%	94,5%	94,5%	91,1%	91,4%	91,2%
Anzahl Tage ^{c)}	18,2 (10,5)	16,6 (10,2)	17,4 (10,4)	16,8 (10,9)	17,9 (10,6)	17,4 (10,8)
Kokainkonsum letzte 30 Tage ^{c)}	72,7%	74,5%	73,6%	77,0%	66,1%	71,6%
Anzahl Tage ^{c)}	13,4 (9,8)	12,4 (10,5)	12,9 (10,1)	15,0 (11,4)	14,6 (10,8)	14,8 (11,1)
Benzodiazepingebrauch letzte 30 Tage	47,3%	54,5%	50,9%	66,5%	66,1%	66,3%
Anzahl Tage ^{c)}	16,8 (11,7)	15,6 (11,8)	16,2 (11,7)	19,1 (11,1)	19,1 (11,4)	19,1 (11,2)
Alkoholkonsum (schädl.) letzte 30 T.	14,5%	9,1%	11,8%	16,8%	10,8%	13,8%
Anzahl Tage ^{c)}	15,4 (13,4)	5,8 (5,9)	11,7 (11,8)	9,8 (10,7)	15,6 (12,7)	12,0 (11,7)
Mehrfachkonsum letzte 30 Tage	87,0%	90,7%	88,9%	87,6%	94,5%	91,1%
Anzahl Tage ^{c)}	22,7 (9,8)	25,2 (8,9)	24,0 (9,4)	24,1 (9,1)	24,8 (8,7)	24,4 (8,9)
Intravenöser Konsum letzte 30 Tage	92,7%	90,1%	91,8%	95,2%	92,9%	94,1%
Anzahl Tage ^{c)}	21,1 (10,9)	19,8 (10,1)	20,4 (10,5)	19,4 (10,6)	20,5 (10,6)	19,9 (10,6)
Drogen-Überdosis bisher	66,7%	71,7%	69,2%	76,7%	74,2%	75,5%
Geldausg. für Drogen letzte 30 T., Euro	680 (746)	635 (744)	658 (742)	938 (1.460)	770 (938)	855 (1.233)
Geldausg. für Alkohol letzte 30 T., Euro	35 (75)	35 (55)	35 (65)	28 (50)	32 (79)	30 (66)
Gemeinsame Nutzung von Spritzen	15,4%	11,1%	13,2%	10,1%	4,9%	7,6%
Gemeins. Nutzung von Spritzenutensilien	32,7%	24,1%	28,3%	16,0%	14,8%	15,4%
Suchtbehandlungen						
Ambulante Entgiftung bisher	38,0%	37,7%	37,9%	38,3%	33,9%	36,1%
Stationäre Entgiftung bisher	90,7%	94,5%	92,7%	87,3%	89,1%	88,2%
Substitutionsbehandlung bisher	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	99,5%	99,7%
Psychosoziale Betreuung bisher	61,5%	74,5%	68,2%	63,1%	66,3%	64,7%
Ambul. drogenfreie Therapie bisher	6,5%	17,3%	12,2%	12,9%	12,3%	12,6%
Station. drogenfreie Therapie bisher	62,7%	70,4%	66,7%	62,5%	58,3%	60,4%
Therapeutische WG bisher	29,2%	25,0%	27,0%	32,2%	30,6%	31,4%
Keine dieser Behandlungen bisher	-	-	-	-	-	-
Dauer aktuelle Substitution, Monate	38,5 (40,8)	36,8 (41,3)	37,7 (40,8)	40,2 (41,8)	40,8 (43,2)	40,5 (42,4)

a) Prozentangaben bezogen auf alle Patienten (Untersuchung durchgeführt: Echokardiographie: N=442, EKG: N=463, Sonographie: N=449, Röntgen: N=36).

b) Die Werte beziehen sich auf die gültigen Angaben; der CIDI wurde zu T₁ bei 303 MS-Patienten durchgeführt.

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

Die MS-Patienten mit geringerer Erhaltungsdosis als 60 mg Methadon vor Studienbeginn unterscheiden sich von den übrigen Studienteilnehmern des MS-Stratums nur in wenigen Bereichen. Sie leben in einer stabileren Wohnsituation und waren bisher weniger in Untersuchungs- oder Strafhaft. Dem steht allerdings eine stärkere Verwicklung in illegale Aktivitäten während des letzten Monats vor der Baseline-Untersuchung gegenüber. Die Niedrigdosierten sind zu einem geringeren Anteil HIV-positiv und weisen weniger Auffälligkeiten im EKG auf. Pathologische Befunde nach Oberbauchsonographie sind hingegen unter den höher dosierten MS-Patienten stärker vorhanden. Eine homogene Tendenz besteht hinsichtlich der Dauer des Drogenkonsums, die v. a. bezüglich Kokain und Benzodiazepinen unter den höher Dosierte länger andauerte. Das aktuelle Konsummuster unterscheidet sich, abgesehen von einem stärkeren Benzodiazepingebrauch der MS-Patienten mit höherer Dosis nicht. Das Risikoverhalten, abgebildet in einer höheren Rate an Konsumenten mit gemeinsamer Nutzung von Spritzenutensilien, ist hingegen unter den niedrig Dosierte stärker ausgeprägt.

Insgesamt ist somit keine einheitliche Differenzierung erkennbar, beispielsweise in dem Sinne, dass es sich bei den zu niedrig Dosierte eher um Substituierte handelt, denen es ge-

sundheitlich deutlich besser geht oder eine geringere Konsumproblematik aufweisen (oder erst seit kürzerer Zeit in Behandlung sind). Offensichtlich wurden auch diese Patienten auf eine individuell angemessene Dosis eingestellt. Annahmen, dass eine höhere Dosierung des Substitutionsmittels zu besseren Wirkungen geführt (und damit ggf. nicht zur Aufnahme in die Heroinstudie berechtigt) hätte, lassen sich aus dem hier vorgenommenen Gruppenvergleich nicht ableiten. Ferner lassen die insgesamt geringen Unterschiede keinen verzerrenden Einfluss auf das Studienergebnis erwarten. Wie bereits in Tabelle 7.2 dargestellt, unterscheiden sich NE- und MS-Stratum trotz des mit 23% durchaus relevanten Anteils (zu) niedrig dosierter Substituierter nur marginal.

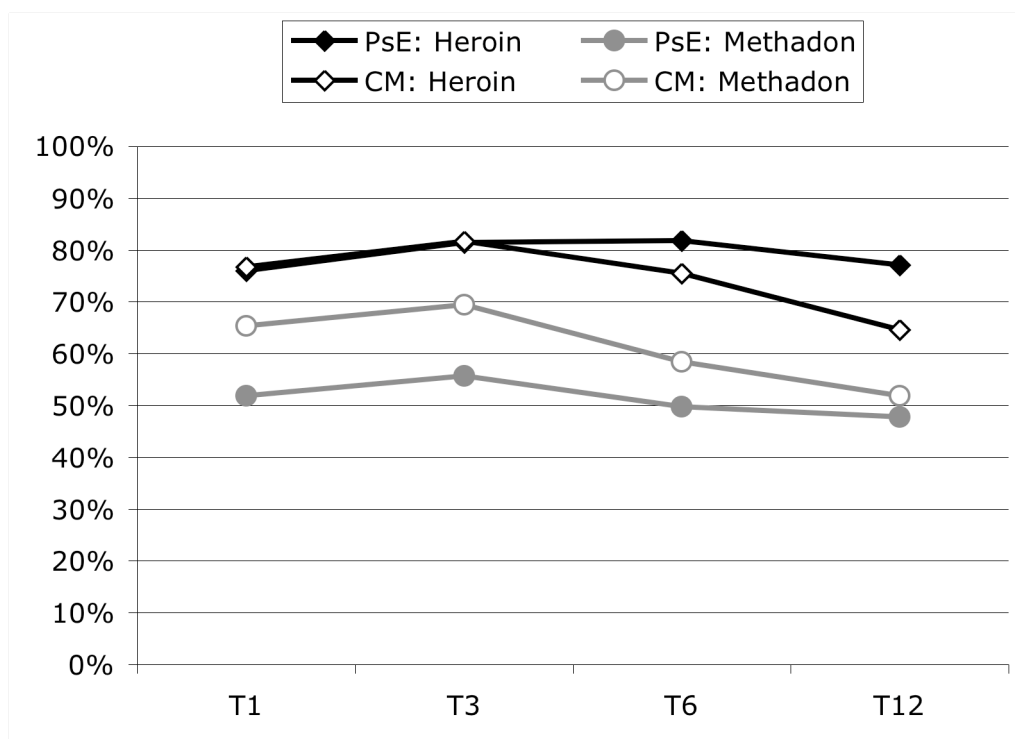
7.3 Compliance

Im Gegensatz zu den Angaben zur Haltequote (siehe Abschnitt 6.1.1) beziehen sich die hier dargestellten Zahlen zur Behandlungscompliance auf die N=1.015 Patienten der Analyse-Stichprobe.

546 Patienten haben die 1. Studienphase regulär durchlaufen (insgesamt: 54%, Heroin: 67%, Methadon: 37%), was von den Prüfern im CRF als *reguläre Beendigung* vermerkt wurde. Von denen traten, wie bereits dargestellt, 434 in die 2. Studienphase der Heroinbehandlung über (43%). Insofern ist die Behandlungscompliance deutlich von der Untersuchungsgruppenzugehörigkeit bzw. dem Randomisierungsergebnis beeinflusst. Dies konnte angesichts des offenen Studiencharakters und der Ausgangsbedingungen der Patienten auch erwartet werden. Bezogen auf die Teilnahme an der psychosozialen Begleitbetreuung (Case Management vs. Psychoedukation) sind insgesamt etwas geringere Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen auszumachen. Dies ist allerdings darauf zurückzuführen, dass es sich hier um die Abbildung der prüferärztlichen Informationen handelt. Es sollte pro Visit angegeben werden, ob die PSB aufgenommen (T₁) bzw. an der jeweiligen Betreuungsart innerhalb des zurückliegenden Zeitraums teilgenommen wurde (T₃ bis T₁₂, siehe Abbildung 7.1). Eine genauere Darstellung des Inanspruchnahmeverhaltens (sowie der spezifischen Effekte) wird die Spezialstudie zur Binnenevaluation der psychosozialen Betreuung liefern.

Abbildung 7.1

Inanspruchnahme der psychosozialen Betreuung nach Untersuchungsgruppe und PSB-Art, prüfärztliche Angaben (N=1.015)



Wiederum ist erkennbar, dass ein Teil der Patienten die Betreuung (bis Zeitpunkt T₃) gar nicht erst begonnen hat. Unter den Heroinpatienten ist es knapp ein Fünftel, bei den Methadonpatienten verzichten 31% auf das Case Management und 44% auf die Psychoedukation. Der sich hier abzeichnende Trend einer etwas höheren Inanspruchnahme der PsE (gegenüber CM) bei Heroinpatienten sowie einer offensichtlich geringeren PsE-Teilnahmebereitschaft unter den Methadonpatienten ist nur als vorläufig zu betrachten und sollte durch die Ergebnisse der Spezialstudie verifiziert werden. Ferner sei an die unterschiedlichen Haltquoten in den Studienzentren erinnert, die ebenfalls die Ergebnisse zum Inanspruchnahmeverhalten der PSB überlagern dürften.

Ohne den Resultaten der Spezialstudie zur Binnenevaluation der PSB vorgreifen zu wollen, soll an dieser Stelle kurz auf die Behandlungszufriedenheit der Patienten Bezug genommen werden. Sie wurde mit dem Treatment Perception Questionnaire, TPQ (Marsden et al. 2000), im Rahmen des externen Interviews erhoben. Mit einem Mittelwert von 2,46 in der Heroin- und 2,45 in der Methadongruppe (auf einer Skala von 0 bis 4) fällt die Gesamtbeurteilung der PSB zu T₁₂ durchaus positiv aus. Dabei wird das Behandlungsteam mit einem Durchschnittswert von jeweils 2,56 in beiden Gruppen etwas positiver beurteilt als das Behandlungsprogramm (Heroin: 2,35, Methadon: 2,34). Auffällig ist, dass sich die Untersuchungsgruppen in ihrer Beurteilung der PSB nicht voneinander unterscheiden. Dies bleibt auch so, wenn man nur die Behandlungsbeender (N=546, vgl. Abschnitt 7.4.3.1) betrachtet: Der Gesamtbeurteilungswert der Heroinpatienten liegt dann bei 2,51 und der der Methadonpatienten bei 2,55.

7.4 Ergebnisse zur Wirksamkeit

Die Präsentation der Ergebnisse zur Wirksamkeit der Heroinbehandlung erfolgt zunächst anhand der Hauptzielkriterien „Gesundheit“ und „Drogenkonsum“ und ihrer zugrunde liegenden einzelnen Variablen. Letztere werden im Vergleich zwischen Experimental- und Kontrollgruppe deskriptiv im Verlauf zwischen Baseline (T_{-1}) und 12-Monatszeitpunkt (T_{12}) dargestellt. Danach werden die Responseraten betrachtet und die statistische Hypothesenprüfung pro Hauptzielkriterium durchgeführt (Primäranalyse).

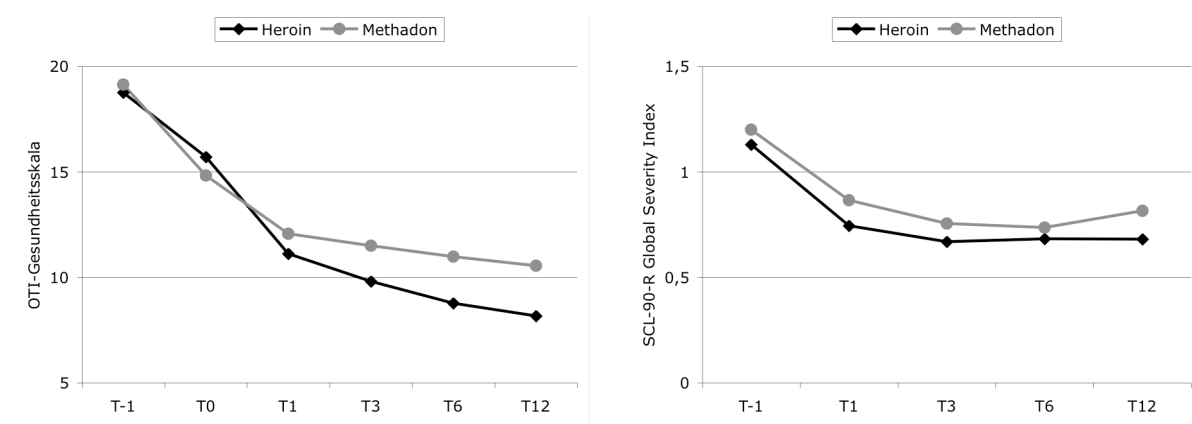
Dem Hauptzielkriterium *Verbesserung des Gesundheitszustands (A)* liegen der Score der OTI-Gesundheitsskala (körperliche Gesundheit) sowie der Global-Severity-Index (GSI) der SCL-90-R (psychische Gesundheit) zugrunde (vgl. Abschnitt 5.6). Sowohl beim körperlichen als auch beim psychischen Gesundheitszustand ist eine deutliche Verbesserung innerhalb der ersten Wochen der Studienbehandlung festzustellen (siehe Abbildung 7.2). Bei der OTI-Gesundheitsskala tritt dieser Effekt sogar bereits zwischen der Baseline-Untersuchung (T_{-1}) und dem eigentlichen Behandlungsbeginn (T_0) auf.¹² Dieses Phänomen ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass Patienten, die eine neue Behandlung beginnen, in einem krisenhaften Zustand erreicht werden, was durch die Erwartung, in die Heroinbehandlung aufgenommen zu werden, noch subjektiv verstärkt werden dürfte. Darüber hinaus kann der aufwändigen Baseline-Untersuchung der Stellenwert einer Intervention zugeschrieben werden, die bereits einen positiven Einfluss auf die Befindlichkeit der Patienten nehmen kann. Patienten, die an der Baseline-Untersuchung teilnahmen, konnten in der Regel nicht sofort, sondern (im Durchschnitt) erst einen Monat später mit der Studienbehandlung beginnen (siehe Abschnitt 6.1.2). Es wurden verschiedene medizinische Untersuchungen durchgeführt, wobei davon ausgegangen werden kann, dass die Aufrechterhaltung des Kontakts vom Patienten als Betreuung (und Zuwendung) empfunden wurde. Einige Patienten des NE-Stratums wurden zwischenzeitlich sogar mit Methadon substituiert, um die Phase von T_{-1} bis T_0 therapeutisch zu überbrücken. Schließlich dürfte auch das statistische Artefakt der Regression zur Mitte eine Rolle spielen, das es unwahrscheinlich macht, besonders extrem ausgeprägte Werte in einer Nacherhebung wieder zu erhalten. Vergleicht man den weiteren Verlauf zwischen den beiden Gruppen, so lässt sich vor allem beim körperlichen Gesundheitszustand während der Behandlung eine deutliche Differenzierung erkennen. Laufen die beiden Kurven bis zum 1-Monats-Zeitpunkt noch weitgehend parallel, verbessert sich der Gesundheitszustand während der ersten 12 Monate bei den Heroinpatienten in stärkerem Maße als bei den mit Methadon Behandelten. Beim psychischen Gesundheitszustand lässt sich ein weitgehend paralleler Verlauf der Verbesserung bei Experimental- und Kontrollgruppe erkennen. Während der Studienbehandlung (ab dem 3. Monat) sind kaum Veränderungen in der psychischen Symptomatik festzustellen.

¹² Deutliche Verbesserungen vor T_0 sind v. a. bei den Symptomen Appetitverlust (Abnahme um 43,6%), Gewichtsabnahme (40,8%), Nachtschweiß (39,0%), Gelenk- (35,2%) und Muskelschmerzen (43,6%), Schwindel (33,8%) und Kopfverletzungen (34,1%) festzustellen. Aber auch die direkt auf (unhygienische) Injektionsbedingungen zurückzuführenden Symptome wie Krankheitsgefühl nach Injektion („dirty hit“) (38,7%), Narben/Blutergüsse (34,6%) sowie Probleme, Blutgefäße zu treffen (36,6%) gehen vor Beginn der eigentlichen Studienbehandlung stark zurück. Bei den letztgenannten Symptomen wird der interventionsartige, positive Effekt der Therapievorbereitungsphase zwischen T_{-1} und T_0 besonders deutlich, indem die Patienten offensichtlich ihr Konsumverhalten im Vorfeld des Behandlungsbeginns beginnen zu verändern.

Auffällig ist allerdings das Auseinanderdriften der Kurven zwischen T₆ und T₁₂. Den Methadonpatienten geht es zum Ende der ersten Studienphase wieder schlechter, was wahrscheinlich in dem größeren Anteil an aus der Studienbehandlung Ausgeschiedenen begründet liegt (vgl. Abschnitt 6.1.1).

Abbildung 7.2

Veränderung des körperlichen Gesundheitszustands nach OTI-Gesundheitskala (links) und des psychischen Gesundheitszustandes anhand Global Severity Index (GSI) der SCL-90-R^{a)} (rechts) im Studienverlauf^{b)}



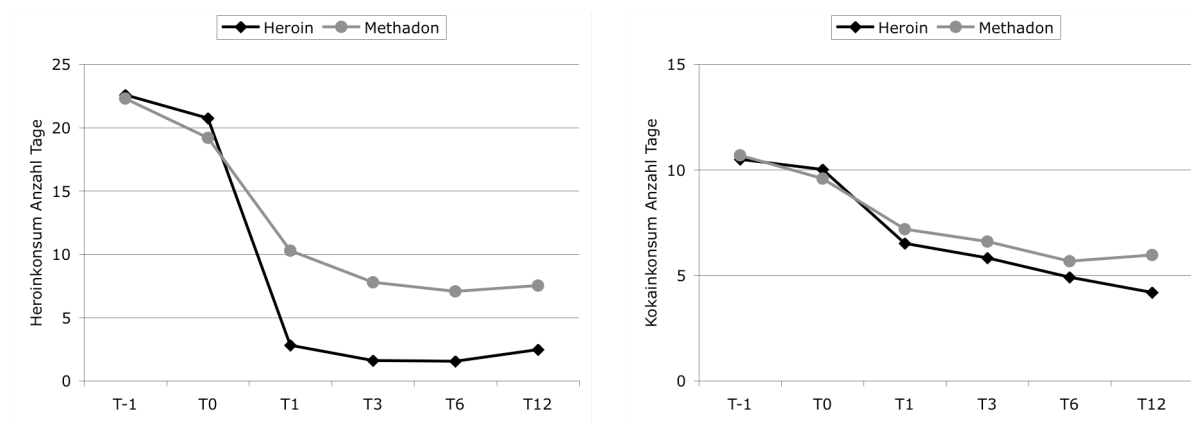
- a) Zum Zeitpunkt T₀ wurde die SCL-90-R nicht vorgegeben, da sich die Erhebung der Symptome auf die letzten 7 Tage bezieht und Doppelerhebungen bzw. Überschneidungsartefakte vermieden werden sollten.
- b) Fehlende Angaben zu T₆ und T₁₂ wurden, wenn möglich, durch im Rahmen des externen Interviews erhobene Informationen ergänzt. OTI-HSS: N₋₁=1.015, N₀=841, N₁=762, N₃=709, N₆=716, N₁₂=955, SCL-90-R: N₋₁=1.015, N₁=762, N₃=705, N₆=707, N₁₂=948.

Das Hauptzielkriterium *Reduktion illegalen Drogenkonsums (B)* wird einerseits auf Grundlage objektiver Daten wie Urinkontrollen (Heroin) und Haaranalysen (Kokain) als auch, bei deren Fehlen, anhand der Angaben der Patienten zum Konsum innerhalb der letzten 30 Tage definiert (vgl. Abschnitt 5.6). Letztere wurden sowohl im Rahmen der prüfärztlichen Untersuchungen als auch in den externen Interviews erhoben.

Die Veränderung des Konsums von Straßenheroin stellt sich – zunächst unter Berücksichtigung der Selbstangaben der Patienten – wie folgt dar. In Experimental- und Kontrollgruppe ist bereits zu Behandlungsbeginn ein drastischer Rückgang der Konsumtage erkennbar, wobei dieser unter den Heroinpatienten, wie erwartet, noch deutlicher ausfällt (siehe Abbildung 7.3). Ab etwa dem 3. Behandlungsmonat verlaufen die Kurven parallel mit einem 30-Tages-Heroinkonsum von durchschnittlich 7-8 Tagen in der Methadon- und 1-3 Tagen in der Heroingruppe. Beim Kokain unterscheiden sich die Untersuchungsgruppen weniger deutlich. Nach einem wiederum starken Rückgang in beiden Gruppen zu Studienbeginn sinkt der Konsum unter den Heroinpatienten im weiteren Verlauf von durchschnittlich knapp 7 Konsumtagen zu T₁ auf nur noch 4 Tage zu T₁₂. In der Methadongruppe hingegen zeigt sich ein nur schwacher Rückgang zwischen T₁ (durchschnittlich gut 7 Konsumtage) und T₁₂ (6 Tage).

Abbildung 7.3

Veränderung des Konsums von Straßenheroin (links) und Kokain (rechts) innerhalb der letzten 30 Tage anhand der Selbstangaben in den prüfärztlichen Untersuchungen^{a)} im Studienverlauf^{b)}

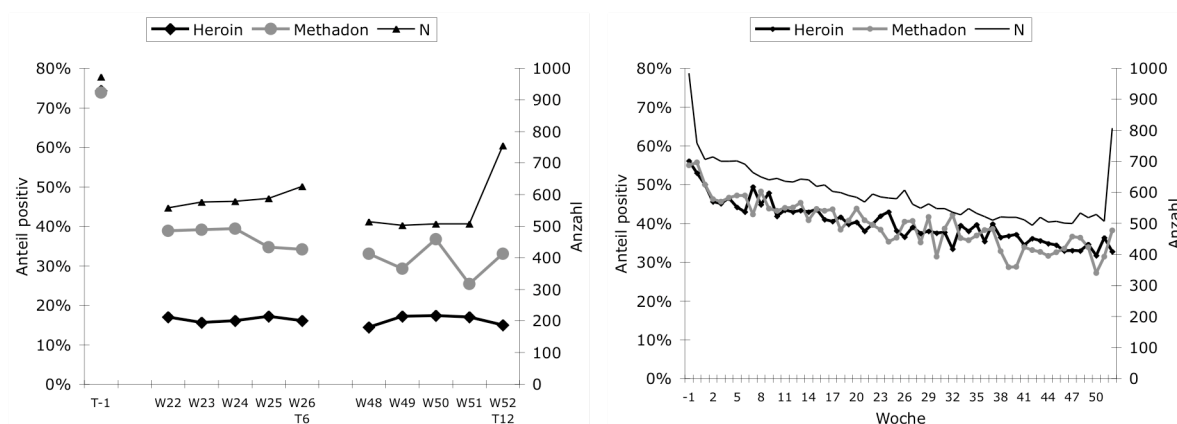


- a) Aufgrund der Vergleichbarkeit über alle Untersuchungszeitpunkte sind hier die Angaben aus den prüfärztlichen Untersuchungen dargestellt, wobei fehlende Werte aus dem externen Interview ersetzt wurden. Zu den Zeitpunkten T₋₁, T₆ und T₁₂ bestehen kaum Unterschiede zwischen den Angaben aus ärztlicher Untersuchung und externem Interview (Pearson-Corr: Straßenheroin: r₋₁=.78, r₆=.77, r₁₂=.83, Kokain: r₋₁=.82, r₆=.77, r₁₂=.80).
- b) Straßenheroin: N₋₁=1.014, N₀=859, N₁=769, N₃=712, N₆=771, N₁₂=963, Kokain: N₋₁=1.015, N₀=859, N₁=769, N₃=712, N₆=771, N₁₂=963.

Betrachtet man die Resultate der Urinkontrollen, bestätigen sich die aus den Selbstangaben hervor gegangenen Verlaufsergebnisse. Die Untersuchungen auf Straßenheroin erfolgten zu elf Zeitpunkten: bei T₋₁, in den fünf Wochen vor T₆ (Woche 22-26) sowie in den fünf Wochen vor T₁₂ (Woche 48-52). Untersuchungen auf Kokain wurden über den gesamten 12-monatigen Zeitraum wöchentlich durchgeführt. In Abbildung 7.4 ist zu erkennen, dass der Konsum von Straßenheroin in der Methadongruppe durchgängig höhere Werte aufweist. Beim Kokainkonsum ist ein kontinuierlicher (weitgehend parallel verlaufender) Rückgang in beiden Untersuchungsgruppen erkennbar. Auffällig ist zudem, dass der Anteil Kokain positiver Urinproben mit der Anzahl durchgeführter Untersuchungen korrespondiert. Insofern dürften die Ergebnisse der Urinkontrollen beim Kokain eher eine Unterschätzung darstellen. Nach den Selbstangaben der Patienten hatten in den letzten 30 Tagen vor T₆ 63,6% der Heroin- und 55,6% der Methadonpatienten Kokain konsumiert (positive UKs zu T₆/Woche 26: Heroin: 36,5%, Methadon: 40,4%). Innerhalb der letzten 30 Tage vor T₁₂ lag die Konsumprävalenz in der Heroingruppe bei 51,3% und in der Methadongruppe bei 55,3% (positive UKs zu T₁₂/Woche 52: Heroin: 32,7%, Methadon: 38,2%).

Abbildung 7.4

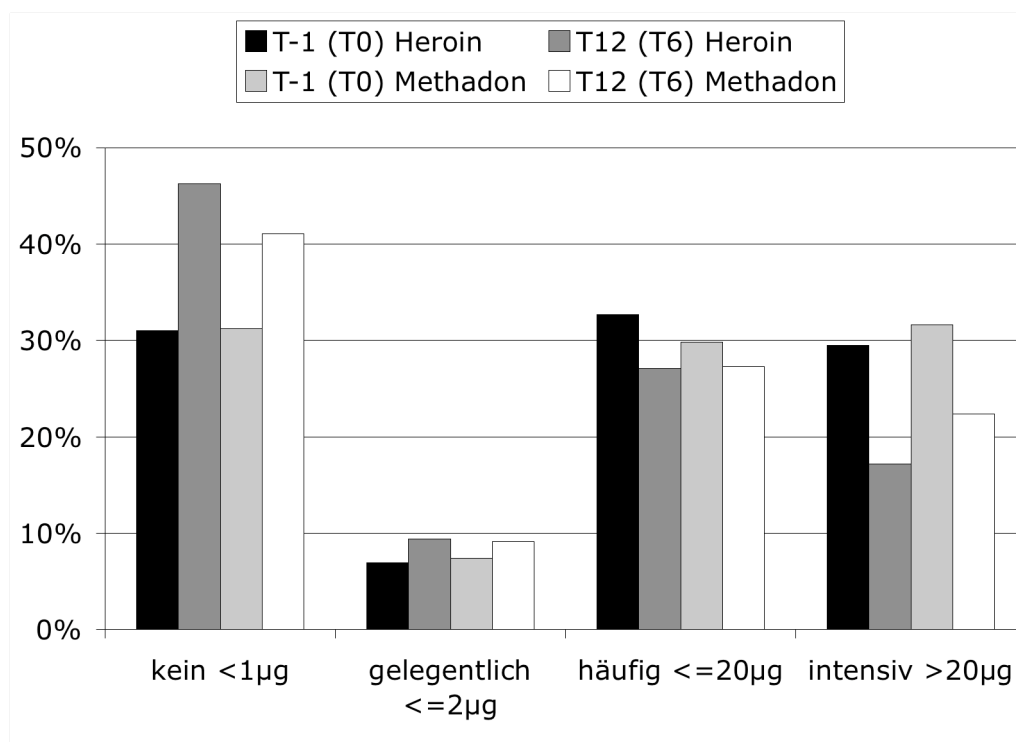
Konsum von Straßenheroin (links) und Kokain (rechts) während der 1. Studienphase anhand der Ergebnisse der Urinkontrollen pro Woche



Die Auswertung der Haaranalysen zeigt ebenfalls einen Rückgang des Konsums von Kokain während der Studienbehandlung. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich hier allerdings ein Unterschied zu Gunsten der Heroinpazienten, bei denen sich die Konsumintensität etwas stärker reduziert als bei den Methadonpatienten (siehe Abbildung 7.5). So erhöht sich der Anteil von Heroinpazienten ohne Kokainnachweis von 31% auf 46%, während bei den Methadonpatienten der Anteil an Nicht-Konsumenten von 31% auf 41% steigt. Zugleich verringert sich der Prozentsatz intensiver Kokaingebraucher in der Heroingruppe von 29% auf 17%; in der Methadongruppe reduziert sich der intensive Kokainkonsum von 32% auf 22%.

Abbildung 7.5

Konsum von Kokain während der 1. Studienphase anhand der Ergebnisse der Haaranalysen (T₁: N=898, T₁₂: N=842)^{a)}



^{a)} In den Werten zu T₁ sind die nachgeholtten Haaranalysen zu T₀ enthalten. Ebenso sind die fehlenden Daten zu T₁₂ durch zu T₆ erfolgte Analyseergebnisse ergänzt.

In Tabelle 7.4 sind die Baseline- und T₁₂-Werte der den Hauptzielkriterien zugrunde liegenden Variablen noch einmal zusammenfassend dargestellt. Die Tabelle enthält zudem die für den Zeitpunkt T₁₂ durchgeführten Signifikanztests zwischen der Heroin- und der Methadongruppe (2-faktorielle ANCOVA unter Berücksichtigung des Ausgangswerts). Dabei ist festzustellen, dass die Mittelwertsunterschiede bei OTI-HSS und SCL-90-R statistisch signifikant sind. Dies trifft auch auf die auf den Patientenangaben beruhende Konsumhäufigkeit von Straßenheroin und Kokain innerhalb der letzten 30 Tage zu. Interaktionseffekte zwischen Behandlungsgruppe und Stratum sind nicht nachweisbar. Für die Urinkontrollen auf Straßenheroin sind die durchschnittlichen Prozentanteile positiver Proben pro Patient zu T₆ und T₁₂ dargestellt. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, wieviele UKs (1 bis 5) jeweils durchgeführt wurden. Der Unterschied zwischen Heroin- und Methadongruppe ist zu beiden Untersuchungszeitpunkten statistisch signifikant (T-Test: T₆: $t=-6,9$, $p<0,001$, T₁₂: $t=-5,8$, $p<0,001$). Die Ergebnisse der Haaranalysen zur Kokainkonzentration unterscheiden sich – unter Berücksichtigung der Baseline-Werte – hingegen nicht signifikant voneinander. In Experimental- und Kontrollgruppe ist eine deutliche Abnahme der Intensität des Kokaingebrauchs festzustellen. Die zusätzlich (aufgrund der linksschiefen Verteilung) aufgeführten Medianwerte zeigen ebenfalls den starken Rückgang des Kokainkonsums unter der Studienbehandlung. Im Gegensatz zur obigen Klasseneinteilung (vgl. Abbildung 7.5) zeigt die Darstellung von Mittelwert und Median keinen Vorteil zugunsten der Heroinbehandlung.

Für eine Darstellung der auf den Einzelkriterien beruhenden Responsedaten wird auf Abschnitt 7.4.1.3 (Tabelle 7.6) verwiesen.

Tabelle 7.4

Veränderung des Gesundheitszustands nach OTI-Gesundheitsskala und GSI der SCL-90-R sowie des Konsums von Straßenheroin und Kokain zwischen T₋₁ und T₁₂.^{a)} Mittelwerte pro Stratum und Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung des Baseline-Werts.

Merkmal		MS-Stratum		NE-Stratum		Gesamt		Sign.
		Heroin	Methadon	Heroin	Methadon	Heroin	Methadon	ANCOVA zu T12
OTI-HSS	T-1	18,8 (5,1)	18,9 (5,5)	18,7 (5,3)	19,3 (5,3)	18,7 (5,2)	19,1 (5,4)	F=41,2, df=1, p<0,001
	T12	8,4 (5,9)	10,8 (5,9)	7,9 (5,7)	10,3 (6,8)	8,2 (5,8)	10,6 (6,4)	
GSI, SCL-90-R	T-1	1,15 (0,61)	1,18 (0,64)	1,11 (0,65)	1,21 (0,68)	1,13 (0,63)	1,20 (0,66)	F=11,5, df=1, p=0,001
	T12	0,74 (0,58)	0,85 (0,58)	0,63 (0,56)	0,79 (0,65)	0,68 (0,57)	0,82 (0,62)	
Straßenheroin, Anzahl Tage	T-1	17,0 (10,7)	16,9 (10,7)	27,7 (5,4)	27,3 (6,3)	22,6 (9,9)	22,3 (10,1)	F=77,4, df=1, p<0,001
	T12	1,9 (5,8)	5,9 (9,5)	3,0 (7,5)	9,0 (11,7)	2,5 (6,8)	7,5 (10,8)	
Straßenheroin, positive UKs	T6	12,5%	29,4%	20,1%	42,8%	16,3%	36,0%	
	T12	14,9%	26,0%	20,2%	38,9%	17,6%	32,8%	
Kokain, Anzahl Tage	T-1	10,6 (10,7)	10,1 (11,0)	10,4 (11,4)	11,3 (11,9)	10,5 (11,1)	10,7 (11,5)	F=11,6, df=1, p=0,001
	T12	4,1 (7,5)	5,2 (8,5)	4,2 (7,5)	6,7 (10,2)	4,2 (7,5)	6,0 (9,4)	
Kokain, HA, µg/g, Mittelw.	T-1	23,5 (44,2)	33,2 (108,6)	23,8 (44,8)	35,5 (82,2)	23,7 (44,5)	34,3 (96,3)	F=2,6, df=1, p=0,107
	T12	13,2 (32,5)	18,6 (42,8)	19,3 (50,4)	30,6 (88,0)	16,4 (42,9)	24,8 (70,2)	
Kokain, HA, µg/g, Median	T-1	4,8	4,8	5,0	5,4	4,9	5,3	
	T12	1,3	1,6	1,8	2,2	1,5	1,9	

^{a)} Fehlende Angaben zu T₁₂ wurden, wenn möglich, durch im Rahmen des externen Interviews erhobene Informationen ergänzt. Beim Heroin- und Kokainkonsum sind die Angaben aus den prüfärztlichen Untersuchungen dargestellt, wobei fehlende Werte aus dem externen Interview ersetzt wurden. In den Werten zu T₋₁ sind die nachgeholtten Haaranalysen zu T₀ enthalten. Ebenso sind fehlende HA-Daten zu T₁₂ durch Untersuchungsergebnisse aus T₆ ergänzt. Die Prozentanteile bei den Urinkontrollen sind auf alle verfügbaren UKs zum jeweiligen Zeitpunkt bezogen, unabhängig davon, ob nur eine oder 5 UKs vorlagen.

7.4.1 Primäranalyse

Die Primäranalyse erfolgt nach dem im Studienprotokoll festgelegten Analyseplan (vgl. Abschnitt 5.8.1) als ITT-Analyse mit insgesamt 1.015 Probanden. Mit der festgeschriebenen Worst case Strategie, bei der Drop-outs der Experimentalgruppe als Non-Responder und Drop-outs der Kontrollgruppe als Responder gewertet werden, ist eine sehr konservative Auswertungsstrategie gewählt worden (Analyse 1). Nachrangig wird das Ergebnis einer Analyse dargestellt, in der alle Drop-outs als Non-Responder gewertet werden (Analyse 2). Dieses Verfahren ist weniger robust, dürfte sich jedoch durch eine größere Realitätsnähe auszeichnen, da es in der Regel wahrscheinlicher ist, dass Patienten beider Gruppen, von denen wegen des vorzeitigen Studienabbruchs keine auswertbaren Daten vorliegen, in nur geringem

Maße von der Behandlung profitiert haben. In beiden Analysen werden nach der Strategie „last observation carried forward“ (LOCF) fehlende Daten zu T₁₂ durch Angaben zum Untersuchungszeitpunkt T₆ ergänzt.¹³

Analyse 1: Wie aus Tabelle 7.5 zu ersehen ist, ergibt sich in beiden Hauptzielkriterien ein signifikanter Unterschied zwischen Experimental- und Kontrollgruppe dahingehend, dass die Heroinpatienten stärker von ihrer Behandlung profitieren als die Methadonpatienten. Im Kriterium *Gesundheit* liegt die Responderate bei 80,0% in der Heroin- gegenüber 74,0% in der Methadongruppe (siehe auch Abbildung 7.6). Mit einem Odds-Ratio von 1,41 (95%-KI: 1,05-1,89, p=0,023) ist der Gruppenunterschied statistisch signifikant. Die logistische Regression zeigt keinen signifikanten Einfluss der Faktoren Stichprobenstratum (p=0,320), Studienzentrum (p=0,143) und PSB-Art (p=0,269).¹⁴ Eine Wechselwirkung zwischen dem Effekt der Medikation und der Zielgruppenzugehörigkeit zum MS- oder NE-Stratum besteht nicht (Interaktion: OR=0,83, 95%-KI: 0,46-1,50, p=0,544), der Haupteffekt bleibt nach der Adjustierung mit einem Odds-Ratio von 1,54 (95%-KI: 1,02-2,34, p=0,042) signifikant.¹⁵

Beim Hauptzielkriterium *Drogenkonsum* ergibt sich eine Responderate von 69,1% in der Heroingruppe und von 55,2% unter den Patienten der Methadonbehandlung (siehe Abbildung 7.6). Auch dieser Unterschied ist mit einem Odds-Ratio von 1,85 (95%-KI: 1,43-2,40, p<0,001) statistisch signifikant. Hier zeigt sich allerdings ein Zentrumseffekt (p=0,002), da die Erfolgsraten über die Studienzentren hinweg nicht homogen sind (siehe unten).¹⁶ Eine Interaktion zwischen Stratum und Studienmedikation liegt nicht vor (Interaktion: OR=0,95, 95%-KI: 0,56-1,60, p=0,840), der Haupteffekt bleibt auch nach der Adjustierung mit einem Odds-Ratio von 1,91 (95%-KI: 1,30-2,79, p=0,001) signifikant.¹⁷

¹³ Für das Hauptzielkriterium *Gesundheit* liegen nach LOCF (inklusive der Todesfälle) von 970 Patienten (95,6%) gültige Daten vor (Heroin: N=497, Methadon: N=473), die fehlenden 45 werden nach dem worst case-Verfahren ersetzt. Beim Kriterium Drogenkonsum sind es 982 Patienten (96,7%), von denen gültige Daten vorliegen (Heroin: N=504, Methadon: N=478), 33 Daten werden ersetzt.

¹⁴ Goodness of Fit nach Hosmer & Lemeshow: $\chi^2=2,23$, df=8, p=0,973. Das univariate Ergebnis beim HZK *Gesundheit* weicht mit OR=1,41 (95%-KI: 1,05-1,89) nicht von dem der multivariaten Analyse ab.

¹⁵ Goodness of Fit nach Hosmer & Lemeshow: $\chi^2=6,96$, df=8, p=0,541 (die Variable PSB-Art ist in diesem Modell nicht mehr enthalten).

¹⁶ Goodness of Fit nach Hosmer & Lemeshow: $\chi^2=11,06$, df=8, p=0,198. Das univariate Ergebnis beim HZK *Drogenkonsum* weicht mit OR=1,82 (95%-KI: 1,41-2,35) praktisch nicht von dem der multivariaten Analyse ab.

¹⁷ Goodness of Fit nach Hosmer & Lemeshow: $\chi^2=2,93$, df=8, p=0,939 (die Variable PSB-Art ist in diesem Modell nicht mehr enthalten).

Tabelle 7.5

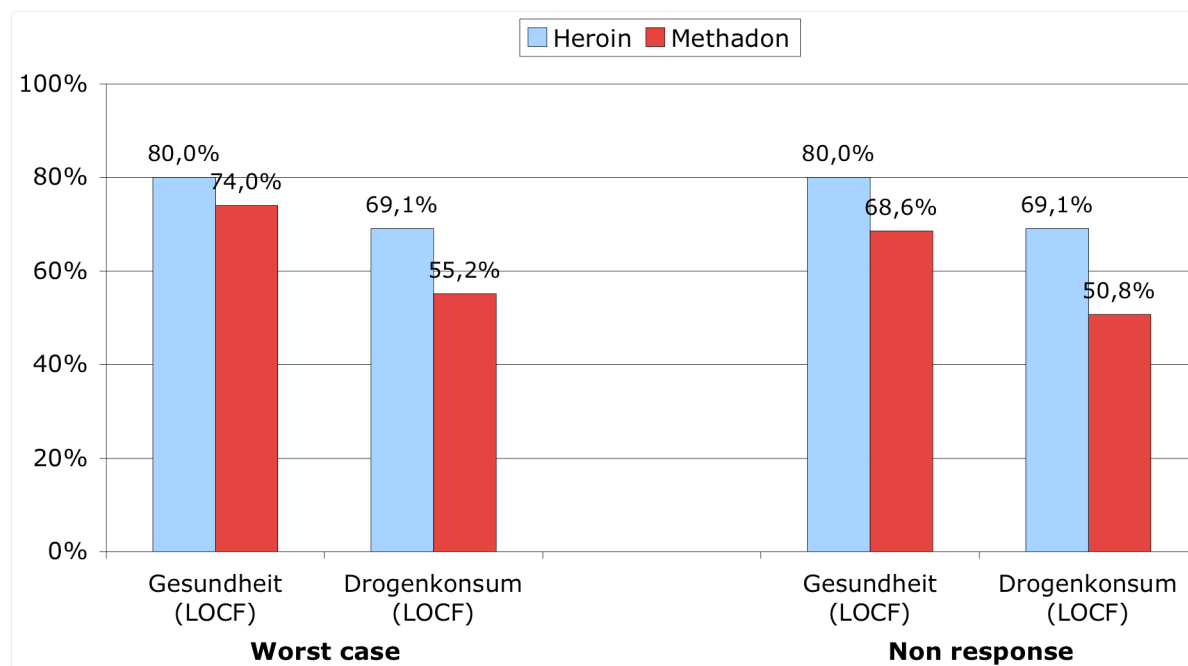
Responseraten der Hauptzielkriterien Verbesserung des Gesundheitszustands und Reduktion des illegalen Drogenkonsums. ITT-Analyse, LOCF (N=1.015) bei unterschiedlichen Annahmen des Response unter den Studienabbrechern

Analysestrategie	HZK	Heroin		Methadon		Signifikanz, Log. Regression
		N	%	N	%	
Worst case	Gesundheit	412	80,0	370	74,0	OR=1,41, p=0,023
	Drogenkonsum	356	69,1	276	55,2	OR=1,85, p<0,001
Non response	Gesundheit	412	80,0	343	68,6	OR=1,84, p<0,001
	Drogenkonsum	356	69,1	254	50,8	OR=2,22, p<0,001
Gesamtzahl		515	100,0	500	100,0	

Analyse 2: Unter der Annahme, dass alle Studien-Drop-outs als Non-Responder gewertet werden, stellen sich die Unterschiede zwischen Experimental- und Kontrollgruppe noch deutlicher dar. Wie aus Tabelle 7.5 ersichtlich ist, stehen im HZK *Gesundheit* 80,0% Responder in der Heroingruppe 68,6% in der Methadongruppe gegenüber (siehe auch Abbildung 7.6). Das Odds-Ratio beträgt 1,84 (95%-KI: 1,38-2,46, p<0,001) und verweist auf eine statistisch signifikante Differenz. Das Ergebnis bezüglich des zweiten HZK *Drogenkonsum* ergibt mit einer Responserate von 69,1% in der Experimental- und 50,8% in der Kontrollgruppe ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen (OR=2,22, 95%-KI: 1,71-2,88, p<0,001). Der oben genannte Zentrumseffekt tritt auch bei dieser Analyse auf (p=0,002).

Abbildung 7.6

Wirksamkeit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung anhand der Hauptzielkriterien Verbesserung des Gesundheitszustands und Reduktion des illegalen Drogenkonsums. ITT-Analyse, LOCF (N=1.015) bei unterschiedlichen Annahmen des Response unter den Studienabbrechern (links: Analyse 1: Worst case Strategie, rechts: Analyse 2: Non-Response Strategie)



Auf die im statistischen Analyseplan aufgeführte 3. Möglichkeit der Primärauswertung, Patienten mit nicht durch LOCF ersetzbaren Daten der Experimentalgruppe im Sinne des Non-Response, die der Kontrollgruppe im Verhältnis der bekannten (in die Auswertung einbezogenen) Daten als Responder bzw. Non-Responder zu werten, wird aufgrund der geringen Fallzahl von Drop-outs verzichtet.¹⁸

7.4.1.1 Patienten mit Response in beiden Hauptzielkriterien

Wenngleich die Darstellung der Patienten, die *beide Hauptzielkriterien* erfüllen, nicht im Mittelpunkt der Primäranalyse steht, soll jedoch bereits an dieser Stelle ein entsprechender Vergleich zwischen den Untersuchungsgruppen erfolgen.¹⁹ Dieses kombinierte Zielkriterium dürfte sich insbesondere für einen Vergleich mit den niederländischen Studienergebnissen eignen, da dort ebenfalls u. a. die Gesundheit und der Kokainkonsum in das Hauptzielkriterium eingingen. Aus Abbildung 7.7 ist ersichtlich, dass bei 57,3% der Heroinpatienten gegenüber 44,8% der mit Methadon behandelten Studienteilnehmer ein Response in beiden HZK vorliegt (LOCF, worst case). Das Odds-Ratio beträgt 1,67 (95%-KI: 1,30-2,14, $p < 0,001$). Ein

¹⁸ Dieses Analyseergebnis liegt definitionsgemäß zwischen dem der Worst case Auswertung und jenem bei Zuweisung aller Drop-outs als Non-Responder.

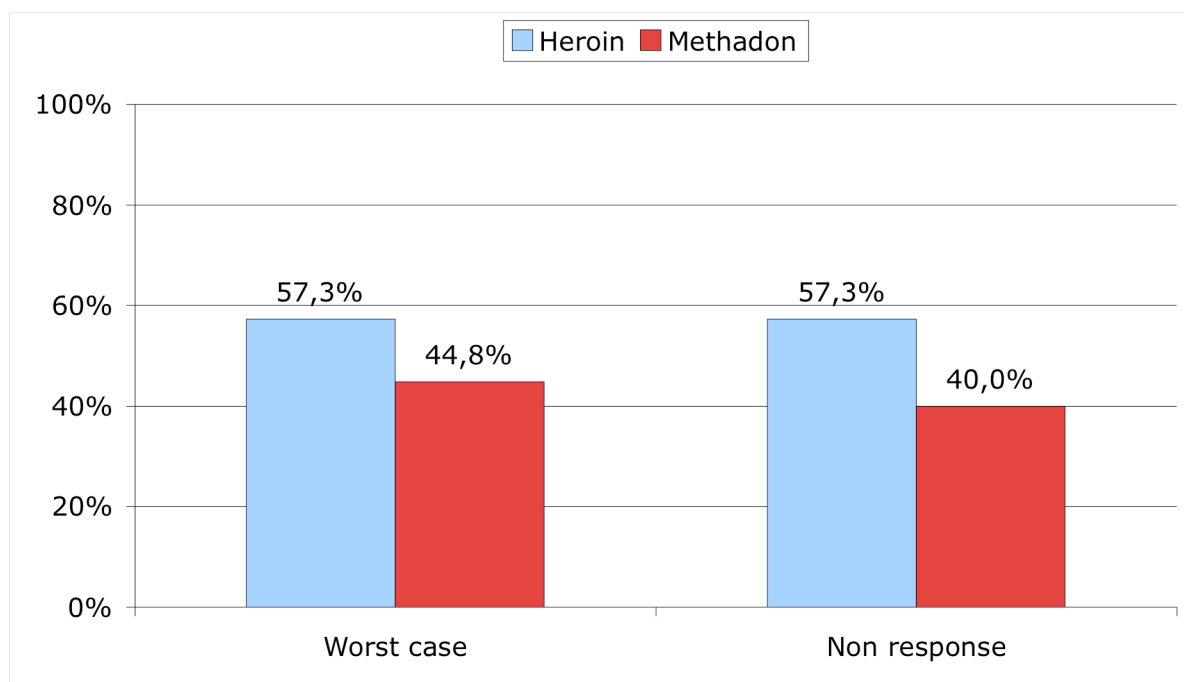
¹⁹ In der primären Auswertungsstrategie dieser Arzneimittelstudie ist die getrennte Analyse beider Hauptzielkriterien vorgesehen. Auch die Poweranalyse zur Fallzahlberechnung beruht auf der getrennten Auswertung. Ein Gesamt-HZK hätte unter Zugrundlegung derselben Effektgrößen eine niedrigere Fallzahl ergeben.

signifikanter Einfluss der Faktoren Stichprobenstratum ($p=0,853$), Studienzentrum ($p=0,146$) und PSB-Art ($p=0,508$) liegt nicht vor. Auch eine Wechselwirkung zwischen Stratum und Haupteffekt ist nicht festzustellen (Interaktion: $OR=1,07$, 95%-KI: 0,45-1,76, $p=0,797$). Insofern erweist sich die Heroinbehandlung der Methadonsubstitution auch dann als überlegen, wenn man als Gesamterfolg nur gelten lässt, dass sich *beide* HZK entsprechend den Vorgaben verbessert haben.

Werden die Studien-Drop-outs als Non-Responder gewertet, ergibt sich eine Response-Differenz von 57,3% in der Heroin- zu 40,0% in der Methadongruppe ($OR=2,03$, 95%-KI: 1,58-2,61, $p<0,001$). Dabei liegt wiederum kein Einfluss der Faktoren Stichprobenstratum ($p=0,931$), Studienzentrum ($p=0,190$) und Art der PSB ($p=0,414$) vor. Und ebenso besteht keine Wechselwirkung zwischen Stratumzugehörigkeit und den Wirkungen der medikamentösen Behandlung (Interaktion: $OR=0,99$, 95%-KI: 0,60-1,63, $p=0,961$).

Abbildung 7.7

Wirksamkeit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung anhand der Responderaten der Patienten, die beide Zielkriterien erfüllen. ITT-Analyse, LOCF (N=1.015) bei unterschiedlichen Annahmen des Response unter den Studienabbrechern (links: Worst case Strategie, rechts: Non-Response Strategie)



7.4.1.2 Zentrumsunterschiede in den Hauptzielkriterien

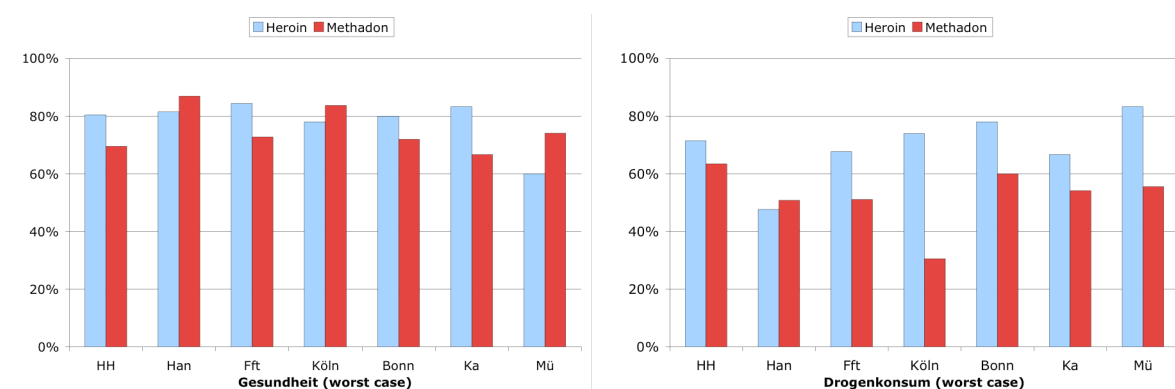
An dieser Stelle sollen die in der multivariaten Primäranalyse auf Signifikanz getesteten möglichen *Zentrumsunterschiede* noch einmal aufgegriffen werden. Beim HZK Gesundheit liegt kein signifikanter Einfluss vor, beim HZK Drogenkonsum besteht ein signifikanter Zusammenhang (siehe oben).

Aus Abbildung 7.8 geht hervor, dass beim HZK *Gesundheit* die Methadonbehandlung in den Studienzentren Hannover, Köln und München etwas höhere Responderaten erzielt als die He-

roinbehandlung. Da sich jedoch die mittleren Responseraten beider Untersuchungsgruppen über alle Zentren hinweg kaum voneinander unterscheiden, liegt im multivariaten Analysemodell kein signifikanter Effekt vor.²⁰ Bemerkenswert (wenngleich statistisch unauffällig) ist jedoch, dass sich die Überlegenheit der Heroinbehandlung im gesundheitlichen Bereich nicht in allen Zentren einheitlich abbilden lässt.

Abbildung 7.8

Wirksamkeit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung anhand der Zielkriterien Verbesserung des Gesundheitszustands (links) und Reduktion des illegalen Drogenkonsums (rechts) nach Studienzentrum. ITT-Analyse, worst case, LOCF (N=1.015)



Beim HZK *Drogenkonsum* sind mit Ausnahme von Hannover keine gegenläufigen Tendenzen in den Studienzentren zu erkennen. Der in der Primäranalyse auftretende signifikante Zentreneffekt (siehe oben) beruht darauf, dass die mittlere Responserate (unabhängig von der Verteilung zwischen Methadon- und Heroingruppe) in den Zentren Hannover und Köln insgesamt geringer ist.

7.4.1.3 Subanalyse der den Hauptzielkriterien zugrunde liegenden Einzelvariablen bei Patienten mit gültigen Daten

Da jedes HZK aus zwei Komponenten besteht – körperlicher und psychischer Gesundheitszustand sowie Konsum von Straßenheroin und Kokain – soll an dieser Stelle ein Blick auf die jeweiligen Einzelkriterien gerichtet werden. Daraus wären Schlussfolgerungen abzuleiten, inwiefern die eine oder andere Variable verstärkt oder beide Komponenten zu gleichen Teilen zur Erfüllung des Responsekriteriums beigetragen haben. Da sich die Logik der Worst case-Definition nur auf das jeweilige Gesamt-HZK bezieht, werden an dieser Stelle nur die jeweils gültigen Daten (also ohne fehlende Werte) dargestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsweisen beim Konsumkriterium sind die Responseraten für Laborergebnisse (UKs, HAs) und Selbstangaben zur 30-Tages-Prävalenz getrennt angegeben (siehe Tabelle 7.6).

²⁰ Auch in der Einzelbetrachtung pro Studienzentrum erreichen diese Unterschiede keine statistische Signifikanz.

Tabelle 7.6

Darstellung der Responderaten in den Einzelkriterien pro HZK nach Untersuchungsgruppe bei Patienten mit jeweils gültigen Daten

Kriterium	Wert (Response)	Heroin		Methadon	
		N	%	N	%
OTI-HSS (N=969)	verbessert um 20%	435	87,3	362	76,9
	keine Veränderung	54	10,8	86	18,3
	verschlechtert um 20%	9	1,8	23	4,9
SCL-90-R, GSI (N=965)	verbessert um 20%	347	70,2	287	60,9
	keine Veränderung	84	17,0	101	21,4
	verschlechtert um 20%	63	12,8	83	17,6
Straßenheroin, UKs (N=612) ^{a)}	Response ja	339	87,6	149	66,2
	Response nein	48	12,4	76	33,8
Straßenheroin, Selbst- angaben (N=975)	Response ja	461	92,2	331	69,7
	Response nein	39	7,8	144	30,3
Kokain, HAs (N=770) ^{b)}	Response ja	336	80,4	266	75,6
	Response nein	82	19,6	86	24,4
Kokain, Selbst- angaben (N=975)	Response ja	448	89,6	406	85,5
	Response nein	52	10,4	69	14,5

^{a)} Wenn zu T₁₂ oder T₆ mindestens 3 gültige UKs vorliegen.

^{b)} Wenn zu T₋₁ (oder T₀) und T₁₂ (oder T₆) eine gültige HA vorliegt.

Beim HZK *Gesundheit* zeigt sich bei beiden Einzelkriterien eine um etwa 10% höhere Responderate in der Heroingruppe. Darüber hinaus fällt auf, dass der Anteil an Patienten, bei denen sich der körperliche oder psychische Zustand (um mindestens 20%) verschlechtert hat, in der Kontrollgruppe deutlich höher ist.

Beim Hauptzielkriterium *Drogenkonsum* ist ein größerer Unterschied zwischen Experimental- und Kontrollgruppe insbesondere beim Rückgang des Konsums von Straßenheroin zu beobachten. Dies gilt für die Auswertung der Urinkontrollen und die Patientenangaben zur 30-Tages-Prävalenz gleichermaßen. Die Unterschiede bezüglich des Nicht-Anstiegs des Kokainkonsums sind geringer ausgeprägt – auch hier unabhängig davon, ob die Haaranalysen oder die Patientenauskünfte herangezogen werden. Die Selbstangaben führen allerdings in beiden Untersuchungsgruppen zu höheren Responderaten.

Ein ausschließlich auf (objektiven) Laborwerten (UKs, HAs) beruhendes Ergebnis beim HZK Drogenkonsum hätte insgesamt eine deutlich größere Responsedifferenz zwischen Experimental- und Kontrollgruppe ergeben: 71,6% der Heroin- gegenüber nur 46,1% der Methadonpatienten hätten das Zielkriterium des Rückgangs von Straßenheroin bei gleichzeitigem Nicht-Anstieg des Kokaingebrauchs erfüllt. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass nur von insgesamt N=530 Patienten für beide Substanzen auswertbare Laborinformationen vorliegen, was einem Anteil von 52% aller Patienten der Analysestichprobe entspricht.

7.4.1.4 Explorative Analysen zum Hauptzielkriterium Gesundheit und mögliche Artefakte

Das Hauptzielkriterium Gesundheit wurde über die Komponenten körperlicher und psychischer Zustand anhand standardisierter Untersuchungsinstrumente (OTI-Gesundheitskala, SCL-90-R) erhoben. Diese Operationalisierung ist im Studienprotokoll begründet und diskutiert worden (Krausz et al. 2001). Die (in Anbetracht der ausgewählten Zielgruppe) sehr hohen Responseraten könnten darauf hindeuten, dass die Operationalisierung des HZK Gesundheit (20%ige Verbesserung im körperlichen oder psychischen Bereich) möglicherweise nicht adäquat gewählt wurde, um die positiven Behandlungseffekte differenziert genug abzubilden. Deshalb soll an dieser Stelle auf mögliche Artefakte eingegangen werden, die diese hohen Responseraten beeinflussen könnten.

A) Verbesserung des Gesundheitszustands vor Behandlungsbeginn

Es ist schon beschrieben worden, dass sich der körperliche Gesundheitszustand (vgl. Abbildung 7.2) zwischen der Baseline-Untersuchung (T_{-1}) und Behandlungsbeginn (T_0) bereits deutlich verbessert. Auch mögliche, plausible Erklärungen dieses Phänomens sind oben diskutiert worden. Nachstehend wird beschrieben, wie sich die Responseraten ändern würden, wenn der Zustand zu Behandlungsbeginn (T_0) als Baselinewert für die Definition des HZK herangezogen wird, die diskutierten Rekrutierungs- und Interventionseffekte der Vorphase somit unberücksichtigt bleiben.²¹

77,1% in der Heroin- gegenüber 69,2% in der Methadongruppe erfüllen das auf diese Weise operationalisierte Responsekriterium. Mit einem Odds-Ratio von 1,50 (95%-KI: 1,13-1,99, $p=0,005$) im Logistischen Regressionsmodell ist dieser fast 8%ige Unterschied signifikant. Ein Interaktionseffekt zwischen Medikation und Stratum liegt nicht vor. Somit zeigt sich in diesem Szenario nicht nur – wie zu erwarten – eine geringere Responserate insgesamt. Auch der Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen ist größer geworden. Unter Berücksichtigung des Ausgangswerts zu Behandlungsbeginn (T_0) bei der Definition des HZK Gesundheit würde der Heroinbehandlung damit eine stärkere Überlegenheit gegenüber der Methadonsubstitution bescheinigt werden.

B) Veränderung des Responsekriteriums auf 30% bzw. 40% Verbesserung

Eine weitere Erklärung hoher Responseraten liegt in der Sensitivität des Kriteriums begründet. Die ursprünglich – in Anbetracht der gesundheitlich stark beeinträchtigten Patienten – mit 20% als adäquat definierte Zustandsverbesserung zwischen Baseline (T_{-1}) und 12-Monats-Zeitpunkt könnte zu gering bemessen sein, die Erfüllung des Kriteriums wäre demnach für die Mehrheit der Patienten (unabhängig von der Behandlungsform) zu leicht erreichbar. Mit der Modifikation des Kriteriums auf eine 30%ige oder gar 40%ige Verbesserung (und keiner Verschlechterung um 30% bzw. 40%) im Gesundheitszustand wird überprüft, inwieweit sich die Responseraten durch diese strengere Definition verändern würden.

Einen Response im HZK Gesundheit auf Basis einer Verbesserung um mindestens 30% erreichen 79,2% der Heroinpatienten und 73,8% der Methadonpatienten (OR=1,36, 95%-KI: 1,01-

²¹ Zum Zeitpunkt T_0 lagen für das Responsekriterium Gesundheit von N=806 Patienten Daten vor. Die fehlenden Werte wurden aus der ursprünglichen Analyse mit T_{-1} als Baselineuntersuchung (inklusive LOCF und worst case) ergänzt.

1,82, $p=0,042$, keine Interaktion zwischen Stratum und Medikation). Es fällt auf, dass sich das 30%-Ergebnis von der im Studienprotokoll festgeschriebenen Responsedefinition (20%) kaum unterscheidet. Dies bedeutet, dass Patienten, bei denen eine mindestens 20%ige Verbesserung des Gesundheitszustands vorliegt, mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine 30%ige Verbesserung ihres Gesundheitszustands erzielt haben.²² Anders formuliert, unterstreicht dies, dass die Verbesserungsrate im körperlichen Gesundheitszustand im Durchschnitt deutlich höher ausfällt (vgl. auch Tabelle 7.4). Bei einer weiteren Verschärfung des Responsekriteriums auf 40% Verbesserung liegt bei 75,7% der Heroinpazienten und bei 68,0% der Methadongruppe ein Response vor (OR=1,48, 95%-KI: 1,12-1,96, $p=0,006$, keine Interaktion zwischen Stratum und Medikation). Es wird deutlich, dass mit der prozentualen Erhöhung der Erfolgsdefinition erwartungsgemäß die Anzahl der Responder in beiden Gruppen sinkt. Der Unterschied in den Differenzen der Responderaten zu Gunsten der Heroinbehandlung vergrößert sich nur minimal, eine strengere Responsedefinition würde somit das Studienergebnis bestätigen.

C) Einfluss von Inhaftierungen auf den Behandlungserfolg

Zum Zeitpunkt T_{12} wurde bei 60 Patienten, darunter 30 der Heroingruppe, die ärztliche Untersuchung im Gefängnis durchgeführt (5,9%), zu T_6 waren es 9 Patienten (darunter 4 der Heroingruppe), die in Haft aufgesucht wurden (0,9%). Die Inhaftierung der Studienpatienten ist – unabhängig von den Gründen, die zum Haftaufenthalt geführt haben – ohne Zweifel eine nicht erwünschte Situation im Rahmen der Studienbehandlung (die im Regelfall daraufhin abgebrochen wurde). Der Gefängnisaufenthalt kann, je nach Haftbedingungen, das Hauptzielkriterium in der Weise beeinflussen, dass sich der körperliche und/oder psychische Zustand deutlich verschlechtert. Auch eine Verbesserung der gesundheitlichen Situation wäre denkbar, wenn z. B. bereits aus der Studienbehandlung ausgeschiedene Patienten im Gefängnis eine gute medizinische Versorgung (ggf. mit Substitutionsbehandlung) erhalten. Weil im Einzelfall nicht immer genau nachzuvollziehen ist, welche Delikte letztlich zur Verurteilung und Inhaftierung führen, wurde der Gefängnisaufenthalt von vornherein nicht prinzipiell als Non-Response gewertet, sondern die definierten Hauptzielkriterien unabhängig vom Aufenthaltsstatus der Patienten berechnet. Da aufgrund der Einschlusskriterien Heroinabhängige mit möglicherweise bevorstehenden Inhaftierungen nicht in die Studie aufgenommen werden sollten, überrascht allerdings der hohe Anteil an Inhaftierten zum 12-Monats-Zeitpunkt.

Bleiben die zu T_{12} inhaftierten Patienten in der Primärauswertung unberücksichtigt, verändern sich die Responderaten im HZK Gesundheit wie folgt: 80,2% in der Heroin- im Vergleich zu 73,4% in der Methadongruppe (OR=1,47, 95%-KI: 1,09-2,00, $p=0,013$, N=955, keine Interaktion zwischen Stratum und Medikation). Die Responderaten bleiben gegenüber der studienprotokollkonformen Primäranalyse somit weitgehend unverändert, der Unterschied zwischen Experimental- und Kontrollgruppe vergrößert sich unwesentlich um 0,8%.

Würden alle Patienten, die zu T_{12} in Haft waren, als Non-Responder gewertet, sinkt die Responderate auf 75,6% in der Heroingruppe und auf 69,0% bei den Methadonpatienten (OR=1,39, 95%-KI: 1,05-1,83, $p=0,021$, keine Interaktion zwischen Stratum und Medika-

²² 22 Responder im 20%-HZK werden unter dem 30%-Kriterium zu Non-Respondern, 17 der ursprünglichen Non-Responder werden zu Respondern.

tion). Abgesehen von den geringeren Responderaten in beiden Gruppen, bleibt das Studienergebnis im HZK *Gesundheit* somit von der Frage des Haftaufenthalts weitgehend unbeeinflusst.

7.4.2 Primäranalyse – Sonderauswertung der MS-Patienten mit geringerer vorheriger Tagesdosis als 60 mg Methadon

Nachdem bereits gezeigt werden konnte, dass sich die MS-Patienten mit geringerer Methadondosis als 60 mg vor Studienbeginn (N=110) von den übrigen Studienteilnehmern des MS-Stratums nur in wenigen Bereichen unterscheiden (vgl. Abschnitt 7.2.1), erfolgt an dieser Stelle eine Analyse der Hauptzielkriterien eingeschränkt auf die Niedrigdosierten. Die 12-Monats-Haltequote dieser Patienten liegt mit 78,2% in der Heroingruppe über und mit 26,8% in der Methadongruppe deutlich unter der der übrigen MS-Patienten (Heroin: 68,8%, Methadon: 41,6%).

Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Untergruppe fällt auf, dass sich die Unterschiede zwischen Experimental- und Kontrollgruppe verstärken. Im HZK *Gesundheit* liegt die Response rate bei 85,5% von N=55 in der Heroin- gegenüber 69,1% von N=55 in der Methadongruppe. Mit einem Odds-Ratio von 2,53 (95%-KI: 0,96-6,67, p=0,061) ist dieser Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant, was allerdings in erster Linie der kleineren Stichprobengröße zuzuschreiben ist (geringere statistische Power). Beim HZK *Drogenkonsum* ergibt sich eine Responderate von 80,0% in der Heroingruppe und von 56,4% unter den Patienten der Methadonbehandlung. Wie bei der Primäranalyse aller Patienten ist dieser Unterschied mit einem Odds-Ratio von 3,42 (95%-KI: 1,41-8,31, p=0,007) – trotz der kleineren Stichprobengröße – statistisch signifikant.

Bezogen auf die Patienten, bei denen in beiden Hauptzielkriterien ein Response vorliegt, ergibt sich unter den vorher niedrig dosierten MS-Patienten ebenfalls ein deutlicherer Unterschied zwischen Experimental- und Kontrollgruppe: 69,1% Response unter den Heroinpatienten stehen 43,6% bei den Methadonpatienten gegenüber (OR=2,93, 95%-KI: 1,30-6,59, p=0,009).²³

Diese vergleichsweise deutlichen Ergebnisse der Primärauswertung der Hauptzielkriterien bezüglich der Responderaten wie auch die abweichenden Haltequoten in der Untergruppe der zuvor „unterdosierten“ MS-Patienten lassen den Schluss zu, dass das Kriterium einer Mindestdosis von 60 mg Methadon unter Substitutions-Non-Respondern nicht unbedingt eine Voraussetzung zur Teilnahme an einer Heroinbehandlung sein muss. Häufig wird bei Patienten, bei denen die Methadonbehandlung einen unbefriedigenden Verlauf nimmt, nicht grundsätzlich mit einer Erhöhung der Dosis reagiert, sondern die Behandlung (im Sinne der Harm Reduction) auf niedrigerem Dosislevel fortgeführt (die durchschnittliche Dauer der Vorbehandlung dieser Patienten betrug mehr als drei Jahre). Zu bedenken ist allerdings auch, dass im Vorfeld der Studienbehandlung bei einigen Patienten die Methadondosis bewusst reduziert wurde, um eventuelle Komplikationen bei der Umstellung auf Diacetylmorphin zu vermeiden.

²³ MS-Patienten mit mindestens 60 mg (N=378): HZK *Gesundheit*: Heroinpatienten: 77,6%, Methadonpatienten: 72,0%, HZK *Drogenkonsum*: Heroinpatienten: 69,3%, Methadonpatienten: 58,1%. Beide HZK: Heroinpatienten: 54,2%, Methadonpatienten: 46,8%.

7.4.3 Sekundäre Analysen

Unter den sekundären Auswertungen soll schwerpunktmäßig die Per-Protocol-Analyse dargestellt werden sowie der Vergleich zwischen den beiden Arten psychosozialer Betreuung (anhand der Hauptzielkriterien) erfolgen. Anschließend werden die Ergebnisse in den Hauptzielkriterien von Männern und Frauen miteinander verglichen sowie weitere (sekundäre) Zielkriterien wie die Veränderung der sozialen Situation oder die Delinquenzentwicklung betrachtet. Darüber hinaus soll ein Blick auf mögliche Entzugssymptome unter der Studienbehandlung und direkte Wirkungen der Studienmedikation gerichtet werden. Abschließend werden Responder und Non-Responder bzgl. ihrer Ausgangssituation miteinander verglichen.

7.4.3.1 Per-Protocol-Analyse und Vergleich von Abbrechern mit Beendern

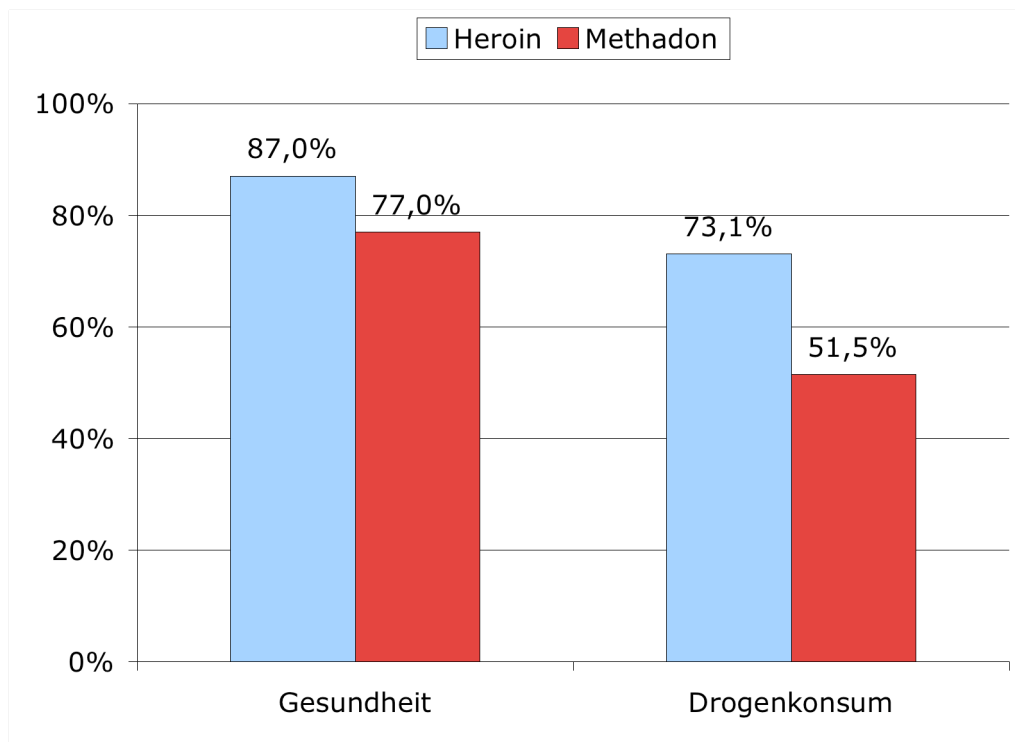
Wie bereits dargestellt, haben 546 Patienten – 346 der Heroin- und 200 der Methadongruppe – die Studienbehandlung der ersten Phase regulär beendet. Wenngleich die Analyseergebnisse dieser Behandlungsstichprobe in engerem Zusammenhang mit den Behandlungsbedingungen stehen dürften als die aller Patienten, unter denen die frühzeitig Ausgeschiedenen kaum von der Studienbehandlung profitieren konnten, unterscheiden sie sich nicht allzu sehr von denen der ITT-Stichprobe (vgl. Abschnitt 7.4.1).

Wie zu erwarten sind die Responderaten in der PP-Stichprobe insgesamt höher. Im HZK *Gesundheit* wird von 87,0% der Heroinpatienten und von 77,0% der Methadongruppe das Responsekriterium erfüllt (siehe Abbildung 7.9). Dieser 10%ige Unterschied ist mit einem Odds-Ratio von 2,05 statistisch signifikant (95%-KI: 1,28-3,27, $p=0,003$). Es liegt keine Wechselwirkung zwischen Stratum und Art der Studienmedikation vor (Interaktion: OR=0,92, 95%-KI: 0,37-2,33, $p=0,863$).

Beim Zielkriterium *Drogenkonsum* hat sich die Differenz zwischen Experimental- und Kontrollgruppe gegenüber der ITT-Analyse deutlicher vergrößert: Die Responderate in der Heroingruppe liegt mit 73,1% mehr als 20% über der der Methadongruppe mit 51,5% (OR=2,64, 95%-KI: 1,80-3,88, $p<0,001$, siehe Abbildung 7.9). Wiederum besteht keine Interaktion zwischen Stratumzugehörigkeit und den Wirkungen der medikamentösen Behandlung (Interaktion: OR=0,66, 95%-KI: 0,31-1,41, $p=0,283$).

Abbildung 7.9

Wirkungen der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung anhand der Zielkriterien Verbesserung des Gesundheitszustands und Reduktion des illegalen Drogenkonsums. Per-Protocol-Analyse (N=546)

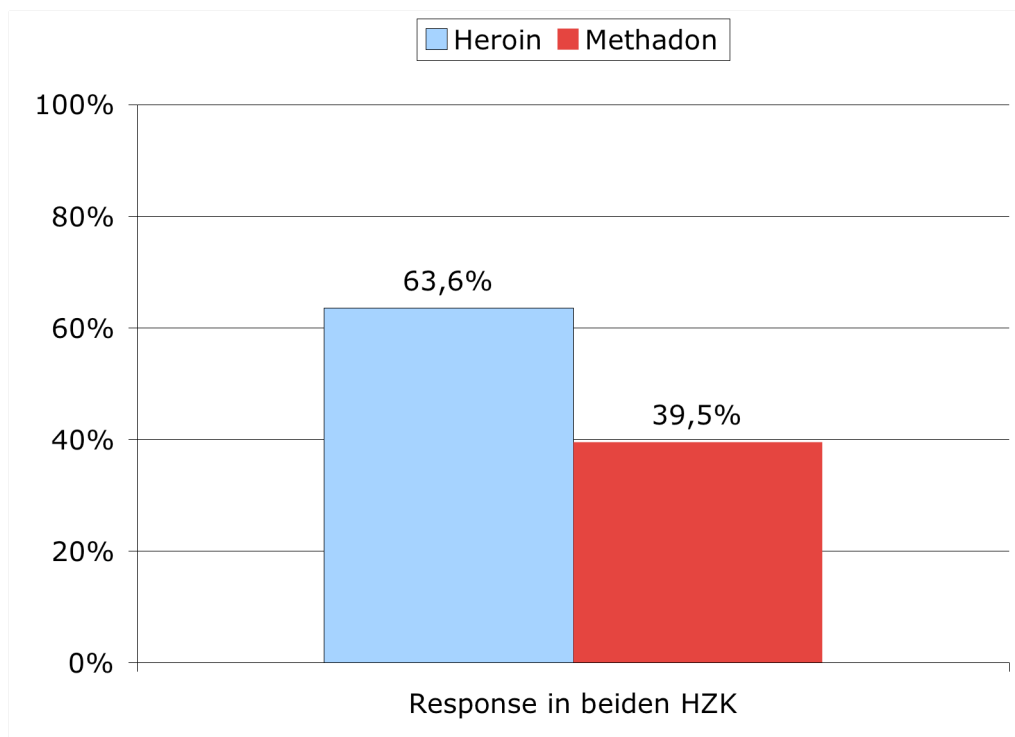


Auch für die Per-Protocol-Stichprobe soll eine Auswertung der Responderaten bezüglich der Erfüllung *beider Hauptzielkriterien* erfolgen. Bei dieser Analyse werden im Vergleich zur ITT-Auswertung die größten Abweichungen augenscheinlich; die Responderaten von Experimental- und Kontrollgruppe unterscheiden sich sehr deutlich.

63,6% der Heroinpatienten der PP-Stichprobe erfüllen beide Zielkriterien, bei den Methadonpatienten betrifft dies nur 39,5% (siehe Abbildung 7.10). Diese Effektdifferenz ist statistisch signifikant (OR=2,73, 95%-KI: 1,88-3,97, $p < 0,001$). Eine Wechselwirkung zwischen Zielgruppenstratum (MS oder NE) und Medikation kann auch hier nicht nachgewiesen werden (Interaktion: OR=0,86, 95%-KI: 0,41-1,78, $p = 0,677$).

Abbildung 7.10

Wirkungen der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung anhand der Responderaten der Patienten, die beide Zielkriterien erfüllen. Per-Protocol-Analyse (N=546)



Abgesehen davon, dass sich in der PP-Analyse die Responderaten in beiden Untersuchungsgruppen gegenüber der ITT-Auswertung – wie erwartet – insgesamt erhöhen, erfährt das Ergebnis der Primäranalyse durch die Auswertung der Behandlungstichprobe eine Bestätigung in dem Sinne, dass sich die Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung in beiden Hauptzielkriterien als deutlich überlegen erweist. Dabei nehmen die Effektdifferenzen zu; die kontinuierliche Teilnahme an der Heroinbehandlung über 12 Monate lässt die positiven Wirkungen gegenüber den Effekten einer 12-monatigen Methadonsubstitution stärker zur Geltung kommen.

Anhand der Betrachtung der Einzelkriterien zum Gesundheitszustand und zum Drogenkonsum werden die Unterschiede zwischen der Per-Protocol-Stichprobe, also den regulären Beendern, und Abbrechern noch einmal deutlich. Die Verbesserungen im gesundheitlichen Bereich und im Konsum von Straßenheroin fallen bei den Beendern insgesamt stärker aus (siehe Tabelle 7.7). Unterschiede zwischen Heroin- und Methadonpatienten sind allerdings bei Beendern und Abbrechern zu beobachten. Bei der Verringerung des Kokainkonsums sind die Wirkungen vergleichbar, es fällt aber auf, dass die späteren Abbrecher vor Beginn der Studienbehandlung einen stärkeren Kokaingebrauch aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass ein (zu) starker Kokainkonsum ein negativer Prädiktor für eine ausreichend lange Inanspruchnahme der Substitutionsbehandlung sein kann.

Tabelle 7.7

Veränderung des Gesundheitszustands nach OTI-Gesundheitsskala und GSI der SCL-90-R sowie des Konsums von Straßenheroin und Kokain zwischen T₋₁ und T₁₂^{a)}. Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der regulären Beender (Per-Protocol-Stichprobe) im Vergleich zu Behandlungsabbrechern.

Merkmal		Beender (PP-Stichprobe)		Abbrecher		Gesamt	
		Heroin	Methadon	Heroin	Methadon	Heroin	Methadon
OTI-HSS	T-1	18,5 (5,2)	18,7 (5,1)	19,2 (5,1)	19,4 (5,5)	18,7 (5,2)	19,1 (5,4)
	T12	7,4 (5,1)	9,9 (6,3)	9,9 (6,8)	11,1 (6,4)	8,2 (5,8)	10,6 (6,4)
GSI, SCL-90-R	T-1	1,13 (0,65)	1,17 (0,64)	1,13 (0,60)	1,22 (0,67)	1,13 (0,63)	1,20 (0,66)
	T12	0,63 (0,54)	0,74 (0,56)	0,81 (0,62)	0,87 (0,65)	0,68 (0,57)	0,82 (0,62)
Heroin, Anzahl Tage	T-1	22,9 (9,8)	23,0 (9,8)	22,0 (10,3)	21,9 (10,3)	22,6 (9,9)	22,3 (10,1)
	T12	1,0 (3,5)	6,5 (9,4)	5,9 (10,4)	8,3 (11,7)	2,5 (6,8)	7,5 (10,8)
Kokain, Anzahl Tage	T-1	9,2 (10,7)	8,1 (10,1)	13,1 (11,3)	12,5 (12,0)	10,5 (11,1)	10,7 (11,5)
	T12	4,1 (7,4)	4,9 (8,1)	4,4 (7,6)	6,8 (10,3)	4,2 (7,5)	6,0 (9,4)
Kokain, HA, µg/g, Mittelw.	T-1	19,9 (37,7)	22,1 (68,7)	31,8 (55,8)	42,8 (110,8)	23,7 (44,5)	34,3 (96,3)
	T12	16,1 (45,5)	20,0 (74,6)	17,1 (34,5)	28,5 (66,5)	16,4 (42,9)	24,8 (70,2)
Kokain, HA, µg/g, Median	T-1	3,9	2,6	8,9	7,6	4,9	5,3
	T12	1,3	1,7	1,8	2,4	1,5	1,9

^{a)} Fehlende Angaben zu T₁₂ wurden, wenn möglich, durch im Rahmen des externen Interviews erhobene Informationen ergänzt. Beim Heroin- und Kokainkonsum sind die Angaben aus den prüfärztlichen Untersuchungen dargestellt, wobei fehlende Werte aus dem externen Interview ersetzt wurden. In den Werten zu T₋₁ sind die nachgeholt Haaranalysen zu T₀ enthalten. Ebenso sind fehlende HA-Daten zu T₁₂ durch Untersuchungsergebnisse aus T₆ ergänzt.

Inwieweit die Ausgangssituation der Drogenkonsumenten einen Einfluss auf die Beteiligungsteilnahme haben könnte, soll anhand ausgewählter Charakteristika, die den Eingangstatus der Patienten beschreiben, dargestellt werden. In der nachfolgenden Tabelle 7.8 werden die soziale Situation, der Gesundheitszustand, das Konsumverhalten und die Behandlungsvorerfahrungen zwischen Beendern und Abbrechern verglichen.

Schaut man auf die grau unterlegten, sich als signifikant unterschiedlich herausgestellten Merkmale, sind es nur wenige Bereiche, aus denen sich Hinweise auf mögliche Prädiktoren einer dauerhaften Beteiligungsteilnahme ergeben. Hierzu zählen v. a. eine stabilere Wohnsituation und eine feste Partnerschaft, die in Experimental- und Kontrollgruppe auf eine sozial insgesamt stabilere Ausgangsposition verweisen. Auch der Anteil an Erwerbstätigen ist (in Heroin- und Methadongruppe) unter den Beendern tendenziell höher (aber nicht signifikant verschieden). Bezüglich des Gesundheitszustands und des Konsumverhaltens ergeben sich uneinheitliche Tendenzen. Im gesundheitlichen Bereich sieht es so aus, dass die Beender vor Studienbeginn größere Probleme aufweisen. Die ähnlichen Ausgangswerte in der OTI-Skala und der SCL-90-R (vgl. Tabelle 7.7) sowie die tendenziell geringeren HIV- und HCV-Infektionsraten bestätigen dies allerdings nicht. Beim Suchtverhalten ist es wiederum der Kokainkonsum, den die Abbrecher sowohl aktuell als auch über eine längere Zeit regelmäßig praktizierten, was mit den höheren Ausgaben für Drogen korrespondiert.

Die Erwartung, dass es sich bei den Beendern um Patienten mit mehr therapeutischer Vorerfahrung handelt, bestätigt sich nicht. Sowohl Entgiftungsbehandlungen als auch Substitutions-

oder drogenfreie Therapien wurden von den Behandlungsabbruchern zu gleichen Anteilen in Anspruch genommen.

Insgesamt lassen sich, abgesehen von der gefestigteren sozialen Situation vor Studienbeginn, keine Faktoren erkennen, die sich positiv auf die Beendigung der Studienbehandlung auswirken könnten. Bei der Bewertung dieser möglichen Prädiktoren muss allerdings berücksichtigt werden, dass sie sich allein auf die unter Studienbedingungen des bundesdeutschen Modellprojekts durchgeführte Behandlung beziehen und nicht auf die Teilnahme an einer Heroin- oder Methadonbehandlung generell.

Tabelle 7.8

Patientencharakteristika der Beender (N=546) und Abbrecher (N=469) zu Studienbeginn (T₁). Die Standardabweichung ist in Klammern angegeben. Die grau unterlegten Werte weisen auf signifikante Unterschiede zwischen Beendern und Abbrechern.

Merkmal	Beender (PP-Stichprobe)			Abbrecher		
	Heroin	Metha	Gesamt	Heroin	Metha	Gesamt
Geschlecht, Anteil männlich	80,9%	79,5%	80,4%	78,1%	80,0%	79,3%
Alter, Jahre	36,6 (6,6)	36,7 (6,9)	36,6 (6,7)	35,4 (6,7)	36,5 (6,7)	36,1 (6,7)
Soziale Situation						
Stabile Wohnsituation	72,8%	72,5%	72,7%	61,3%	67,8%	65,5%
Feste Partnerschaft	36,7%	38,0%	37,2%	27,4%	28,4%	28,1%
Kinder	40,0%	33,5%	37,6%	37,5%	37,8%	37,7%
Arbeit letzte 30 Tage	15,4%	13,1%	14,5%	10,1%	11,7%	11,1%
Illegale Geschäfte letzte 30 Tage	71,5%	71,8%	71,6%	76,7%	72,6%	74,1%
Gesundheitszustand^{a)}						
Karnofsky-Index (0-100)	72,6 (12,6)	73,5 (13,0)	73,0 (12,8)	69,7 (12,8)	69,6 (13,0)	69,6 (12,9)
HIV positiv	7,6%	8,1%	7,8%	10,7%	10,4%	10,5%
HCV positiv	79,5%	79,8%	79,6%	82,7%	83,3%	83,1%
Abszesse der Haut	6,7%	6,6%	6,7%	4,8%	8,0%	6,9%
Echokardiographie pathol. Befund ^{b)}	16,8%	16,5%	16,7%	15,4%	14,7%	14,9%
EKG pathol. Befund ^{b)}	21,7%	21,5%	21,6%	12,4%	15,3%	14,3%
Oberbauchsonographie pathol. Befund ^{b)}	57,5%	60,5%	58,6%	58,6%	47,7%	51,6%
Röntgen-Thorax pathol. Befund ^{b)}	2,9%	2,5%	2,7%	1,2%	1,0%	1,1%
GAFS (0-100)	54,2 (11,2)	53,4 (11,9)	53,9 (11,5)	52,9 (11,7)	53,4 (11,7)	53,2 (11,7)
Globaler klin. Eindruck (CGI, 0-7)	4,5 (1,0)	4,6 (1,0)	4,6 (1,0)	4,6 (1,0)	4,6 (0,9)	4,6 (1,0)
Drogenkonsum^{a)}						
Beginn regelm. Heroinkonsums, Alter	20,3 (5,4)	20,2 (5,2)	20,3 (5,3)	19,4 (5,3)	20,4 (5,2)	20,0 (5,3)
Beginn regelm. Kokainkonsums, Alter	22,7 (7,5)	23,2 (6,6)	22,9 (7,2)	21,8 (7,7)	22,6 (7,2)	22,3 (7,4)
Jahre regelm. Heroinkonsums	13,7 (6,2)	13,7 (6,6)	13,7 (6,4)	13,5 (6,5)	13,6 (6,2)	13,5 (6,3)
Jahre regelm. Kokainkonsum	5,1 (6,5)	4,6 (5,8)	4,9 (6,3)	6,2 (7,0)	6,3 (6,5)	6,3 (6,7)
Heroinkonsum letzte 30 Tage	96,0%	94,5%	95,4%	95,9%	96,3%	96,2%
Kokainkonsum letzte 30 Tage	72,0%	62,3%	68,4%	82,2%	75,3%	77,8%
Benzodiazepingebrauch letzte 30 Tage	54,9%	59,3%	56,5%	60,1%	55,2%	57,0%
Alkoholkonsum (schädl.) letzte 30 T.	16,5%	15,6%	16,1%	10,1%	9,4%	9,6%
Mehrfachkonsum letzte 30 Tage	87,2%	93,9%	89,6%	87,1%	90,2%	89,1%
Intravenöser Konsum letzte 30 Tage	96,8%	94,4%	95,9%	96,4%	96,0%	96,1%
Drogen-Überdosis bisher	68,9%	68,7%	68,8%	76,2%	66,7%	70,1%
Geldausg. für Drogen letzte 30 T., Euro	1.022 (1.208)	901 (1.081)	978 (1.164)	1.263 (2.053)	1.155 (1.626)	1.194 (1.791)
Geldausg. für Alkohol letzte 30 T., Euro	29 (56)	35 (82)	31 (66)	31 (74)	27 (63)	28 (67)
Gemeinsame Nutzung von Spritzen	9,4%	8,2%	8,9%	13,9%	6,8%	9,3%
Gemeins. Nutzung von Spritzenutensilien	17,5%	17,9%	17,7%	25,3%	19,3%	21,4%
Suchtbehandlungen						
Ambulante Entgiftung bisher	34,8%	36,8%	35,5%	24,4%	33,1%	30,0%
Stationäre Entgiftung bisher	84,7%	88,9%	86,3%	85,7%	82,9%	83,9%
Substitutionsbehandlung bisher	90,4%	87,9%	89,5%	84,6%	91,9%	89,2%
Psychosoziale Betreuung bisher	48,8%	62,4%	53,8%	50,9%	49,7%	50,1%
Ambul. drogenfreie Therapie bisher	12,3%	10,2%	11,5%	6,2%	13,6%	10,9%
Station. drogenfreie Therapie bisher	56,8%	57,2%	57,0%	61,6%	56,7%	58,5%
Therapeutische WG bisher	24,9%	24,9%	24,9%	25,9%	27,6%	27,0%
Keine dieser Behandlungen bisher	0,9%	2,0%	1,3%	3,6%	1,3%	2,1%

^{a)} Die bereits in Tabelle 7.7 als Merkmale des jeweiligen HZK aufgeführten Einzelkriterien bleiben hier unberücksichtigt.

^{b)} Prozentangaben bezogen auf alle Patienten (Untersuchung durchgeführt: Echokardiographie: N=890, EKG: N=940, Sonographie: N=935, Röntgen: N=78).

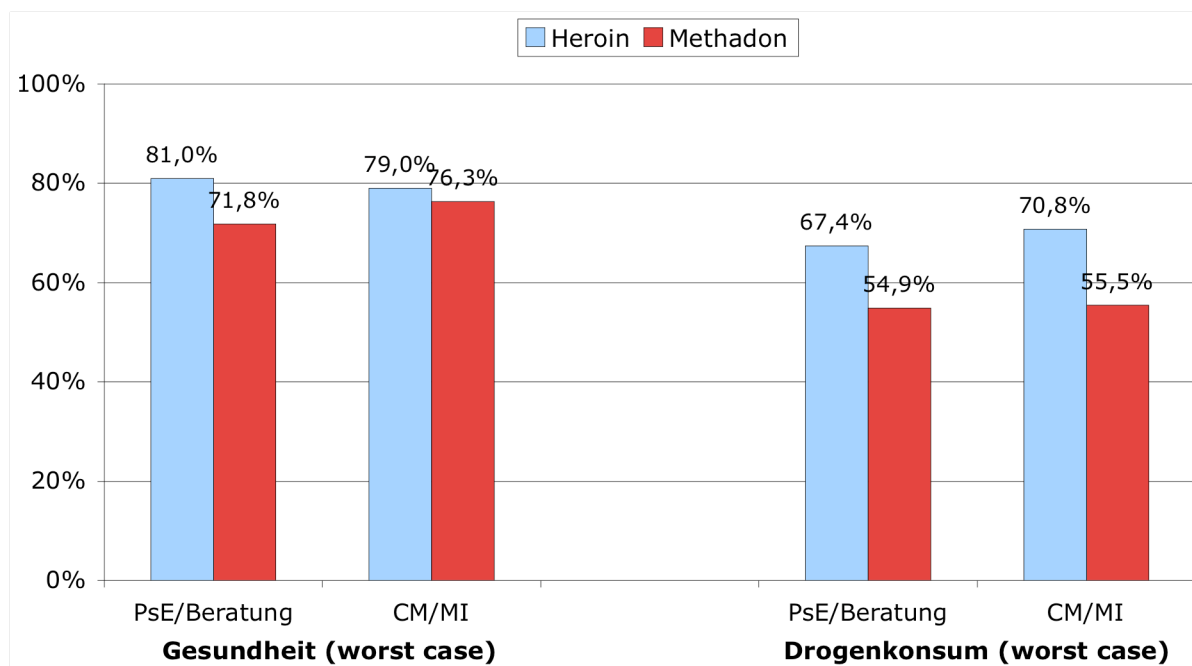
7.4.3.2 Vergleich der beiden Formen psychosozialer Betreuung

Bei den im bundesdeutschen Modellprojekt eingesetzten unterschiedlichen Formen psychosozialer Betreuung – Psychoedukative Gruppen mit Drogenberatung und Case Management mit Motivierender Gesprächsführung – bestand die Ausgangshypothese, dass deren Einfluss auf das primäre Studienergebnis gering sei. Mit anderen Worten: Es wurde kein Unterschied im Response-Verhältnis der beiden Hauptzielkriterien zwischen Heroin- und Methadonpatienten erwartet. Im Rahmen der multivariaten Primäranalyse konnte auch kein Einfluss der PSB-Art nachgewiesen werden (vgl. Abschnitt 7.4.1). Dies ist v. a. darin begründet, dass sich die Gesamt-Responseraten (unabhängig von Experimental- oder Kontrollgruppe) nicht voneinander unterscheiden: Im HZK *Gesundheit* liegt die Gesamt-Responserate unter den PsE-Patienten bei 76,4% und unter den mit CM Betreuten bei 77,7%. Ähnlich verhält es sich im HZK *Drogenkonsum*: 61,2% der Patienten mit PsE gegenüber 63,3% der CM-Patienten erfüllen dieses Zielkriterium.

In Abbildung 7.11 sind die Responseraten pro Untersuchungsgruppe getrennt nach PSB-Art veranschaulicht. Auf den ersten Blick scheint beim Hauptzielkriterium Gesundheit eine Abweichung in den Responseraten von PsE- und CM-Patienten dahingehend zu bestehen, dass die Unterschiede zwischen Experimental- und Kontrollgruppe unter den CM-Patienten geringer sind. Beim HZK Drogenkonsum sind solche Unterschiede augenscheinlich nicht erkennbar.

Abbildung 7.11

Wirkungen der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung anhand der Zielkriterien Verbesserung des Gesundheitszustands und Reduktion des illegalen Drogenkonsums nach Art der psychosozialen Betreuung. ITT-Analyse (N=1.015)



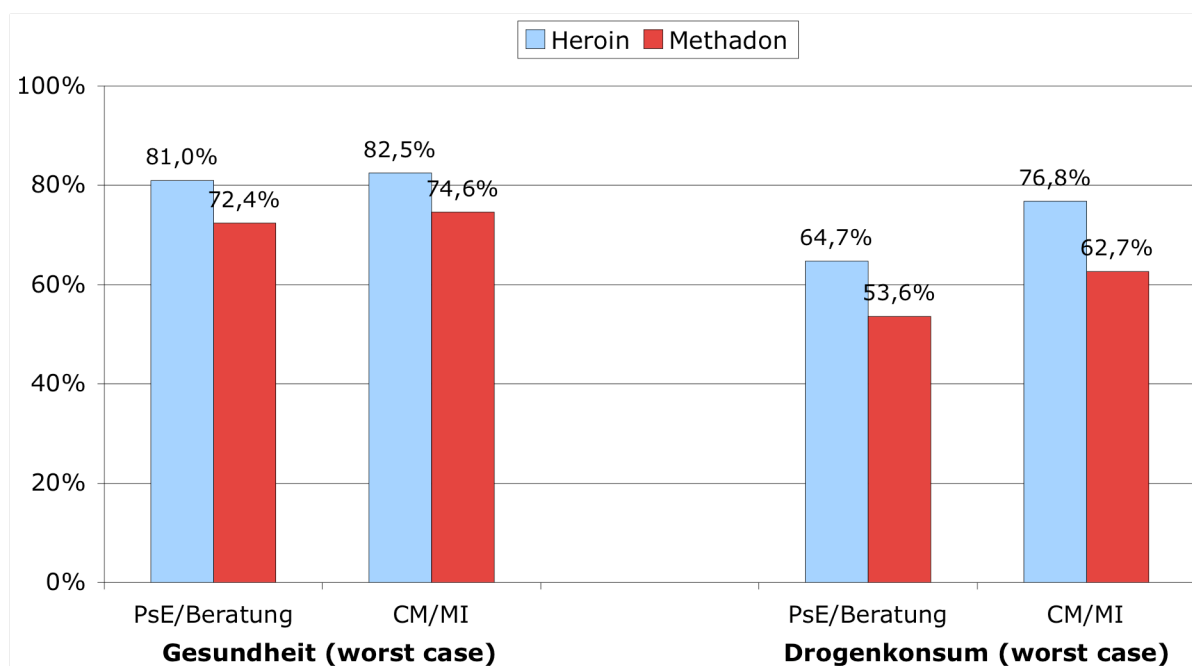
Nach Berechnung der Mantel-Haenszel-Statistik ergeben sich jedoch sowohl beim HZK Gesundheit (Mantel-Haenszel- $\chi^2=4,8$, $p=0,028$) als auch beim HZK Drogenkonsum (Mantel-

Haenszel- $\chi^2=20,3$, $p<0,001$) über *beide PSB-Gruppen* hinweg signifikante Unterschiede in den Responderaten zwischen Heroin- und Methadongruppe, bzw. es liegen keine Abweichungen von der Homogenität der Odds-Ratios vor. Das *gemeinsame Odds-Ratio* beim HZK Gesundheit weicht mit $OR=1,40$ ($p=0,024$) kaum vom Odds-Ratio der Primäranalyse ab (vgl. Abschnitt 7.4.1). Ebenso verhält es sich beim HZK Drogenkonsum: Auch hier entspricht das *gemeinsame Odds-Ratio* mit $OR=1,82$ ($p<0,001$) dem der Primäranalyse.

Zu berücksichtigen beim Vergleich der beiden Formen psychosozialer Betreuung ist, dass diese aus organisatorischen Gründen nicht in allen Studienzentren parallel angeboten wurden. In den Zentren Bonn und Karlsruhe wurde nur PsE/Drogenberatung durchgeführt, in Köln und München wurde ausschließlich Case Management/MI als PSB angeboten. Insofern können mögliche Unterschiede zwischen den PSB-Gruppen durch Zentrumseffekte überlagert sein. Darüber Aufschluss geben kann ein Vergleich unter den Patienten der größeren Studienzentren (Hamburg, Hannover und Frankfurt), in denen beide PSB-Arten angeboten wurden. Wie aus Abbildung 7.12 zu ersehen ist, unterscheiden sich die Responderaten bzw. das Verhältnis dieser Raten bei Heroin- und Methadonpatienten zwischen den PSB-Arten kaum. Sowohl im HZK Gesundheit (Mantel-Haenszel- $\chi^2=6,5$, $p=0,011$; gemeinsames $OR=1,62$, $p=0,008$) als auch im HZK Drogenkonsum (Mantel-Haenszel- $\chi^2=4,7$, $p=0,030$; gemeinsames $OR=1,42$, $p=0,025$) bestehen zwischen den Responderaten über beide PSB-Gruppen hinweg signifikante Unterschiede. Die augenscheinlichen Unterschiede beim Konsumkriterium sind v. a. auf die niedrigeren Responderaten in Hannover zurückzuführen (siehe Abschnitt 7.4.1.2).

Abbildung 7.12

Response in den Zielkriterien Verbesserung des Gesundheitszustands und Reduktion des illegalen Drogenkonsums nach Art der psychosozialen Betreuung in den Studienzentren (Hamburg, Hannover und Frankfurt), in denen beide PSB-Arten durchgeführt wurden. ITT-Analyse (N=711)



Werden abschließend die Responderaten, die auf der Erfüllung *beider* Hauptzielkriterien (worst case) basieren, zwischen den PSB-Arten miteinander verglichen, nähern sich die Ergebnisse weiter an. Mit Responderaten von 57,8% in der Heroin- und 44,3% in der Methadongruppe unter der Bedingung PsE/Drogenberatung und von 56,8% bei den Heroin- und 45,3% bei den Methadonpatienten unter der Bedingung Case Management/MI besteht kein signifikanter Wirkungsunterschied zwischen den beiden Formen psychosozialer Betreuung (Mantel-Haenszel- $\chi^2=15,3$, $p<0,001$). Das gemeinsame Odds-Ratio beträgt 1,65 ($p<0,001$) und entspricht dem der Primärauswertung (vgl. Abschnitt 7.4.1).

7.4.3.3 Geschlechtsunterschiede in den Hauptzielkriterien

Ist die Heroinbehandlung (im Vergleich zur Methadonsubstitution) bei Männern und Frauen unterschiedlich wirksam? Bei der Beantwortung dieser Frage muss berücksichtigt werden, dass der Frauenanteil in dem Modellprojekt mit 20,1% nicht besonders hoch ist, das Gesamtergebnis also ohnehin eher auf den Ergebnissen der männlichen Untersuchungsteilnehmer beruht.²⁴

Schaut man auf die Responderaten (worst case) der beiden Hauptzielkriterien fällt auf, dass sich bei den Männern Experimental- und Kontrollgruppe deutlicher voneinander unterscheiden als bei den Frauen. Im HZK *Gesundheit* liegt die Responderate der Männer bei insgesamt 77,5%; die Heroinpatienten kommen auf 81,1%, die Methadonpatienten auf einen Wert von 73,9%. Unter den weiblichen Patienten liegt die Responderate bei 75,0%. Hier unterscheiden sich Heroin- (75,7%) und Methadongruppe (74,3%) allerdings nur gering voneinander. Der Mantel-Haenszel-Test ergibt allerdings, dass der signifikante Unterschied – trotz dieses augenscheinlichen Unterschieds – über beide Geschlechter hinweg gilt (Mantel-Haenszel- $\chi^2=4,8$, $p=0,028$; gemeinsames OR=1,41, $p=0,024$).

Beim HZK *Drogenkonsum* haben die Männer eine Responderate von 64,5% und die Frauen von 53,4%. Damit ergibt sich die Tendenz, dass die Männer ihr Konsumverhalten unter der Studienbehandlung insgesamt stärker verbessern als die Frauen. Der Vergleich zwischen den Untersuchungsgruppen zeigt, dass dies vornehmlich auf den Wirkungen der Heroinbehandlung beruht: Die männlichen Heroinpatienten respondieren zu 72,8%, die Methadonpatienten zu 55,9%. Bei den Frauen unterscheiden sich die Heroinpatienten mit einer Responderate von 54,4% nur gering von den Methadonpatienten (52,5%). Im Mantel-Haenszel-Test wiederum wird deutlich, dass der signifikante Unterschied zwischen Experimental- und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung gültig bleibt (Mantel-Haenszel- $\chi^2=21,1$, $p<0,001$; gemeinsames OR=1,82, $p<0,001$). Allerdings verweist die Breslow-Day-Statistik ($\chi^2=4,5$, $p<0,034$) darauf, dass es signifikante Abweichungen von der Homogenität des Odds-Ratios (zwischen den Geschlechtern) gibt, der Unterschied zwischen Heroin- und Methadongruppe im HZK Drogenkonsum somit überwiegend auf das (im Sinne der Ausgangshypothese positive) Ergebnis der männlichen Untersuchungsteilnehmer zurückzuführen ist.

²⁴ Im Rahmen dieses Berichts wird nur begrenzt auf Geschlechtsunterschiede eingegangen. Diese werden Gegenstand gesonderter Analysen sowie – in ausführlicherer Form – Bestandteil des 2-Jahres-Abschlussberichts sein.

7.4.3.4 Auswertung sekundärer Zielkriterien

Im Folgenden wird auf weitere unter der Studienbehandlung eingetretene Veränderungen eingegangen. Über die im Studienprotokoll formulierten sekundären Zielkriterien hinaus (Krausz et al. 2001) erfolgt zunächst ein Vergleich der Behandlungsgruppen in den *ASI-Composite Scores*. Die Composite Scores (CS) erfassen das Ausmaß von Problemen in den vom Europ-ASI erhobenen Lebensbereichen auf einer Skala von 0-1, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Belastung bzw. Behandlungsbedürftigkeit entspricht (McGahan 1986, Gsellhofer et al. 1999). Es werden die Veränderungen zwischen Baseline (T₋₁) und T₁₂ pro Untersuchungsgruppe dargestellt, wobei die Strata MS und NE aufgrund ihrer Ähnlichkeiten (vgl. Abschnitt 7.2) zusammengefasst werden.

In allen Composite Scores ist eine Verbesserung der Lebenssituation der Studienpatienten zu beobachten. Der Tabelle 7.9 ist zu entnehmen, dass sich diese positive Veränderung generell in beiden Untersuchungsgruppen vollzieht. Die Kovarianzanalyse zum Zeitpunkt T₁₂ ergibt signifikante Unterschiede in den Bereichen Alkohol- (ALC) und Drogenkonsum (DRU2), rechtliche Situation (LEG) sowie Familie (FAM) und soziale Beziehungen (OTH) dahin gehend, dass die Heroinpatienten stärker von der Studienbehandlung profitieren als die Methadonpatienten. Die im Rahmen der prüfärztlichen Untersuchungen erhobenen körperlichen und psychischen Befunde (v. a. OTI-HSS und SCL-90-R) werden durch die Composite Scores nicht bestätigt. Es sind zwar unter den Heroinpatienten deutlichere Verbesserungen im körperlichen (MED) und psychischen Bereich (PSY) erkennbar, die Unterschiede zu den Methadonpatienten zum 12-Monats-Zeitpunkt sind allerdings nicht statistisch signifikant.

Tabelle 7.9

ASI-Composite Scores zu T₋₁ und T₁₂ nach Untersuchungsgruppe. Mittelwerte und Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung des Baseline-Werts

ASI-CS ^{a)}		Heroin	Methadon	Gesamt	Signifikanz ANCOVA zu T12
MED	T-1	0,42 (0,33)	0,42 (0,35)	0,42 (0,34)	F=2,1, df=1, p=0,143
	T12	0,33 (0,33)	0,36 (0,34)	0,34 (0,33)	
ECON	T-1	0,91 (0,24)	0,93 (0,21)	0,92 (0,23)	F=0,1, df=1, p=0,814
	T12	0,85 (0,30)	0,86 (0,29)	0,85 (0,30)	
SAT	T-1	0,39 (0,34)	0,35 (0,34)	0,37 (0,34)	F=0,1, df=1, p=0,755
	T12	0,16 (0,28)	0,16 (0,26)	0,16 (0,27)	
ALC	T-1	0,12 (0,18)	0,12 (0,19)	0,12 (0,19)	F=12,0, df=1, p=0,001
	T12	0,10 (0,18)	0,13 (0,21)	0,11 (0,19)	
DRU2	T-1	0,52 (0,14)	0,53 (0,13)	0,53 (0,14)	F=100,0, df=1, p<0,001
	T12	0,21 (0,17)	0,33 (0,18)	0,27 (0,19)	
LEG	T-1	0,42 (0,27)	0,40 (0,27)	0,41 (0,27)	F=42,7, df=1, p<0,001
	T12	0,18 (0,23)	0,28 (0,26)	0,23 (0,25)	
FAM	T-1	0,27 (0,21)	0,27 (0,20)	0,27 (0,20)	F=5,6, df=1, p=0,018
	T12	0,09 (0,16)	0,11 (0,17)	0,10 (0,16)	
OTH	T-1	0,26 (0,22)	0,28 (0,22)	0,27 (0,22)	F=4,4, df=1, p=0,036
	T12	0,10 (0,16)	0,12 (0,17)	0,11 (0,17)	
PSY	T-1	0,24 (0,21)	0,24 (0,22)	0,24 (0,22)	F=2,2, df=1, p=0,139
	T12	0,18 (0,21)	0,21 (0,22)	0,19 (0,21)	

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

Die in dem Composite Score zum Drogenkonsum sich ausdrückende unterschiedliche Verbesserung dürfte insbesondere auf den stärkeren Rückgang des Straßenheroinkonsums bei der Experimentalgruppe zurückzuführen sein. Auch bezüglich des Kokainkonsums konnte schon gezeigt werden, dass er sich bei beiden Untersuchungsgruppen verringert und bei den Heroinpatienten anhand der Selbstangaben zur 30-Tagesprävalenz ein signifikant geringerer Kokainkonsum zu T₁₂ vorliegt (vgl. Tabelle 7.4). Auch der Rückgang des Alkoholkonsums – wiederum in stärkerer Weise bei den Heroinpatienten – kann anhand der entsprechenden Composite Scores nachgewiesen werden. Zunächst soll ein vertiefender Blick auf den Alkoholkonsum gerichtet werden, indem die Trinkmenge anhand von Konsumeinheiten innerhalb der letzten 30 Tage betrachtet wird. Nachfolgend wird die Veränderung des Konsumverhaltens bei anderen Substanzen wie Benzodiazepinen, Amphetaminen, Cannabis oder Halluzinogenen beschrieben.

Auch die Intensität des *Alkoholkonsums* verringert sich während der Studienbehandlung (siehe Tabelle 7.10). Dabei nimmt die Trinkmenge bei den Heroinpatienten insgesamt stärker ab als bei den Methadonpatienten. Der durchschnittliche Tageskonsum Alkohol (bezogen auf die letzten 30 Tage) unter den Heroinpatienten geht von 6,6 auf 4,1 Konsumeinheiten zurück;

demgegenüber fällt der Rückgang in der Methadongruppe von 7,3 auf 5,6 signifikant geringer aus.

Tabelle 7.10

Trinkmenge in Konsumeinheiten (KE) zu T₋₁ und T₁₂ nach Untersuchungsgruppe. Mittelwerte und Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung des Baseline-Werts

Konsumeinheiten ^{a)}		Heroin	Methadon	Gesamt	Signifikanz ANCOVA zu T12
Bier	T-1	4,5 (7,9)	4,4 (8,2)	4,5 (8,0)	F=2,0, df=1, p=0,159
	T12	3,1 (7,2)	3,7 (7,7)	3,4 (7,4)	
Wein	T-1	0,5 (2,5)	0,8 (3,8)	0,6 (3,2)	F=4,1, df=1, p=0,042
	T12	0,3 (2,0)	0,5 (3,0)	0,4 (2,5)	
Spirituosen	T-1	1,7 (6,5)	2,3 (9,2)	2,0 (7,9)	F=3,1, df=1, p=0,078
	T12	0,7 (4,9)	1,4 (6,6)	1,1 (5,8)	
Summe	T-1	6,6 (12,0)	7,3 (14,0)	7,0 (13,0)	F=6,1, df=1, p=0,014
	T12	4,1 (9,6)	5,6 (11,4)	4,8 (10,5)	

a) Konsumeinheit Bier: 0,5 l Bier = 2,5 KE, 1 l Bier = 5 KE.
 Konsumeinheit Wein: 0,2 l Weinglas = 2,5 KE, 0,7 l Flasche Wein = 9 KE.
 Konsumeinheit Spirituosen: 0,02 l Schnaps o. ä. = 1 KE, Doppelter (0,04 l) = 2 KE, Flasche (0,7 l) = 35 KE.

Schaut man auf den Anteil an Patienten, die – nach ihren eigenen Angaben – weiterhin *Drogen konsumieren*, lässt sich insbesondere bei Straßenheroin und Kokain/Crack sowie bei Benzodiazepinen und Cannabis ein Rückgang feststellen. Zu T₁₂ ist in der Kontrollgruppe der Anteil an Straßenheroinkonsumenten mit 54,5% doppelt so hoch wie in der Experimentalgruppe (siehe Tabelle 7.11). Beim Kokaingebrauch unterscheiden sich Heroin- und Methadonpatienten zum 12-Monatszeitpunkt nicht bezüglich ihres Anteils aber hinsichtlich der Konsumhäufigkeit signifikant voneinander. Bei Benzodiazepinen ist in beiden Untersuchungsgruppen ein Rückgang zu verzeichnen, mit durchschnittlich 7 Konsumtagen zu T₁₂ spielen diese (zum Teil unter der jeweiligen Behandlung verordneten) Medikamente allerdings eine nicht unbedeutende Rolle.²⁵ Der Cannabiskonsum wiederum ändert sich zwischen Baseline und T₁₂-Untersuchung nicht bezüglich der Intensität, aber dahingehend, dass weniger Patienten Cannabis gebrauchen. Amphetamine und Halluzinogene spielten bereits vor Studienbeginn keine Rolle, so dass sich an dem seltenen und geringen Konsum praktisch nichts verändert.

²⁵ So wird zu mindestens einem Zeitpunkt während der Studienbehandlung 80 Heroinpatienten (15,5% von 515) und 72 Methadonpatienten (14,4% von 500) Diazepam verordnet.

Tabelle 7.11

Drogenkonsum in den letzten 30 Tagen zu T₋₁ und T₁₂ nach Untersuchungsgruppe. Prozentanteile und Mittelwerte (bezogen auf alle Patienten), Chi²-Test und Kovarianzanalyse zu T₁₂ unter Berücksichtigung des Baseline-Werts. Angaben aus dem externen Interview

Substanz			Heroin	Methadon	Gesamt	Signifikanz zu T12
Straßenheroin	Anteil	T-1	95,9%	95,6%	95,8%	Chi ² =71,3, df=1, p<0,001
		T12	27,1%	54,5%	40,4%	
	Anzahl Tage	T-1	21,5 (10,7)	21,2 (10,8)	21,3 (10,7)	F=72,7, df=1, p<0,001
		T12	2,2 (6,4)	7,0 (10,5)	4,5 (9,0)	
Kokain/Crack	Anteil	T-1	75,3%	70,1%	72,8%	Chi ² =0,0, df=1, p=0,866
		T12	51,7%	52,3%	52,0%	
	Anzahl Tage	T-1	11,1 (11,6)	10,7 (11,8)	10,9 (11,7)	F=4,6, df=1, p=0,033
		T12	4,5 (8,4)	5,5 (9,0)	5,0 (8,7)	
Benzodiazepine	Anteil	T-1	56,6%	56,8%	56,7%	Chi ² =0,3, df=1, p=0,596
		T12	41,7%	43,5%	42,6%	
	Anzahl Tage	T-1	9,2 (11,8)	9,4 (12,0)	9,3 (11,9)	F=0,3, df=1, p=0,854
		T12	7,0 (11,6)	6,9 (11,3)	7,0 (11,4)	
Amphetamine	Anteil	T-1	3,3%	5,7%	4,5%	Chi ² =0,1, df=1, p=0,715
		T12	4,9%	5,4%	5,1%	
	Anzahl Tage	T-1	0,1 (1,6)	0,3 (2,4)	0,2 (2,0)	F=0,5, df=1, p=0,461
		T12	0,2 (1,7)	0,2 (1,7)	0,2 (1,7)	
Cannabis	Anteil	T-1	59,0%	67,0%	63,0%	Chi ² =3,6, df=1, p=0,059
		T12	53,2%	59,4%	56,2%	
	Anzahl Tage	T-1	8,5 (11,3)	10,2 (12,1)	9,3 (11,7)	F=1,3, df=1, p=0,247
		T12	7,8 (11,3)	9,7 (12,2)	8,7 (11,8)	
Halluzinogene	Anteil	T-1	1,4%	1,2%	1,3%	Chi ² =0,3, df=1, p=0,585
		T12	1,3%	0,9%	1,1%	
	Anzahl Tage	T-1	0,2 (1,9)	0,1 (1,9)	0,1 (1,9)	F=0,0, df=1, p=0,840
		T12	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (0,2)	

Ergänzend zu den Selbstangaben der Patienten bezüglich des Drogenkonsums innerhalb der letzten 30 Tage werden die Ergebnisse der Urinkontrollen zu den Zeitpunkten T₋₁, T₆ und T₁₂ dargestellt. Diese bestätigen die Abnahme des Konsums von Straßenheroin und Kokain, der in der Heroingruppe jeweils deutlicher ausfällt (siehe Tabelle 7.12). Beim Kokain erreicht der Unterschied zu T₁₂ allerdings keine statistische Signifikanz. Auf Basis der Urinergebnisse fällt der Rückgang des Benzodiazepingebrauchs unter den Heroinpacienten im Vergleich zu den Methadonpacienten etwas deutlicher aus, als es bei Betrachtung der Selbstangaben zur 30-Tagesprävalenz der Fall ist. Eine weitere Erkenntnis betrifft Cannabis: Die weitgehend (auch unter Praktikern) verbreitete Meinung, dass praktisch alle Opiatabhängigen mehr oder weniger regelmäßig Cannabis konsumieren, scheint durch die Ergebnisse der Urinkontrollen widerlegt. Insbesondere vor dem Hintergrund der langen Nachweiszeiten, kann es als sicher gelten, dass „nur“ etwa die Hälfte der Studienpacienten häufigen Cannabiskonsum hat.

Tabelle 7.12

Ergebnisse der Urinkontrollen zu T₋₁, T₆ und T₁₂^{a)}

Substanz		Heroin	Methadon	Gesamt	Signifikanz zu T12
Straßenheroin	T-1 (N=972)	74,3%	73,8%	74,1%	Chi ² =34,6, df=1, p<0,001
	T6 (N=626)	16,0%	34,1%	23,3%	
	T12 (N=755)	14,9%	33,0%	23,0%	
Kokain	T-1 (N=984)	56,1%	55,5%	55,8%	Chi ² =2,6, df=1, p=0,104
	T6 (N=607)	36,5%	40,4%	37,9%	
	T12 (806)	32,7%	38,2%	35,2%	
Benzodiazepine	T-1 (N=984)	62,9%	61,6%	62,3%	Chi ² =3,8, df=1, p=0,051
	T6 (N=605)	50,3%	61,0%	54,2%	
	T12 (N=806)	43,1%	50,0%	46,3%	
Amphetamine	T-1 (N=984)	0,8%	1,9%	1,3%	Chi ² =0,0, df=1, p=0,895
	T6 (N=605)	0,8%	1,8%	1,2%	
	T12 (N=807)	2,0%	2,2%	2,1%	
Cannabis	T-1 (N=984)	54,7%	54,4%	50,0%	Chi ² =2,8, df=1, p=0,095
	T6 (N=605)	49,9%	55,0%	51,7%	
	T12 (N=805)	46,0%	51,9%	48,7%	

^{a)} Zeitpunkt T₆: UK zu Woche 26, Zeitpunkt T₁₂: UK zu Woche 52.

Unmittelbar verknüpft mit dem illegalen Drogenkonsum ist die Frage nach dem *Risikoverhalten* hinsichtlich des gemeinsamen Gebrauchs von Nadeln/Spritzen bzw. Spritzutensilien wie Dosen, Löffel, Filter o. ä. Hier haben sich in beiden Untersuchungsgruppen deutliche Verbesserungen ergeben. 10,8% der Heroin- und 7,3% der Methadonpatienten hatten vor Behandlungsbeginn innerhalb der letzten 6 Monate „manchmal“ oder „oft“ die Spritze mit jemandem geteilt. In dem halben Jahr vor der T₁₂-Untersuchung kam dies noch bei 2,3% der Heroin- und 2,2% Methadonpatienten vor.²⁶ Ein ähnliches Bild ergibt sich bei der Benutzung von Spritzutensilien: Bei Baseline hatten noch 20,1% der Experimentalgruppe und 18,7% der Kontrollgruppe diese mit anderen Drogenkonsumenten hin und wieder gemeinsam benutzt. Ein Jahr später hat sich dieser Anteil in der Heroingruppe auf 3,6% und in der Methadongruppe auf 3,3% verringert.

Ein weiteres Ziel der Heroinbehandlung stellt die *Abkehr vom Kontext der Drogenszene* dar. Zum einen ist es offensichtlich, dass diese Behandlung durch Konsum- und Folgeprobleme schwer betroffene Menschen dauerhaft im Rahmen der Therapie zusammenführt und der gewünschte Loslösungsprozess durch (weniger erfolgreiche) Mitpatienten gestört werden kann. Zum anderen sind Szenebegegnungen je nach Standort der Behandlungseinrichtung und der Kontinuität der Kontakte zu Drogenberatern häufig nicht vermeidbar. Dennoch stellt das Ziel der Loslösung aus alten Milieu-Kontakten, vermittelt über die nun fehlende Notwendigkeit,

²⁶ Da die Fragen nach Spritzen- und Utensilien-Nutzung nicht von allen Patienten beantwortet wurden (sondern eher von denen, die weiterhin intravenös konsumierten), sind die Prozentzahlen auf alle N=924 Patienten bezogen, mit denen ein externes Interview zu T₁₂ durchgeführt wurde. Bei T₋₁ beziehen sich die Angaben auf N=999.

illegales Heroin zu konsumieren, ein zentrales Anliegen jeder Art von Substitutionsbehandlung dar.

Während gut 90% der Drogenkonsumenten vor Beginn der Studienbehandlung (zu T₁) sich mehr oder weniger regelmäßig – im Durchschnitt (bezogen auf alle Patienten) an 19 Tagen innerhalb des letzten Monats – auf der Drogenszene aufhielten, ist dieser Anteil zu T₁₂ drastisch gesunken (siehe Tabelle 7.13). Die Hälfte der Heroin- gegenüber 60% der Methadonpatienten sucht nach einem Jahr weiterhin die Drogenszene auf. Dies geschieht bei den mit Heroin Behandelten (wiederum bezogen auf alle Patienten) im Durchschnitt an 6 Tagen, die Methadonpatienten halten sich an durchschnittlich knapp 9 Tagen auf der Drogenszene auf. Damit ist die Loslösung vom Kontext der Drogenszene bei den Heroinpatienten besser gelungen als bei den Methadonpatienten. Warum dies so ist, darüber geben u. a. die Gründe Aufschluss, die von den Untersuchungsteilnehmern für das Aufsuchen der Drogenszene genannt wurden. Wie erwartet, steht an erster Stelle der geringere Bedarf der Heroinpatienten, sich weiterhin Drogen zu beschaffen. Aber auch die Geldbeschaffung zur Finanzierung des Konsums als auch die Notwendigkeit, „Dienste“ (beim Drogenhandel oder anderen Aktivitäten) anzubieten, ist für die Heroinpatienten seltener ein Grund, die Szene aufzusuchen als für die Methadonbehandelten. Auffällig ist, dass immer noch 43% der Patienten beider Untersuchungsgruppen Langeweile als Grund, sich auf der Szene aufzuhalten, angeben. Hier dürften das Problem der zunehmenden Einsamkeit (Uchtenhagen et al. 1997) sowie das Phänomen der „doppelten“ Marginalisierung sowohl gegenüber alten Szenebezügen als auch gegenüber gesellschaftlichen Integrationsprozessen (Raschke 1994) v. a. älterer Drogenabhängiger eine Rolle spielen. Die Aufnahme neuer, drogenfreier Kontakte und eine Integration in nicht-drogenbezogene Kontexte erweist sich für viele der langjährig (z. T. mehr als 20 Jahre) Abhängigen als eine schwierige Aufgabe.

Hierzu passt auch die Feststellung, dass zum 12-Monatszeitpunkt immer noch ein Drittel der Untersuchungsteilnehmer (Heroin: 30,9%, Methadon: 32,9%) den Großteil ihrer Freizeit mit Familienangehörigen oder Freunden bzw. Bekannten verbringt, die selbst Drogen- oder Alkoholprobleme haben. Gegenüber der Zeit vor der Behandlung (Heroinpatienten: 40,2%, Methadonpatienten: 38,8%) ist dies zwar eine geringfügige Verbesserung, unterstreicht aber die Probleme bei der Neuorientierung in drogenfreie Kontexte.

Tabelle 7.13

Szeneaufenthalte innerhalb der letzten 30 Tage und Aufenthaltsgründe zu T₋₁ und T₁₂ nach Untersuchungsgruppe

Merkmal		Heroin	Methadon	Gesamt	Signifikanz zu T12
Szeneaufenthalt, Anteil	T-1	90,6%	90,3%	90,5%	Chi ² : $\chi=9,1$, df=1, p=0,003
	T12	49,6%	59,5%	54,4%	
Szeneaufenthalt, Dauer in Tagen	T-1	19,0 (12,1)	19,1 (11,8)	19,1 (12,0)	ANCOVA: F=14,1, df=1, p<0,001
	T12	6,0 (9,8)	8,6 (11,9)	7,2 (10,9)	
Grund: Drogen besorgen	T-1	84,3%	82,9%	83,7%	Chi ² : $\chi=7,4$, df=1, p=0,007
	T12	55,9%	67,4%	61,9%	
Grund: Drogen konsumieren	T-1	60,0%	62,9%	61,4%	Chi ² : $\chi=0,1$, df=1, p=0,709
	T12	37,5%	39,1%	38,4%	
Grund: Leute treffen	T-1	59,0%	62,3%	60,6%	Chi ² : $\chi=0,3$, df=1, p=0,555
	T12	56,5%	59,1%	57,8%	
Grund: Geld beschaffen	T-1	55,1%	55,5%	55,3%	Chi ² : $\chi=6,2$, df=1, p=0,013
	T12	23,3%	33,1%	28,4%	
Grund: Langeweile	T-1	46,9%	48,5%	47,7%	Chi ² : $\chi=0,0$, df=1, p=0,921
	T12	42,7%	43,1%	42,9%	
Grund: Dienste anbieten	T-1	30,1%	35,6%	32,8%	Chi ² : $\chi=8,0$, df=1, p=0,005
	T12	11,9%	21,0%	16,6%	
Grund: neue Kontakte knüpfen	T-1	25,2%	29,3%	27,2%	Chi ² : $\chi=3,0$, df=1, p=0,082
	T12	15,8%	21,7%	18,9%	
Grund: Anschaffungen gehen	T-1	4,4%	3,5%	3,9%	Chi ² : $\chi=0,2$, df=1, p=0,669
	T12	4,0%	3,3%	3,6%	
Grund: Unterkunft finden	T-1	7,9%	8,4%	8,1%	Chi ² : $\chi=1,7$, df=1, p=0,187
	T12	4,0%	6,5%	5,3%	

Damit stellt sich (parallel zur Loslösung vom Drogenkontext) die Frage, inwieweit die Patienten überhaupt neue soziale Kontakte erschließen konnten und sich ihre Freizeitgestaltung unter der Studienbehandlung ändert. Immerhin 41,7% der Untersuchungsteilnehmer (Heroin: 41,2%, Methadon: 42,2%) haben während der 12-monatigen Studienphase neue Freunde oder Bekannte kennen gelernt. Da jedoch immer noch viele Patienten ihre Freizeit mit Drogenkonsumenten verbringen (siehe oben), ist zu vermuten, dass auch viele der neuen Bekanntschaften aus dem so genannten Drogenmilieu stammen oder über andere Patienten geknüpft wurden.

Die Anzahl an Hobbys und Freizeitbeschäftigungen hat sich unter der Behandlung leicht erhöht. Gut zwei Drittel der Patienten (67,9%, Heroin: 69,2%, Methadon: 66,6%) geben zum 12-Monatszeitpunkt Freizeitaktivitäten an, vor Behandlungsbeginn waren es noch 58,6% (Heroin: 59,5%, Methadon: 57,6%). Typische Arten der Freizeitgestaltung sind Musik machen, Musik hören, Computer, Radfahren, sportliche Aktivitäten wie Schwimmen, Tischtennis, Laufen oder Fußball, Lesen sowie Malen oder Zeichnen.

Wenngleich innerhalb von 12 Monaten bezüglich der *sozialen Situation* der Studienpatienten nicht allzu große Veränderungen zu erwarten sind, soll nachfolgend über die Entwicklung der Wohn-, Arbeits- und Einkommenssituation der Untersuchungsteilnehmer berichtet werden. Fast man die Kategorien „eigene Wohnung“, „Wohnung des Partners“, „bei Eltern/Verwandten“ und „WG/Zimmer“ zu einer „stabilen“ Wohnsituation zusammen, leben zu T₁₂ knapp drei Viertel der Heroinpatienten (72,2%) gegenüber 67,6% der Methadonpatienten in einer gefestigten Wohnsituation ($\text{Chi}^2=2,3$, $\text{df}=1$, $p=0,129$). Zu Behandlungsbeginn war dies bei 69,0% der Heroin- und 69,7% der Methadongruppe der Fall. Ein Jahr nach Behandlungsbeginn (T₁₂) sind 47,3% der Heroinpatienten und 43,0% der Methadonsubstituierten mit ihrer Wohnsituation zufrieden. Ein Grund für die geringere Zufriedenheit der Methadonpatienten dürfte darin bestehen, dass immer noch 33,7% mit einem Drogenkonsumenten zusammen wohnen (vor Behandlung: 35,7%). Bei den Heroinpatienten betrifft dies nur noch 28,7% (gegenüber 32,1% vor Behandlung).

Vor Beginn der Behandlung hatten 33,0% der Studienpatienten (Heroin: 33,7%, Methadon: 32,3%) eine feste Partnerbeziehung. Dieser Anteil hat sich ein Jahr später leicht auf 35,0% erhöht, wobei zwischen Heroin- (35,8%) und Methadongruppe (34,2%) keine relevanten Unterschiede bestehen. Verbessert hat sich die Zufriedenheit mit der Beziehungssituation: Waren es bei der Baselinebefragung noch 37,4% (Heroin: 37,5%, Methadon: 37,3%), so stieg dieser Anteil zum 12-Monatszeitpunkt über beide Gruppen betrachtet auf 48,3% (Heroin: 48,2%, Methadon: 48,4%).

Bei der Ausgangsbefragung hatten 39,2% der Heroin- und 36,1% der Methadonpatienten eigene Kinder. Zu dieser Zeit, also vor Studienbehandlung, lebten allerdings nur 14,8% der Heroin- und 14,3% der Methadon-Eltern mit ihren Kindern zusammen. Von der Mehrheit der Väter und Mütter waren die Kinder beim anderen Elternteil (48,5%), bei Adoptiv- oder Pflegeeltern (12,9%) oder bei den Großeltern bzw. anderen Verwandten (10,5%) untergebracht. Diese Situation veränderte sich unter der Studienbehandlung kaum: Sowohl der Anteil an Patienten mit Kindern (Heroin: 40,6%, Methadon: 35,9%) als auch deren Aufenthaltsort blieben zu T₁₂ fast konstant. Nach einem Jahr lebten 11,5% der an der Studie teilnehmenden Eltern mit ihren Kindern zusammen (Heroin: 13,7%, Methadon: 8,9%). Mit 51,4% hatte immer noch die Mehrheit ihre Kinder beim anderen Elternteil untergebracht, von 10,9% lebten die Kinder bei Adoptiv- oder Pflegeeltern, von 10,6% bei den Großeltern bzw. Verwandten.²⁷

Die generell schwierige Lage auf dem Arbeitsmarkt macht es erst recht für langjährig Drogenabhängige nicht leicht, zu einer geregelten Erwerbstätigkeit zurück zu finden. Bereits vor Studienbeginn gehen nur 13,0% (innerhalb der letzten 30 Tage) einer *Erwerbstätigkeit* nach (Heroin: 13,6%, Methadon: 12,3%), die Mehrheit der Patienten ist arbeitslos. Unter der Studienbehandlung tritt allerdings eine positive Entwicklung ein: immerhin ein Viertel (25,3%) geht ein Jahr später einer geregelten Arbeit nach. Dieser positive Effekt lässt sich bei Heroin- und Methadonbehandelten gleichermaßen beobachten (Heroin: 26,0%, Methadon: 24,6%).

²⁷ An dieser Stelle gilt es darauf hinzuweisen, dass es zu T₁ mit insgesamt 45,3% (T₁₂: 45,4%) relativ mehr weibliche Patienten mit Kindern gibt als männliche (35,7%, T₁₂: 36,6%). Dem entsprechend sind auch die Frauen stärker von dem Problem der Unterbringung und Versorgung der Kinder betroffen. Von ihnen leben zu T₁₂ 21,0% mit ihren Kindern zusammen, bei den Männern sind es nur 11,6%.

Dem entsprechend hat sich die Erwerbstätigkeit als Haupteinkommensquelle von 4,4% (Heroin: 5,1%, Methadon: 3,8%) vor Behandlungsbeginn auf 10,6% (Heroin: 11,4%, Methadon: 9,8%) nach 12 Monaten erhöht (siehe Tabelle 7.14). Ebenfalls deutlich erhöht hat sich der Anteil an Patienten, die von Sozialhilfe leben. Knapp die Hälfte gibt sie als Haupteinkommensquelle an. Dieser auch schon in der Schweizer Studie festgestellte Effekt des Anstiegs sozialer Transferleistungen rührt daher, dass vor allem die illegalen Einkünfte unter der Studienbehandlung drastisch reduziert und neue, legale Einkommensquellen erschlossen wurden. Arbeitslosenunterstützung bekommen nach 12 Monaten nur wenig mehr Patienten, der Anteil, der diese als Hauptgeldquelle angibt, liegt aber immerhin bei einem Fünftel. Abgesehen vom Rückgang des Dealens und der illegalen „Geschäftsaktivitäten“, der in der Heroingruppe deutlicher ausfällt, liegen weitere relevante Unterschiede in der Einkommenssituation zwischen Experimental- und Kontrollgruppe nicht vor.

Tabelle 7.14

Haupteinkommensquelle zu T₋₁ und T₁₂ nach Untersuchungsgruppe

Merkmal		Heroin	Methadon	Gesamt
Erwerbstätigkeit	T-1	5,1%	3,8%	4,4%
	T12	11,4%	9,8%	10,6%
Arbeitslosenunterstützung	T-1	19,1%	17,6%	18,4%
	T12	21,9%	19,6%	20,8%
Sozialhilfe	T-1	32,3%	32,1%	32,2%
	T12	50,8%	46,7%	48,8%
Rente, Pension, Krankengeld	T-1	5,1%	6,2%	5,6%
	T12	5,9%	5,1%	5,5%
Partner, Angehörige, Freunde	T-1	3,7%	4,2%	3,9%
	T12	2,3%	2,2%	2,3%
Dealens	T-1	14,8%	16,2%	15,5%
	T12	2,5%	6,0%	4,2%
andere illegale Einkünfte	T-1	7,4%	7,4%	7,4%
	T12	0,6%	2,0%	1,3%
Prostitution, Zuhälterei	T-1	4,9%	4,8%	4,8%
	T12	1,1%	2,9%	2,0%
Kredit, Ersparnisse	T-1	1,2%	1,6%	1,4%
	T12	0,2%	0,7%	0,4%
Betteln	T-1	3,1%	3,0%	3,1%
	T12	0,6%	0,7%	0,7%
Anderes	T-1	3,5%	3,0%	3,3%
	T12	2,5%	4,2%	3,4%

Die Ergebnisse im ASI-Composite Score zur *rechtlichen Situation* (siehe oben) wiesen bereits darauf hin, dass sich das Delinquenzverhalten und die justitielle Situation unter der Studienbehandlung deutlich verbessert haben. Diesbezüglich bestehen auch deutliche Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen; das Legalverhalten der Heroinpazienten entwickelt sich

positiver als das der Methadonpatienten. Die ausführliche Beschreibung der Kriminalitätsentwicklung im Rahmen der Studienbehandlung sowie die biographischen Hintergründe und mögliche Ursachenzusammenhänge sind Gegenstand der kriminologischen Spezialstudien. Insofern soll an dieser Stelle nur in Umrissen anhand der im EuropASI enthaltenen Variablen auf das Legalverhalten der Patienten eingegangen werden.

Fast alle Patienten sind in ihrem bisherigen Leben schon einmal strafrechtlich verurteilt worden. Während der Studienbehandlung, bezogen auf die letzten 12 Monate vor T₁₂, kam dies noch bei 57,5% der Untersuchungsteilnehmer vor (siehe Tabelle 7.15), wobei sich Heroin- und Methadonpatienten deutlich voneinander unterscheiden ($\chi^2=20,4$, $df=1$, $p<0,001$). Auch bezüglich der während der Behandlung auftretenden Inhaftierungen schneidet die Heroingruppe besser ab. Der Prozentsatz an Patienten mit Haftaufenthalten liegt mit 13,8% signifikant unter dem der Methadongruppe mit 23,6% ($\chi^2=12,2$, $df=1$, $p<0,001$). Einen deutlichen Rückgang gibt es auch bei der Verwicklung in „illegale Geschäfte“. Bezogen auf die letzten 30 Tage vor dem jeweiligen Untersuchungszeitpunkt verringerte sich der Anteil an Patienten mit illegalen Aktivitäten in der Heroingruppe von 73,3% auf ein Drittel zu T₆ und nur noch 27,4% zu T₁₂ (siehe Tabelle 7.15). Ein diesbezüglicher Rückgang ist auch in der Methadongruppe zu beobachten, fällt aber weniger deutlich aus. Bei beiden Nachuntersuchungen sind die Unterschiede zwischen Experimental- und Kontrollgruppe statistisch signifikant (T₆: $\chi^2=19,6$, $df=1$, $p<0,001$; T₁₂: $\chi^2=16,8$, $df=1$, $p<0,001$).

Tabelle 7.15

Verurteilungen und Inhaftierungen zu T₋₁ (bisherige) und T₁₂ (innerhalb der letzten 12 Monate) sowie illegale Aktivitäten nach Untersuchungsgruppe

		Heroin	Methadon	Gesamt
Verurteilungen	T-1: lifetime	96,8%	95,7%	96,3%
	T12: letzte 12 Monate	49,7%	65,9%	57,5%
U- oder Strafhaft	T-1: lifetime	73,9%	75,1%	74,5%
	T12: letzte 12 Monate	13,8%	23,6%	18,3%
illegale Geschäfte letzte 30 Tage	T-1	73,3%	72,3%	73,8%
	T6	32,3%	48,3%	39,3%
	T12	27,4%	40,2%	33,6%

Abschließend soll nicht unerwähnt bleiben, dass sich auch die *Lebensqualität* unter der Studienbehandlung verbessert hat, und zwar bei den Heroinpatienten in deutlicherem Ausmaß als bei den Methadonpatienten. Liegt der durchschnittliche LQ-Summenscore (nach Pukrop et al. 1999) zu Behandlungsbeginn noch bei 3,28 Punkten (Heroin: 3,34, Methadon: 3,22), so verbessert sich der Wert in der Heroingruppe auf 4,05 und in der Methadongruppe auf 3,89. Diese Differenz ist, bereinigt um den Ausgangswert zu T₋₁, statistisch signifikant (ANCOVA: $F=4,5$, $df=1$, $p=0,035$).

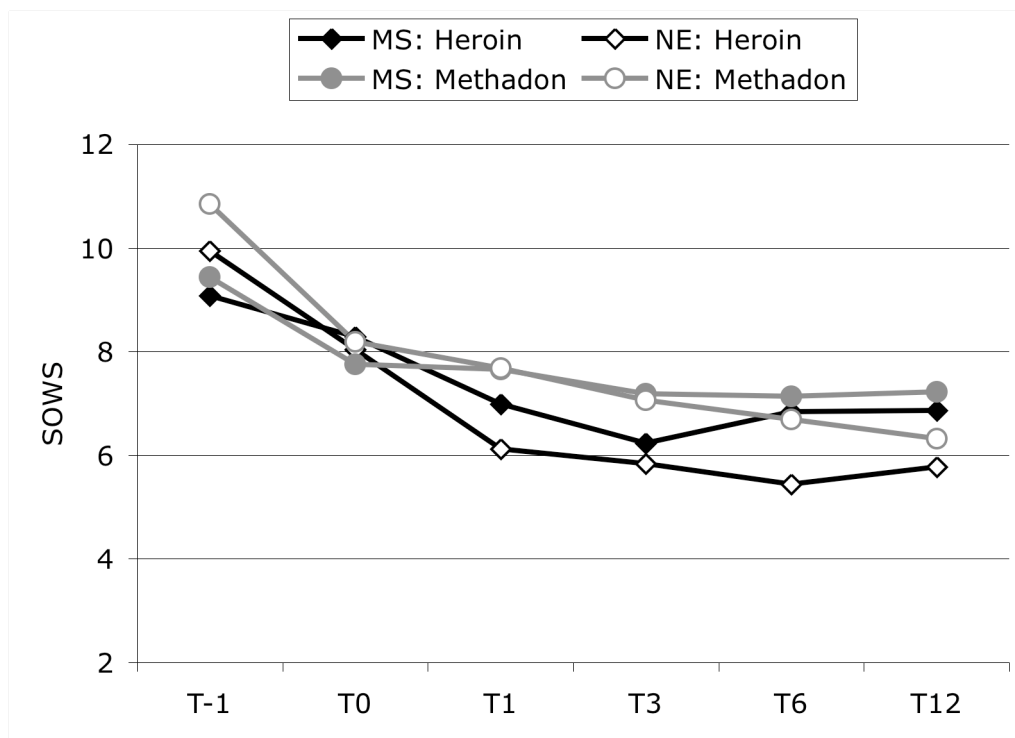
7.4.3.5 Entzugssymptomatik und direkte Wirkungen der Prüfsubstanz

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden von den Prüffärzten die direkten Wirkungen der Prüfsubstanz sowie opioidbedingte Entzugssymptome anhand der SOWS (Gossop 1990) er-

hoben. Letztere sind im Verlauf in Abbildung 7.13 wiedergegeben. Aufgrund der unmittelbaren Vorbehandlung der MS-Patienten mit Methadon, erweist es sich als sinnvoll, den Symptomverlauf nach Stratum getrennt darzustellen. Es ist zu erkennen, dass die Entzugssymptome bei allen Patientengruppen unter der Behandlung abnehmen. Bezieht man die Ausgangswerte mit ein, fällt der Symptommrückgang unter den Nicht-Erreichten etwas deutlicher aus, wobei die NE-Heroingruppe die insgesamt geringste Symptombelastung aufweist. Auch hier ist wieder der schon aus dem Verlauf der körperlichen Symptomatik (nach OTI-HSS) bekannte Effekt der Symptomabnahme vor Behandlungsbeginn (T_0) erkennbar. Im Rahmen der Vorbereitung und Indikationsuntersuchungen zu T_{-1} geht – u. a. auch beeinflusst durch Übergangsbehandlungen – die Entzugssymptomatik bereits deutlich zurück. Tendenziell treten unter der Heroinbehandlung insgesamt weniger Entzugssymptome auf als unter Methadon.

Abbildung 7.13

Veränderung der Entzugssymptomatik (SOWS) nach Untersuchungsgruppe und Stratum



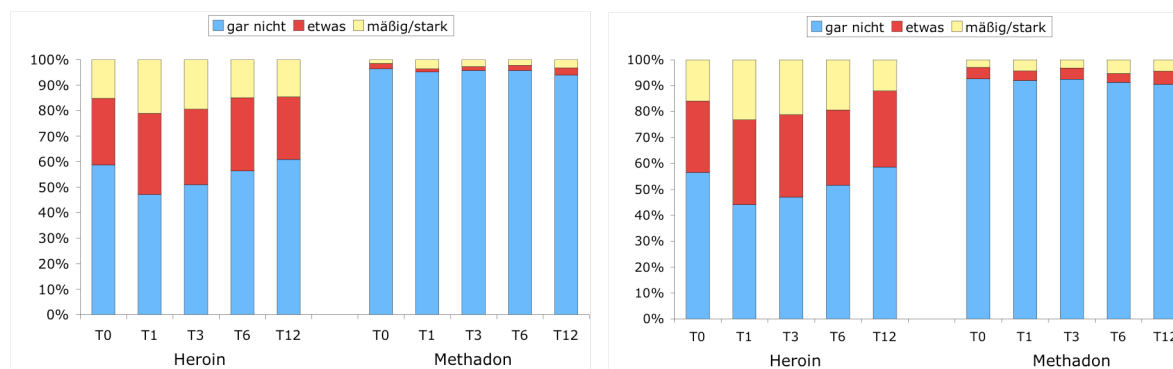
Schaut man auf die direkten (so genannte rauschbedingte) Wirkungen der Studienmedikation wie den schnellen „Kick“ oder das länger andauernde Gefühl der Euphorie, zeigen sich die erwarteten Unterschiede zwischen Heroin und Methadon. Das durch das schnelle Anfluten des Heroins verursachte Empfinden eines „Kicks“ geben zu Behandlungsbeginn 41,3% der Heroinpatienten im Vergleich zu nur 3,5% der Methadonpatienten an (siehe Abbildung 7.14). Es ist auch erkennbar, dass diese direkte Wirkung des Heroins – nach einem vorübergehenden Anstieg zu T_1 – im Behandlungsverlauf nachlässt (T_{12} : 39,2%). Die durchschnittliche Dauer des Kick-Gefühls vom Heroin liegt zu allen Untersuchungszeitpunkten bei 5-6 Minuten. Beim

Methadon werden Zeiten von 8 bis 30 Minuten angegeben, wobei allerdings zu bedenken ist, dass nur zwischen 10 und 26 Patienten hierzu Angaben machten.

Fast identisch verhält es sich mit dem Euphoriegefühl. Auch hier der gleiche Verlauf bei den Heroinpatienten: Nach einem Anteil von 43,4% zu T₁ erfolgt einen Monat später eine Zunahme (55,8%), um im weiteren Verlauf auf 41,4% abzunehmen. Die Methadonpatienten geben zu 7,4% bis 9,3% (leicht ansteigend im Verlauf) ein Euphorieempfinden an. Bezüglich der Dauer der Euphorie gibt es allerdings deutlichere Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen: Hält dieses Gefühl bei den Heroinpatienten im Mittel zwischen 46 und 54 Minuten an, so geben die (wiederum nur wenigen) Methadonpatienten Wirkungszeiten von 80 bis 160 Minuten an. Tendenzen bezüglich der Dauer des Euphorieempfindens sind im Verlauf der Behandlung bei beiden Patientengruppen nicht auszumachen.

Abbildung 7.14

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



7.4.3.6 Vergleich von Respondern und Non-Respondern

Um Hinweise auf mögliche Prädiktoren zu erhalten, die mit dem Behandlungserfolg zusammenhängen können, werden Responder und Non-Responder bzgl. ausgewählter Variablen miteinander verglichen. Der Deutlichkeit halber soll dies anhand der Patienten geschehen, die *in beiden* Hauptzielkriterien einen Response (nach worst case) aufweisen. Eine vergleichende Darstellung pro HZK wäre zu unübersichtlich und würde Überschneidungseffekte enthalten, die keine klaren Aussagen bzgl. dieses Vergleichs zulassen würden. Insofern handelt es sich um N=519 Patienten (entsprechend 51,1%) Responder (Heroin: N=295, 57,3%, Methadon: N=224, 44,8%) und N=496 (entsprechend 48,9%) Non-Responder (Heroin: N=220, 42,7%, Methadon: N=276, 55,2%).

Die Beenderquote, also der Anteil an Patienten, der die 1. Studienphase regulär abgeschlossen hat, ist bei den Respondern mit 57,6% (Heroin: 74,6%, Methadon: 35,3%) höher als bei den Non-Respondern mit 49,8% (Heroin: 57,3%, Methadon: 43,8%) (Vergleich Responder vs. Non-Responder: $\chi^2=6,2$, $df=1$, $p=0,013$). Damit erfüllt sich die Erwartung, dass Behandlungsbeendigung und positive Wirkungen in engem Zusammenhang stehen. Dies gilt allerdings offensichtlich nur für die Heroinbehandlung: Auffällig ist, dass unter den Methadonpatienten die Non-Responder eine höhere Beenderquote aufweisen als die Responder. In der

Kontrollgruppe scheinen somit Behandlungserfolg und reguläre Beendigung nicht (in der erwarteten Richtung) miteinander zusammenzuhängen.

Zunächst sollen die beiden Gruppen anhand der den Hauptzielkriterien zugrunde liegenden Einzelvariablen, beschrieben werden, um das Ausmaß der Veränderungen unter der Studienbehandlung aufzuzeigen. Wie zu erwarten, haben die Non-Responder über beide Untersuchungsgruppen hinweg in allen Kriterien nach einem Jahr schlechtere Werte, wenngleich auch sie sich unter der Behandlung – weniger deutlich – verbessern (siehe Tabelle 7.16). Nur bezüglich der auf Basis der Haaranalysen festgestellten Intensität des Kokainkonsums ergibt sich bei den Non-Respondern in der Tendenz eine negative Entwicklung (Konsumzunahme). Auffällig ist, dass in fast allen Variablen bei Respondern und Non-Respondern die Methadonpatienten zu T₁₂ schlechter abschneiden als die Heroinpatienten. D. h., unabhängig davon, ob die Patienten (nach Definition der HZK) erfolgreich sind, machen die Methadonpatienten unter der Studienbehandlung geringere Fortschritte. Bezüglich der Ausgangslage zu T₋₁ unterscheiden sich Responder und Non-Responder in diesen Merkmalen nicht relevant voneinander. In der Tendenz lässt sich eine etwas bessere psychische Situation bei den Non-Respondern erkennen; eine Tatsache, die sich allerdings kaum mit dem Behandlungsmisserfolg in einen Sinn machenden Zusammenhang bringen lässt.

Tabelle 7.16

Veränderung des Gesundheitszustands nach OTI-Gesundheitsskala und GSI der SCL-90-R sowie des Konsums von Straßenheroin und Kokain zwischen T₋₁ und T₁₂^{a)}. Mittelwerte der Responder im Vergleich zu Non-Respondern pro Untersuchungsgruppe

Zielkriterium		Responder			Non-Responder		
		Heroin	Methadon	Gesamt	Heroin	Methadon	Gesamt
OTI-HSS	T-1	18,8 (4,8)	19,9 (5,4)	19,2 (5,1)	18,7 (5,7)	18,5 (5,3)	18,6 (5,4)
	T12	7,0 (5,0)	8,6 (5,2)	7,6 (5,1)	9,9 (6,4)	12,0 (6,9)	11,1 (6,7)
GSI, SCL-90-R	T-1	1,17 (0,63)	1,33 (0,69)	1,24 (0,66)	1,07 (0,64)	1,09 (0,61)	1,08 (0,62)
	T12	0,56 (0,49)	0,68 (0,48)	0,61 (0,49)	0,86 (0,63)	0,92 (0,68)	0,89 (0,66)
Heroin, Anzahl Tage	T-1	22,4 (10,0)	21,2 (10,4)	21,9 (10,2)	22,8 (9,9)	23,2 (9,7)	23,0 (9,8)
	T12	0,7 (2,5)	2,0 (5,2)	1,2 (3,9)	5,1 (9,6)	11,7 (12,0)	8,9 (11,5)
Kokain, Anzahl Tage	T-1	10,4 (10,9)	11,6 (11,8)	10,9 (11,3)	10,7 (11,4)	10,0 (11,2)	10,3 (11,3)
	T12	2,3 (5,1)	2,5 (6,0)	2,4 (5,5)	7,0 (9,3)	8,5 (10,7)	7,9 (10,1)
Kokain, HA, µg/g, Mittelw.	T-1	24,5 (41,5)	39,4 (121,4)	30,7 (84,5)	22,5 (48,2)	30,5 (71,9)	26,9 (62,4)
	T12	7,1 (21,3)	8,5 (34,1)	7,6 (26,6)	29,8 (59,6)	35,6 (84,4)	33,0 (74,3)
Kokain, HA, µg/g, Median	T-1	6,2	5,9	6,1	4,0	5,2	4,6
	T12	0,2	0,5	0,4	6,5	5,7	5,9

^{a)} Fehlende Angaben zu T₁₂ wurden, wenn möglich, durch im Rahmen des externen Interviews erhobene Informationen ergänzt. Beim Heroin- und Kokainkonsum sind die Angaben aus den prüfärztlichen Untersuchungen dargestellt, wobei fehlende Werte aus dem externen Interview ersetzt wurden. In den Werten zu T₋₁ sind die nachgeholt Haaranalysen zu T₀ enthalten. Ebenso sind fehlende HA-Daten zu T₁₂ durch Untersuchungsergebnisse aus T₆ ergänzt.

Der Blick auf die Ausgangssituation der Responder und Non-Responder vor Beginn der Studienbehandlung (T₋₁) zeigt praktisch keine relevanten Unterschiede. Wie bereits aus der (sekundären) Auswertung des Geschlechtervergleichs bekannt ist (vg. Abschnitt 7.4.3.3), spie-

gelt sich auch bei dieser (gewissermaßen umgekehrten) Betrachtungsweise der größere Therapieerfolg der männlichen Heroinpatienten wieder (siehe Tabelle 7.17). Die einzigen statistisch signifikanten Unterschiede bestehen beim gesundheitlichen Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) und beim Alkoholkonsum. Die Non-Responder befanden sich in einem geringfügig schlechteren Allgemeinzustand, tranken aber weniger häufig Alkohol.

Da Behandlungsbeendigung und Therapieerfolg bei den Methadonpatienten nicht positiv korrelieren (siehe oben), finden sich in dieser Analyse auch nicht die Unterschiede zwischen regulären Beendern und Behandlungsabbrechern wieder (vgl. Abschnitt 7.4.3.1). Beiden Analysen ist gemeinsam, dass Vorerfahrungen mit Suchttherapien auf das Outcome – sei es reguläre Beendigung oder Response – keinen Einfluss haben.

Tabelle 7.17

Patientencharakteristika der Responder (N=519) und Non-Responder (N=496) zu Studienbeginn (T₋₁). Die Standardabweichung ist in Klammern angegeben. Die grau unterlegten Werte verweisen auf signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern.

Merkmal	Responder			Non-Responder		
	Heroin	Metha	Gesamt	Heroin	Metha	Gesamt
Geschlecht, Anteil männlich	85,1%	79,9%	82,9%	73,2%	79,7%	76,8%
Alter, Jahre	36,5 (6,6)	36,4 (7,1)	36,5 (6,8)	35,8 (6,8)	36,7 (6,5)	36,3 (6,6)
Soziale Situation						
Stabile Wohnsituation	72,4%	65,8%	69,6%	64,4%	72,8%	69,1%
Feste Partnerschaft	30,8%	32,3%	31,5%	37,4%	32,2%	34,5%
Kinder	37,8%	35,0%	36,6%	41,1%	37,0%	38,8%
Arbeit letzte 30 Tage	16,7%	9,0%	13,4%	9,5%	14,9%	12,5%
Illegale Geschäfte letzte 30 Tage	74,2%	74,0%	74,1%	72,0%	70,9%	71,4%
Gesundheitszustand^{a)}						
Karnofsky-Index (0-100)	73,3 (12,0)	70,9 (12,9)	72,3 (12,4)	69,5 (13,3)	71,4 (13,3)	70,5 (13,4)
HIV positiv	6,8%	9,5%	8,0%	11,1%	9,5%	10,2%
HCV positiv	79,5%	87,0%	82,8%	81,9%	77,7%	79,6%
Abszesse der Haut	6,8%	5,9%	6,4%	5,1%	8,7%	7,1%
Echokardiographie pathol. Befund ^{b)}	14,6%	13,4%	14,1%	18,6%	17,0%	17,7%
EKG pathol. Befund ^{b)}	21,4%	17,0%	19,5%	15,0%	18,5%	16,9%
Oberbauchsonographie pathol. Befund ^{b)}	60,0%	53,6%	57,2%	55,0%	52,2%	53,4%
Röntgen-Thorax pathol. Befund ^{b)}	3,7%	1,8%	2,9%	0,5%	1,4%	1,0%
GAFS (0-100)	53,8 (11,2)	53,3 (11,8)	53,6 (11,4)	53,7 (11,7)	53,5 (11,8)	53,6 (11,7)
Globaler klin. Eindruck (CGI, 0-7)	4,6 (0,9)	4,7 (1,0)	4,6 (1,0)	4,5 (1,1)	4,6 (1,0)	4,6 (1,0)
Drogenkonsum^{a)}						
Beginn regelm. Heroinkonsums, Alter	19,9 (5,0)	20,2 (5,4)	20,0 (5,2)	20,1 (5,8)	20,4 (5,1)	20,3 (5,4)
Beginn regelm. Kokainkonsums, Alter	22,6 (7,4)	22,5 (7,5)	22,6 (7,5)	22,0 (7,8)	23,1 (6,6)	22,6 (7,2)
Jahre regelm. Heroinkonsums	13,7 (6,2)	13,6 (6,3)	13,6 (6,2)	13,6 (6,5)	13,6 (6,4)	13,6 (6,4)
Jahre regelm. Kokainkonsum	5,6 (6,7)	5,9 (6,4)	5,7 (6,5)	5,3 (6,7)	5,4 (6,3)	5,4 (6,5)
Heroinkonsum letzte 30 Tage	95,9%	95,5%	95,7%	95,9%	95,7%	95,8%
Kokainkonsum letzte 30 Tage	73,6%	69,8%	72,0%	77,7%	70,3%	73,6%
Benzodiazepingebrauch letzte 30 Tage	53,6%	61,3%	56,9%	60,7%	53,3%	56,6%
Alkoholkonsum (schädl.) letzte 30 T.	17,6%	12,6%	15,5%	10,0%	11,2%	10,7%
Mehrfachkonsum letzte 30 Tage	86,0%	92,7%	88,9%	88,8%	90,9%	90,0%
Intravenöser Konsum letzte 30 Tage	96,9%	95,0%	96,1%	96,3%	95,6%	95,9%
Drogen-Überdosis bisher	68,6%	74,0%	70,9%	75,0%	62,3%	67,9%
Geldausg. für Drogen letzte 30 T., Euro	1.096 (1.583)	979 (1.130)	1.046 (1.406)	1.108 (1.486)	1.114 (1.647)	1.112 (1.576)
Geldausg. für Alkohol letzte 30 T., Euro	28 (53)	32 (69)	29 (60)	32 (73)	29 (73)	30 (73)
Gemeinsame Nutzung von Spritzen	8,5%	8,2%	8,4%	14,0%	6,6%	9,9%
Gemeins. Nutzung von Spritzenutensilien	17,7%	19,1%	18,3%	23,3%	8,5%	20,6%
Suchtbehandlungen						
Ambulante Entgiftung bisher	33,5%	33,3%	33,4%	28,4%	35,6%	32,5%
Stationäre Entgiftung bisher	85,2%	84,0%	84,7%	84,8%	86,4%	85,7%
Substitutionsbehandlung bisher	87,1%	93,2%	89,7%	90,4%	87,9%	89,0%
Psychosoziale Betreuung bisher	49,1%	56,6%	52,3%	50,0%	53,4%	51,9%
Ambul. drogenfreie Therapie bisher	9,1%	13,0%	10,8%	11,7%	11,6%	11,7%
Station. drogenfreie Therapie bisher	62,1%	55,8%	59,4%	53,3%	57,8%	55,9%
Therapeutische WG bisher	27,7%	26,1%	27,0%	22,0%	26,8%	24,7%
Keine dieser Behandlungen bisher	2,0%	1,3%	1,7%	1,4%	1,8%	1,6%

a) Die bereits in Tabelle 7.16 als Merkmale des jeweiligen HZK aufgeführten Einzelkriterien bleiben hier unberücksichtigt.

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

7.4.4 *Statistische Auswertungen*

Die angewandten statistischen Verfahren der Primäranalyse sind im Studienprotokoll Nr. ZIS-HV9-0701 (Krausz et al. 2001) sowie im statistischen Analyseplan (Verthein et al. 2005) eingehend beschrieben. Ebenso der Umgang mit missing data bzw. Drop-outs sowie die Berücksichtigung von Kovariaten sind in den genannten Dokumenten, die diesem Studienbericht beiliegen, dargestellt.

7.4.5 *Individuelle Response-Daten*

Im Anhang II befinden sich Listen aller 1.015 Studienpatienten mit den Ergebnisdaten der Hauptzielkriterien (A) und (B) und der zugrunde liegenden Einzelvariablen in OTI-HSS, SCL-90-R (GSI), Anzahl positiver Urinkontrollen, Haaranalysen sowie den Angaben zur 30-Tagesprävalenz für Straßenheroin und Kokain.

7.4.6 *Dosis und Behandlungsresponse*

Gemäß Studienprotokoll konnte die Dosis von Heroin und Methadon individuell angepasst werden. Als Höchstgrenzen wurden bei Heroin 400 mg pro Einzeldosis und 1.000 mg pro Tagesdosis vorgegeben. Die zusätzliche Methadondosis (zur Nacht) sollte 60 mg nicht überschreiten. Bei der Kontrollgruppe wurde für die Methadondosis keine Vorschrift festgelegt (vgl. Studienprotokoll, Krausz et al. 2001).

Über alle Patienten in allen Studienzentren betrachtet ergibt sich eine durchschnittliche Herointagesdosis für die 1. Studienphase (365 Tage) von 442 mg. Sie ist im Vergleich zur niederländischen Studie, in der die Durchschnittsdosis bei 548 mg lag (van den Brink et al. 2003),²⁸ deutlich niedriger. Die mittlere Tagesdosis zusätzlich verordneten Methadons in der Heroingruppe liegt – bezogen auf alle real erfolgten Methadonabgaben – bei 39 mg; ebenfalls deutlich unter der Methadonzusatzdosis in der NL-Studie (Injektionsstudie: 60 mg, Inhalationsstudie: 57 mg). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass nicht jeder Patient der Heroingruppe zusätzlich Methadon bekam. Bezogen auf alle 515 Heroinpatienten (inklusive derjenigen, die die Studienbehandlung nicht begannen) erhielten 82,7% der Heroingruppe mindestens einmal während der Studienbehandlung auch Methadon. Aussagekräftiger ist insofern die durchschnittliche Menge zusätzlich abgegebenen Methadons bezogen auf alle Heroindosierungen, d. h. unter Berücksichtigung nicht erfolgter (bzw. nicht nachgefragter) Methadonabgaben. In dieser Betrachtungsweise sinkt die durchschnittliche Dosis zusätzlich verordneten Methadons bei den Heroinpatienten auf 7,7 mg pro Tag.

Die Methadonpatienten wurden mit einer Tagesdurchschnittsdosis von 99 mg behandelt, was deutlich über der mittleren Dosis der Vergleichsgruppe im Injektionsversuch der niederländischen Untersuchung (71 mg) liegt. Die von vielen Seiten kritisierte, vermeintlich zu niedrige Methadondosis in der niederländischen Kontrollgruppe, der eine ungenügende Wirksamkeit unterstellt wurde,²⁹ ist in der bundesdeutschen Studie somit nicht zu beobachten.

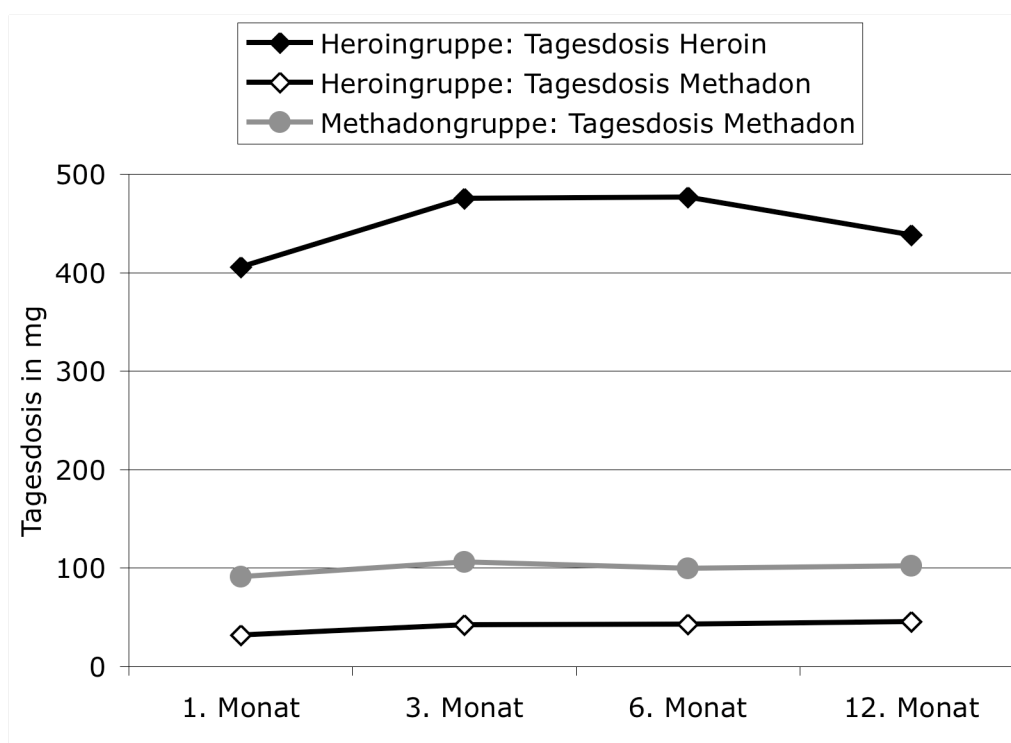
²⁸ Diese Angabe bezieht auf die mittlere Herointagesdosis beider niederländischer Untersuchungen, der Injektions- und der Inhalationsstudie.

²⁹ Vgl. hierzu die im Internet unter <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/327/7410/310> veröffentlichten Reaktionen zur Studie von van den Brink et al. (2003).

Aussagekräftiger als mittlere Gesamtdosen sind Verlaufsbetrachtungen. In Abbildung 7.15 sind die Tagesdurchschnittsdosen für den 1., 3., 6. und 12. Behandlungsmonat dargestellt.³⁰ Bei der Heroindosis ist ein Anstieg innerhalb der ersten 3 Monate von 406 auf 476 mg zu erkennen (die Eindosierungsphase war bereits nach wenigen Tagen abgeschlossen). Im 6. Monat erhalten die Heroinpatienten ebenfalls durchschnittlich 476 mg Diamorphin, zum Ende der 1. Studienphase, im 12. Monat, sinkt diese Dosis wieder auf einen Wert von 439 mg pro Tag. Die durchschnittliche Menge zusätzlich abgegebenen Methadons liegt im 1. Monat bei 32 mg und stabilisiert sich im weiteren Verlauf auf Werte zwischen 42 und 45 mg. Der Kontrollgruppe wurden nach durchschnittlich 91 mg im 1. Monat Methadondosen zwischen 106 mg im 3. und 102 mg im 12. Monat verordnet.

Abbildung 7.15

Durchschnittliche Tagesdosis der Studienmedikation (in mg) im 1., 3., 6. und 12. Behandlungsmonat nach Untersuchungsgruppe



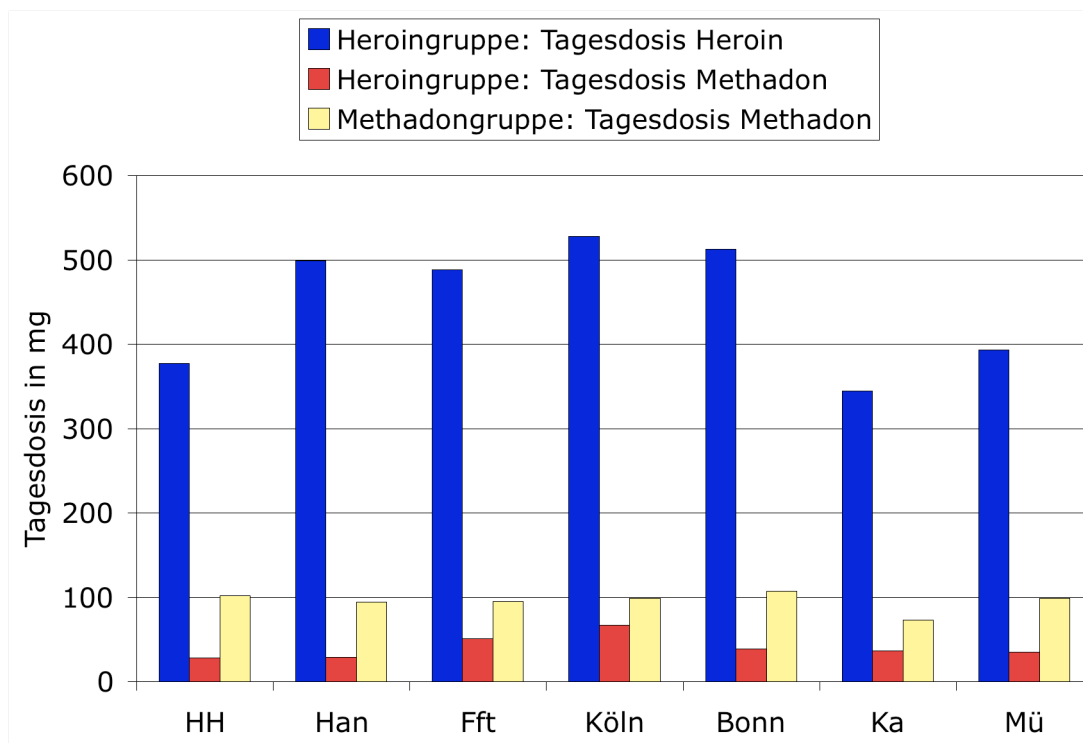
Für einen Vergleich der Heroin- und Methadondosierungen in den einzelnen Studienzentren werden (aus Gründen der Übersichtlichkeit) die Gesamtdurchschnittsdosen herangezogen. Dabei fällt auf, dass in Hamburg (377 mg), Karlsruhe (344 mg) und München (393 mg) Heroin insgesamt in niedrigeren Dosen abgegeben wird, während in den übrigen Zentren die Durchschnittstagesdosen um 500 mg liegen (siehe Abbildung 7.16). Wird Methadon zusätzlich verordnet, gibt die Mehrheit der Behandlungszentren durchschnittlich 29-39 mg ab, in Frankfurt und Köln sind es hingegen 51 mg bzw. 67 mg Methadon. Mit Ausnahme von Karlsruhe, wo auch die Kontrollgruppe im Durchschnitt weniger Methadon erhält (73 mg), werden

³⁰ Diese Durchschnittswerte beziehen sich nur auf tatsächlich erfolgte Abgaben, d. h., zwischenzeitliche Pausen (bzw. „Null-Dosierungen“) wurden nicht eingerechnet.

die Methadonpatienten in allen Zentren mit einer mittleren Tagesdosis zwischen 94 und 107 mg behandelt.

Abbildung 7.16

Durchschnittliche Tagesdosis der Studienmedikation (in mg) im gesamten Zeitraum der 1. Studienphase (365 Tage) nach Untersuchungsgruppe und Studienzentrum



Im Rahmen der Studienbehandlung ist, abgesehen von Höchstgrenzen, keine starre Dosierungsvorschrift vorgegeben, was den Behandlern jederzeit die Möglichkeit eröffnet, die einzelne Dosis (je nach Zustand des Patienten bzw. seinem „Bedarf“) individuell anzupassen. Insofern ist bei der Betrachtung des Verhältnisses Dosis-Response keine eindeutige Abhängigkeitsbeziehung (bzw. Differenz zwischen Respondern und Non-Respondern) zu erwarten. In Tabelle 7.18 ist dargestellt, dass es insgesamt nur geringe Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern gibt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang lässt sich bei allen Kriterien nicht nachweisen. Es besteht zwar ein leichter Trend dahingehend, dass Responder der Heroingruppe, unabhängig vom Hauptzielkriterium, eine etwas höhere Dosis erhalten, vor dem Hintergrund der zeitlichen Veränderungen (siehe oben) sowie der Möglichkeiten zur individuellen Dosisanpassung, sollte dies jedoch nicht überbewertet werden. Bei der Methadongruppe lassen sich in beiden Hauptzielkriterien sogar gegenteilige Unterschiede beobachten: Responder im HZK Gesundheit erhalten durchschnittlich eine niedrigere, Responder im HZK Drogenkonsum eine höhere Methadondosis.

Tabelle 7.18

Durchschnittliche Tagesdosis der Studienmedikation (in mg) im gesamten Zeitraum der 1. Studienphase nach Untersuchungsgruppe und Behandlungsresponse pro Hauptzielkriterium (Standardabweichung in Klammern)

Patientengruppe		Response im HZK Gesundheit		Response im HZK Drogenkonsum		Response in beiden HZK	
		ja	nein	ja	nein	ja	nein
Heroin	Heroindosis	446 (191)	425 (206)	449 (191)	424 (199)	444 (187)	438 (203)
	Methadondosis	39 (24)	41 (28)	39 (24)	40 (27)	39 (24)	40 (27)
Methadon	Methadondosis	97 (50)	104 (46)	103 (49)	93 (48)	100 (48)	98 (49)

7.5 Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit

Die Machbarkeit der heroingestützten Behandlung für Opiatabhängige ist bereits in der Schweizer Studie als auch – bezogen auf die Ko-Verordnung mit Methadon – in den Niederlanden nachgewiesen worden. Die bundesdeutsche Studie konnte zum Teil auf diesen Erfahrungen aufbauen; es konnten Aspekte der Wirksamkeit sowohl insgesamt, als auch unter Berücksichtigung spezieller Patientengruppen sowie Behandlungssettings in den Mittelpunkt der Untersuchung gerückt werden.

Der vorliegende Studienbericht beinhaltet die Zwischenauswertung des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung, die sich auf den Vergleich von Heroin- und Methadonbehandlung konzentriert. Diese im Rahmen der 1. Studienphase durchgeführte randomisierte, kontrollierte Untersuchung dient damit u. a. der Beantragung des Zulassungsverfahrens von Heroin als Arzneimittel zur Behandlung Opiatabhängiger in der Bundesrepublik Deutschland.

Bevor auf das zentrale Ergebnis und einzelne Aspekte der Wirksamkeit der Studienbehandlung eingegangen wird, ist hervorzuheben, dass die Haltequote der Heroinbehandlung erheblich über der der Methadonbehandlung liegt. Offensichtlich war es schwer, Patienten, die der Kontrollgruppe zugewiesen wurden, für die einjährige Teilnahme an der Studienbehandlung zu motivieren. Aufgrund der negativen Vorerfahrungen vieler Patienten mit der Methadonbehandlung – insbesondere der MS-Stichprobe, die ja aus Gründen des Scheiterns in der Methadonsubstitution für die Heroinbehandlung in Frage kam –, musste damit gerechnet werden, dass viele Patienten aus Enttäuschung über das falsche Randomisierungsergebnis die Behandlung abbrechen bzw. gar nicht erst antreten. Der Anreiz, möglicherweise auf frei werdende Heroin-Behandlungsplätze zu wechseln, war offensichtlich nicht ausreichend, da keine Garantie der Folgebehandlung mit Heroin gegeben werden konnte. Bei genauer Betrachtung zeigt sich, dass die niedrigere Beenderquote v. a. durch den hohen Anteil an Patienten begründet ist, die mit der Methadonbehandlung nicht begannen. Damit unterscheiden sich Experimental- und Kontrollbehandlung eher in der so genannten Reichweite als in der Behandlungsbindung. Hier liegt ein zentraler Unterschied zur niederländischen Studie, in der die Beenderquote unter den Methadonpatienten etwas höher war als in der Experimentalgruppe (CCBH 2002). Im holländischen Modellprojekt wurde allerdings darauf geachtet, dass die

Bedingungen für die Kontrollgruppe möglichst unverändert gegenüber der Ausgangslage blieben, während die Experimentalgruppe mit der Heroinvergabe zusätzliche Interventionen erhielt, die bei einigen Patienten offensichtlich dazu beitrugen, die Heroin-Methadon-Behandlung vorzeitig zu beenden. Ferner unterlag die Klientel der niederländischen Studie einem länger andauernden, mehrstufigen Auswahlprozess, in dem sich zum Ende dieses Prozesses vermehrt diejenigen Patienten für eine Studienteilnahme bereit erklärten, bei denen das Durchhalten der Studienbehandlung wahrscheinlicher war.³¹ Das Ergebnis der bundesdeutschen Studie steht demgegenüber im Einklang mit der ersten randomisierten Untersuchung, der Studie von Hartnoll et al. (1980), in der ebenfalls die Haltequote unter den mit Heroin Behandelten größer war als in der Methadongruppe. Darüber hinaus ist als Mehrwert der bundesdeutschen Studie festzuhalten, dass sie sich an den realen Bedingungen des Versorgungsalltags orientiert, in dem Patienten (einer bestimmten Zielgruppe) miteinander verglichen werden, die *neu* in das eine oder andere Behandlungssetting eintreten, und nicht – wie im niederländischen Projekt – mit oder ohne Heroin kontinuierlich mit Methadon weiterbehandelt werden. Dies entspricht auch der Zielsetzung, dass in Deutschland bewusst die Zielgruppe der „Nicht-Erreichten“ für das Modellprojekt gewonnen werden sollte. Das Wechseln der MS-Patienten aus ihrer bisherigen (wenig erfolgreich verlaufenden) Substitutionsbehandlung heraus in eine Ambulanz, die die Studienbehandlung durchführte, war offensichtlich bei vielen Patienten mit zu wenig positiven Effekten bzw. Behandlungsvorteilen verbunden, um die neue Methadonbehandlung über den einjährigen Studienzeitraum hinweg durchzuhalten. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass ein Großteil der aus der Studienbehandlung Ausgeschiedenen eine Substitutionstherapie außerhalb der Studie (wieder) aufnahm.

Die durchschnittliche Tagesdosis Heroin über den gesamten Zeitraum der 1. Studienphase (365 Tage) beträgt 442 mg. Die mittlere Tagesdosis den Heroinpatienten zusätzlich verordneten Methadons liegt – bezogen auf alle real erfolgten Methadonabgaben – bei 39 mg. Die Methadonpatienten wurden mit einer Tagesdurchschnittsdosis von 99 mg behandelt, was einer therapeutisch wirksamen Dosishöhe entspricht (Strain et al. 1999). Im Vergleich zur niederländischen Studie ist die durchschnittliche Heroindosierung somit erheblich geringer, die der Methadonkontrollgruppe hingegen deutlich höher (vgl. van den Brink et al. 2003). Die von verschiedenen Seiten kritisierte zu niedrige Methadondosierung der niederländischen Kontrollgruppe, die u. a. mit deren geringeren Behandlungserfolg in Verbindung gebracht wurde, kann in der deutschen Studie somit nicht festgestellt werden.

Das zentrale Ergebnis des bundesdeutschen Modellprojekts zeigt eine signifikante Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung in *beiden* Hauptzielkriterien. Sowohl im gesundheitlichen Bereich als auch hinsichtlich der Verringerung des illegalen Drogenkonsums erzielt die Heroinbehandlung signifikant höhere Responseraten. *Gemäß Studienprotokoll ist somit der Nachweis für eine größere Wirksamkeit der Heroinbehandlung gegenüber*

³¹ Dies ist allzu oft ein typisches Merkmal randomisierter kontrollierter Studien, dass sich darin zeigt, dass viele Patienten, für die die Studienbehandlung eigentlich in Frage käme, nicht an der Studie teilnehmen können. Ein prominentes Beispiel ist das Projekt MATCH, in dem letztlich nur weniger als 40% der für die Studienteilnahme geeigneten Personen in die Untersuchung eingeschlossen wurden (Project MATCH Research Group 1997).

der Methadonsubstitution erbracht. Auch in der Betrachtung der Patienten, die beide Hauptzielkriterien erfüllen, ist die Heroinbehandlung der Methadontherapie deutlich überlegen. Liegen die Effekte beim Kriterium Drogenkonsum im erwarteten Rahmen, lässt sich beim Gesundheitskriterium eine geringere (wenngleich statistisch signifikante) Effektdifferenz beobachten. Es beeindruckt nicht nur der außerordentlich hohe Anteil an Respondern insgesamt, auch der nur sechsprozentige Unterschied zwischen Experimental- und Kontrollgruppe weist darauf, dass die nach den Bedingungen des Modellprojekts durchgeführte Methadonbehandlung im gesundheitlichen Bereich offensichtlich ebenfalls große Wirkungen erzielt. Die positiven Ergebnisse deuten ferner darauf hin, dass die Methadonbehandlung auf qualitativ hohem Niveau durchgeführt wurde, was sicherlich durch die Rahmenbedingungen der Studie (z. B. hinsichtlich finanzieller und personeller Ausstattung sowie der Betreuungsbedingungen) mitbegründet sein dürfte. Es ist zwar hinlänglich bekannt, dass die Methadonbehandlung erfolgreich zur gesundheitlichen Stabilisierung Heroinabhängiger beiträgt (z. B. Ball & Ross 1991; Gossop et al. 2001; 2003; Verthein et al. 1998; Ward et al. 1998). Dennoch ist das Ausmaß der positiven Wirkungen erstaunlich, da die Haltequote in der Kontrollgruppe mit weniger als 40% nach 12 Monaten sehr niedrig ist. Somit dürften auch Bedingungen außerhalb bzw. im Anschluss der (abgebrochenen) Studienbehandlung bei den erzielten Veränderungen eine Rolle spielen, zumal ein Drittel der Kontrollpatienten die Methadonbehandlung gar nicht erst aufnahm. Hier sind v. a. die Anschlussbehandlungen (bzw. alternative Behandlungen) zu erwähnen, die mit 44% insbesondere von Abbrechern der Kontrollgruppe in großem Ausmaß in Anspruch genommen wurden. Der Vergleich unter den Patienten, die die 12-monatige Studienbehandlung regulär beendet haben, die Per-Protocol-Analyse, bestätigt allerdings die Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung in beiden Zielkriterien. Diese Analyse ergibt, wie zu erwarten, insgesamt höhere Responseraten; reguläre Behandlungsbeender sind erfolgreicher als Abbrecher.

Methodisch betrachtet wurde der große Verbesserungssprung in der gesundheitlichen Entwicklung auch dadurch ermöglicht, dass sich die Patienten vor Behandlungsbeginn mit durchschnittlich 19 Punkten in der OTI-Gesundheitsskala und 69 Punkten in der SCL-90-R in einer ausgesprochen schlechten Verfassung befanden.³² Hier hat das strukturierte Setting der Heroin- und Methadonbehandlung bereits in den ersten Wochen zu einer deutlich positiven Entwicklung beigetragen. Die bereits vor der eigentlichen Studienbehandlung erfolgte Verbesserung des körperlichen Zustands ist u. a. dadurch zu erklären, dass die Aufnahme-prozedur und die (sich in der Regel über mehrere Termine hinziehenden) Baseline-Untersuchungen bereits eine positive Wirkung ausübten. Erst im weiteren Behandlungsverlauf unterscheiden sich die Untersuchungsgruppen deutlicher voneinander in dem Sinne, dass der Gesundheitszustand bei den Heroinpatienten einer stärkeren Verbesserung folgt als bei den mit Methadon Behandel-

³² Vergleichswerte zur OTI-Gesundheitsskala bei anderen Konsumentengruppen liegen v. a. aus Australien vor. In der bereits zitierten Untersuchung von Darke et al. (1991) hatten die Studienteilnehmer, die sich zum Großteil in der Methadonbehandlung befanden, einen mittleren Wert von 12,6 Punkten. Spooner et al. (2000) untersuchten jugendliche Drogenkonsumenten (14-18 Jahre), die auf einen Therapieplatz in einer stationären Einrichtung warteten, und stellten im Durchschnitt 17 Symptome auf der OTI-Gesundheitsskala fest. Unter denen, die Heroin konsumierten, lag der Wert sogar bei 19,2 Punkten. In der Hamburger Studie von Prinzeve (2000) mit obdachlosen Drogenabhängigen lag die durchschnittliche Symptombelastung bei 17,3 Punkten (nach persönlicher Mitteilung des Autors).

ten. Eine strengere Definition des Hauptzielkriteriums, wie z. B. eine Verbesserung um 40% gegenüber Baseline, hätte insgesamt geringere Responseraten erbracht, die Response-Differenz zwischen Heroin- und Methadongruppe hätte sich leicht erhöht.

Hinsichtlich des Kriteriums des illegalen Drogengebrauchs ist festzuhalten, dass nicht nur Straßenheroin, sondern auch Kokain im Verlauf der Studienbehandlung immer weniger konsumiert wird. Fällt der Unterschied in der Konsumreduktion beim Straßenheroin eindeutig zugunsten der Heroinbehandlung aus, lassen sich beim Kokaingebrauch nur leichte Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen feststellen. Die Ergebnisse der Haaranalysen zeigen in der Tendenz einen leichten, allerdings nicht signifikanten, Vorteil der Heroinbehandlung. Auf Basis der – sich im Rahmen der Studie als zuverlässig erwiesenen – Patientenangaben zur 30-Tages-Prävalenz profitieren die mit Heroin Behandelten signifikant stärker als die Methadonpatienten. Ein leichter Rückgang des Kokainkonsums konnte aufgrund der schweizer Erfahrungen und der niederländischen Ergebnisse erwartet werden. Der Unterschied zwischen Experimental- und Kontrollgruppe fällt jedoch in der bundesdeutschen Studie etwas deutlicher aus. Insofern ist zumindest in der Tendenz die Schlussfolgerung gerechtfertigt, dass auch hinsichtlich der Reduktion des Kokaingebrauchs die Heroinbehandlung effektiver ist als die Methadontherapie. Vor dem Hintergrund der stärkeren Abkehr vom Kontext der Drogenszene (und illegaler Aktivitäten) bei den Heroinpatienten ist dieser Effekt nachvollziehbar.

Bei der Bewertung der Studienergebnisse ist die konservative, robuste Auswertungsstrategie zu berücksichtigen. Ein Teil der Responder in der Kontrollgruppe (5,4% im HZK Gesundheit, 4,4% im HZK Drogenkonsum) ist auf die asymmetrische Kodierung von missing data bei den Studien-Drop-outs zurückzuführen. Dieses aufgrund des offenen Studiencharakters begründete Vorgehen minimiert zwar mögliche methodische Vorbehalte. Die alternative (wenngleich nachrangige) Auswertungsform, nämlich Studien-Drop-outs in beiden Untersuchungsgruppen als Non-Responder zu werten, erscheint jedoch realistischer, da Behandlungsabbrecher und „Studien-Verweigerer“ mit größerer Wahrscheinlichkeit zu den nicht erfolgreichen Patienten zu zählen sind. Insofern können die Resultate der Primäranalyse als „Mindesteffekte“ betrachtet werden, die sich im Vergleich zwischen Heroin- und Methadonbehandlung ergeben.

Schließlich ist zu erwähnen, dass sich die Heroinbehandlung der Methadonsubstitution selbst dann als überlegen erweist, wenn als Studienerfolg nur eine individuelle Verbesserung in *beiden* Hauptzielkriterien gewertet würde. Diese Erfolgsbetrachtung erleichtert einen direkten Vergleich mit den Ergebnissen der niederländischen Studie, da dort im Rahmen eines (einzig) Mehrfach-Zielkriteriums ebenfalls sowohl die gesundheitliche Entwicklung als auch das Konsumverhalten (sowie soziale Kontakte) im Mittelpunkt der Wirksamkeitsanalyse standen (CCBH 2002). Zieht man zum Vergleich die Responsewerte der Worst-case Auswertung heran (Heroin: 55,3%, Methadon: 39,8%), liegen die Responseraten in der deutschen Studie in Heroin- (57,3%) und Methadongruppe (44,8%) etwas höher.

Ein bedeutender Mehrwert der bundesdeutschen Studie besteht in der systematischen Berücksichtigung zweier Zielgruppen: aktuelle Methadonpatienten, die von ihrer Behandlung nicht hinreichend profitierten (MS-Stratum), und gegenwärtig nicht vom therapeutischen System

erreichte Heroinkonsumenten (NE-Stratum). Zunächst ist positiv hervorzuheben, dass es gelungen ist, beide Gruppen, die hinsichtlich ihres Gesundheitszustands, ihres Konsummusters, ihrer justitiellen Vorbelastung und ihrer aktuellen Lebenslage zu den „Schwerstabhängigen“ gezählt werden müssen, jeweils in ausreichender Zahl für die Studienteilnahme zu gewinnen.³³ Dies war nicht selbstverständlich, da einerseits aufgrund der mittlerweile in Deutschland etablierten und verbreiteten Methadonbehandlung nicht endgültig klar war, wie groß letztlich der Behandlungsbedarf in der Gruppe der so genannten Nicht-Erreichten wäre. Andererseits musste bei den Substituierten durchaus mit Widerständen und Vorbehalten von Seiten der Ärzte bzw. dem therapeutischen System gegenüber der neu zu erprobenden Heroinbehandlung gerechnet werden. Hier war vor Ort eine Menge Informationsarbeit notwendig, den Stellenwert und die Ziele des Modellprojekts zu erläutern, was durch großen Einsatz der regional Verantwortlichen erfolgreich umgesetzt werden konnte.

Als erstes Ergebnis ist festzuhalten, dass sich die beiden Zielgruppen hinsichtlich ihrer aktuellen Situation zu Behandlungsbeginn und ihres drogenbezogenen Hintergrunds praktisch kaum voneinander unterscheiden. Abgesehen vom aktuell häufigeren (intravenösen) Heroinkonsum in der Gruppe der „Nicht-Erreichten“ und der damit verbundenen stärkeren Verwicklung in illegale (Szene-)Kontexte sowie einer instabileren Wohnsituation lassen sich keine Anhaltspunkte dafür finden, dass es diesen Opiatabhängigen (noch) schlechter geht als den gegenwärtig Substituierten, deren Behandlung einen nicht zufrieden stellenden Verlauf nahm. Letztere hatten allerdings einen höheren Benzodiazepingebrauch, der häufig im Rahmen gerade wenig erfolgreich verlaufender Substitutionsbehandlungen festzustellen ist, sowie insgesamt mehr Vorerfahrungen mit Suchtbehandlungen. Ein Grund für die Ähnlichkeiten der Zielgruppen könnte darin bestehen, dass die Heroinabhängigen, die ohne Zweifel zu den schwer kranken, marginalisierten Drogenkonsumenten mit (aus therapeutischer Sicht) ungünstiger Prognose zu zählen sind, in einem unterschiedlichen Stadium ihrer individuellen Drogen- und Therapiekarriere erreicht werden. Das zweite – wichtigere – Ergebnis bezieht sich auf die Wirkungen der Studienbehandlung: In beiden Hauptzielkriterien hat die Zielgruppenzugehörigkeit keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis. Auch eine Effektmodulation im Sinne der Wechselwirkung zwischen Stratum- und Untersuchungsgruppenzugehörigkeit, die pro HZK getrennt getestet wurde, besteht nicht. Insofern spiegelt sich die Ähnlichkeit der Zielgruppen (bzw. Stichprobenstrata) in den Wirkungen der Studienbehandlung wider; die Überlegenheit der Heroinbehandlung gegenüber der Methadonsubstitution gilt für beide Zielgruppen. Als Schlussfolgerung bleibt somit festzuhalten, dass die Heroinbehandlung sowohl für Methadon-Non-Responder als auch für Heroinabhängige ohne Kontakt zum Behandlungssystem – die einen entsprechenden Behandlungsbedarf aufweisen – erfolgversprechend einsetzbar ist.

Wie in multizentrischen Studien üblich, wurde die Homogenität des Ergebnisses in den einzelnen Studienzentren – in diesem Fall im Rahmen der multivariaten Primäranalyse – statis-

³³ In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass es – entgegen der anfänglichen Skepsis einiger Praktiker und Wissenschaftler gegenüber der Komplexität des Studiendesigns – gelungen ist, im Rahmen des Randomisierungsprozesses etwa acht gleich große Gruppen zu rekrutieren, die sich jeweils nach Stratum, Zielgruppe und Medikation unterscheiden.

tisch geprüft. Es zeigte sich im Hauptzielkriterium Gesundheit kein Einfluss des Faktors Studienzentrum, im Konsumkriterium ließ sich allerdings ein signifikanter Zusammenhang nachweisen.

Auffällig ist, dass beim Kriterium Gesundheit die Methadonpatienten in Hannover, Köln und München etwas höhere Responseraten erzielen als die Heroinpatienten. In Hannover dürfte dies u. a. mit der etwas geringeren Wiedererreichungsquote unter den Kontrollpatienten, die im worst case-Sinn als Responder gewertet werden, zusammenhängen.³⁴ In den Zentren Köln und München scheint jedoch die im Rahmen der Studie eingesetzte Methadonbehandlung auch bei dieser Zielgruppe der Schwerstabhängigen ausgesprochen gute Wirkungen zu erzielen. In Köln besteht durch den höheren Anteil „Nicht-Erreichter“ (70% der Rekrutierten) eine mögliche Erklärung darin, dass möglicherweise gerade diesen Patienten die Studienmethadonbehandlung (im Vergleich zu anderen Angeboten) besonders zusagt. Inwieweit sich die in München durchgeführte Methadonbehandlung der Kontrollgruppe von der üblicherweise regional durchgeführten Substitution (positiv) unterscheidet, könnte im Rahmen der Spezialstudie zur Versorgungsforschung geklärt werden.

Im Kriterium Drogenkonsum weicht nur das Zentrum Hannover von der Überlegenheit der Heroinbehandlung ab. Damit lässt sich in diesem Zentrum zumindest eine einheitliche (im Sinne des Studienergebnisses negative) Tendenz über beide Zielkriterien feststellen. Die Abweichungen in den Responseraten innerhalb der Untersuchungsgruppen zwischen Gesundheits- und Konsumkriterium in Köln und München sind dagegen schwer zu erklären. Im Allgemeinen ist davon auszugehen, dass sich eine positive Entwicklung im Konsumverhalten auch in einer gesundheitlichen Verbesserung widerspiegelt. In Köln und München, bei denen die Responsedifferenz im HZK Drogenkonsum zwischen Heroin- und Methadongruppe zudem besonders deutlich zugunsten der Heroinbehandlung ausfällt, entwickeln sich diese Effekte offensichtlich unabhängig voneinander. Es kann allerdings sein, dass hier zeitliche Einflüsse eine Rolle spielen und die gesundheitliche Verbesserung als Folge der Veränderung des Konsumverhaltens erst verzögert eintritt. Diese Entwicklung kann während der 2. Studienphase weiter untersucht werden.

Die Art der psychosozialen Begleitbetreuung hat keinen (statistisch nachweisbaren) Einfluss auf den Behandlungseffekt. Unter beiden Betreuungsformen – Psychoedukation mit individueller Drogenberatung auf der einen und Case Management mit Motivational Interviewing auf der anderen Seite – lassen sich gleiche Responseraten sowie vergleichbare Unterschiede in den Effekten zwischen Heroin- und Methadonbehandlung feststellen. Damit kann sich der Antwort auf die wichtige (nach den Ergebnissen der schweizer Studie formulierte) Frage, ob die positiven Resultate der Heroinbehandlung eher auf das ärztliche (bzw. medikamentöse) Setting oder vielmehr auf die psychosozialen Betreuungsmaßnahmen zurückzuführen sind, ein entscheidendes Stück genähert werden. Wenngleich die genaue Analyse des Inanspruch-

³⁴ Der Anteil an zu T₁₂ nicht prüfärztlich erreichten Patienten der Kontrollgruppe ist in Hannover mit 11,5% am höchsten (Hamburg: 8,6%, Frankfurt: 6,5%, Köln: 6,1%, Karlsruhe: 4,2%, München: 0%, Bonn: 0%). Noch größer fällt der Unterschied bei den nicht wieder erreichten Kontrollpatienten zu T₆ aus, wobei hier allerdings Hamburg den höchsten Wert hat: Hamburg: 55,3%, Hannover: 52,5%, Frankfurt: 41,3%, Karlsruhe: 33,3%, München: 22,2%, Bonn: 10,0%, Köln: 6,1%. Die Angaben beziehen sich jeweils auf die ITT-Stichprobe (N=1.015).

nahmeverhaltens noch aussteht – diese erfolgt im Rahmen der Spezialstudie zur Binnenevaluation –, verweist die Überlegenheit der Heroin- gegenüber der Methadonbehandlung bei beiden PSB-Arten auf ein vom psychosozialen Betreuungssetting unabhängiges Gesamtergebnis. Der genaue Anteil, den die Begleitinterventionen am Therapieerfolg haben, lässt sich nach wie vor nicht genau bestimmen, da dies eine Untersuchungsanlage erfordert hätte, bei der in mindestens einem Studienarm auf die PSB verzichtet worden wäre. In jedem Fall aber ist es als positiv zu bewerten, dass man mit unterschiedlichen Betreuungsarten (im Rahmen eines integrierten Behandlungskonzepts) vergleichbare Wirkungen erzielen kann. Dies eröffnet den Therapeuten bzw. den Mitarbeitern des regionalen Hilfesystems die Möglichkeit, die Heroinbehandlung mit verschiedenen Betreuungssettings, die die individuellen Bedürfnisse des Patienten berücksichtigen, anzubieten.

Ein bemerkenswerter Befund ist der Geschlechtsunterschied zwischen den Wirkungen der Heroin- und der Methadonbehandlung. Lässt sich bei den Männern in beiden Hauptzielkriterien die Überlegenheit der Heroinbehandlung zeigen, so gilt das nicht für die Frauen. Bei ihnen sind die Responseraten in der Heroingruppe geringer, sie liegen nur unwesentlich über denen der Methadongruppe. Die (folgenreiche) Aussage, dass die heroingestützte Behandlung unter weiblichen Opiatabhängigen keinen Vorteil gegenüber der Methadonsubstitution erbringt, lässt sich allein auf Basis dieser Ergebnisse nicht treffen, da die Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Effekte nicht im Zentrum (und der methodischen Planung) der vorliegenden Studie stand. In weitergehenden explorativen Analysen kann dieser Unterschied inhaltlich herausgearbeitet werden. Für zukünftige Studien hingegen, sollten mögliche geschlechtsspezifische Wirkungen stärker in den Blickpunkt des Interesses gerückt werden.

Im Mittelpunkt des Modellprojekts stehen die Wirkungen der Heroinbehandlung in den Bereichen Gesundheit und Konsumverhalten. Diese Kriterien wurden konfirmatorisch nach den Vorgaben des statistischen Analyseplans untersucht. Gemäß der breiteren Zielsetzung der Studie können (im Rahmen sekundärer Analysen) Behandlungserfolge auch in weiteren Bereichen festgestellt werden.

Eher geringe Veränderungen lassen sich beim Konsum anderer Drogen beobachten. Der Gebrauch von Cannabis und Benzodiazepinen geht leicht zurück, allerdings ohne sich dabei zwischen Heroin- und Methadonpatienten signifikant zu unterscheiden. Dies betrifft Selbstangaben und Urinkontrollergebnisse gleichermaßen, wenngleich letztere auf etwas deutlichere Unterschiede zwischen Experimental- und Kontrollgruppe verweisen. Auch der Alkoholkonsum reduziert sich, bezogen auf die Trinkmenge deutlich zum Vorteil der Heroinpatienten. Insofern ist festzuhalten, dass die Wirkungen der Heroinbehandlung (als auch der Methadonsubstitution) in erster Linie – dem originären Behandlungsziel entsprechend – den Konsum von Straßenheroin betreffen. Ebenfalls deutlich zurück geht der Kokaingebrauch, der oft mit Heroin in Verbindung steht, einerseits mittelbar über Szenekontakte und Beschaffungsaktivitäten sowie andererseits als bewusst eingesetzte Substanz mit komplementärer Wirkung. Dies geht einher mit der Loslösung vom Kontext der Drogenszene, die bei den Heroinpatienten besser gelungen ist als bei den Methadonpatienten. Dies liegt vor allem daran, dass die Heroinpatienten einen geringeren Bedarf haben, sich weiterhin illegale Drogen bzw. das dafür

benötigte Geld zu beschaffen. Die Abkehr vom Milieu der Drogenszene ist nicht gleichbedeutend mit dem Aufbau neuer, v. a. drogenfreier Kontakte. Zwar geben zwei Fünftel beider Patientengruppen an, während der Behandlung neue Freunde oder Bekannte kennen gelernt zu haben. Es bleibt allerdings zweifelhaft, ob es sich hier vermehrt um nicht Drogen konsumierende Personen handelt, da immer noch viele Patienten den Großteil ihrer freien Zeit mit Familienangehörigen oder Freunden mit einem Drogen- oder Alkoholproblem verbringen. Hier muss allerdings auf die mit 12 Monaten vergleichsweise kurze Behandlungsdauer verwiesen werden. Gerade der Aufbau neuer zwischenmenschlicher Beziehungen braucht Zeit, zumal wenn der Regelungsbedarf eigener (gesundheitlicher und sozialer) Probleme und Konflikte besonders groß ist.

Die soeben genannten Einschränkungen betreffen auch die soziale Situation der Patienten, insbesondere die Möglichkeiten, eine Arbeit aufzunehmen. Die Wohnsituation hat sich bei den Heroinpatienten etwas stabilisiert, bei der Methadongruppe ergab sich keine wesentliche Veränderung. Der Anteil an Patienten mit festem Partner hat sich in beiden Gruppen kaum verändert, die Zufriedenheit mit der Beziehungssituation hingegen schon. Sie ist in beiden Gruppen deutlich gestiegen. Die Erwerbstätigkeit der Studienpatienten entwickelt sich positiv. Nur 13% gingen unmittelbar vor der Behandlung einer Arbeit nach, dieser Anteil verdoppelte sich nach 12 Monaten auf ein Viertel. Auch hier profitieren Heroin- und Methadonpatienten gleichermaßen, wobei der Anstieg innerhalb von einem Jahr bemerkenswert ist. Er entspricht allerdings in etwa dem der schweizerischen Heroinstudie (Uchtenhagen et al. 2000), während sich eine solch positive Entwicklung unter den Methadonpatienten in den deutschen Studien bisher nicht nachweisen lässt (Verthein et al. 1998). Hier bleibt abzuwarten, ob sich der positive Trend während der 2. Studienphase fortsetzt.

Besonders positiv wirkt sich die Studienbehandlung auf die Delinquenzentwicklung aus. Diese Effekte sind Gegenstand zweier Spezialstudien und werden sowohl qualitativ als auch quantitativ anhand externer Polizei- und Gerichtsdaten eingehender untersucht. Aus den bisherigen Ergebnissen lässt sich bereits ein deutlicher Effekt zugunsten der Heroinbehandlung erkennen. Illegale Aktivitäten verringern sich drastisch und liegen mit 27% nach 12 Monaten deutlich unter dem Niveau der Methadonbehandlung (40%). Dies korrespondiert mit einem Rückgang bei Verurteilungen und Inhaftierungen – ebenfalls deutlicher zu beobachten bei den mit Heroin behandelten Patienten. Insofern liegt im Bereich der Kriminalitätsentwicklung ein entscheidender Vorteil der Heroinbehandlung, vermittelt über die Loslösung aus dem illegalen Kontext der Drogenszene. Hier deutet sich darüber hinaus der volkswirtschaftliche Nutzen der Heroinbehandlung an. Dies zu prüfen ist ebenfalls Gegenstand einer Spezialstudie, mit deren Ergebnissen Ende 2005 zu rechnen ist.

Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger ist die bisher größte randomisierte Kontrollgruppenstudie, die die Effekte der Heroinbehandlung untersucht. Allein diese Tatsache verleiht den Ergebnissen in der (mittlerweile weltweit geführten) Diskussion über Wirkungen und Nutzen der Heroinbehandlung eine besondere Bedeutung. Für die Gruppe der so genannten Schwerstabhängigen erweist sich die Heroinbehandlung hinsichtlich der mit medikamentösen Erhaltungstherapien verbundenen Zielsetzungen der Methadonsubstitution als überlegen. Dieses Studienergebnis sollte nicht folgenlos

bleiben. Im Einklang mit den aus anderen Ländern vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen muss jetzt geprüft werden, in wieweit die heroingestützte Behandlung in das Regelangebot für schwer kranke, intravenös Opiatabhängige integriert werden kann.

8. Sicherheitsanalysen

Nachfolgend wird über die während der 1. Studienphase aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UEs) (Abschnitt 8.1) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) (Abschnitt 8.2) berichtet. Die Ereignisse werden zunächst zu Kategorien zusammengefasst dargestellt. Eine Auflistung aller Einzelereignisse erfolgt im Anhang II unter Abschnitt 2.

8.1 Unerwünschte Ereignisse (UEs)

8.1.1 Erfassung der UE-Meldungen

Die während der Dauer der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UEs) wurden in den am Bundesmodellprojekt teilnehmenden Zentren personenbezogen dokumentiert. Für die Dokumentation der UEs im ersten Studienjahr waren in den CRFs vier Seiten (D1 bis D4) pro Teilnehmer vorgesehen. Pro Seite konnten neun UEs beschrieben werden. Um auftretende unerwünschte Ereignisse vollständig und umfassend zu erheben, bestand darüber hinaus die Möglichkeit, auf Kopien dieser Seiten weitere UEs zu listen. Dies war aufgrund der Häufigkeit der aufgetretenen UEs bei fünf Teilnehmern erforderlich.

Entsprechend den GCP-Richtlinien wurden neben der Beschreibung der UEs folgende Bereiche standardisiert erhoben:

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

Die Dokumentation der UEs durch die Prüfarzte erfolgte sehr gewissenhaft, daher ist der Datensatz, der der Analyse zu Grunde liegt, in einem hohen Maße vollständig. Lediglich die Kategorie, in der die Anfangs- und Endzeit des aufgetretenen UEs festgehalten werden sollte, weist bis auf die Zeitangaben bei aufgetretenen Krampfanfällen erhebliche Lücken auf, so dass auf eine Auswertung dieser Zeitangaben verzichtet wurde. Ebenfalls wurde auch nicht der Zusammenhang zwischen den UEs und der Dosishöhe der Studienmedikation berechnet. Dies ist zum einen darin begründet, dass aufgrund des Dokumentationsschemas nicht für jeden Tag der Studienteilnahme eine genaue Angabe der Dosishöhe vorliegt. Zum anderen liegt dies an der oft ungenauen Angabe des Beginndatums (häufig nur Angabe des Monats und Jahres) der UEs, die eine eindeutige Zuordnung zu Dosisdaten unmöglich macht.

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

8.1.2 Beschreibung der Unerwünschten Ereignisse (UEs)

Insgesamt wurden für das erste Studienjahr 9.238 UEs beschrieben. Für 61 Patienten erfolgte die Angabe, dass keine UEs erhoben wurden. In der Regel handelt es sich dabei um Patienten, die entweder die Studienbehandlung nicht in Anspruch genommen oder sehr früh wieder abgebrochen haben. Diese Patienten verteilen sich auf die Städte wie folgt: 30 in Hamburg, je 14 in Frankfurt und Hannover, 2 in Köln, einer in München.

Die Safety-Analyse erfolgt ausschließlich für UEs, die ab Behandlungsbeginn (T_0) und während der ersten Studienphase beobachtet werden konnten. Damit reduziert sich die Anzahl der zu analysierenden UEs auf 7.069 (siehe Tabelle 8.1). Dies liegt einerseits darin begründet, dass die Prüfarzte schon vor Beginn der Studienbehandlung (ab T_{-1}) mit der Dokumentation begonnen hatten und andererseits auf den UE-Bögen für das erste Studienjahr schon Ereignisse beschrieben wurden, die zeitlich in das 2. Studienjahr fallen. Es wurden für den vorliegenden Bericht demnach nur UEs zwischen dem eigentlichen Behandlungsbeginn (mit Heroin oder Methadon) und dem Ende des ersten Studienjahres bzw. dem Abbruch der Behandlung gewertet. Die Analyse der schon eingegebenen UEs der zweiten Studienphase erfolgt im Abschlussbericht des Modellprojekts.

Tabelle 8.1

Anzahl der dokumentierten Unerwünschten Ereignisse (UEs)

Unerwünschte Ereignisse			
vor Studienbeginn	nach 1. Studienphase	zwischen T_0 und T_{12}	insgesamt
688	1.481	7.069	9.238

Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse erforderte für jedes UE eine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrads, des Kausalzusammenhangs mit der Prüfsubstanz, den eingeleiteten Maßnahmen bzgl. der Studienmedikation und dem Ausgang des unerwünschten Ereignisses. Die Ergebnisse dieser Beurteilungen finden sich in den Tabellen 8.2 bis 8.5.

Während für die Gruppe der Heroinpatienten im ersten Studienjahr 4.189 UEs berichtet wurden, ergaben sich in der Methadongruppe nur 2.880 UEs. Allerdings ist zu beachten, dass die Angaben zu den Heroinpatienten auf 465 Teilnehmer beruhen, und die zu den Methadonpatienten auf 355 Studienteilnehmer. Ebenso unterscheidet sich die Behandlungsdauer zwischen den beiden Gruppen. Für die Heroinpatienten (mit dokumentierten UEs) ergibt sich eine mittlere Behandlungsdauer von 290 Tagen, die Methadonpatienten kommen im Mittel auf eine Behandlungsdauer von 195 Tagen. Werden alle individuellen Behandlungstage zusammengerechnet, so tritt in der Heroingruppe ein UE alle 35,7 Behandlungstage und in der Methadongruppe alle 33,9 Behandlungstage auf. Die Patienten der Heroingruppe haben im Durchschnitt 8,99 UEs und die Patienten der Methadongruppe 8,11 UEs.

Insgesamt werden lediglich 6,2% aller beobachteten UEs bezüglich des Schweregrads als „schwer“ eingeschätzt (siehe Tabelle 8.2). Der Unterschied zwischen der Heroin- und der Methadongruppe beträgt 0,5%. Bezogen auf die Behandlungstage wurde in der Heroingruppe im Durchschnitt alle 558,7 Behandlungstage und in der Methadongruppe alle 598,3 Behandlungstage ein „schweres“ UE erhoben. Die Einschätzung eines UEs als „schwer“ ist nicht

gleichzusetzen mit der Bewertung eines UEs als ein definitionsgemäß schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Die SUEs werden gesondert im Abschnitt 8.2 beschrieben.

Tabelle 8.2

Angaben zum Schweregrad der UEs

Schweregrad des UEs	Heroin		Methadon		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
leicht	2.357	56,4	1.396	50,5	3.753	54,1
mäßig	1.520	36,4	1.201	43,4	2.721	39,2
schwer	267	6,4	163	5,9	430	6,2
nicht zutreffend	32	0,8	6	0,2	38	0,5
Gesamt	4.176	100,0	2.766	100,0	6.942	100,0

Bei über 50% aller UEs besteht kein ursächlicher Zusammenhang mit der Prüfmedikation, weder in der Heroin- noch in der Methadongruppe (siehe Tabelle 8.3). Ein möglicher bis sicherer Zusammenhang ergab sich bei 21,3% aller UEs (Heroin: 24,2%; Methadon: 17,3%). Während in der Heroingruppe ein UE mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation alle 147,8 Tage auftritt, so geschah dies in der Methadongruppe nur alle 198,6 Tage. Auf die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen wird in Abschnitt 8.1.2.2 noch genauer eingegangen.

Tabelle 8.3

Ursächlicher Zusammenhang zwischen UEs und Prüfmedikation

Ursächlicher Zusammenhang mit der Prüfmedikation	Heroin		Methadon		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
keiner	2.303	55,3	1.698	59,6	4.001	57,1
unwahrscheinlich	853	20,5	659	23,1	1.512	21,6
möglich	670	16,1	413	14,5	1.083	15,4
wahrscheinlich	263	6,3	70	2,5	333	4,7
sicher	76	1,8	8	0,3	84	1,2
Gesamt	4.165	100,0	2.348	100,0	7.013	100,0

Zu einem sehr hohen Anteil (91%) erforderten die dokumentierten UEs keine Änderung in der Gabe der Studienmedikation, weder bezüglich der Prüfmedikation Heroin noch bezüglich der Verabreichung von Methadon (siehe Tabelle 8.4).

Tabelle 8.4

Eingeleitete Maßnahmen im Hinblick auf die Studienmedikation

Maßnahmen	Heroin		Methadon		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
keine Änderung	3.752	90,0	2.637	92,5	6.389	91,0
reduziert	169	4,1	40	1,4	209	3,0
erhöht	30	0,7	13	0,5	43	0,6
zeitweise abgesetzt	112	2,7	17	0,6	129	1,8
abgesetzt	12	0,3	5	0,2	17	0,2
nicht zutreffen	96	2,3	139	4,9	235	3,3
Gesamt	4.171	100,0	2.851	100,0	7.022	100,0

Ein sehr geringer Prozentsatz aller unerwünschten Ereignisse (3%) bewirkte andauernde gesundheitliche Folgen für die Patienten (siehe Tabelle 8.5). Darunter sind z. B. die Folgen von Unfällen oder Operationen des Bewegungsapparates subsumiert. Die Angaben zu den Todesfällen entsprechen nicht den tatsächlichen Todesfällen innerhalb des Studienzeitraums. Eine genaue Dokumentation findet sich im Abschnitt 8.2.4 zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs).

Tabelle 8.5

Ausgang des unerwünschten Ereignisses

Ausgang des UEs	Heroin		Methadon		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
wiederhergestellt	3.252	78,0	1.822	63,5	5.074	72,1
wiederhergestellt mit Folgen	76	1,8	132	4,6	208	3,0
andauernd	817	19,6	867	30,2	1.684	23,9
Pat. verstorben	2	0,0	1	0,0	3	0,0
unbekannt	20	0,5	47	1,6	67	1,0
Gesamt	4.167	100,0	2.869	100,0	7.036	100,0

8.1.2.1 Unerwünschte Ereignisse klassifiziert nach ICD-10

Jedes beschriebene UE wurde anhand von (bis zu drei) ICD-10-Diagnosen codiert. Lediglich sieben UEs konnten nicht einer ICD-10-Diagnose zugeordnet werden (siehe Tabelle 8.6). Es wurden 7.062 erste Diagnosen vergeben, sowie bei 712 UEs eine zweite und bei 97 UEs eine dritte Diagnose. Die nachfolgende Auswertung bezieht sich nur auf die erste Diagnose, da diese das Hauptsymptom klassifiziert. Im Anhang II findet sich eine ausführliche Tabelle, in der für jeden Patienten alle unerwünschten Ereignisse mit ICD-10-Diagnosen und deren Beurteilung aufgelistet sind.

Tabelle 8.6
Unerwünschte Ereignisse ohne ICD-10-Diagnose

Random-Nr.	Beschreibung des UEs
10006	Wärmeentwicklung
40042	Entfernung Fixateur extern
40154	links Herzkatheter + PTCA
60006	Leberblindpunktion, elektiver stat. Aufenthalt
60020	Entwöhnungstherapie
70036	Brennen
80015	„Gedankenkreisen um Studie und pralle Leute“

Die ICD-10-Diagnosen wurden inhaltlich zu übergeordneten Kategorien zusammengefasst und hinsichtlich der Häufigkeit ihres Vorkommens ausgewertet. Tabelle 8.7 zeigt das genaue Verzeichnis der übergeordneten Kategorien.

Tabelle 8.7

Verzeichnis der gebildeten übergeordneten ICD-10-Kategorien

Kategorie	Bezeichnung der Kategorie	ICD-10
1	Infektiöse Darmkrankheiten	A09
2	Bakterielle Krankheiten, Infektionen durch Geschlechtsverkehr	A4 - A6
3	Virusinfektion (Haut-, Schleimhautläsionen)	B0
4	Virushepatitis	B1
5	HIV-Krankheit	B2
6	Mykosen	B3
7	Pedikulose und sonst. Infektionskrankheiten	B8 - B9
8	Gutartige Neubildungen	D7.9, D2 - D4
9	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	D5 - D7
10	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	E
11	Organische psychische Störungen	F0, F6, F8, F9
12	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen	F1
13	Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen	F2
14	Affektive Störungen	F3
15	Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen	F4
16	Verhaltensauffälligkeiten	F5
17	Extrapyramidale Krankheiten und Bewegungsstörungen	G2
18	Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems	G4
19	Krankheiten von Nerven und sonstige Krankheiten des Nervensystems, Lähmungssyndrome	G5, G83.4, G91.1
20	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde (außer s. 21)	H0 - H4, H50, H51, H52, H55, H57
21	Sehstörungen und Blindheit	H53, H54
22	Krankheiten des Ohres	H6, H9
23	Krankheiten des Kreislaufsystems	I
24	Infektionen der oberen Atemwege	J0, J3
25	Grippe und Pneumonie	J1
26	Infektionen der unteren Atemwege	J2
27	Sonstige Krankheiten der Atemwege	J4, J8, J9
28	Krankheiten der Mundhöhle, der Speicheldrüsen und der Kiefer	K0, K1
29	Krankheiten des Magens, des Appendix, Hernien	K2, K3, K4
30	Nichtinfektiöse Enteritis und Kolitis	K52
31	Sonstige Krankheiten des Darmes, des Peritoneums, der Leber, der Galle und des Pankreas	K56, K57, K59, K6, K7, K8, K9
32	Krankheiten der Haut und der Unterhaut	L
33	Arthropathien	M0, M1, M2
34	Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens	M4, M5
35	Krankheiten des Weichteilgewebes	M6, M7, M8
36	Krankheiten des Urogenitalsystems	N
37	Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett	O
38	Symptome des Kreislaufsystems und des Atmungssystems	R0
39	Symptome des Verdauungssystems, und des Abdomen	R1

40	Symptome der Haut und des Unterhautgewebes	R20, R21, R22, R23
41	Symptome des Nervensystems und des Muskel-Skelett-Systems	R25, R27, R29
42	Symptome des Harnsystems	R3
43	Symptome des Erkennens- und Wahrnehmungssystems, der Sprache und Stimme	R4
44	Allgemeinsymptome	R5
45	Abnorme Laborbefunde	R7, R8, R9
46	Verletzungen durch äußere Ursachen	S, T0, T1, T2, T3
47	Vergiftungen	T4, T5, T62, T63
48	Andere Schäden durch äußere Ursachen (z. B. Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen)	T67, T7, T8
49	Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität	V, W, X, Y, Z

Die nachfolgende Tabelle 8.8 gibt Auskunft über die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse für jede übergeordnete ICD-10-Kategorie, getrennt nach Heroin- und Methadongruppe.

Tabelle 8.8

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

Kategorie	Heroin		Methadon		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	81	1,9	26	0,9	107	1,5
2	26	0,6	13	0,5	39	0,6
3	36	0,9	39	1,4	75	1,1
4	10	0,2	7	0,2	17	0,2
5	2	0,0	2	0,1	4	0,1
6	27	0,6	20	0,7	47	0,7
7	13	0,3	7	0,2	20	0,3
8	8	0,2	3	0,1	11	0,2
9	27	0,6	30	1,0	57	0,8
10	16	0,4	14	0,5	30	0,4
11	10	0,2	3	0,1	13	0,2
12	120	2,9	49	1,7	169	2,4
13	13	0,3	11	0,4	24	0,3
14	54	1,3	43	1,5	97	1,4
15	20	0,5	11	0,4	31	0,4
16	49	1,2	62	2,2	111	1,6
17	14	0,3	4	0,1	18	0,3
18	169	4,0	78	2,7	247	3,5
19	19	0,5	8	0,3	27	0,4
20	41	1,0	15	0,5	56	0,8
21	47	1,1	46	1,6	93	1,3
22	45	1,1	40	1,4	85	1,2
23	130	3,1	107	3,7	237	3,4
24	274	6,6	187	6,5	461	6,5
25	24	0,6	14	0,5	38	0,5
26	47	1,1	46	1,6	93	1,3
27	89	2,1	58	2,0	147	2,1
28	184	4,4	107	3,7	291	4,1
29	29	0,7	18	0,6	47	0,7
30	128	3,1	87	3,0	215	3,0
31	107	2,6	64	2,2	171	2,4
32	307	7,3	229	8,0	536	7,6
33	64	1,5	47	1,6	111	1,6
34	50	1,2	29	1,0	79	1,1
35	62	1,5	42	1,5	104	1,5
36	69	1,6	40	1,4	109	1,5
37	2	0,0	3	0,1	5	0,1
38	196	4,7	166	5,8	362	5,1
39	287	6,9	164	5,7	451	6,4
40	99	2,4	68	2,4	167	2,4
41	64	1,5	43	1,5	107	1,5
42	20	0,5	27	0,9	47	0,7
43	114	2,7	75	2,6	189	2,7

44	572	13,7	459	15,9	1031	14,6
45	43	1,0	29	1,0	72	1,0
46	218	5,2	178	6,2	396	5,6
47	60	1,4	37	1,3	97	1,4
48	71	1,7	8	0,3	79	1,1
49	26	0,6	16	0,6	42	0,6
Gesamt	4.183	100,0	2.879	100,0	7.062	100,0

Die einzige übergeordnete ICD-10-Kategorie, deren Häufigkeit des Vorkommens über 10% liegt (Heroin: 13,7%; Methadon: 15,9%), enthält nur eine ICD-10-Diagnose (R5). Diese Diagnose subsumiert allerdings eine größere Anzahl an Symptomen und Erkrankungen unter dem Überbegriff „Allgemeinsymptome“. Darunter sind Kopfschmerzen, Ödeme, Fieberepisoden, Schwächezustände, Appetitverlust und geschwollene Lymphdrüsen gefasst.

Infektionen der oberen Atemwege (Kategorie 24) sind mit 6,5% die am zweithäufigsten dokumentieren UEs (Heroin: 6,6%; Methadon: 6,5%), gefolgt von Symptomen des Verdauungssystems und des Abdomen (Kategorie 39) mit 6,4% (Heroin: 6,9%; Methadon: 5,7%). Mit einer Häufigkeit über 5% wurden lediglich noch mit 5,6% Verletzungen durch äußere Ursachen (Heroin: 5,2%; Methadon: 6,2%) und mit 5,1% Symptome des Kreislauf- und des Atmungssystems (Heroin: 4,7%; Methadon: 5,8%) berichtet (siehe Tabelle 8.9).

Tabelle 8.9

Nach der Häufigkeit ihres Auftretens zusammengefasste ICD-10-Kategorien

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

Die Tabelle 8.10 gibt einen Überblick über die übergeordneten ICD-10-Kategorien hinsichtlich der Schwere der zu Grunde liegenden UEs und ihres angenommenen kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation. Unter der Rubrik „Zusammenhang“ sind alle UEs zusammengefasst, die von den Prüfarzten in einem möglichen, wahrscheinlichen oder sicheren Zusammenhang mit der Heroin- bzw. Methadongabe gesehen wurden. UEs ohne oder mit einem unwahrscheinlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation werden unter „kein Zusammenhang“ dargestellt.

Tabelle 8.10

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

ICD-10 Kategorie	Heroin						Methadon					
	Zusammenhang			kein Zusammenhang			Zusammenhang			kein Zusammenhang		
	leicht	mäßig	schwer	leicht	mäßig	schwer	leicht	mäßig	schwer	leicht	mäßig	schwer
1	18	21	-	23	15	3	4	3	-	9	10	-
2	-	1	-	10	12	3	-	-	-	3	7	2
3	-	-	-	30	6	-	1	-	-	25	12	-
4	-	-	-	3	5	1	-	-	-	1	4	2
5	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	1	1
6	-	-	-	23	3	1	-	-	-	9	10	-
7	-	-	-	7	5	1	-	-	-	6	1	-
8	-	-	-	5	2	1	1	-	-	1	-	-
9	1	1	-	16	7	2	1	2	-	16	10	1
10	-	-	-	11	4	-	-	3	-	4	6	-
11	6	-	-	1	3	-	-	-	-	-	3	-
12	17	33	12	9	18	9	2	9	4	6	14	8
13	-	1	-	-	9	3	-	-	1	-	5	5
14	2	2	-	7	35	8	2	3	1	8	18	11
15	-	-	1	3	11	4	-	-	1	2	6	2
16	19	15	1	4	7	3	23	18	-	6	10	-
17	5	5	-	3	1	-	1	-	-	1	2	-
18	20	37	27	38	33	10	12	10	2	18	29	3
19	-	-	1	7	9	2	-	-	-	2	4	2
20	5	1	-	18	14	3	1	-	-	9	4	-
21	21	3	-	19	4	-	16	2	-	17	8	-
22	3	-	-	31	9	-	6	1	-	18	11	1
23	15	10	4	50	41	6	12	4	-	37	34	14
24	1	2	1	119	139	11	1	1	-	93	81	4
25	-	-	-	4	13	6	-	-	-	1	6	7
26	-	-	-	20	23	4	-	3	-	7	29	7
27	5	11	3	24	35	11	2	1	-	22	22	5
28	3	3	-	94	75	6	-	-	-	44	54	2
29	2	3	-	10	11	-	2	1	-	5	9	1
30	9	9	1	74	31	3	7	3	1	35	37	2
31	54	18	6	12	11	6	27	7	2	13	8	2
32	53	30	1	147	65	10	-	2	1	88	105	16
33	2	2	-	42	16	2	1	1	-	34	9	1
34	1	5	-	15	25	4	-	-	-	12	15	2
35	5	1	-	39	16	1	1	6	-	18	16	1
36	6	-	-	32	27	1	6	2	1	21	5	2
37	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	2	1
38	10	11	7	122	43	3	11	1	-	91	55	-
39	67	31	2	116	66	4	25	25	-	53	54	4
40	12	11	2	66	6	2	4	3	-	38	19	-
41	18	8	-	31	7	-	7	1	-	24	10	-

42	3	2	-	10	4	-	1	1	-	18	6	-
43	27	17	5	49	15	1	16	3	1	33	15	3
44	77	43	9	306	113	15	78	37	4	184	107	12
45	1	2	-	19	18	3	-	9	-	5	14	1
46	2	6	3	107	90	6	6	10	2	50	95	11
47	16	17	3	14	7	3	4	3	-	14	11	1
48	15	17	6	18	13	1	-	-	-	1	6	1
49	1	1	2	9	8	3	-	1	-	3	8	3

Schwere UEs, die in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, sind bezogen auf die Gesamtzahl aller gemeldeten UEs eher selten. In der Heroingruppe fallen 97 UEs (9,6%) und in der Methadongruppe lediglich 21 (4,4%) in diese Kategorie (siehe Tabelle 8.11). Diese UEs werden in Abschnitt 8.1.2.2 auf der Symptomebene näher beschrieben.

Tabelle 8.11

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

		leicht		mäßig		schwer		nicht zutreffend		Gesamt
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Heroin	kein Zusammenhang	1818	57,8	1134	36,0	169	5,4	25	0,8	3146
	Zusammenhang	522	51,9	381	37,9	97	9,6	6	0,6	1006
Methadon	kein Zusammenhang	1105	48,9	1007	44,6	141	6,2	6	0,3	2259
	Zusammenhang	281	58,8	176	36,8	21	4,4	-	-	478

8.1.2.2 Analyse der UEs auf Symptomebene

Unter anderem aus den Schweizer Untersuchungen wurde bekannt, dass insbesondere die Injektion von Heroin zerebrale Krampfanfälle provozieren kann (Seidenberg & Honegger 1998). In Bezug auf die beobachteten Krampfanfälle unterscheidet sich die Heroin- von der Methadongruppe. Die Heroinpatienten erlitten unter Studienbedingungen häufiger Krampfanfälle (siehe Tabelle 8.12). In der Heroingruppe wurden insgesamt 63 Krampfanfälle als UE mit einem Zusammenhang zur Prüfmedikation gemeldet, von denen 26 als „schwer“ gewertet wurden. In der Methadongruppe gab es nur einen schweren Krampfanfall im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Hinzu kommen Krampfanfälle, die als schwerwichtiges unerwünschtes Ereignis (SUE) gemeldet wurden (siehe Abschnitt 8.2).

Tabelle 8.12

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

		leicht		mäßig		schwer		nicht zutreffend		Gesamt
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Heroin	kein Zusammenhang	2	16,7	2	16,7	8	66,7	-	-	12
	Zusammenhang	6	9,5	29	46,0	26	41,3	2	3,2	63
Methadon	kein Zusammenhang	1	10,0	6	60,0	3	30,0	-	-	10
	Zusammenhang	-	-	-	-	1	100,0	-	-	1

Wie schon erwähnt, wurden in der Methadongruppe lediglich 21 UEs erhoben, die sowohl als „schwer“ eingeschätzt, als auch in einem Zusammenhang mit Methadon gesehen wurden. In der Heroingruppe waren es 98 UEs, von denen einem UE keine ICD-10-Diagnose zugewiesen werden konnte. Die 98 UEs in der Heroingruppe wurden insgesamt bei 65 Patienten beobachtet, die 21 UEs in der Methadongruppe bei 17 Patienten.

Abzüglich der oben beschriebenen Krampfanfälle werden die 72 UEs der Heroingruppe und die 20 UEs der Methadongruppe in der Tabelle 8.13 auf der Symptomebene dargestellt. Hier fällt auf, dass Atemdepression, -insuffizienz und Benommenheit in der Heroingruppe häufiger auftraten, meistens unmittelbar (wenige Minuten) nach der intravenösen Applikation des Heroins.

Tabelle 8.13

Häufigkeit des Auftretens schwerer Symptome mit einem Zusammenhang zur Studienmedikation

	Heroin	Methadon
Atemdepression / -insuffizienz / Benommenheit	23	1
Allergische Reaktion (Haut)	7	-
arterielle Applikation	2	-
Gewichtsab- bzw. -zunahme	2	1
Bauchschmerzen / Obstipation	6	3
Mischintoxikation / Entzug	7	4
Sturz / Unfall	3	3
Durchfall	1	1
grippaler Infekt	1	-
Hepatitis Schub / Ikterus	2	-
Infektion einer Herzklappe	1	-
Kopfschmerz	5	1
Kribbeln	1	-
Schweißausbruch	3	-
Schlafstörungen	2	1
Ödeme	1	2
Wärmeentwicklung	1	-
Depression / Angststörung / Psychose / Erregung	4	3

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

8.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Alle aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) wurden im Verlauf der Studie gemäß der hierfür geltenden gesetzlichen Bestimmungen (Arzneimittelgesetz §§ 40 und 41) und Richtlinien (GCP/ICH und EG-GCP, ICH 1996) erfasst und gemeldet. Die sich hieraus ableitenden notwendigen Maßnahmen wurden in einer studieneigenen SOP spezifiziert und festgelegt.

Die derzeit gültige Definition eines SUEs ist in dieser Studie dahingehend präzisiert worden, dass ein *geplanter Krankenhausaufenthalt zur Behandlung eines chronischen Zustandes* nicht als SUE gilt.

Die Meldung als auch die Nachverfolgung der SUEs erfolgt über ein eigens hierfür entwickeltes Formular mit der Beurteilung des Kausalzusammenhangs als *gesichert, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich* oder *keiner* und des Ausgangs des SUEs mit *verschlechtert, wiederhergestellt, bleibender Schaden, noch nicht wiederhergestellt, tödlicher Ausgang* oder *unbekannt*.

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

8.2.1 Safety Board

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

Mitglieder des Safety Boards:

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

Weitere (fakultative) Mitglieder des Safety Boards:

- *Mitglieder der Studiengruppe des ZIS, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf:* Prof. Dr. Michael Krausz, LKP; nach dem 1. September 2003 Prof. Dr. Dieter Naber; PD Dr. Christian Haasen, Stufenplanbeauftragter; Dr. Peter Degkwitz, Studienkoordinator
- *Leitende Monitore:* Dr. Andreas Kolt, Nora Wolf

8.2.2 Beschreibung der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUEs)

Insgesamt wurden für die erste Studienphase 381 SUEs beschrieben, 199 bei 134 Patienten der Heroingruppe und 182 bei 118 Patienten der Methadongruppe. Von den 381 SUEs traten 42 SUEs bei Patienten auf, die die Studienbehandlung nicht angetreten haben (d. h., im Beobachtungszeitraum T_{-1} bis T_0). Von den übrigen 339 wurden 24 SUEs von Patienten gemeldet, die die Behandlung begonnen haben, das SUE aber *vor* dem tatsächlichen Behandlungsbeginn (Beobachtungszeitraum T_{-1} bis T_0) stattgefunden hat. Im Folgenden werden die verbleibenden 315 SUEs, davon 177 (bei 124 Patienten) in der Heroingruppe und 138 in der Methadongruppe (bei 88 Patienten), beschrieben, die im Zeitraum T_0 bis T_{12} beobachtet wurden, unabhängig davon, ob ein Patient vorzeitig aus der medikamentösen Behandlung ausgeschieden ist oder nicht.

Im Gegensatz dazu werden *alle* Todesfälle im Beobachtungszeitraum T_{-1} bis T_{12} beschrieben, unabhängig davon, ob der Patient die Behandlung angetreten hat oder nicht (siehe Abschnitt 8.2.4).

Wie Tabelle 8.14 zu entnehmen ist, traten in der Heroingruppe etwas mehr SUEs auf als in der Methadongruppe. Ein ursächlicher Zusammenhang (möglich, wahrscheinlich, oder sicher) zwischen SUE und Studienmedikation wurde häufiger in der Heroingruppe als in der Methadongruppe gesehen: in 58 Fällen in der Heroingruppe und in 15 Fällen in der Methadongruppe (Verhältnis 3,87:1). Werden diese Fälle im Verhältnis zu den individuellen Behandlungstagen (kumulativ) gesetzt, so trat ein SUE mit Zusammenhang zur Prüfmedikation in der Heroingruppe alle 2.572 Behandlungstage auf, in der Methadongruppe alle 6.501 Tage auf (Verhältnis 1:2,53). Somit trat in der Heroingruppe ein SUE mit kausalem Zusammenhang circa 2,5 mal häufiger auf als in der Methadongruppe. Alle 73 SUEs mit einem (möglichen, wahrscheinlichen oder sicheren) kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden an das BfArM gemeldet.

Tabelle 8.14

Ursächlicher Zusammenhang zwischen SUEs und Prüfmedikation für N=313 SUEs^{a)}

Ursächlicher Zusammenhang mit der Prüfmedikation	Heroin		Methadon		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
keiner	81	45,8	97	71,3	178	56,9
unwahrscheinlich	38	21,5	24	17,6	62	19,8
möglich	34	19,2	8	5,9	42	13,4
wahrscheinlich	11	6,2	5	3,7	16	5,1
sicher	13	7,3	2	1,5	15	4,8
Gesamt	177	100,0	136	100,0	313	100,0

^{a)} Für zwei SUEs aus der Methadongruppe der insgesamt 315 SUEs liegen keine Angaben zum Zusammenhang vor. In beiden Fällen trat das SUE jedoch nach Behandlungsende auf, so dass ein Zusammenhang nicht besteht.

Bei der Auflistung der eingeleiteten Maßnahmen (siehe Tabelle 8.15) wird deutlich, dass in der Heroingruppe das SUE häufiger zu einer Reduzierung oder Absetzen der Studienmedikation führte als in der Methadongruppe.

Tabelle 8.15

Eingeleitete Maßnahmen im Hinblick auf die Studienmedikation für N=307^{a)}

Maßnahmen	Heroin		Methadon		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
keine Änderung	30	17,1	67	50,8	97	31,6
reduziert	36	20,6	9	6,8	45	14,7
erhöht	0	0,0	5	3,8	5	1,6
zeitweise abgesetzt	71	40,6	12	9,1	83	27,0
abgesetzt	6	3,4	2	1,5	8	2,6
nicht zutreffend	32	18,3	37	28,0	69	22,5
Gesamt	175	100,0	132	100,0	307	100,0

^{a)} Für acht (sechs in der Methadon- und zwei in der Heroingruppe) der insgesamt 315 SUEs liegen keine Angaben zu Maßnahmen im Zusammenhang mit der Prüfmedikation vor.

Bei der Auflistung des Ausgangs der SUEs (siehe Tabelle 8.16) zeigt sich, dass in beiden Behandlungsgruppen der Zustand vor dem SUE für einen großen Anteil der Fälle wiederhergestellt werden konnte. Zu einem kleineren Anteil wurde der Ausgangszustand wiederhergestellt mit Folgen.

Tabelle 8.16

Ausgang des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses für N=315

Ausgang des SUEs	Heroin		Methadon		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
wiederhergestellt	140	79,1	93	67,4	233	74,0
wiederhergestellt mit Folgen	27	15,3	36	26,1	63	20,0
andauernd	4	2,3	3	2,2	7	2,2
Pat. verstorben	5	2,8	3	2,2	8	2,5
unbekannt	1	0,6	3	2,2	4	1,3
Gesamt	177	100,0	138	100,0	315	100,0

8.2.3 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs) klassifiziert nach ICD-10

Die SUEs wurden analog zu den UEs nach ICD-10 kodiert (vgl. Tabelle 8.7). Die ICD-10 Diagnosen wiederum wurden entsprechend den in Abschnitt 8.1.2.1 gebildeten ICD-10 Kategorien und der Häufigkeit ihres Vorkommens kategorisiert (siehe Tabellen 8.17 und 8.18).

Tabelle 8.17

Häufigkeit der SUEs in den gebildeten übergeordneten ICD-10 Kategorien für N=315 (vgl. Abschnitt 8.1.2.1, Tabelle 8.7)

Kategorie	Heroin		Methadon		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
2	6	3,4	6	4,3	12	3,8
3	-	-	1	0,7	1	0,3
4	1	0,6	-	-	1	0,3
5	-	-	1	0,7	1	0,3
7	2	1,1	-	-	2	0,6
8	2	1,1	-	-	2	0,6
9	1	0,6	-	-	1	0,3
10	-	-	1	0,7	1	0,3
11	-	-	1	0,7	1	0,3
12	42	23,7	26	18,8	68	21,6
13	1	0,6	8	5,8	9	2,9
14	14	7,9	10	7,2	24	7,6
15	4	2,3	2	1,4	6	1,9
18	11	6,2	5	3,6	16	5,1
19	2	1,1	-	-	2	0,6
20	2	1,1	2	1,4	4	1,3
23	18	10,2	12	8,7	30	9,5
24	1	0,6	-	-	1	0,3
25	9	5,1	9	6,5	18	5,7
26	2	1,1	-	-	2	0,6
27	4	2,3	4	2,9	8	2,5
29	3	1,7	3	2,2	6	1,9
30	-	-	1	0,7	1	0,3
31	4	2,3	10	7,2	14	4,4
32	12	6,8	7	5,1	19	6,0
33	3	1,7	1	0,7	4	1,3
34	1	0,6	1	0,7	2	0,6
35	1	0,6	5	3,6	6	1,9
36	1	0,6	1	0,7	2	0,6
37	1	0,6	-	-	1	0,3
38	2	1,1	1	0,7	3	1,0
39	3	1,7	1	0,7	4	1,3
40	-	-	1	0,7	1	0,3
43	2	1,1	-	-	2	0,6
44	3	1,7	-	-	3	1,0
45	3	1,7	2	1,4	5	1,6
46	13	7,3	12	8,7	25	7,9
47	-	-	1	0,7	1	0,3
48	1	0,6	-	-	1	0,3
49	2	1,1	3	2,2	5	1,6
Gesamt	177	100,0	138	100,0	315	100,0

Tabelle 8.18

Häufigkeit der SUEs in den gebildeten übergeordneten ICD-10 Kategorien hinsichtlich des Zusammenhangs^{a)} mit der Studienmedikation für N=313

Kategorie	Heroin		Methadon		Gesamt	
	ohne Zusammenhang	mit Zusammenhang	ohne Zusammenhang	mit Zusammenhang	ohne Zusammenhang	mit Zusammenhang
2	6	-	6	-	12	
3	-	-	-	1	-	1
4	-	1	-	-	-	1
5	-	-	1	-	-	1
7	2	-	-	-	2	-
8	2	-	-	-	2	-
9	1	-	-	-	1	-
10	-	-	1	-	1	-
11	-	-	1	-	1	-
12	11	31	19	6	30	37
13	1	-	7	1	8	1
14	14	-	8	2	22	2
15	4	-	2	-	6	0
18	1	10	4	1	5	11
19	2	-	-	-	2	-
20	2	-	2	-	4	-
23	14	4	12	-	26	4
24	1	-	-	-	1	-
25	9	-	8	1	17	1
26	2	-	-	-	2	-
27	3	1	4	-	7	1
28	-	-	-	-	-	-
29	3	-	3	-	6	-
30	-	-	1	-	1	-
31	3	1	8	2	11	3
32	10	2	7	-	17	2
33	3	-	1	-	4	-
34	1	-	1	-	2	-
35	1	-	5	-	6	-
36	1	-	1	-	2	-
37	1	-	-	-	1	-
38	-	2	1	-	1	2
39	2	1	-	1	2	2
43	-	2	-	-	-	2
44	3	-	-	-	3	-
45	3	-	2	-	5	-
46	10	3	12	-	22	3
47	-	-	1	-	1	-
48	1	-	-	-	1	-
49	2	-	3	-	5	-
Gesamt	119	58	121	15	240	73

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

Anhand der Tabelle 8.18 (siehe auch die Patientenliste unter 2.2.1 im Anhang II) wird deutlich, dass die häufigsten SUEs mit kausalem Zusammenhang auf eine Intoxikation im Rahmen der Grunderkrankung (Opiatabhängigkeit) – in 31 von 58 Fällen (53%) in der Heroingruppe und in 6 von 15 Fällen (40%) in der Methadongruppe – zurückzuführen sind. Hierbei wird in den SUE-Berichten in der Heroingruppe vor allem die Atemdepression nach intravenöser Applikation des Heroins bei unklarem Beikonsum beschrieben. In allen Fällen wurde der Ausgang des SUEs als wiederhergestellt beschrieben.

Eine weitere häufige Ursache für SUEs mit kausalem Zusammenhang in der Heroingruppe (10 der 58 Fälle, 17%) sind die zerebralen Krampfanfälle nach intravenöser Applikation des Heroins, hier ebenfalls häufig bei unklarem Beikonsumverhalten. In allen Fällen wurde der Ausgang des SUEs als wiederhergestellt beschrieben.

Sowohl die Atemdepression als auch die zerebralen Krampfanfälle nach intravenöser Applikation des Heroins konnten aufgrund des Vergabeablaufs (kontrollierte Ausgabe des Heroins, supervidierte Selbstapplikation durch den Patienten, obligatorische Verweildauer nach Applikation in der Ambulanz von 30 Minuten) durch die in der Ambulanz anwesenden Ärzte gut behandelt werden. Das Safety Board beschäftigte sich mit dieser Häufung von diesen beiden SUEs in der Heroingruppe und kam zu dem Schluss, dass kein Grund für eine Beendigung der Studie festzustellen sei – diese Arzneimittelwirkungen seien nicht unerwartet und es könne ihnen durch den Aufenthalt des Patienten nach der intravenösen Applikation in der Ambulanz von einer halben Stunde, wie vorgegeben, adäquat medizinisch entgegnet werden (Protokoll des Safety Board Meetings am 21.10.2003).

8.2.4. Todesfälle

Im Folgenden werden die 12 Todesfälle (5 aus der Heroingruppe, 7 aus der Methadongruppe) der 1. Studienphase beschrieben. Von den 12 Todesfällen fanden 7 (2 aus der Heroingruppe, 5 aus der Methadongruppe) *nach* Abbruch der Studienbehandlung oder nach der Randomisierung *ohne* Behandlungsbeginn statt. Die übrigen 5 Todesfälle (3 aus der Heroingruppe, 2 aus der Methadongruppe) traten während des Behandlungszeitraums auf. Somit gab es in der Heroingruppe alle 49.720 Behandlungstage und in der Methadongruppe alle 48.757 Tage einen Todesfall. Ein kausaler Zusammenhang mit der verabreichten Prüfmedikation wurde in sieben Fällen verneint und in fünf Todesfällen für unwahrscheinlich erachtet.

Es wurden vier Autopsien durchgeführt, drei Berichte ergaben keine über die Verdachtsdiagnose hinaus gehenden Befunde (siehe Einzelbeschreibung im Abschnitt 8.2.4.1). Im Fall der verstorbenen 44-jährigen Frau mit der Random-Nr. 40046 wurden vier Gutachten angefertigt. Alle Todesfallmeldungen, inklusive Autopsieberichte und Gutachten, wurden an das BfArM gemeldet. Die Verteilung der Todesfälle nach Geschlecht und Medikation ist Tabelle 8.19 zu entnehmen.

Tabelle 8.19

Todesfälle während der 1. Studienphase nach Geschlecht und Studienmedikation

Studienmedikation	Frauen	Männer	Gesamt
Heroin	1	4	5
Methadon	1	6	7
Gesamt	2	10	12

Die Zuordnung der Todesursachen zeigt, dass von der Mehrzahl der Patienten die Todesursache unbekannt ist (siehe Tabelle 8.20). Die Gründe dafür sind, dass die Patienten entweder tot in ihrer Wohnung aufgefunden wurden und von Seiten der Staatsanwaltschaft keine Autopsie angeordnet wurde, oder die Patienten verstarben nach Austritt aus der Studie und es existieren keine weitergehenden Informationen.

Die drei Todesfälle mit Mischintoxikationen erfolgten außerhalb des aktuellen Vergabegeschehens. In einem Fall injizierte sich ein Patient nicht verschriebenes Methadon und verstarb an einer Methadonintoxikation. Ein anderer Fall ereignete sich nach dem Abbruch einer Langzeittherapie und vor dem geplanten Wiedereintritt in die Heroinstudie. Der letzte Fall ereignete sich bei einer Patientin, die nie die Studienbehandlung angetreten hatte.

Die Todesfälle in Folge eines Herz-Kreislaufversagens waren entweder auf die der Grunderkrankung (Koronare Herzkrankheit) zurückzuführen, oder sie traten als Folge eines schweren grippalen Infekts auf.

Tabelle 8.20

Todesursachen während der 1. Studienphase (N=12)

Todesursache	Anzahl	Nicht in Behandlung	In Behandlung
Mischintoxikation	3	2	1
Unfall	1	-	1
Komplikation der Grunderkrankung	2	1	1
unbekannt	6	4	2

Insgesamt zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität zwischen Heroin- und Methadongruppe.

8.2.4.1. Einzelbeschreibung der Todesfälle

Random. Nr.:	10061
Geschlecht:	männlich
Alter:	46 Jahre
Eintritt in Behandlung:	07.01.2003 (Heroingruppe)
Tagesdosis:	entfällt (Behandlung am 08.01.2003 abgebrochen)
Ereignisdatum:	23.04.2003
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	entfällt
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	Patient wurde mit abdominalen Beschwerden in die Klinik aufgenommen, im Krankenhaus

Verdachtsdiagnose:	am selben Tag verstorben
Notfallmaßnahmen, Therapie:	Komplikation der Grunderkrankung Operation
Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:	keiner
Relevante Untersuchungsergebnisse:	Pseudomonas aeruginosa Sepsis mit Multiorganversagen bei aszedierender, eitriger Cholezystitis bei Cholezystolithiasis
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	keine
Bemerkungen:	keine

Random. Nr.:	10129
Geschlecht:	männlich
Alter:	34 Jahre
Eintritt in Behandlung:	Randomisierung in die Methadongruppe am 26.05.2003, Patient verstarb zwischen Randomisierung und Behandlungsbeginn, hat keine Studienmedikation erhalten
Tagesdosis:	entfällt
Ereignisdatum:	am 09.06.2003 in eigener Wohnung tot aufgefunden
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	entfällt
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	unbekannt
Verdachtsdiagnose:	unbekannt
Notfallmaßnahmen, Therapie:	entfällt
Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:	keiner
Relevante Untersuchungsergebnisse:	keine
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	keine
Bemerkungen:	die Mitteilung über den Todesfall erfolgte durch die Mutter

Random. Nr.:	10133
Geschlecht:	männlich
Alter:	36 Jahre
Eintritt in Behandlung:	10.06.2003 (Methadongruppe)
Tagesdosis:	150 mg Methadon, letzte Medikation am 13.01.2004
Ereignisdatum:	am 05.02.2004 in eigener Wohnung tot aufgefunden
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	entfällt
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	unbekannt
Verdachtsdiagnose:	unbekannt
Notfallmaßnahmen, Therapie:	entfällt
Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:	unwahrscheinlich
Relevante Untersuchungsergebnisse:	keine
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	Chlorprothixen, Zopiclon

Bemerkungen:	keine
Random. Nr.:	30025
Geschlecht:	männlich
Alter:	45 Jahre
Eintritt in Behandlung:	26.09.2002 (Methadongruppe)
Tagesdosis:	entfällt (am 7.04.2003 aus der Studie ausgeschlossen)
Ereignisdatum:	03.10.2003
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	entfällt
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	unbekannt
Verdachtsdiagnose:	unbekannt
Notfallmaßnahmen, Therapie:	unbekannt
Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:	keiner
Relevante Untersuchungsergebnisse:	keine
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	unbekannt
Bemerkungen:	Patient wurde am 07.04.2003 aus der Studie ausgeschlossen, da er eine Mitarbeiterin der Ambulanz bestohlen hat
Random. Nr.:	30067
Geschlecht:	männlich
Alter:	41 Jahre
Eintritt in Behandlung:	26.09.2002 (Heroingruppe)
Tagesdosis:	1000 mg i.v. Heroin
Ereignisdatum:	14.12.2002
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	entfällt, letzte Dosis am 11.12.2002 (600 mg)
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	unbekannt
Verdachtsdiagnose:	unbekannt
Notfallmaßnahmen, Therapie:	unbekannt
Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:	unwahrscheinlich
Relevante Untersuchungsergebnisse:	Obduktionsbericht kommt zu dem Ergebnis, dass bei dem Patienten eine Myokarditis und eine Pneumonie vorlagen, die als todesursächlich betrachtet werden können.
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	Berodual
Bemerkungen:	Patient wurde durch seine Mutter in eigener Wohnung tot aufgefunden
Random. Nr.:	30087
Geschlecht:	männlich
Alter:	35 Jahre
Eintritt in Behandlung:	kein externes Interview zu T ₁ , nach Randomisierung in die Methadongruppe am 31.10.2002 nicht mehr erschienen, aus der

Tagesdosis:	Analyse ausgeschlossen
Ereignisdatum:	entfällt
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	06.07.2003
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	entfällt
Verdachtsdiagnose:	unbekannt
Notfallmaßnahmen, Therapie:	unbekannt
Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:	unbekannt
Relevante Untersuchungsergebnisse:	entfällt
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	keine
Bemerkungen:	unbekannt
	Ein Mitarbeiter einer Drogenberatungsstelle informierte über den Tod des Patienten

Random. Nr.:	40046
Geschlecht:	weiblich
Alter:	44 Jahre
Eintritt in Behandlung:	13.06.2003 (Heroingruppe)
Tagesdosis:	460 mg i.v. Heroin
Ereignisdatum:	15.08.2003
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	230 mg i.v. Heroin (12:20 Uhr)
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	Sturz auf U-Bahngleise gegen 13 Uhr, 14:28 Uhr in der Klinik verstorben
Verdachtsdiagnose:	Leberzirrhose, ausgeprägte Milzvergrößerung, Schwellung und Einblutung über zentralen und linken rückwärtigen Körperanteilen knapp oberhalb des Beckens, Milzeinriss und -zertrümmerung, Riss in linker Niere, 1,5l Blut im Bauchraum auf ausgeprägte Blutarmut der Gewebe [Hauptdiagnosen]
Notfallmaßnahmen, Therapie:	Gabe von Naloxon, Flumazenil, Etomidat, Midazolam, Dopamin, Epinephrin
Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:	unwahrscheinlich (Einschätzung der Prüfärztin)
Relevante Untersuchungsergebnisse:	beim Verlassen der Heroinambulanz 40 Minuten nach Heroinapplikation kein Hinweis auf Intoxikation (klinische Einschätzung der Prüfärztin)
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	Zerit, Epivir, Ziagem, Cotrim forte, Dominal
Bemerkungen:	Zu diesem Todesfall erfolgten mehrere Gutachten:

1. Obduktionsbericht des Instituts für forensische Medizin im Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main, Prof. Dr. med. Hansjürgen Bratzke:
 Es wurde 1,5 l flüssiges Blut im Bauchraum gefunden, welches auf einen Einriss und Teilertrümmerung der Milz zurückzuführen war. Auch die linke Niere war in ihrer Kapsel eingeblutet und eingerissen. Der Fall auf einen Gleiskörper könnte geeignet sein, das Verletzungs-

bild hervorzurufen. Ob ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Rauschmittelgabe und Sturzgeschehen bestand, muss durch ein chemisch-toxikologisches Gutachten geklärt werden.

2. Chemisch-toxikologisches Gutachten des Instituts für Forensische Toxikologie, Zentrum für Rechtsmedizin, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main, Prof. Dr. med. G. Kauert:

Es wurde im Blut eine extrem hohe Konzentration an freiem Morphin ermittelt, die zu einer Bewusstseinsstrübung mit Folge des Sturzes geführt haben könnte, so dass die Intoxikation als todesursächlich vom Gutachter gesehen wurde. Von Bedeutung wird außerdem die Wechselwirkung zwischen Diamorphin und den ebenfalls eingenommenen Benzodiazepinen herausgestellt. Es wurde eine Bestimmung des freien Morphinwertes bei zehn vergleichbaren Probanden in der Heroingruppe vorgenommen, die jedoch keine außergewöhnlichen Werte an freiem Morphin aufwiesen (von Herrn Prof. Kauert an die Heroinambulanz, Dr. Zokai, nur mündlich mitgeteiltes Ergebnis).

3. Bericht von DiaMo Narcotics GmbH, Dr. Markert:

Eine gutachterliche Stellungnahme hält einen mit der letzten Diamorphinapplikation kausalen Einfluss auf den Tod für nicht gegeben.

4. Chemisch-toxikologisches Zweitgutachten (auf Empfehlung der Safety und Advisory Boards) durch das Universitätsspital Zürich, Dept. für Innere Medizin, PD. Dr. med. Karin Fattinger:

Aufgrund des Widerspruches zwischen klinischer Einschätzung (es bestand keine Intoxikation beim Verlassen der Heroinambulanz 40 Minuten nach Heroinapplikation) und chemisch-toxikologischem Gutachten (Todesursache aufgrund von Bewusstseinsstrübung durch Intoxikation, die zu dem Sturz führte), wurde auf Empfehlung der Safety & Advisory Boards vom Sponsor ein zweites chemisch-toxikologisches Gutachten in Auftrag gegeben. Dieses Gutachten kommt zu dem Ergebnis, dass ein Zusammenhang zwischen Diamorphingabe und dem Sturz unwahrscheinlich sei und dass keine akute Rauschmittelintoxikation vorgelegen habe. Die außergewöhnlich hohe Konzentration an freiem Morphin wird am ehesten auf eine postmortale Deglucuronidierung von Morphin-3-glucoronid zurückgeführt. Der hohe Wert an freiem Morphin könne nicht durch die Diamorphindosis, auch bei bestehender Leberzirrhose erklärt werden.

Random. Nr.:	40076
Geschlecht:	männlich
Alter:	35 Jahre
Eintritt in Behandlung:	Randomisierung in die Methadongruppe am 18.09.2003, Behandlung nicht angetreten
Tagesdosis:	entfällt
Ereignisdatum:	am 23.08.2004 tot in eigener Wohnung aufgefunden
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	entfällt
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	unbekannt

Verdachtsdiagnose:	unbekannt
Notfallmaßnahmen, Therapie:	entfällt
Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:	keiner
Relevante Untersuchungsergebnisse:	keine
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	unbekannt
Bemerkungen:	keine
Random. Nr.:	50065
Geschlecht:	männlich
Alter:	31 Jahre
Eintritt in Behandlung:	07.10.2002 (Heroingruppe)
Tagesdosis:	560 mg i.v. Heroin, zuletzt am 13.05.2003
Ereignisdatum:	am 13.11.2003 tot in eigener Wohnung aufgefunden
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	entfällt
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	unbekannt
Verdachtsdiagnose:	Intoxikation
Notfallmaßnahmen, Therapie:	entfällt
Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:	keiner
Relevante Untersuchungsergebnisse:	keine
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	unbekannt
Bemerkungen:	Patient erhielt bis zum 13.05.2003 Heroin, vom 14.05.-21.05.03 erhielt er täglich Methadon. Vom 21.05.-23.06.03 Entgiftung und anschließend vom 23.06.-08.11.03 Entwöhnungsbehandlung, die er vorzeitig abgebrochen hat
Random. Nr.:	50077
Geschlecht:	männlich
Alter:	38 Jahre
Eintritt in Behandlung:	11.11.2002 (Methadongruppe)
Tagesdosis:	110 mg Methadon
Ereignisdatum:	21.10.2003
Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:	110 mg Methadon
Symptomatik, Verlauf, Endzustand:	Herzbeschwerden, Aufnahme im Krankenhaus, dort verstorben
Verdachtsdiagnose:	Komplikation der Grunderkrankung (Einriss eines Aneurysma dissecans mit nachfolgender Herzbeuteltonponade)
Notfallmaßnahmen, Therapie:	Notfalltherapie mit Reanimationsversuch
Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:	unwahrscheinlich
Relevante Untersuchungsergebnisse:	Herzbeuteltonponade
Gleichzeitig verabreichte Medikamente:	keine
Bemerkungen:	Autopsie wurde am 30.10.2003 durch das

Institut für Rechtsmedizin der Universität Köln durchgeführt, es ergaben sich keine weiterführenden Befunde

Random. Nr.:

Geschlecht:

Alter:

Eintritt in Behandlung:

Tagesdosis:

Ereignisdatum:

Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:

Symptomatik, Verlauf, Endzustand:

Verdachtsdiagnose:

Notfallmaßnahmen, Therapie:

Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:

Relevante Untersuchungsergebnisse:

Gleichzeitig verabreichte Medikamente:

Bemerkungen:

60099

männlich

38 Jahre

28.03.2003 (Heroingruppe)

70 mg i.v. Heroin (Eindosierungsphase) am 30.03.2003 um 9:40 Uhr leblos aufgefunden

25 mg i.v. Heroin am 29.03.2003 abends tot im Obdachlosenheim aufgefunden

Mischintoxikation in Folge zusätzlicher Methadonaufnahme

entfällt

unwahrscheinlich

Sauerstoffsättigung (SPO2) nach letzter Heroinvergabe 96%, kein Hinweis auf Intoxikation durch Prüfmedikation

Doxepin zur Nacht

Autopsie wurde am 10.04.2003 durch das Institut für Rechtsmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität durchgeführt, keine weiteren über die Verdachtsdiagnose hinausgehenden Befunde

Random. Nr.:

Geschlecht:

Alter:

Eintritt in Behandlung:

Tagesdosis:

Ereignisdatum:

Studienmedikation unmittelbar vor Ereignis:

Symptomatik, Verlauf, Endzustand:

Verdachtsdiagnose:

Notfallmaßnahmen, Therapie:

Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:

Relevante Untersuchungsergebnisse:

Gleichzeitig verabreichte Medikamente:

Bemerkungen:

80057

weiblich

40 Jahre

Randomisierung in die Methadongruppe am 20.01.2003, Behandlung nicht angetreten, Widerruf, kein externes Interview zu T₋₁, aus der Analyse ausgeschlossen

entfällt

11.02.2003

entfällt

tot auf öffentlicher Toilette aufgefunden

Intoxikation

Reanimationsversuch durch den Notarzt

keiner

Betäubungsmittelintoxikation

unbekannt

Autopsie wurde am 20.02.2003 durch das Institut für Rechtsmedizin der Universität München durchgeführt, es ergaben sich keine

über die Betäubungsmittelintoxikation hinausgehenden Befunde

8.2.5 *Beurteilung*

In der ersten Studienphase sind in der Heroingruppe mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aufgetreten als in der Methadongruppe. Für die Beurteilung der Sicherheit einer Medikation sind vor allem die SUEs zu werten, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit der Medikation vermutet wird. Insgesamt traten circa viermal so viele SUEs mit kausalem Zusammenhang in der Heroingruppe im Vergleich mit der Methadongruppe auf. Da die Behandlungszeiträume in der Methadongruppe jedoch im Durchschnitt deutlich kürzer waren, muss die Anzahl der SUEs mit kausalem Zusammenhang relativiert werden. Jedoch auch unter Berücksichtigung der individuellen Behandlungstage treten ca. 2,5-mal so viele SUEs mit kausalem Zusammenhang in der Heroingruppe im Vergleich mit der Methadongruppe auf. Hierfür verantwortlich sind vor allem zerebrale Krampfanfälle und Atemdepressionen unmittelbar nach intravenöser Applikation des Heroins – zwei nicht unerwartete Arzneimittelwirkungen des Diamorphins, die vor allem bei verschwiegenem Beikonsum von Benzodiazepinen (Atemdepression), Alkohol oder Kokain (Krampfanfälle) auftreten können, aber durch den obligatorischen Verbleib in der Heroinambulanz nach Applikation klinisch gut behandelbar sind.

Bei der Mortalität gibt es keinen Hinweis für einen Unterschied zwischen Heroin- und Methadongruppe. Die Mortalität liegt mit knapp über 1% im unteren Bereich der sonst bei der Opiatabhängigkeit geschätzten Mortalität von 1%-3% und vergleichbar mit der Mortalität in der Heroin-gestützten Behandlung in der Schweiz (Rehm et al. 2005). Dies ist vor allem deswegen von großer Bedeutung, weil die Stichprobe der rekrutierten Patienten in dieser Studie aufgrund der Einschlusskriterien zu den schwer kranken Opiatabhängigen gehört, in der eine höhere Mortalität erwartet hätte werden können. Insbesondere muss betont werden, dass kein Todesfall mit kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation aufgetreten ist.

8.3 Schlussfolgerungen zur Sicherheit

Die Sicherheit der Studienmedikation lässt sich gut durch die dokumentierten unerwünschten Ereignisse (UEs) und vor allem durch die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) darstellen. Zunächst muss festgestellt werden, dass die sehr hohe Zahl an UEs und SUEs, insbesondere die hohe Zahl der Ereignisse, die keinen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen, ein Hinweis darauf ist, dass es kein so genanntes Underreporting gegeben hat. Somit kann davon ausgegangen werden, dass bei den UEs/SUEs mit einem kausalen Zusammenhang die Dokumentation als weitgehend vollständig angesehen werden muss.

Hinsichtlich der Anzahl der UEs als auch der SUEs wird deutlich, dass mehr (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse in der Heroingruppe auftraten. Da die Haltequote in der Heroingruppe jedoch höher lag, muss das Verhältnis zwischen UEs bzw. SUEs in Heroin- und

Methadongruppe korrigiert werden. Auf diese Weise wird deutlich, dass UEs in etwa gleich häufig in beiden Gruppen auftraten, zu SUEs kam es jedoch häufiger in der Heroingruppe. Bedeutsam für die Beurteilung der Sicherheit einer Studienmedikation sind die UEs und SUEs mit kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation. Als solche wurden alle UEs bzw. SUEs bewertet, bei denen der Prüfarzt einen möglichen, wahrscheinlichen oder sicheren Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentierte. Dieses war in 21,3% der UEs und in 23,2% der SUEs der Fall. Diese Ereignisse mit Kausalzusammenhang zur Studienmedikation traten in der Heroingruppe häufiger auf als in der Methadongruppe, bei den UEs 1,3 mal so häufig und bei den SUEs 2,5 mal so häufig. Somit kann anhand der Ereignishäufigkeit festgestellt werden, dass die Behandlung mit injizierbarem Heroin im Vergleich zur Behandlung mit oralem Methadon ein höheres Sicherheitsrisiko darstellt.

Bei genauerer Betrachtung dieser Ereignisse mit kausalem Zusammenhang wird deutlich, dass es eine Häufung an Atemdepressionen und zerebralen Krampfanfällen in der Heroingruppe gibt. Diese Ereignisse traten unmittelbar, nur wenige Minuten nach der Applikation des Heroins in den Studienambulanzen auf und sind in den meisten Fällen auf vom Patienten vorher verschwiegenem Beikonsum von Benzodiazepinen (das zu Atemdepressionen führen kann) oder Kokain (welches zerebrale Krampfanfälle auslösen kann) zurückzuführen. Auch der relative Entzug bzw. das kurzzeitige Absetzen von Alkohol oder Benzodiazepinen kann zu zerebralen Krampfanfällen führen. Beide Arten von Ereignissen sind Arzneimittelwirkungen, die bei der intravenösen Applikation von Heroin nicht unerwartet sind und im klinischen Betrieb durch den in der Heroinambulanz tätigen Arzt medizinisch gut behandelt werden können. Aufgrund dessen ist es wichtig, dass die Heroinpatienten nach der Applikation etwa 30 Minuten in der Ambulanz verweilen. Auf diese Weise ist das (Sicherheits-)Risiko medizinisch kontrollierbar.

Dem gegenüber muss betont werden, dass mit dem Auftreten solcher Ereignisse wie Atemdepressionen und zerebrale Krampfanfälle bei der intravenösen Applikation von Straßenheroin mindestens genauso häufig gerechnet werden muss. Aufgrund des niedrigen (bzw. ungewissen) Reinheitsgrads von Straßenheroin dürften diese Komplikationen wahrscheinlich häufiger vorkommen. Da die eingeschlossenen Patienten vor der Studienbehandlung alle regelmäßig intravenös Straßenheroin konsumierten (z. T. trotz Methadonbehandlung), muss das relative Sicherheitsrisiko einer medizinischen Applikation reinen Heroins auch unter diesem Gesichtspunkt gesehen werden. Insbesondere Methadonpatienten mit einem zusätzlichen intravenösen Konsum von Straßenheroin dürften häufiger eine Atemdepression oder einen zerebralen Krampfanfall erleiden. Im günstigsten Fall werden Krampfanfälle aufgrund der begrenzten Wirkdauer ohne schwerwiegende Folgen erlebt, und der Ausgangszustand stellt sich wieder her, ohne dass dies ärztlich dokumentiert wird.

Von großer Bedeutung für die Beurteilung der Sicherheit einer Studienmedikation ist die Mortalität. Die Mortalität in dieser Studie lag in der ersten Studienphase insgesamt bei 1,2%, mit 5 Todesfällen in der Heroin- und 7 Todesfällen in der Methadongruppe. Im Vergleich dazu liegt die Mortalität allgemein bei Opiatabhängigen zwischen 1%-3%. Unter Berücksichtigung des sehr schlechten Gesundheitszustands der Studienteilnehmer und ihrer langen Drogenkarriere ist die Mortalität in der Studie als gering zu bewerten. Während der Behandlung traten drei Todesfälle in der Heroin- und zwei in der Methadongruppe auf. Da es insgesamt

ca. 50% mehr Behandlungstage in der Heroingruppe gab, relativiert sich dieser Unterschied. Für die Sicherheit der Studienmedikation ist vor allem von Bedeutung, dass kein Todesfall in einem kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet wurde.

Abschließend ist festzustellen, dass die Heroinbehandlung im Vergleich zur Methadonbehandlung ein etwas höheres Sicherheitsrisiko darstellt. Dieses ist vornehmlich auf die intravenöse Applikationsform zurückzuführen. Die häufiger auftretenden Atemdepressionen und zerebralen Krampfanfälle sind nicht unerwartet und können klinisch gut behandelt werden. Die Mortalität in der ersten Studienphase war insgesamt niedrig, und kein Todesfall trat in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. Im Hinblick auf die mit der intravenösen Applikation von Straßenheroin verbundenen sehr viel höheren gesundheitlichen Risiken muss das Sicherheitsrisiko einer medizinischen kontrollierten Heroinvergabe als gering eingeschätzt werden.

9. Literatur

- Akzept (1995) (Hrsg.) Leitlinien für die psycho-soziale Begleitung im Rahmen einer Substitutionsbehandlung. Berlin.
- APA (1995) Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *American Journal of Psychiatry* 152 (suppl.): 5-59.
- Arzneimittelgesetz (Langtitel: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln), in der Fassung vom 26.7.1999, zuletzt geändert durch Gesetz zur Umbenennung des Bundesgrenzschutzes in Bundespolizei vom 21.6.2005.
- Atkinson J.M., Coia D.A., Gilmour W.H. & Harper J.P. (1996) The impact of education groups for people with schizophrenia on social functioning and quality of life. *British Journal of Psychiatry* 168: 199-204.
- Ball J.C. & Ross A. (1991) The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment. New York: Springer.
- Bammer G., Dobler-Mikola A., Fleming P.M., Strang J. & Uchtenhagen A. (1999) The heroin prescribing debate: Integrating science and politics. *Science* 284: 1277-1278.
- Blanken P., Hendriks V.M., Koeter M.W., van Ree J.M. & van den Brink W. (2005) Matching of treatment-resistant heroin dependent patients to medical prescription of heroin or oral methadone treatment: results from two randomized controlled trials. *Addiction* 100: 89-95.
- van den Brink W., Hendriks V.M., Blanken P., Koeter M.W.J., van Zwieten B.J. & van Ree J.M. (2003) Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *British Medical Journal* 327: 310.
- van den Brink W., Hendriks V.M. & van Ree J.M. (1999) Medical co-prescription of heroin to chronic, treatment-resistant methadone patients in the Netherlands. *Journal of Drug Issues* 29: 587-607.
- Bühringer G., Gastpar M., Heinz W., Kovar K-A., Ladewig D., Naber D., Täschner K-L., Uchtenhagen A. & Wanke, K. (1995) Methadon-Standards. Vorschläge zur Qualitätssicherung bei der Methadon-Substitution im Rahmen der Behandlung von Drogenabhängigen. Stuttgart: Enke.
- Bundesamt für Gesundheit (2000) (Hrsg.) Handbuch Heroingestützte Behandlung. Richtlinien, Empfehlungen, Information. Bern.
- Bundesärztekammer (1997) Leitlinien der Bundesärztekammer zur Substitutionstherapie Opiatabhängiger. *Deutsches Ärzteblatt* 94: 401-403.
- Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts CCBH (1999) Progress of the Dutch study on the effectiveness of medically co-prescribed heroin to chronic treatment-resistant heroin addicts. Utrecht.
- Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts CCBH (2002) Medical co-prescription heroin. Two randomized controlled trials. Utrecht.
- Crits-Christoph P., Siqueland L., Blaine J., Frank A., Luborsky L., Onken L.S., Muenz L.R., Thase M.E., Weiss R.D., Gastfriend D.R., Woody G.E., Barber J.P., Butler S.F., Daley D., Salloum I., Bishop S., Najavits L.M., Lis J., Mercer D., Griffin M.L., Moras K. & Beck

- A.T. (1999) Psychosocial treatments for cocaine dependence. *Archives of General Psychiatry* 56: 493-502.
- Darke S., Hall W., Wodak A., Heather N. & Ward J. (1992) Development and validation of a multidimensional instrument for assessing outcome of treatment among opiate users: the Opiate Treatment Index. *British Journal of Addiction* 87: 733-742.
- Darke S., Ward J., Zador D. & Swift G. (1991) A scale for estimating the health status of opioid users. *British Journal of Addiction* 86: 1317-1322.
- Dijkgraaf M.G., van der Zanden B.P., de Borgie C.A., Blanken P., van Ree J.M. & van den Brink W. (2005) Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *British Medical Journal* 330: 1297.
- Franke G. (1995) SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis. Deutsche Version. Göttingen: Beltz-Test.
- Fischer B., Rehm J., Kirst M., Casas M., Hall W., Krausz M., Metrebian N., Reggers J., Uchtenhagen A., van den Brink W., & van Ree J.M. (2002) Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *European Journal of Public Health* 12: 228-234.
- Gossop M. (1990) The development of a Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS). *Addictive Behaviours* 15: 487-490.
- Gossop M., Marsden J., Steward D. & Kidd T. (2003) The National Treatment Outcome Research Study (NTORS): 4-5 year follow-up results. *Addiction* 98: 291-303.
- Gossop M., Marsden J., Steward D. & Treacy, S. (2001) Outcomes after methadone maintenance and methadone reduction treatments: two-year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. *Drug and Alcohol Dependence* 62: 255-264.
- Goldman C.H.R. & Quinn F.L. (1988) Effects of a patient education program in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 39: 282-286.
- Grawe K., Donati R. & Bernauer F. (1993) Psychotherapie – Von der Konfession zur Profession? Weinheim: Beltz.
- Gsellhofer B., Kufner H., Vogt M. & Weiler D. (1999) European Addiction Severity Index EuropASI. Nach der 5. Auflage der amerikanischen Version von McLellan und der Europäischen Version des ASI. Baltmannsweiler: Schneider Verlag Hohengehren.
- Güttinger F., Gschwend P., Schulte B., Rehm J. & Uchtenhagen A. (2002) Die Lebenssituation von Drogenabhängigen der Heroin gestützten Behandlung in der Schweiz – Eine 6-Jahres-Katamnese. *Sucht* 48: 370-378.
- Güttinger F., Gschwend P., Schulte B., Rehm J. & Uchtenhagen A. (2003) Evaluating long-term effects of heroin-assisted treatment – the results of a 6-year follow-up. *European Addiction Research* 9: 73-79.
- Hartnoll R.L., Mitcheson M.C., Battersby A., Brown G., Ellis M., Fleming P. & Hedley N. (1980) Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 37: 877-884.
- Hornung W.P. (1998) Psychoedukation und Psychopharmakotherapie. Zur Kooperation schizophrener Patienten. Stuttgart: Schattauer.

- Hornung W.P., Franzen U., Lemke R., Wiesemann C. & Buchkremer G. (1993) Kann Psychoedukation bei chronisch schizophrenen Patienten kurzfristig medikationsbezogene Einstellungen und Verhaltensweisen beeinflussen? *Psychiatrische Praxis* 20: 152-154.
- ICH Expert Working Group (1996) Guideline for Good Clinical Practice. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Geneva.
- Joe G.W., Simpson D.D. & Hubbard R.L. (1991) Treatment predictors of tenure in methadone maintenance. *Journal of Substance Abuse* 3: 73-84.
- Kieserg A. & Hornung W.P. (1996) Psychoedukatives Training für schizophrene Patienten (PTS). Ein verhaltenstherapeutisches Behandlungsprogramm zur Rezidivprophylaxe. 2. Aufl. Tübingen: dgvtv-Verlag.
- Kokkevi A. & Hartgers C. (1995) EuropASI: European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *European Addiction Research* 1: 208-210.
- Krausz M., Naber D., Raschke P., Berger J., Cascorbi I., Degkwitz P., Koch U., Kreuzer A., Pies I., Plettenberg A., Püschel K., Schmid M., Schmoldt A., Schu M., Verthein U., Wetzels P. & Vogt I. (2001) Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger – eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapie-studie. Studienprotokoll Nr. ZIS-HV9-0701. Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg ZIS. Hamburg.
- Krausz M., Uchtenhagen A. & van den Brink W. (1999) Medizinisch indizierte Heroinverschreibung in der Behandlung Drogenabhängiger. Klinische Versuche und Stand der Forschung in Europa. *Sucht* 45: 171-186.
- Ladewig D. (1997) BMBF-Förderschwerpunkt Suchtforschung: Bericht über das Statusseminar am 27./28. November in Bad Honnef. *Sucht* 43: 153-162.
- Lowinson J.H., Ruiz, P., Millmann, RB, Langrod, JG (1997) Substance Abuse, A Comprehensive Textbook. 3rd Ed., Williams and Wilkins, Baltimore.
- Marsden J., Gossop M., Steward D., Best D., Farrell M., Lehmann P., Edwards C. & Strang J. (1998) The Maudsley Addiction Profile (MAP): A brief instrument for assessing treatment outcome. *Addiction* 93: 1857-1867.
- Marsden J., Steward D., Gossop M., Rolfe A., Bacchus L., Griffiths P., Clarke K. & Strang J. (2000) Assessing client satisfaction with treatment for substance use problems and the development of the Treatment Perceptions Questionnaire (TPQ). *Addiction Research* 8: 455-470.
- McGahan P.L., Parente J.A., Parente R. & McLellan A.T. (1986) Addiction Severity Index. Composite Scores Manual. Philadelphia, Pa.
- McLellan A.T., Arndt I.O., Metzger D.S., Woody G.E. & O'Brien C.P. (1993) The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *Journal of the American Medical Association* 269: 1953-1959.
- Miller W.R. & Rollnick S. (1999) Motivierende Gesprächsführung. Ein Konzept zur Beratung von Menschen mit Suchtproblemen. Freiburg: Lambertus.
- Nam J.-M. (1992) Sample size determination for case-control studies and the comparison of stratified and unstratified analyses. *Biometrics* 38: 389-395.

- Oliva H., Görden W., Schlanstedt G., Schu M. & Sommer L. (2001) Case Management in der Suchtkranken- und Drogenhilfe. Baden-Baden: Nomos.
- Perneger T.V., Giner F., del Rio M. & Mino A. (1998) Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *British Medical Journal* 317: 13-18.
- Prinzleve M. (2000) Problembelastung und Hilfebedarf von obdachlosen Drogenabhängigen. *Sucht* 46: 318-326.
- Project MATCH Research Group (1997) Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. *Journal of Studies on Alcohol* 58: 358-364.
- Pukrop R., Möller H.J., Saß H., Sauer H., Klosterkötter J., Czernik A., Krausz M., Stieglitz R.-D., Lambert M., Matthies H., Schaub A., Woschnik M., Wulfinghoff F. & Steinmeyer E.M. (1999) Das Konstrukt Lebensqualität. Metaanalytische Validierung und die Entwicklung eines modularen Erhebungssystems. *Nervenarzt* 70: 41-53.
- Raschke P. (1994) Substitutionstherapie – Ergebnisse langfristiger Behandlung von Opiatabhängigen. Freiburg: Lambertus.
- Rehm J., Frick U., Hartwig C., Gutzwiller F., Gschwend P. & Uchtenhagen A. (2005) Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2000. *Drug and Alcohol Dependence* 79: 137-143.
- Rehm J., Gschwend P., Steffen T., Gutzwiller F., Dobler-Mikola A. & Uchtenhagen A. (2001) Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *The Lancet* 358: 1417-1420.
- Ribeaud D. (2005) Gibt es einen Delinquenzrückgang durch soziale Reintegration im Rahmen der schweizerischen Heroinverschreibungsversuche? *Sucht* 51: 76-87.
- Schmidt G. (2005) (Hrsg.) Checkliste Sonographie. Stuttgart: Thieme.
- Seidenberg A. & Honegger U. (1998) Methadon, Heroin und andere Opiode. Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Hans Huber.
- Spooner C., Mattick R.P. & Noffs W. (2000) A study of the patterns and correlates of substance use among adolescents applying for drug treatment. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 24: 492-502.
- Strain E.C. (1999) Psychosocial treatments for cocaine dependence. *Archives of General Psychiatry* 56: 503-504.
- Strain E.C., Bigelow G.E, Liebson I.A. & Stitzer M.L. (1999) Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. *JAMA* 281: 1000-1005.
- Uchtenhagen A., Dobler-Mikola A., Steffen T., Blättler R. & Pfeifer S. (2000) Betäubungsmittelverschreibung an Heroinabhängige. Basel: Karger.
- Uchtenhagen A., Gutzwiller F. & Dobler-Mikola A. (Hrsg.) (1997) Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln. Abschlußbericht der Forschungsbeauftragten. Synthesebericht. Zürich.
- Verthein U. (1995) Psychosoziale Betreuung Methadon-Substituierter in Hamburg. *Neue Praxis* 25: 457-470.
- Verthein U., Kalke J. & Raschke P. (1998) Substitution Treatment with Methadone in Germany – Politics, Programmes and Results. *International Journal of Drug Policy* 9: 71-78.

- Verthein U., Schoder V., Berger J., Degkwitz P., Raschke P. & Naber D. (2005) Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger – eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie. Statistischer Analyseplan, Version 3, zum Studienprotokoll Nr. ZIS-HV9-0701 vom 23. Juli 2001. Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS). Hamburg.
- Wendt W.R. (1997) Case Management im Sozial- und Gesundheitswesen. Eine Einführung. Freiburg: Lambertus.
- WHO (1996) Process evaluation of the Swiss scientific studies of medically prescribed narcotics to drug addicts. Geneva.
- WHO (1999) Report of the external panel on the evaluation of the Swiss scientific studies of medically prescribed narcotics to drug addicts. Geneva.
- Woody G. E., McLellan A., Luborsky L. & O'Brien C. P. (1990). Psychotherapy and counseling for methadone-maintained opiate addicts: Results of research studies. *Nida Res Monogr Ser*, 104 (9-23).
- Ward J., Hall W. & Mattick R.P. (1999) Role of maintenance in opioid dependence. *Lancet* 353: 221-226.
- Ward, J., Mattick, R.P. & Hall, W. (1998) *Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid Replacement Therapies*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers.

Anhang I

Leiter der Klinischen Prüfung nach § 40 AMG (LKP):

bis Oktober 2003:

Prof. Dr. Michael Krausz

Telefon: 040 / 42803 4221

Email: krausz@uke.uni-hamburg.de

ab Oktober 2003:

Prof. Dr. Dieter Naber

Direktor des Zentrums für Psychosoziale Medizin, Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor des Zentrums für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)

Martinstraße 52, 20246 Hamburg

Tel.: 040 / 42803 2201, Fax: 040 / 42803 2999

Email: naber@uke.uni-hamburg.de

Klinischer Projektleiter:

Priv.-Doz. Dr. Christian Haasen

Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitäts-Klinikums Hamburg-Eppendorf

Martinstraße 52, 20246 Hamburg

Tel.: 040 / 42803 7901, Fax: 040 / 42803 8351

Email: haasen@uke.uni-hamburg.de

Studienkoordinator:

Dr. Peter Degkwitz

Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitäts-Klinikums Hamburg-Eppendorf

Martinstraße 52, 20246 Hamburg

Tel.: 040 / 45000152, Fax: 040 / 42803 8351

Email: so6a023@sozialwiss.uni-hamburg.de

Study Nurse:

Sabine Meiboom

Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitäts-Klinikums Hamburg-Eppendorf

Martinstraße 52, 20246 Hamburg

Tel.: 040 / 42803 7904, Fax: 040 / 42803 8351

Email: meiboom@uke.uni-hamburg.de

Datenmanagement:

Dr. Uwe Verthein

Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitäts-Klinikums Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52, 20246 Hamburg

Tel.: 040 / 42803 7901, Fax: 040 / 42803 2999

Email: verthein@sozialwiss.uni-hamburg.de

Biometrie:

Prof. Dr. Jürgen Berger

Dipl.-Stat. Volker Schoder

Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (IMBE)

Martinistraße 52, 20246 Hamburg

Tel.: 040 / 42803 3492, Fax: 040 / 42803 4882

Email: berger@uke.uni-hamburg.de

Administrative Durchführung:

Dipl. PH Julia Ilse

Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitäts-Klinikums Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52, 20246 Hamburg

Tel.: 040 / 42803 7902, Fax: 040 / 42803 8351

Email: ilse@uke.uni-hamburg.de

Autoren des vorliegenden Klinischen Studienberichts:

Christian Haasen, Uwe Verthein, Peter Degkwitz, Silke Kuhn, Julia Ilse, Anke Lachmann

Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)

Jürgen Berger, Volker Schoder

Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (IMBE)

Sponsor und Auftraggeber:

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS),

Bundesländer: Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Hessen,

Städte: Hamburg, Hannover, Frankfurt, Köln, Bonn, Karlsruhe und München.

Liste der Prüfarzte und Psychosozialen Betreuer in den Studienzentren:

Beteiligte Ärzte in Hamburg

Experimentalgruppe:

Pro Vivere GmbH
Ambulanz IV (Högerdamm)
20097 Hamburg

Dr. med. Karin Bonorden-Kleij (leitende Prüfarztin)
Lars Benecke (Januar 2003 bis Dezember 2004)
Ole Bonnemeier (Juli 2001 bis Oktober 2004)
César W. Chávez (August 2002 bis Dezember 2005)
Dr. med. Nora Henk (August 2003 bis Dezember 2004)
Dr. med. Albrecht Hübner (September 2002 bis Dezember 2005)
Regine Johannsen (Oktober 2002 bis Dezember 2005)
Bianca-Maria Kerschbaum (August 2002 bis Januar 2005)
Dieter Lienau (September 2002 bis Oktober 2002)
Sabine Mendel (August 2002 bis März 2004)
Eva Pohl (September 2002 bis Dezember 2005)
Dr. med. Gabriele Pohlmann (Juli 2003 bis Dezember 2005)
Anna Radgowska (Mai 2002 bis Juli 2002)
Dr. med. Wolf Rößler (April 2002 bis Juli 2004)
Sabine Schütt (September 2002 bis Dezember 2005)
Andreas Veyl (November 2002 bis Dezember 2005)

Kontrollgruppe:

Pro Vivere GmbH
Ambulanz I (Altona)
Holstenstraße 115
22765 Hamburg

Dr. med. Hans-Günter Meyer-Thompson (Oktober 2003 bis Dezember 2004)
Barbara Koch (Oktober 2002 bis Dezember 2004)
Olaf Schulz (Oktober 2002 bis Dezember 2004)

Pro Vivere GmbH
Ambulanz II (Wandsbek)
Kiebitzstraße 23
22089 Hamburg

Dr. med. Georg Chorzelski (Juli 2002 bis Dezember 2004)
Dr. med. Rolf Schmidt (Juli 2002 bis Dezember 2004)
Sylvia Wrobel (Juli 2002 bis Dezember 2004)

Study Nurse im Prüfzentrum Hamburg

Nicola Szczesny-Schomacker (Juni 2002 bis Dezember 2005)

Beteiligte Psychosoziale Betreuer in Hamburg

Experimentalgruppe:

Pro Vivere GmbH

Ambulanz IV (Högerdamm)

20097 Hamburg

Ingo Benze (September 2002 bis Februar 2004)

Regina Bohn (April 2003 bis Dezember 2005)

Peter Ferneding (September 2002 bis Juni 2005)

Antje Kohlschmidt (September 2002 bis Dezember 2005)

Bernd Köpke (April 2002 bis März 2006)

Klaus Lange (April 2003 bis Juni 2004)

Svea Niemann (September 2002 bis Dezember 2005)

Nicole Prosser (September 2002 bis Dezember 2004)

Thomas Renner (September 2002 bis Februar 2004)

Roy Rittmeister (August 2002 bis Dezember 2005)

Wiebke Schumann (Dezember 2003 bis September 2004)

Simone Westendorf (Juni 2003 bis Juni 2004)

Kontrollgruppe:

Pro Vivere GmbH

Ambulanz I (Altona)

Holstenstraße 115

22765 Hamburg

Dina Meishammer (Oktober 2002 bis Dezember 2004)

Brunhild Sidorow (Oktober 2002 bis Dezember 2004)

Pro Vivere GmbH

Ambulanz II (Wandsbek)

Kiebitzstraße 23

22089 Hamburg

Armin Feseker (Oktober 2002 bis Dezember 2004)

Martin Voges (Mai 2003 bis Juli 2004)

Beteiligte Prüfarzte in Hannover

Experimentalgruppe:

Drogenambulanz

Herschelstraße 6
30159 Hannover

Prof. Dr. med. Hans Udo Schneider (leitender Prüfarzt, Juni 2002 bis Februar 2005)
Dr. med. Markus Paul Gottfried Zedler (Juni 2002, kommissarische Leitung ab März 2005, Leitung seit 17.06.2005)
Irina Selma Auffarth (September 2002 bis April 2003)
Dr. med. Roger Breyer (Juni 2002 bis Juni 2004)
Juliane Lippert, geb. Liersch (März 2003 bis Dezember 2003)
Claudia Kollmar, geb. Mischnick (April 2003 bis September 2003)
Dr. med. Carolin Metzner (November 2003 bis März 2005)
Dr. med. Passi (seit April 2004)
Dr. med. Jann Schlimme (Januar 2003 bis März 2004 und April 2005 bis Juli 2005)
Dr. med. Dipl. Biol. Jürgen Seifert (seit Juli 2004)
Dr. med. Felix Robert Wedegärtner (Juni 2002 bis Oktober 2003)

Kontrollgruppe:

Praxis für Drogenkranke
Deisterstraße 19
30449 Hannover

Dr. med. Dipl.-Chem. Konrad F. Cimander (September 2002 bis September 2003)
Dr. med. Tillmann H.C. Krüger (Juni 2002 bis März 2003)

Study Nurse im Prüfzentrum Hannover

Wiebke Schmidt (seit Juni 2002)

Beteiligte Psychosoziale Betreuer in Hannover

Experimentalgruppe:

Drogenambulanz
Herschelstraße 6
30159 Hannover

Halidun Atlas (seit Juni 2002)
Guido Sanders (Projektleiter) (seit Juni 2002)
Dipl. Soz. päd. Christina Severit (Juni 2002 bis Oktober 2003)
Ute Zimmermann (seit Juni 2002)

Kontrollgruppe:

Prisma e.V.
Am Schiffgraben 29-31
30159 Hannover

Ruth Allkämper (Juni 2002 bis Oktober 2002)PE

Liane Ellies (Juni 2002 bis Oktober 2002)PE

Hans-Ulrich Hagenau (seit Juni 2002)CM

Beteiligte Ärzte in Köln

Experimentalgruppe:

Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung in Köln

Lungengasse 13-17

50676 Köln

Dr. med. Doris Dieninghoff (April 2002, leitende Prüfarztin seit Dezember 2002)

Dr. med. Dr. rer. nat. Alex Lechleuthner (April 2002 bis Dezember 2002 leitender Prüfarzt)

Elmar Adler (August 2002 bis Februar 2003)

Frank Bernhardt (April 2002 bis Juli 2003)

Elvira Brum (Juni 2003 bis März 2004)

Dr. med. Klaus R. Fronzeck (Februar 2003 bis März 2003)

Tatjana Grizai (seit April 2004)

Hans-Christian Heinemann (April 2002 bis Dezember 2004)

Elena Khomskaja (Mai 2002 bis Juni 2005)

Oleg Matusovsky (Februar 2005 bis Juni 2005)

Dr. med. Gabriele Nigemeier (seit Juli 2005)

Antonina Olfert (November 2003 bis August 2004)

Mario Vogel (seit August 2003)

Kontrollgruppe (bis 15. Januar 2003, dann in den Räumen des Modellprojekts):

Methadonambulanz

Auf dem Hunnenrücken 7

50668 Köln

Elmar Adler (August 2002 bis Januar 2003)

Tatjana Grizai (Oktober 2002 bis August 2003)

Dr. med. Hubertus Halbfas (August 2002 bis Januar 2003)

Dr. med. Margret Hüffer (August 2002 bis Januar 2003)

Meinolf Leuchtmann (Juli 2002 bis Januar 2003)

Dr. med. Gita Lurie (Oktober 2002 bis März 2004)

Michael Frank Peter Radermacher (August 2002 bis Januar 2003)

PD Dr. med. Martina Reidenbach (Juni 2002 bis September 2002)

Elisabeth Scheele (August 2002 bis Januar 2003)

Study Nurse im Prüfzentrum Köln

Sabina Elisa Becker (Oktober 2001 bis April 2004)

Beteiligte Psychosoziale Betreuer in Köln

Dipl. Päd. Beate Amoei (seit April 2002)
Dipl. Soz. Päd. Sabine Hepp (April 2002 bis Dezember 2003)
Dipl. Soz. Päd. Christine Hölzmann (seit Mai 2002)
Dipl. Soz. Arb. Stephanie Kuhrt (Dezember 2003 bis November 2004)
Dipl. Soz. Päd. Jussara de Souza Sholl Leistenschneider (Juni 2002 bis Juni 2004)
Dipl. Soz. Arb. Melanie Richartz (Juni 2002 bis November 2005)
Dipl. Soz. Päd. Anja Santuario-Eilts (Mai 2002 bis Dezember 2003)

Beteiligte Ärzte in Bonn

Experimentalgruppe:

Medizinische Poliklinik der Universität Bonn
Wilhelmstraße 35-37
53111 Bonn

Kontrollgruppe:

Bis zum 24.10.2003:
Substitutionsambulanz Bonn
Heerstraße 197
53111 Bonn

Ab dem 24.10.2003:

Café Ersatz
Praxis Dr. med. D. Lichtermann
Wilhelmstraße 42
53111 Bonn

Dr. med. Susanne Albrecht (März 2002 bis Mai 2003)
Christoph Dilg (seit Februar 2002)
Dr. med. Dirk Lichtermann (leitender Prüfarzt seit Februar 2002)
Tetyana Semerenko (seit August 2004)
Dr. med. Johannes Wolf (März 2002 bis Mai 2004)

Beteiligte Psychosoziale Betreuer in Bonn

Dipl. Soz. päd. Frederike Andréé (März 2002 bis November 2002)
Dipl. Psych. Andrea Förster (seit September 2004)
Dipl. Soz. päd. Frank Genahl (Oktober 2002 bis Mai 2004)
Dipl. Soz. arb. / Dipl. Soz. päd. Gerwin Glaser (März 2002 bis Januar 2003)
Dipl. Soz. päd. Verena Lulei (März 2002 bis Dezember 2003)
Dipl. Soz. päd. Bernhard Sexauer (seit März 2002)
Dipl. Päd. Dietlinde Wüllenweber-Tobias (seit März 2002)

Beteiligte Ärzte in Frankfurt

Experimentalgruppe:

Studienambulanz Grüne Straße
Grüne Straße 2-4
60316 Frankfurt

Dr. phil. nat. Dipl. Biol. Wilfried K. Koehler (seit Januar 2002 leitender Prüfarzt)
Dr. med. Carolin Hornack-Seeger (Mai 2002 bis November 2005)
Peter Guenter Ries (Februar 2003 bis Juli 2003)
Johannes Rinnert (April 2003 bis November 2005)
Dr. med. Martina Schirmer (Juni 2003 bis November 2005)
Cordula von Schmeling (August 2003 bis November 2005)
Dr. med. Dipl. Psych. Birgit Stürzer (November 2004 bis November 2005)
Abdolhamid Zokai (Februar 2003 bis November 2005)

Kontrollgruppe:

JJ Sachsenhausen
Wallstraße 25
60594 Frankfurt

Dr. med. Ilse Berner (seit Mai 2003)
Dr. med. Dagmar Brüggemann (seit Mai 2003)
Martin Knobloch-Reith (seit Mai 2003)
Alla Pryde (seit Mai 2003)

Methadonambulanz
FriedA
Friedberger Anlage 24
60316 Frankfurt

Joachim Krause (seit Mai 2003)
Dirk Mewes (seit Oktober 2003)
Michael Schmidt (seit Februar 2003)
Christa Wachelau-Liche (seit Februar 2003)

Methadonambulanz
Café Fix
Moselstraße 47
60329 Frankfurt

Dr. med. Ghirmai Ghebru (seit Februar 2003)
Dr. med. Barbara Martz (seit Februar 2003)
Thomas Vogel (seit Februar 2003)

Study Nurse im Prüfzentrum Frankfurt

Cornelia Schneider (April 2003 bis November 2005)

Beteiligte Psychosoziale Betreuer in Frankfurt

Experimentalgruppe:

Heroinambulanz

Studienambulanz Grüne Straße

Grüne Straße 2-4

60316 Frankfurt

Andrew Carlton (November 2003 bis März 2004)

Carmen Fernandez (November 2002 bis Januar 2003)

Dipl. Päd. Werner Heinz (seit November 2001)

Philipp Lonke (Januar 2003 bis Dezember 2004)

Susanne Meise (Mai 2003 bis Mai 2005)

Detlef Schories (April 2003 bis März 2005)

Dipl. Erz. wiss. Michael Senzel (April 2004 bis November 2005)

Dipl. Päd. Xenia Iris Spernau (September 2002 bis Januar 2003)

Kontrollgruppe:

Methadonambulanz

JJ Sachsenhausen

Wallstr. 25

60594 Frankfurt

Dipl. Päd. Gerhard Claßen (seit Mai 2003)

Jutta Radelbeck (seit Mai 2003)

Methadonambulanz

FriedA

Friedberger Anlage 24

60316 Frankfurt

Dipl. Päd. Hans-Jürgen Pelzer (Februar 2003 bis Mai 2004)

Dipl. Soz. arb. / Dipl. Soz. päd. Birgit Wüster (Februar 2003 bis Juli 2004)

Beteiligte Prüfarzte in München

Experimental- und Kontrollgruppe:

Referat für Gesundheit und Umwelt

Heroinambulanz

Pestalozzistraße 2/I

80469 München

Prof. Dr. med. Michael Soyka (leitender Prüfarzt seit Februar 2002)
Dr. med. Angelika Beutler (April 2002 bis Februar 2005)
Dr. med. Gabriele Koller (seit Mai 2002)
Gabriele Martin (seit April 2002)
Dr. med. Veronika Morhart-Klute (April 2002 bis Dezember 2003)
Dr. med. Pilar Orengo (April 2002 bis Oktober 2003)
Folkhard Schmidt (seit Oktober 2003)
Dr. med. Veronika Paetzold (seit Mai 2005)

Beteiligte Psychosoziale Betreuer in München

Dipl. Soz. päd. Brigitte Burkardt (seit Juli 2003)
Dipl. Soz. päd. Cordula Fischer (April 2002 bis Dezember 2004)
Dipl. Psych. Birgit Gorgas-Heiber (seit Januar 2002)
Dipl. Soz. päd. Gabi Hörmann (April 2002 bis Oktober 2003)

Study Nurse im Prüfzentrum München

Maike Nimmermann (seit Juli 2003)

Beteiligte Prüfarzte in Karlsruhe

Experimental- und Kontrollgruppe:

AWO Ambulanz
Ritterstraße 9
76137 Karlsruhe

Dr. med. Peter Deibler (leitender Prüfarzt, Februar 2002 bis Januar 2005)
Sabine Tanger (seit März 2002, leitende Prüfarztin seit Februar 2005)
Nadeshda Eberle (seit Februar 2005)
Dr. med. Maria Espino de Heck (seit Oktober 2003)
Dr. med. Alex Frick (Mai 2002 bis August 2003)
Dr. med. Brigitte Joggerst (Mai 2002 bis August 2003)
Markus Rotzinger (seit Mai 2002)

Beteiligte Psychosoziale Betreuer in Karlsruhe

Dipl. Soz. arb. Martin Gauly (Projektleiter, seit Februar 2002)
Dipl. Soz. arb. Elke Kutterer (Februar 2002 bis Januar 2003)
Annette Spies (seit Mai 2002)

Liste der die Externen Erhebungen durchführenden Institute:

PD Dr. Heino Stöver (Hannover)
Universität Bremen FB 06, BISDRO
Postfach 330440
28334 Bremen

Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen (München)
Klinische Psychologie und Psychotherapie
Technische Universität Dresden
Chemnitzer Str. 46
01187 Dresden

Prof. Dr. Irmgard Vogt (Frankfurt)
Institut für Sozialforschung
Fachhochschule Frankfurt FB 4
Nibelungenplatz 1
60318 Frankfurt

Martina Schu (Köln/Bonn)
FOGS GmbH
Gesellschaft für Forschung und Beratung im Gesundheits- und Sozialbereich mbH
Prälat-Otto-Müller-Platz 2
50670 Köln

Dr. Jürgen Rink (Karlsruhe)
HIST e.V.
Hardstraße 1
69124 Heidelberg

Dipl. PH Berit Köhler, Dipl. PH Barbara von Richthofen-Krug (Hamburg)
Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg ZIS
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Unterschriften

Klinischer Projektleiter: _____
Christian Haasen Datum

LKP: _____
Dieter Naber Datum

Anlagen

- Anhang II – Patientendaten
- Studienprotokoll Nr. ZIS-HV9-0701
- Amendments Nr. ZIS-HA9/1 bis ZIS-HA9/7, ZIS-HA9/9, ZIS-HA9/10, ZIS-HA9/13 und ZIS-HA9/14
- Statistischer Analyseplan, Version 3
- Monitoring Conventions
- Self Evident Corrections (PA-CRF, CRF-Extern, Spezialstudie Kriminologie)