

Zusammenfassung der Ergebnisse der PREMOS-Studie

Hans-Ulrich Wittchen¹, Gerhard Bühringer^{1,2}, Jürgen T. Rehm^{1,3}

¹ Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

² Institut für Therapieforschung (IFT), München

³ Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada)

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

1 KONZEPTION UND ZIELE DER STUDIE

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

Die Fragestellungen der Studie lassen sich zwei Themenbereichen zuordnen:

(1) Beschreibung von Verlauf und Ergebnis langfristiger Substitution

Im Mittelpunkt standen deskriptive Analysen zur Stabilität und zu Unterbrechungen im Verlauf der Substitution über sechs Jahre (einschließlich der retrospektiven Erfassung zu t_1) und zum Erfolg nach verschiedenen *primären Zielkriterien* wie (temporär) stabile Substi-

tution, Wechsel in eine abstinenzorientierte Behandlung oder in den Status stabiler Abstinenz. *Sekundäre Zielkriterien* waren Fortschritte im Bereich der psychischen und somatischen Morbidität, der Lebensqualität und der Delinquenz. Weitere Themen waren die Auswertung ausgewählter Teilgruppen (z.B. Frauen mit Kindern), die Erfassung von Problemen und Hindernissen bei der Substitution sowie Strategien und Erfahrungen bei ihrer planmäßigen Beendigung.

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

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

2 DURCHFÜHRUNG UND METHODIK DER STUDIE

Die für Deutschland repräsentative klinisch-epidemiologische Längsschnittstudie zum naturalistischen langfristigen Verlauf der Substitution bei Opioidabhängigen in der deutschen Routineversorgung wurde von 2003 bis 2010 mit einer Voruntersuchung (t_0), einer Basisuntersuchung (t_1) und drei Nachuntersuchungen (t_2 : nach einem Jahr, t_3 : nach 5-6 und t_4 : nach 6-7 Jahren) durchgeführt (*Anmerkung: vereinfacht wird im Folgenden von einem 6-Jahres-Zeitraum gesprochen*). Beteiligt waren zu t_1 2.694 Patienten aus 223 repräsentativ ausgewählten und nach ihrer Größe stratifizierten Substitutionseinrichtungen; entsprechend zur Situation der deutschen Substitutionsversorgung kamen die Patienten zu Baseline sowohl aus kleinen, zumeist nur wenige Substitutionspatienten (<10) betreuende Einrichtungen (überwiegend ländlich-kleinstädtischer Bereich, Hausärzte, internistische Fachärzte) wie auch mittelgroßen und

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

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

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

großen spezialisierten Substitutionszentren (> 100 Patienten) mit einem breiteren Angebotsspektrum (überwiegend in großstädtischen Ballungsräumen). 18,7% aller Einrichtungen sind dem letztgenannten Typus zuzuordnen.

Es ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine sogenannte Prävalenzstichprobe handelt, das heißt, entsprechend der tatsächlichen Verteilung von Substitutionspatienten in der Routineversorgung sind sowohl Patienten eingeschlossen, die vor wenigen Monaten erstmals eine Substitutionstherapie mit Methadon oder Buprenorphin begonnen hatten, wie auch Patienten, die sich schon seit mehr als 10 Jahren in einer Substitutionstherapie befanden. Da also alle Patienten bereits monatelang behandelt sind und keine Befunde erhoben wurden, die den Schweregrad und die Situation *vor Aufnahme* der Substitutionstherapie beschreiben, sind die folgenden Ergebnisse zum langfristigen 6-Jahres-Verlauf nicht oder nur eingeschränkt vergleichbar mit den Studienergebnissen kurzzeitiger kontrollierter klinischer Effektivitätsstudien.

Die Ausschöpfungsquote lag je nach Untersuchungszeitpunkt zwischen 71 und 91%. Die Analyse der Ausfälle zu t_3 ergab sowohl im Vergleich zur Ausgangsstichprobe für t_3 wie zur ursprünglichen Ausgangsstichprobe für t_1 keine signifikanten Unterschiede als mögliche Hinweise für Verzerrungen der Ergebnisse. Die Untersuchung t_4 wurde mit einer Zufallsauswahl von 35% der t_3 -Patienten durchgeführt.

Die Daten zur Voruntersuchung t_0 (2003), zur Basisuntersuchung t_1 (2004/5) und zur Erhebung t_2 (2005/06) wurden bereits an anderer Stelle publiziert. Gegenstand dieser Studie sind die Ergebnisse zu t_3 (2008/09) bzw. t_4 (2010) sowie die Verläufe im gesamten Untersuchungszeitraum von 6 Jahren (t_1 - $t_{3/4}$). Die Ergebnisse beziehen sich auf die für t_3 erreichten Patienten ($n = 2.094$), die je nach Fragestellung gemeinsam oder als Teilgruppen ausgewertet wurden (vollständige Datensätze persönlich untersuchter Patienten: $n = 1.493$, vollständige Datensätze zu Todesfällen: $n = 131$, eingeschränkte Datensätze ("Proxies"): $n = 470$).

Im Folgenden werden zusammenfassend die Hauptbefunde unter weitgehender Beschränkung auf Vergleiche zwischen Baseline und dem 6-Jahres-Outcome beschrieben; der Übersichtlichkeit wegen werden die Zwischenmessungen weitgehend nicht berücksichtigt und nur bei ausgewählten Teilaspekten diskutiert.

3 PATIENTEN- UND STÖRUNGSMERKMALE ZU T_1

Die folgenden Angaben beziehen sich zwar in erster Linie auf 1.624 Patienten mit vollständigen Datensätzen einschließlich Todesfälle bzw. Teilgruppen davon. Jedoch

können diese Befunde durchaus auf die Ursprungsgesamtheit (mit den üblichen allgemeinen Einschränkungen) generalisiert werden, da sich keine Hinweise auf systematische Verzerrungen durch selektive Ausfälle ergaben.

Biosoziale und soziodemografische Merkmale zu Baseline

Durchaus bestehende, geringfügige und teilweise statistisch signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern werden im Folgenden nicht diskutiert, da sie inhaltlich und klinisch wenig relevant (vgl. zur ausführlichen Auswertung Abschnitt 8.6) in Bezug auf die Fragestellungen erscheinen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stellte sich die Untersuchungsstichprobe wie folgt dar:

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

Störungsmerkmale der Patienten bei Baseline (Studieneinschluss)

Die eingeschlossenen Patienten sind langjährig (überwiegend länger als 10 Jahre) opioidabhängig, und mehrheitlich bereits seit mehr als 4 Jahren in einer Substitutionsbehandlung. Sie sind nahezu ausnahmslos als chronisch multimorbid Schwerstkranke mit einem hohen Ausmaß an körperlicher und psychischer Komorbidität zu beschreiben (► [Tab. A2-A5](#), www.ecomed-mezizin.de/suchtmzmedizin):

- Bei Studieneinschluss betrug die Dauer des vorangegangenen Opioidgebrauchs sowie der Abhängigkeit im Durchschnitt 15,4 Jahren, bei 25,3% sogar über 20 Jahre.
- Alle Patienten standen zu Studieneinschluss im Rahmen der Baseline-Untersuchung bereits seit mindestens 2 Monaten in Substitution. Der Zeitabstand zwischen Beginn der Opioidabhängigkeit und erster Substitutions-

therapie betrug mindestens 6 Jahre, im Mittel 11,2 Jahre.

- Für 28,6% aller Patienten war die Behandlung zu Studieneinschluss die erste Substitutionstherapie, für 41,1% die zweite und für 30,2% die dritte, vierte oder fünfte Substitutionsepisode. Die erste Substitutionstherapie lag im Durchschnitt 5,8 Jahre zurück, bei 22,1% über 9 Jahre (Männer: 21%, Frauen 24,4%). Die Dauer der aktuellen Substitution bei Baseline betrug 18,9 Monate; 57,2% der Patienten waren aktuell weniger als 11 Monate substituiert und 21,6% mehr als 25 Monate.
- Zum Studieneinschluss nach im Mittel 19 Monaten Substitutionstherapie wurden zu Baseline 61,1% der Patienten nach dem Addiction Severity Index (ASI) als insgesamt leichtgradig, 32,5% als mittelschwer und 6,4% als extrem schwer suchtkrank beurteilt (Anteil mittel oder extrem beurteilter Männer: 41,5%, Frauen: 33,5%). Bei dieser Einstufung ist zu berücksichtigen, dass die Patienten zumeist bereits Jahre in Behandlung waren, sodass die Werte nicht den Anfangszustand bei Beginn der Behandlung wiedergeben. Trotz der überwiegend langen Substitutionsvorbehandlung wurde bei Baseline ein bemerkenswerter konkomitanter Substanzgebrauch festgestellt; je nach Informationsquelle (Urinscreening, Arzt oder Patient) lag dieser bei guter Übereinstimmung von Patientenangabe und Urinscreening zum Beispiel für Heroin bei 20-25%, für nicht verschriebenen Methadonkonsum bei 1-10%, für Kokain bei 8-13% und für Cannabis bei 27-47%.
- Die somatische Morbidität in der Stichprobe war bei Baseline insgesamt 4-fach im Vergleich zur deutschen alters- und geschlechtsgematchten Durchschnittsbevölkerung erhöht (Bundesgesundheitsurvey 1998): 77% hatten eine oder mehrere schwerwiegende körperliche Erkrankungen, 32,1% sind als körperlich multimorbid zu klassifizieren. An erster Stelle standen chronische HCV-Infektionen bei 67,7% der Fälle sowie Erkrankungen aus dem pulmonalen und kardiovaskulären Formenkreis. Der Anteil HIV/AIDS-Erkrankter betrug 7,6%. 41,3% der Stichprobe wiesen ein Fehlgewicht auf, davon 10,4% Adipositas und 30,9% Unter- oder Übergewicht.
- Die psychische Morbidität war mit 64,6% ebenfalls sehr hoch (zweifache Erhöhung gegenüber der deutschen alters- und geschlechtsgematchten Durchschnittsbevölkerung), 30% sind psychisch multimorbid erkrankt (zwei oder mehr Störungen nach ICD-10 F), im Vordergrund standen Depressionen (38,4%), Persönlichkeitsstörungen (20,2%) und Angststörungen (16,9%).
- Das hohe Ausmaß der psychopathologischen Belastung spiegelt sich auch in dem vom Patienten beurteilten Brief Symptom Inventory (BSI) wieder, wo 83,8% aller Patienten auffällig erhöhte Werte angaben.
- Die Einschätzung der generischen Lebensqualität (EQ-5D) ergab für 73,3% eine merkliche Minderung, bei

21,8% der Patienten sogar eine gravierend erniedrigte Lebensqualität im Vergleich zur standardisierten deutschen Durchschnittsbevölkerung.

4 BEHANDLUNGSMERKMALE: VERGLEICH DES BASELINE-STATUS MIT DEM STATUS 6 JAHRE SPÄTER

Unter Behandlung werden im Folgenden alle Interventionen innerhalb und außerhalb der Substitutionspraxis einbezogen, die für die einzelnen Patienten von Arzt bzw. Einrichtung festgelegt wurden. Grundlage sind die vollständigen Datensätze der nachuntersuchten lebenden Patienten (n = 1.493).

Behandlungsziele

Im Verlauf des untersuchten Zeitraums (t_1 - t_3) haben sich die Behandlungsziele – wahrscheinlich als Folge einer zumindest zeitweiligen und partiellen Zielerreichung im Verlauf der Behandlung – deutlich verändert (► Tab. B6):

- Bei Baseline (t_1) standen für nahezu für alle Patienten (85-99%) Behandlungsziele im Vordergrund, die auf Verminderung der negativen Auswirkungen des Konsums illegaler Drogen, der Reduktion kriminellen Verhaltens, der somatischen und psychischen Komorbidität sowie dem Beziehungsaufbau zum Patienten (vertrauensvolle therapeutische Beziehung: 97,9%) abzielen. Alle diese Zielsetzungen gingen um etwa 5-12 Prozentpunkte zurück.
- Demgegenüber stiegen die anfangs seltener genannten Zielsetzungen (53-69%) hinsichtlich des Erreichens von Opioid- bzw. Substitutionsfreiheit sowie Abstinenz von illegalen Drogen deutlich um etwa 15-20 Prozentpunkte an.

Therapeutische Interventionen und Substitutionsverlauf

Im Untersuchungszeitraum ergab sich ein differenziertes Bild mit Teilgruppen unterschiedlichster Intensität und Kontinuität der Maßnahmen (► Tab. B2, B6):

- 74,7% erhielten zu t_1 Methadon, 24,7% Buprenorphin, 0,7% andere Substitutionsmittel. Zu t_3 veränderte sich der Anteil für Methadon nur unwesentlich (73,9%), derjenige für Buprenorphin wies einen scheinbaren Rückgang auf (Anteil Buprenorphin-Behandelter 16,3%), der weitgehend auf Patienten zurückzuführen ist, die die Behandlung im Verlauf regelhaft beendet hatten, und als abstinent beschrieben wurden. Der Anteil ohne Substitution stieg signifikant auf 9,9% (abstinent oder Abbruch).
- Obwohl diese Daten insgesamt nahelegen, dass Wechsel zwischen den Substanzen eher selten vorkommen (bei ca. 10%), sind im 6-Jahres-Verlauf bei einem be-

merkwürdigen Anteil aller Patienten (36%) durchaus zum Teil mehrfache zeitweilige Wechsel zwischen Methadon, Levomethadon und Buprenorphin vorgekommen; im Falle von Buprenorphin scheint dabei auch die im Beobachtungszeitraum erfolgte Umstellung von Subutex zu Suboxone eine bedeutsame Rolle gespielt zu haben.

- Die aktuelle Dosis zu t_3 betrug 77,9 mg für Methadon, 55,2 mg für Levomethadon und 7,1 mg für Buprenorphin (mit hohen Standardabweichungen und geringfügiger Zunahme bei Methadon und Levomethadon von t_1 zu t_3). Im Unterschied zur Baseline-Untersuchung stieg zu t_3 in allen Präparatgruppen der als stabil eingeschätzte Dosisstatus der Patienten an, während der Anteil von Patienten in Abdosierung abnahm.
- Bei einer groben Gesamtbetrachtung anhand der Haltequote der Patienten in der Substitution ergibt sich für die Mehrzahl aller Patienten ein positives Bild: 70% aller Patienten wurden global betrachtet über den 6-jährigen Beobachtungszeitraum in der Substitution gehalten.
- Bei 21% aller Patienten wurde im Beobachtungszeitraum mindestens einmal der Versuch einer regelhaften Beendigung (Abdosierung mit dem Ziel der Abstinenz) unternommen.
- Die durchschnittliche Anzahl der Arztbesuche (letzte 12 Monate) war – angesichts der ausgeprägten somatischen und psychischen Komorbidität – sowohl zu Baseline wie auch im weiteren Verlauf gering. Besonders auffällig sind die besonders niedrigen Werte für psychiatrisch/psychotherapeutische Interventionen (Psychiater und Psychotherapeut im Mittel je ein Termin/Jahr); während die mittlere Arztkontakthäufigkeit für somatische Störungen mit 7 Kontakten/Jahr bei Baseline und 10/Jahr zur 6-Jahres-Nachuntersuchung eher der somatischen Morbiditätslast der Patienten entspricht.
- Der Anteil der Patienten mit einer regelmäßigen und kontinuierlichen Inanspruchnahme psychosozialer Dienste im langfristigen Verlauf war vergleichsweise gering und im Untersuchungszeitraum deutlich zurückgehend (PSB in substituierender Einrichtung von 76,1% der Patienten auf 54,8%, PSB in Drogenberatungsstellen von 60,8% auf 47,1%, psychiatrische Dienste von 8,0% auf 3,6%, Psychotherapie von 8,0% auf 6,8%).
- Geschlechtsunterschiede bei einer Realisierung der Maßnahmen waren vergleichsweise gering.

5 ERGEBNISSE FÜR DIE GESAMTGRUPPE

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

Lebensqualität oder des konkomitanten Drogenkonsums dargestellt.

Primäre Zielkriterien

Die PREMOS-Studie hat den Versuch unternommen, anhand von Indikatoren die Patienten zwei wesentlichen Outcomegruppen zuzuordnen:

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

Unsere Ergebnisse zeigen für die Statusbeurteilung der Patienten zu t_3 ein differenziertes, aber überwiegend positives Bild (Ausgangsstichprobe für t_3 : $n = 1.624$):

- 46% aller Patienten hatten einen zumindest temporär stabilen Substitutionsverlauf in den letzten 12 Monaten, 7,1% waren zur Nachuntersuchung mindestens 3 Monate lang abstinent (4% gesichert stabil abstinent) und 1,5% befanden sich in einer abstinenzorientierten Therapie ohne Substitution. Insgesamt können also konservativ 54,6% der Stichprobe gemäß unserer Studiendefinition als Patienten mit günstigem und erfolgreichem Verlauf klassifiziert werden. Dazu kommen möglicherweise bis zu 13,8% weitere Patienten hinzu, bei denen keine Angaben vorlagen (11,7%) bzw. die erhobenen positiven Angaben (2,1%) zu ungesichert waren.
- Bei einer zeitlich differenzierteren Analyse zeigt sich allerdings für die gesamte Beobachtungszeitstrecke, dass eine vollständig "stabile" Substitution ohne jegliche Unterbrechung und ohne bedeutsame Veränderungen von Dosierung und Mittel nur für eine Minderheit der Patienten von 30% gilt. Typisch für den Verlauf der meisten Patienten sind zumindest einmalige, oft aber auch mehrmalige disziplinarische Unterbrechungen oder Abbrüche bzw. nach einer Unterbrechung die Wiederaufnahme der Substitution bei dem gleichen oder einem anderen Arzt.
- Gleichmaßen muss hinsichtlich der Abstinenz berücksichtigt werden, dass diese überwiegend als temporär erfolgreiche Abstinenz einzuordnen sind. Die meisten (85%) der als abstinent klassifizierten Patienten bei der 12-Monats-Nachuntersuchung waren beim 6-Jahres-Follow-up wieder in Substitution; gleichermaßen waren von sechs abstinenten Patienten zu t_3 bei t_4 fünf wieder in Substitution.

- Der Anteil der Patienten mit einem ungünstigen Verlauf lag – je nach Verrechnung der nur partiell untersuchten Patienten mit unklarem Verlauf (s.o.) – zwischen 25,9% und 31,4% und setzt sich zusammen aus solchen in instabiler Substitution (12,7%), denjenigen, die die Substitutionstherapie abgebrochen haben und wieder rückfällig wurden, die Patienten mit unklarem Verlauf ohne Substitution oder die in Haft waren (5,1%), die verstorben waren (8,1%), bzw. nach Abbruch einen unklaren Verlauf ohne Substitution aufwiesen (5,5%).
- Insgesamt erwies sich dieser Klassifikationsversuch "günstige versus ungünstige Verläufe" als wenig befriedigend, da er der Heterogenität und zeitlichen Dynamik der Erkrankung im Beobachtungszeitraum nicht gerecht wird und vermutlich nur eine geringe klinische Nützlichkeit aufweist. Wie auch bei derartigen Beurteilungsversuchen in anderen chronischen Krankheitsgruppen (z.B. Schizophrenie und Diabetes mellitus) beschränkt sich die Nützlichkeit und Aussagekraft immer nur auf relativ kurze Zeiträume von etwa einem Jahr.

Sekundäre Zielkriterien

Auch die Beurteilung der sekundären Zielkriterien ergab ein überwiegend positives Bild (► **Tab. B1, B3 – B6**; Auswertungsstichprobe für t_3 ohne Verstorbene, $n = 1.493$).

- Es ergibt sich aufgrund der Urinproben ein deutlicher Rückgang nahezu aller konkomitant gebrauchten Substanzen. Der Opioidbeikonsum reduziert sich von 21,2% auf 12,8%; jeglicher Beikonsum reduziert sich von 58,9% auf 40,7%; der Gebrauch besonders kritischer Substanzen (alle illegalen Drogen ohne Cannabis) halbiert sich nahezu von 23,7% auf 12,7%.
 - Zum Zeitpunkt t_3 ist allerdings der Konsum von Benzodiazepinen und Barbituraten (18,6%), anderen Opioiden (12,4%) sowie von Cannabis (33,4%) durchaus noch bemerkenswert erhöht.
 - Bei der Interpretation des Beikonsums ist zu berücksichtigen, dass ca. ein Drittel aller Studienpatienten zu allen Untersuchungszeitpunkten Dosierungen erhielten, die unterhalb der allgemein empfohlenen minimal erforderlichen Erhaltungsdosis liegen. Obwohl entsprechende vertiefende Analysen keine eindeutigen Schlussfolgerungen zulassen, kann vermutet werden, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten Beikonsum betreibt, um die möglicherweise unzureichende Substitutionsdosis zu kompensieren.
 - Die Auswertung der Gesamtmittelwerte des Addiction Severity Index ergab eine deutliche mittlere Verbesserung gegenüber den Voruntersuchungen insbesondere für folgende Bereiche: Konsum illegaler Drogen, rechtliche Probleme, Arbeit und berufliche sowie familiäre Situation. Die deutliche mittlere Besserung darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass sich der Anteil von Pa-
- tienten mit einem hochproblematischen Gesamtwert (> 4) von 17,3% auf 21,9% erhöht hat und dass die Werte für die psychosozialen Zielbereiche (Beziehungen, Arbeit) trotz der Verbesserungen noch verhältnismäßig hohe problematische Werte zeigen.
- Kritisch und bemerkenswert ist auch, dass sich die bei den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten bereits schlechte körperliche und psychische Morbiditätslage der PatientInnen kaum verbessert hat. Diese Situation ist wesentlich mitverantwortlich für den angestiegenen Anteil von PatientInnen mit hochproblematischen ASI-Werten. Die somatische Morbidität hinsichtlich schwerwiegender Erkrankungen ging zwar zurück, bedingt vor allem durch Verbesserungen bei Hepatitis B und C, ebenso stieg der Anteil der Patienten ohne psychische Störung von 36,7% auf 44,3%, doch nahm der Anteil der Patienten bei zahlreichen Einzeldiagnosen zu und die Absolutwerte für Depressionen (42%), Angststörungen (19,3%) sowie Persönlichkeitsstörungen (22,4%) sind zu t_3 massiv gegenüber den Referenzwerten anderer Krankheitsgruppen erhöht.
 - Die generische Lebensqualität (WHO EQ-5D) hat sich im Mittel zwar statistisch signifikant, aber klinisch wenig beeindruckend verbessert. Dabei zeigen sich zwei entgegengesetzte Entwicklungen: der Anteil unauffälliger Patienten hat sich von 27,6% auf 30,7% erhöht, der Anteil schwer Beeinträchtigter ebenso von 20,6% auf 34,5%. Die Beeinträchtigungen der Lebensqualität ergaben sich nahezu vollständig aus sehr hohen Werten für Angst, Niedergeschlagenheit und Schmerzen.
 - Die höchsten Verbesserungen beim ASI und der generischen Lebensqualität zeigten sich bei den Teilgruppen der Abstinenter und der Patienten mit einem stabilen Substitutionsverlauf.
 - Erfreulich ist die Verbesserung der beruflichen Situation, z.B. stieg der Anteil berufstätiger Patienten von 24,1% auf 34% sowie derjenigen in berufsqualifizierenden Maßnahmen von 7,5% auf 19,4%. Der Anteil Arbeitsloser sinkt entsprechend von 51,6% auf 42%.
 - Die Wohnsituation verbesserte sich bei über 90% und die Werte für die Drogenkriminalität zeigten ebenfalls eine deutliche Verbesserung, z.B. sank die Haftquote in den letzten 12 Monaten vor t_1 von 8,2% auf 0,9%. Die Drogendelikte gingen von 34% (t_2) auf 9% (t_3) zurück.

Beurteilung der Zielerreichung

Zusammenfassend gaben die Ärzte an, dass die von ihnen formulierten Ziele in etwa 70-80% der Fälle erreicht wurden. Überdurchschnittlich positiv waren die Angaben beim Ziel "Abstinenz von illegalen Drogen", deutlich geringer fielen diese für die Ziele "Abstinenztherapie vermitteln" und "Opioidabstinenz" aus.

6 VERGLEICHE VON AUSGEWÄHLTEN PATIENTENGRUPPEN

Ausgewählte Patienten mit positivem bzw. negativem Substitutionsverlauf

Es wurden aus der Auswertungsstichprobe zu t_3 ($n = 1.624$) die 54,6% der Patienten mit einem positiv beurteilten Verlauf (46% temporär stabile Substitution und 8,6% abstinent oder in abstinentenorientierter Substitution) und mit einem unbefriedigenden Verlauf (8,1% Verstorbene, 2,7% instabile Substitution, 5,1% ohne Substitution) verglichen. In fast allen sekundären Erfolgskriterien zeigten sich bedeutsame Unterschiede:

- Für alle untersuchten Variablen (Lebensqualität, ASI-Schweregradindex, Morbidität) zeigten die Gruppe der Abstinente die besten Ergebnisse, gefolgt von der Gruppe in temporär stabiler Substitution ohne komitanten Drogengebrauch (hier allerdings auffällig schlechte Werte für die Morbidität).
- Die Patienten in temporär stabiler Substitution mit komitantem Drogengebrauch und diejenigen in instabiler Substitution haben demgegenüber deutlich schlechtere Werte.
- Die Gruppe ohne Substitution zeigte – entgegen der negativen Einstufung des Substitutionsverlaufs – vergleichsweise gute Werte. Dies ist ein Hinweis auf den weiteren Untersuchungsbedarf zur Optimierung der Einstufung der individuellen und sehr komplexen Substitutionsverläufe dieser Teilgruppe (etwa 5% der Patienten).

Vergleiche von Frauen und Männern

Trotz zahlreicher signifikanter Unterschiede bei sozioökonomischem Status, Störungsausprägung und Ergebnissen sind die Unterschiede zwischen Frauen und Männern klinisch wenig bedeutsam (► [Tab. A1](#), [A2](#), [Bx.1](#) und [Bx.2](#), www.ecomed-medizin.de/suchtmedizin):

- Frauen waren im Durchschnitt etwas jünger (34,3 vs. 35,7 Jahre) und stellten einen deutlich größeren Anteil bei der jüngeren Altersgruppe bis 30 Jahre (33,8% bis 28,6%). Sie hatten einen höheren schulischen Ausbildungsstand (z.B. Real- oder Gymnasialabschluss 31,8% vs. 23,2%), waren weniger arbeitslos (42,5% vs. 58,2%), häufiger geschieden/getrennt lebend/verwitwet (28,7% vs. 15,9%) und hatten mehr Kinder (50,7% vs. 36%).
- Die Merkmale zur Charakterisierung der Substanzstörung und des Substitutionsverlaufs zeigen wenig relevante Unterschiede mit Ausnahme einer etwas geringeren Konsumdauer, aber einem früheren Beginn der Substitution und einem etwas geringeren ASI-Schweregradindex bei Frauen. Der Anteil stabiler Substitutionsverläufe ist deutlich geringer (40,5% vs. 46,7%).

- In den Ergebnissen zeigten sich – bei geringerem komitanten Konsum zu t_1 – im Verlauf bis t_3 keine bzw. geringe Unterschiede gegenüber Männern (z.B. unter Berücksichtigung irgendeiner der erfassten Substanzen: Rückgang von 52,6% auf 34,2% und bei Männern von 62% auf 43,8%).
- Bei den ASI-Einstufungen zeigten beide Geschlechter eine signifikante Verbesserung des Gesamtwertes, aber Frauen wiesen eine geringere Ausgangs- und Endbelastung sowie einen geringeren Anteil mit schwerwiegenderen Belastungen in einzelnen Bereichen auf (z.B. zu t_3 45% vs. 56,6% der Fälle).
- Bei den Veränderungen der psychischen und somatischen Komorbidität zeigten sich keine Unterschiede. Die ärztliche Beurteilung der Zielerreichung ist für Frauen durchweg – zumeist klinisch geringfügig – besser mit einigen deutlich günstigeren Werten für die Reduktion illegalen Drogenkonsums (77,1% vs. 69,7%), Abstinenz von illegalen Drogen (72,2% vs. 63,3%) und vollkommene Substanzfreiheit einschließlich einer Substitution (35,2% vs. 26,8%).

7 ERGEBNISSE ZU SPEZIELLEN FRAGESTELLUNGEN

Mortalität: Häufigkeit, Ursachen und Prädiktoren

- Das standardisierte jährliche Mortalitätsrisiko (CMR) liegt bei 1,15% (131 Todesfälle in sechs Jahren); diese Rate ist deutlich günstiger als im internationalen Vergleich.
- Häufigste Todesursachen waren Komplikationen in Zusammenhang mit Erkrankungen (36,6%) sowie Überdosis/Polyintoxikation (28,3%) und Suizid (16%). Im internationalen Studienvergleich bedeutet dies eine deutlich erhöhte Suizidrate sowie deutlich erhöhte Mortalität aufgrund körperlicher Erkrankungen.
- Sehr selten im internationalen Vergleich war bei der Mortalität das Substitut ursächlich beteiligt: Nur zwei der 37 Patienten mit Überdosis starben alleine aufgrund des Substitutionsmittels, bei weiteren vier war das Substitutionsmittel möglicherweise beteiligt.
- Unter Patienten in stabiler Substitution ist die Mortalitätsrate geringer als bei solchen mit häufigeren Unterbrechungen im Verlauf bzw. bei Patienten ohne Substitution (24,1% vs. 31,5%).
- Risikofaktoren für einen vorzeitigen Tod sind: höheres Alter, Arbeitslosigkeit, erhöhter ASI, schwerwiegende psychische und somatische Erkrankungen, Dauer der Substanzstörung und Unterbrechung/Abbruch der Substitution sowie Art des vorwiegenden Substitutionsmittels. Insgesamt bestehen keine bedeutsamen Geschlechterunterschiede.

Abstinenz: Häufigkeit, Stabilität und Risiken

- Zu t_2 waren 8,2% abstinent ohne Behandlung (89 Personen) oder in einer abstinenzorientierten Therapie (96 Personen).
- Zu t_3 waren von den ursprünglich 89 abstinenten Personen ohne Behandlung nur 8 Personen sicher abstinent, vier weitere wahrscheinlich abstinent, 52 Personen sicher nicht abstinent und bei 25 Personen war der Status unbekannt.
- Von den ursprünglich 96 Personen in einer abstinenzorientierten Behandlung konnten aus Datenschutzgründen keine Informationen gesammelt werden.
- Bei 21% aller Patienten wurde zumindest ein Abstinenzversuch von den Ärzten begonnen, bei etwa der Hälfte (9,6%) wurde eine zumindest dreimonatige Abstinenz erreicht. Zu t_3 waren 7,3% als abstinent klassifiziert (bei der Hälfte wurde auch ein Drogen-Screening durchgeführt).
- Eine hohe Abstinenzorientierung hat einen zweigeteilten Einfluss auf den Substitutionsverlauf: mehr Patienten mit hohem Schweregrad sind zu t_3 abstinent, der konkomitante Drogengebrauch ist geringer und der ASI-Wert besser, aber: mehr Patienten versterben, weniger Patienten sind in Substitution und die Abbruchrate ist höher.

Die Rolle der Psychosozialen Betreuung

- Psychosoziale Betreuung hat vor dem Hintergrund des von den Ärzten formulierten Behandlungsbedarfes (z.B. bei 97,7% eine soziale Stabilisierung) einen hohen Stellenwert. 75,3% erhalten PSB zu t_1 in der Substitutionseinrichtung, 61,4% in einer Drogenberatungsstelle und je etwa 10-15% bei verschiedenen anderen Diensten.
- Zu t_3 geht – trotz der weiterhin hohen Einschätzung des Bedarfs durch die Ärzte – die Nutzung aller Einrichtungen um 5-20 Prozentpunkte zurück.
- Zwischen hoher PSB-Nutzung und Ergebnissen zu t_3 zeigte sich kein klinisch relevanter positiver Zusammenhang (Cave: keine Kausalbeurteilung möglich, da PSB sinnvollerweise eher bei problematischen Patienten intensiviert wird).

Die Rolle des Substitutionsmittels und der Dosierung

Zusammenfassend ergab sich, dass Patienten mit Levomethadon in einigen Indikatoren (z.B. Haltequote, Quote stabil Substituierter, Unterbrechungen) und Patienten mit Buprenorphin in mehreren Indikatoren (z.B. Abstinenzrate, ASI-Schweregrad/BSI) bessere Ergebnisse zeigen als solche mit Methadon (Cave: keine kausalen Aussagen möglich; es gibt offensichtlich differenzielle ärztliche Indikationsentscheidungen, die kaum erforschbar sind).

Ergebnisse der t_4 -Untersuchung

- In Übereinstimmung mit den oben diskutierten häufigen Stadienwechseln ging der Anteil der Patienten in Substitution von t_3 zu t_4 etwas zurück (90% vs. 80,9%), der Anteil stabil Substituierter ebenfalls (74,8% vs. 59,9%) und derjenige der Abstinenten sank von 5,2% auf 1,8%.
- Insgesamt bestätigten sich für die zufällig ausgewählten Teilnehmer an t_4 im Wesentlichen die Befunde der t_3 -Untersuchungswelle.

Spezielle Angebote für bestimmte Risikogruppen

- Etwa 30% der Einrichtungen (insbesondere die großen Zentren) gaben eine Spezialisierung für Risikogruppen an. Häufigste Schwerpunkte sind psychische Störungen (12,4%), HCV (8,7%) und HIV (5,6%). Trotz des hohen Anteils von Patientinnen mit Kindern wird ein entsprechender Schwerpunkt (Schwangere, Familien mit Kindern etc.) nur selten genannt (8,4%).
- Spezialisierte Angebote sind zudem extrem ungleich bundesweit verteilt und zumeist auf großstädtische Ballungsräume begrenzt. Für die Mehrzahl der Betroffenen sind derartige Angebote daher oft nicht verfügbar oder nicht zugänglich. Wegen dieser Verteilungscharakteristika und der geringen Angebotslage konnten auch keine messbaren Effekte hinsichtlich der Patienten-Outcomes festgestellt werden.

Umgang mit "kritischem Beikonsum"

- 64% der Einrichtungen gaben definierte, feste Regeln für den Umgang mit riskantem Beikonsum an, 36% wenden ein flexibles Vorgehen an. Als riskanter Beikonsum wurden unter Methadon einige Substanzen wie Amphetamine/Kokain, Opioide und Benzodiazepine häufiger genannt (insbesondere von kleineren Einrichtungen) als unter Buprenorphin.
- Zwei Drittel aller Substitutionseinrichtungen geben an, dass Patienten mit dem Substitutionsmedikament nicht handeln. Überdurchschnittlich hohe Werte wurden jeweils von den großen Einrichtungen genannt.

Zusammenarbeit mit psychiatrischen und psychotherapeutischen Einrichtungen

Im Vergleich zu dem hohen Ausmaß an psychischen Störungen (63,3% der Patienten zu t_1 und 55,7% zu t_3) und der hohen Einschätzung eines Behandlungsbedarfs durch die Ärzte (95,4% zu t_1 , 84,3% zu t_3) ist der Anteil der Einrichtungen mit einer entsprechenden regelmäßigen Zusammenarbeit gering (18% Psychotherapie, 22,4% Psychiatrie; für kleinere Einrichtungen etwas bessere Angaben).