

**Aus der Klinik für Psychiatrie der
Medizinischen Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. F. Hohagen**

**Substitutionstherapie Opioidabhängiger mit
Buprenorphin versus Methadon**

Eine Evaluationsstudie unter naturalistischen Bedingungen

**Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- aus der medizinischen Fakultät -**

**vorgelegt von
Katrin Kopatschek
aus Gütersloh**

Lübeck 2006

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Driessen
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Horst Dilling

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2006

Zum Druck genehmigt: 22.12.2006

Gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	5
1 STAND DER FORSCHUNG	6
1.1 Opiate und Opioide - ihre Wirkung auf den Organismus	6
1.2 Abhängigkeit von Opioiden und die Folgen	7
1.3 Die Behandlung der Opiatabhängigkeit	9
1.3.1 Abstinenzorientierte Therapie	10
1.3.2 Substitution mit Drogensatzstoff	11
1.3.2.1 Substitution mit Methadon	12
1.3.2.2 Substitution mit Buprenorphin	12
1.3.3 Vergleich der Substitution mit Methadon versus Buprenorphin	14
2 FRAGESTELLUNGEN, ZIELE UND HYPOTHESEN	21
3 METHODIK	23
3.1 Studiendesign	23
3.1.1 Klinisches Setting	24
3.1.2 Ablauf der Studie	24
3.2 Untersuchungsinstrumente	25
3.2.1 Anamnese	25
3.2.2 Untersuchung auf Drogen- und Alkoholkonsum	26
3.2.3 Standardisierte psychosoziale Instrumente	26
3.2.3.1 Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS)	26
3.2.3.2 Visuelle Analogskalen	26
3.2.3.3 European Addiction Severity Index (ASI)	27
3.2.3.4 Social Interview Schedule (SIS)	28
3.2.3.5 Skalen zur Erfassung der Lebensqualität (SEL)	28
3.2.4 Untersuchungsplan	29
3.3 Datenanalyse und Statistik	30
4 ERGEBNISSE	31
4.1 Stichprobenbeschreibung	31
4.1.1 Soziodemographische Merkmale	31
4.1.2 Suchtspezifische Merkmale	31
4.2 Behandlungserfolg	34
4.2.1 Haltequoten	34

4.2.2	Beigebrauch psychotroper Substanzen während der Substitution.....	34
4.2.3	Entzugssymptome (SOWS)	35
4.2.4	Craving.....	37
4.2.5	Therapiezufriedenheit	40
4.2.6	Berufstätigkeit nach 12 Monaten Substitution.....	42
4.2.7	Schwere der Abhängigkeit: Addiction Severity Index (ASI).....	42
4.2.8	Soziale Lebensbedingungen: Social Interview Schedule (SIS).....	45
4.2.9	Lebensqualität: Skalen zur Erfassung der Lebensqualität (SEL)	46
5	DISKUSSION.....	49
5.1	Methodendiskussion	49
5.1.1	Studiendesign.....	49
5.1.2	Untersuchungsinstrumente.....	50
5.1.3	Stichprobe	51
5.2	Ergebnisdiskussion	53
5.2.1	Haltequote	53
5.2.2	Beigebrauch psychotroper Substanzen	54
5.2.3	Entzugssymptome und Craving	56
5.2.4	Therapiezufriedenheit	57
5.2.5	Soziale Integration, Lebensqualität und psychische Gesundheit.....	58
6	ZUSAMMENFASSUNG	62
7	LITERATURVERZEICHNIS	64
	DANKSAGUNG	74

VORWORT

Die substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger ist seit den neunziger Jahren eine bewährte Therapieoption, die eine anhaltende medizinische und soziotherapeutische Behandlung dieser Patienten über einen längeren Zeitraum ermöglicht. Während Opiatabhängige in Deutschland bisher überwiegend mit Methadon bzw. bis 1998 auch mit DHC substituiert wurden, wurde Mitte der 90er Jahre in einigen Ländern, z.B. in den USA und in Frankreich, die alternative Substitution mit dem partiellen Opiatonisten Buprenorphin eingeführt. Im Februar 2000 wurde Buprenorphin auch in Deutschland zur Substitution Opiatabhängiger zugelassen.

In der Drogensprechstunde der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bethel in Bielefeld, einem hoch frequentierten Behandlungszentrum für drogenabhängige Patienten, werden zur Zeit ca. 150 Opiatabhängige substituiert. Neben der konventionellen Methadonsubstitution wird seit August 2000 eine Substitutions-therapie mit Buprenorphin angeboten.

In diesem Zusammenhang entstand die vorliegende Arbeit. Der Erfolg einer Substitution mit Buprenorphin sollte von Anfang an systematisch überprüft werden, um einen Vergleich zur konventionellen Methadonsubstitution herstellen zu können. In der vorliegenden prospektiven Studie untersuchte ich Patienten unter Methadon- und Buprenorphin-Substitution. Dabei stand der Einfluss auf die Lebensqualität der Opiatabhängigen im Mittelpunkt des Interesses mit dem Ziel, Hinweise auf differentialtherapeutische Indikationskriterien zu gewinnen.

1 STAND DER FORSCHUNG

1.1 Opiate und Opioide - ihre Wirkung auf den Organismus

Pflanzliche Opiate sind die ca. 20 natürlichen Substanzen, die im Saft der Kapsel der Schlafmohnpflanze *Papaver somniferum* vorkommen. Sie werden gewonnen, indem man die Kapsel des unreifen Schlafmohns anschneidet und den Milchsaft einige Stunden an der Kapsel belässt. Durch enzymatische Prozesse entsteht aus der milchigen Flüssigkeit das Rohopium. Es enthält 20% Alkaloide, davon sind Morphin und Codein die wichtigsten (Poehlke et al.,2000).

Opioide sind Substanzen mit morphinanaloger Wirkung, die an Opioidrezeptoren binden und eine mehr oder weniger starke intrinsische Aktivität aufweisen, sie wirken prinzipiell wie die vom Körper produzierten endogenen opioiden Peptide, die Endorphine (Seidenberg und Honegger,1998). Alle Opioide binden an denselben spezifischen Rezeptoren auf der Oberfläche von Nervenzellen des ZNS und auf den Zellen der Darmmuskulatur. Eine hohe Dichte von Opioidrezeptoren findet sich vor allem in den anatomischen Substraten des zentralnervösen mesolimbisch-mesocorticalen Belohnungssystems (Abhängigkeit, Euphorie), im zentralen Schmerzleitungssystem (Analgesie), in der nigrostriatalen Bahn (extrapyramidale Motorik, Feineinstellung der Bewegungen), und im limbischen System, besonders im Hippocampus (deklaratives Gedächtnis), in der Amygdala (emotionale Steuerung) sowie im Hypothalamus (Mansour et al.,1987; Mansour et al.,1995).

Es existieren verschiedene Opioidrezeptoren, an die verschiedene Opioide unterschiedlich stark binden (Seidenberg und Honegger,1998). Die drei wichtigsten Rezeptor-Subtypen sind:

- μ -Rezeptoren (Subtypen 1 und 2): Vermittlung von Analgesie, Euphorie, Atemdepression, Sedierung, Miosis, Hemmung der Magen-Darm-Peristaltik,
- δ -Rezeptoren (Subtypen 1 und 2): Vermittlung von Euphorie und Analgesie,
- κ -Rezeptoren (Subtypen 1 bis 3): Vermittlung von Dysphorie, Sedierung und Analgesie.

Die analgetische, euphorisierende und Abhängigkeit erzeugende Wirkung wird vorwiegend über μ -Rezeptoren vermittelt (Matthes et al., 1996).

Nach ihrer relativen intrinsischen Aktivität (RIA) werden Opioid-Agonisten, - Antagonisten sowie partielle Agonisten (auch Agonist/Antagonist genannt) unterschieden.

Partielle Agonisten haben auch in hohen Dosierungen eine geringere intrinsische Aktivität als reine Agonisten. Opioid-Agonisten am μ -Rezeptor sind z.B. Heroin, Morphin und Methadon, Opioid-Antagonisten sind Naloxon und Naltrexon. Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist am μ -Rezeptor und ein Antagonist am κ -Rezeptor (Seidenberg und Honegger, 1998).

Da Opioide immer an die gleichen Opioidrezeptoren im Gehirn binden wie die natürlichen Endorphine, rufen missbräuchlich angewendete Opioide durch Stimulation des natürlichen Endorphinsystems die gleichen positiven Wirkungen (z.B. Euphorie, Analgesie) hervor, jedoch in einer sehr viel höheren Intensität (Nutt, 1996). Aufgrund der durch die Acetylgruppen vermittelten hohen Lipophilie passiert Heroin sehr schnell die Blut-Hirn-Schranke, so dass bei intravenösem Konsum die Wirkung extrem schnell, innerhalb weniger Sekunden eintritt (sog. „Flash“). Andere Konsumformen mit verzögertem Wirkungseintritt sind das Inhalieren und „Sniffen“.

1.2 Abhängigkeit von Opioiden und die Folgen

Der regelmäßige Konsum von Opioiden lässt sehr schnell eine **Abhängigkeit** entstehen. Die angenehmen Wirkungen der Opioide bedingen eine positive Verstärkung, zum anderen erfolgt durch Verhinderung evtl. auftretender Entzugserscheinungen eine negative Verstärkung.

Die Kriterien einer Abhängigkeit nach der **ICD-10** (Dilling et al., 1999) sind der starke Wunsch bis Zwang, psychotrope Substanzen zu konsumieren („Craving“), die verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich Beginn, Beendigung und Menge des Konsums, die Entwicklung von Toleranz, ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums, die fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen zugunsten des Substanzkonsums und anhaltender Substanzkonsum trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen.

Typische Entzugssymptome bei Opioidabhängigkeit sind: Mydriasis, Gliederschmerzen, motorische Unruhe und Nervosität, Niesen, Tränenfluss, Schüttelfrost, Durchfall, abdominelle Krämpfe, Angstzustände und depressive Symptome sowie ein starkes Verlangen nach Opioiden. Heroin muss mindestens zweimal am Tag, in der Regel jedoch drei- bis viermal konsumiert werden, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Dieser Umstand erklärt die hohe Inanspruchnahme Heroinabhängiger, die einen großen Teil

ihrer Zeit mit der legalen oder illegalen Beschaffung von finanziellen Ressourcen zum Kauf der Drogen aufwenden müssen.

Bei regelmäßigem Konsum von Opioiden tritt innerhalb weniger Tage eine **Toleranz** auf, d.h. um die gleiche Wirkung zu spüren, müssen immer höhere Mengen konsumiert werden. Opiatabhängige konsumieren Drogen meist in Dosierungen, die für nicht tolerante Menschen tödlich sind. Es besteht eine Kreuztoleranz zwischen verschiedenen Opioidagonisten.

Die **Folgen des illegalen Drogenkonsums** sind sehr vielfältig, sie ergeben sich aus den Wirkungen und Nebenwirkungen der Substanz, aus der Art der Drogeneinnahme, aber auch erheblich aus den Umständen der Drogenbeschaffung. Im Jahr 2004 wurden in Deutschland von der Polizei 1.385 Drogentote registriert. Seit dem Jahr 2000 mit 2.030 Drogentoten sind die Zahlen rückläufig. Dabei sind alle Todesfälle meldepflichtig, die in einem kausalen Zusammenhang mit dem missbräuchlichen Konsum von Betäubungsmitteln oder verwendeten Ersatzmitteln stehen. Darunter fallen Todesfälle infolge von Missbrauch, Selbsttötung aus Verzweiflung über die Lebensumstände oder unter Einwirkung von Entzugserscheinungen sowie tödliche Unfälle unter Drogeneinfluss (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, 2005).

Wichtige Gründe für die hohe Zahl der Drogenopfer sind einerseits der unterschiedliche Wirkstoffgehalt der illegalen Drogen, wobei es bei versehentlicher Überdosierung zum Tod durch Atemlähmung kommen kann, und andererseits der Mischkonsum verschiedener Drogen, v.a. Heroin, Betäubungsmittel und Alkohol (BKA, 2003). 1999 starben in Deutschland insgesamt 323 Personen (17,8%) an ihrer Drogensucht unter Beikonsum von Methadon, in 28 Fällen wurde Methadon als alleinige Todesursache registriert (Bundeskriminalamt Wiesbaden, 2000). Andererseits ereignen sich etwa ein Viertel aller plötzlichen Todesfälle bei Heroinabhängigen unmittelbar nach einer Entzugsbehandlung (Heckmann et al., 1993). Zurückzuführen sind diese Todesfälle auf eine Abnahme der Toleranz im Rahmen der Entzugsbehandlung und einer Intoxikation bei erneutem Konsum mit einer vom Patienten vor dem Entzug eingenommenen Menge an Heroin. Wenn die Zahlen auch rückläufig sind und im Vergleich zu durch Nikotin und Alkohol bedingten Todesfällen gering erscheinen, muss berücksichtigt werden, dass die Mortalität Drogenabhängiger insbesondere durch Folgeerkrankungen sehr hoch ist.

Haastrup et al. (1988) verfolgten den Gesundheitszustand von 300 Heroinabhängigen, die 1973 in Kopenhagen eine Einrichtung zur Therapie Drogenabhängiger aufsuchten. 1984 waren von diesen Personen 26% verstorben. Gronbladh et al. (1997) fanden in

einer Stichprobe von 115 heroinabhängigen Patienten eine 63 mal höhere Mortalität im Vergleich zu einer Population der Allgemeinbevölkerung mit gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung. Hickmann et al. (2003) fanden bei 881 heroinabhängigen Patienten in London eine 17 mal höhere Mortalität im Vergleich zu einer gleichaltrigen, nicht heroinkonsumierenden Population, von den Todesfällen waren 52% durch eine Drogenüberdosis bedingt.

Häufige somatische Begleiterkrankungen, vor allem bei intravenösem Konsum, sind chronische Hepatitiden und HIV-Infektionen. In einer Untersuchung von Mandelli et al. (1991) an 646 Heroinabhängigen fanden sich beispielsweise bei 66,2% HIV-Antikörper, bei 74,4% Antikörper als Zeichen einer ausgeheilten und bei 8,2% HBs-Ag als Zeichen einer aktiven Hepatitis B. Andere gehäuft vorkommende Erkrankungen sind eitrige Infektionen der Haut, Atemwegsinfektionen und Karies. Die Erkrankungen sind weniger auf den Wirkstoff Heroin zurückzuführen als vielmehr Folge des intravenösen Konsums mit unsauberen Nadeln, des Konsums unsauberer Beimengungen (Streckmittel) zum Heroin, und die Konsequenz einer zunehmenden körperlichen Vernachlässigung.

Psychische Erkrankungen bestehen sehr oft schon vor Beginn des Drogenkonsums und sind häufig an der Abhängigkeitsentwicklung beteiligt. Unter Einwirkung von Opioiden werden psychische Symptome wie Depression oder Angst maskiert, allerdings nur für die Zeit der meist kurzen Wirkungsdauer. So wird in Form einer Selbstmedikation der Konsum fortgesetzt und führt schnell zur Abhängigkeit. Im weiteren Verlauf wird durch die zunehmende soziale und körperliche Verelendung das psychische Wohlbefinden immer schlechter.

Rounsaville et al. (1979) fanden bei 533 Opioidabhängigen eine Lebenszeitprävalenz für psychische Erkrankungen in Höhe von 86,9 %. Darke und Ross (1997) fanden bei 222 injizierenden Heroinabhängigen eine deutlich erhöhte Lebenszeitprävalenz für Angststörungen (60%) und für Depressionen (41%).

Weitere gravierende Folgen der Opioidabhängigkeit sind die Beschaffungskriminalität, Prostitution, eine soziale Entwurzelung, familiäre Zerrüttung und sozialer Abstieg durch Verlust von Arbeitsstelle und Wohnung.

1.3 Die Behandlung der Opiatabhängigkeit

Wie oben ausgeführt, besteht die Problematik der Opioidabhängigkeit u.a. in der Vielzahl der assoziierten Begleitphänomene im Bereich der somatischen und psychischen

Gesundheit und im Bereich der sozialen Integration. Für die Bewertung der Effektivität einer Behandlung ist die Verbesserung in diesen Bereichen ebenso entscheidend wie suchtmittelspezifische Parameter. Ausgehend von der WHO-Definition (1946), von Gesundheit als ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlfindens und nicht nur der Abwesenheit von Krankheit und Gebrechen, ist in den letzten 20 Jahren der Begriff der gesundheitsbezogenen oder subjektiven Lebensqualität als ein eher ganzheitliches Konzept zur Beurteilung von Gesundheit entwickelt worden. Gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein multidimensionales Konstrukt dar, das sowohl in klinischen als auch in Bevölkerungsstudien als Selbsteinschätzung der Befragten gemessen wird. Das Konstrukt umfasst physische, psychische und soziale Dimensionen des Befindens und des Handlungsvermögens. Wichtig ist, dass die Betroffenen selbst Auskunft über ihr Befinden geben, also eine Selbsteinschätzung ihrer Lebensqualität abgeben. Zu bedenken ist, dass diese Komponenten letztlich nur Teilaspekte von subjektiver Gesundheit bzw. Lebensqualität repräsentieren und komplexe oder dynamische Einflüsse, Bedingungen oder Ressourcen des Einzelnen oder auch Zugangsmöglichkeiten zu Gesundheitsleistungen unzureichend berücksichtigt werden (WHO,1996; Bullinger, 1997).

Eine erfolgreiche Therapie, die immer aus medizinischen, sozio- und psychotherapeutischen Maßnahmen besteht, sollte daher nicht nur Morbidität und Mortalität positiv beeinflussen, sondern auch die subjektive Lebensqualität der Patienten verbessern.

1.3.1 Abstinenzorientierte Therapie

Die Behandlung beginnt mit einer Entgiftung des Körpers von Opioiden. Die nicht medikamentengestützte (sogenannte „kalte“) Entgiftung geht mit schweren Entzugssymptomen und einem starken Craving (Verlangen nach Opioiden) einher und führt häufig noch vor Abschluss der Entgiftung zum Rückfall. Bei der qualifizierten, medikamentengestützten Entgiftung wird meist ein Ersatz-Opioid wie Methadon oder Buprenorphin in absteigender Dosierung unter kontrollierten (meist stationären) Bedingungen verabreicht. Darüber hinaus wird die körperliche Entgiftung von psychotherapeutischen Maßnahmen begleitet. Erfolgversprechende Abstinenzbehandlungen erfordern im weiteren qualifizierte, meist viele Monate dauernde Nachbetreuung, häufig als stationäre Rehabilitation (Entwöhnung) mit ambulanter Nachbehandlung.

Die abstinenzorientierte Therapie gilt als ursachengerichtete Behandlung und wird oft als Therapie der ersten Wahl angesehen. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass nur ein Teil der Opioidabhängigen dazu in der Lage ist, eine solche Therapie erfolgreich abzuschließen und dann dauerhaft abstinent zu leben.

1.3.2 Substitution mit Drogensatzstoff

Unter der regelmäßigen Einnahme eines länger als Heroin wirkenden Opioids treten bei ausreichender Dosierung aufgrund der Kreuztoleranz bei Heroinabhängigen keine Entzugsserscheinungen und kein Craving auf. Der Abhängige mit seiner Opioidtoleranz verspürt dabei im günstigsten Fall keine opioidbedingten Wirkungen. Der Drogensatzstoff besetzt und blockiert die Opioidrezeptoren, so dass unter einer Substitutionsbehandlung zusätzlich zugeführtes Heroin kaum mehr Wirkungseffekte zeigt und dadurch seine Attraktivität verliert. 1964 wurde an der Rockefeller University in den USA erstmalig Methadon als Therapie für Heroinabhängige eingesetzt (Dole et al.,1966). Seitdem haben zahlreiche Studien belegt, dass durch eine Substitutionsbehandlung die hohe Morbidität und Mortalität abnimmt (Newman,1987; Ball,1991; Caplehorn et al.,1995; Zaric et al.,2000). Außerdem hat der Wegfall des Beschaffungsdrucks unter der Substitutionstherapie einen positiven Effekt auf die Erwerbstätigkeit und die soziale Integration. Da bei dieser Form der Behandlung das Ziel der Suchtfreiheit nicht erreicht wird, spricht man auch von einer schadensmindernden Therapie („harm reduction“).

Obwohl neben der Reduktion der Konsummengen eine verbesserte soziale Integration, Verringerung der Beschaffungskriminalität, und eine Verbesserung der Lebensqualität allgemein anerkannte Ziele einer Substitutionsbehandlung sind, gibt es nur wenige Studien, in denen der Einfluss einer Therapie auf die subjektive Lebensqualität gemessen wird.

Reno und Aiken (1993) führten über 8 Monate an 219 Patienten, die eine Methadonsubstitution begannen, eine Befragung zu täglichen Aktivitäten und der subjektiven Gesundheits- und Lebensqualität durch. Die Ergebnisse zeigten bereits nach 2 Monaten eine deutliche Verbesserung. In der polnischen Studie von Habrat et al. (2002) zeigte sich bei 61 methadonsubstituierten Patienten nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der durch den SF-36-Fragebogen erfassten gesundheitsbezogenen subjektiven Lebensqualität, die nach weiteren 6 Monaten wieder leicht abnahm. In der Studie von Giacomuzzi et al. (2003) über 24 Wochen konnte bei Patienten, die wahlweise eine Me-

thadon- oder Buprenorphinsubstitution begonnen, eine signifikante Verbesserung der anhand des „Lancashire Quality of Life Profile“ untersuchten subjektiven Lebensqualität (Erfassung von psychosozialen und gesundheitlichen Bereichen und der subjektiven Zufriedenheit) nachgewiesen werden. Auch in der erneuten Untersuchung aller noch in der Substitution verbleibenden Patienten nach 36 Monaten zeigten Giacomuzzi et al. (2005) sowohl bei den methadon- als auch bei den buprenorphinsubstituierten Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität.

1.3.2.1 Substitution mit Methadon

Methadon ist wie Heroin ein **Agonist am μ -Opioidrezeptor** und befriedigt deshalb das Verlangen nach Opiaten (Craving) und wirkt Entzugserscheinungen entgegen. Es wird peroral verabreicht, meist als Saft oder auch als Tablette (Methadict®). Aufgrund der Wirkungshalbwertszeit von 24 bis 36 Stunden wird bei einmal täglicher Einnahme nach einigen Tagen ein kaum mehr schwankender Plasmaspiegel („steady state“) erreicht. Zu Beginn einer Substitutionsbehandlung wird langsam die tägliche Methadondosis gesteigert, bis keine Entzugserscheinungen mehr empfunden werden. Bei optimaler Dosierung verspürt der Abhängige keine Opioidwirkung. Wird die tägliche Methadondosis weiter erhöht, tritt eine zunehmende Sedierung und bei weiterer Überdosierung Atemlähmung ein (Seidenberg, 1998). Eine unter Methadon häufig angegebene Nebenwirkung ist die psychische Abschirmung, d.h. Emotionen werden weniger ausgeprägt wahrgenommen. Dies ist für einige Patienten sehr störend, andere Patienten erleben dies dagegen als angenehm. Andere häufige Nebenwirkungen von Methadon sind Schweißausbrüche, Schlafstörungen, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation.

Methadon muss täglich eingenommen werden, d.h. der Patient muss täglich den substituierenden Arzt aufsuchen, da die Take-Home-Vergabe streng limitiert wird. Gegen eine großzügige Take-Home-Vergabe spricht die mögliche Gefahr, dass Methadon nicht oder nur zum Teil eingenommen wird und als illegale Einnahmequelle dient (Kirm, 1988), es kommt auch zu intravenösem Gebrauch von Methadon..

1.3.2.2 Substitution mit Buprenorphin

Als **partieller Agonist am μ -Opioidrezeptor** entfaltet Buprenorphin auch in hoher Dosierung eine geringere Wirkung als reine Agonisten. Durch seine höhere Rezeptoraffinität kann es Methadon und Heroin aus den Rezeptorbindungsstellen verdrängen. Da-

durch wird die Wirkung von nachträglich konsumiertem Heroin oder Methadon durch die mit Buprenorphin besetzten Rezeptoren vermindert (Bickel et al., 1988; Johnson et al., 1993). Andererseits führt die Einnahme von Buprenorphin zu Entzugerscheinungen, wenn die Rezeptoren noch durch einen reinen Agonisten (Heroin/ Methadon) besetzt sind (Cowan et al., 1977). Um Entzugerscheinungen zu vermeiden, darf Buprenorphin zu Beginn einer Substitution deshalb erst etwa 24 Stunden nach dem letzten Heroinkonsum und bei Auftreten von Entzugssymptomen gegeben werden (Produktinformation der Firma Essex, 2001). Bei einer Dosierung über 8 bis 12 mg wird rasch eine Plateauphase in der Dosis-Wirkungsbeziehung erreicht. Dieses Phänomen wird „**Ceiling Effekt**“ genannt und ist die Grundlage einer hohen Anwendungssicherheit von Buprenorphin, da es nicht zu einer dosisabhängigen Atemdepression kommen kann (Doxey et al., 1982; Kihioaka et al., 2000).

Buprenorphin besitzt eine langsame Rezeptorbindungs und -dissoziationskinetik (Hambrook et al., 1976). Die Kombination aus Rezeptorkinetik und Fettgewebsrückumverteilung bewirkt eine verlängerte Wirkung bei steigenden Dosierungen, dies ermöglicht die alternierende Gabe jeden 2. oder jeden 3. Tag (Produktinformation der Firma Essex, 1999; Johnson et al., 2000).

Die Applikation von Buprenorphin erfolgt als Sublingualtablette.

Nebenwirkungen können wie unter Methadon erwartet werden, Buprenorphin führt jedoch nicht zur Sedierung. Buprenorphinsubstituierte Patienten berichten, sich „normal“ zu fühlen, oder - im Vergleich zum Zustand unter Drogeneinfluss - „klar im Kopf“ (Eder et al., 1998; Fischer et al., 1999).

Als Antagonist am κ -Rezeptor, über den Opioide dysphorisierende Wirkungen entfalten, kann Buprenorphin negative emotionale Zustände günstig beeinflussen. Anfang der 80er Jahre wurden Theorien entwickelt, die eine Überproduktion oder Fehlregulation des endogenen Agonisten Dynorphin bei Depression, Schizophrenie und Angststörung postulierten, also Störungen, die mit negativen Emotionen einhergehen („negative moods“) (Chavkin et al., 1981; Corbett et al., 1982; Nutt et al., 1995). Für günstige psychotrope Eigenschaften sprechen auch kleinere Studien bei (nicht opioidabhängigen) Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die mit Buprenorphin behandelt wurden. Callaway (1996) konnte bei allen 5 behandelten Patienten eine mehrere Jahre andauernde Remission erzielen, Emrich et al. (1982) fanden bei 5 von 10 mit Buprenorphin behandelten depressiven Patienten eine deutliche Remission und in der Studie von Bodkin et al. (1994) zeigten von 10 Patienten 4 eine deutliche und 2 eine mäßige

Verbesserung der Depression. Kosten et al. (1990) untersuchten die Auswirkungen einer Buprenorphinsubstitution auf depressive Symptome Opioidabhängiger. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass es schon in den ersten Wochen der Substitution zu einem signifikanten Rückgang depressiver Symptome kommt.

Paetzold et al. (2000) führten Entgiftungsbehandlungen bei Opioidabhängigen mit Buprenorphin und Carbamazepin durch und verglichen diese mit einer kombinierten Medikation aus Oxazepam und Carbamazepin. Dabei zeigte sich die Behandlung mit Buprenorphin hinsichtlich der Milderung affektiver Symptome des Opioidentzugs als deutlich überlegen.

In der 12-monatigen Studie von Auriacombe et al. (1995) an 37 opiatabhängigen Patienten war nach 3 und nach 12 Monaten eine signifikante Verbesserung im Bereich aller im Addiction Severity Index (ASI) erfragten Bereiche (psychische und körperliche Gesundheit, Arbeit und Unterhalt, familiäre Beziehungen, Alkohol- und Drogenprobleme, juristische Probleme) nachweisbar.

De Ducla et al. (2000) kamen in ihrer retrospektiven Studie über 7 Monate an 300 mit Buprenorphin substituierten Patienten zu dem Ergebnis, dass der Heroin- und der Benzodiazepinkonsum signifikant reduziert wurde. Außerdem zeigten sich deutliche Verbesserungen in den sozialen Parametern „kriminelle Aktivitäten“, „Wohnsituation“, „finanzielle Mittel“ und „Berufstätigkeit“.

1.3.3 Vergleich der Substitution mit Methadon versus Buprenorphin

Bei den bisher veröffentlichten Untersuchungen zur Wirksamkeit der Buprenorphinsubstitution im Vergleich zur Wirksamkeit der Methadonsubstitution wird der Erfolg der Behandlung meist anhand von Drogenscreenings im Urin und der Quote der Patienten, die in der Substitutionstherapie verbleiben (Haltequote), beurteilt. Selbst wählen konnten die Patienten ihr Substitutionsmedikament (Methadon oder Buprenorphin) nur in der naturalistisch angelegten Studie von Giacomuzzi et al. (2003 und 2005), in allen anderen Studien wurden die Patienten randomisiert und bekamen das Substitutionsmittel zugeteilt, meist unter Doppelblind-Bedingungen.

Tabelle 1: Studien zur Wirksamkeit von Methadon und Buprenorphin

	Halte- quote	Heroin- konsum	Kokain- konsum	Benzod- konsum	Heroin- craving	Entzugs- erschein.	Lebens- qualität
Mattick et al. (2003)	Me>Bu	Me>Bu	Me=Bu	Me=Bu		Me>Bu	Me=Bu ^{``}
Barnett et al. (2001)	Me>Bu						
Kosten et al. (1993)	Me>Bu	Me>Bu				Me>Bu	
Strain et al. (1995)	Me=Bu	Me=Bu	Me<Bu			Me=Bu	Me=Bu [']
Ling et al. (1996)	Me>Bu	Me>Bu			Me>Bu	Me=Bu	
Schottenfeld et al. (1997)	Me=Bu	Me=Bu	Me=Bu				
Eder et al. (1998)	Me>Bu		Me=Bu	Me=Bu			
Uehlinger et al. (1998)	Me>Bu	Me=Bu					
Pani et al. (1999)	Me>Bu	Me=Bu			Me=Bu		Me=Bu [°]
Giacomuzzi et al. (2003)	Me=Bu	Me<Bu	Me<Bu	Me=Bu		Me<Bu	Me=Bu [*]
Giacomuzzi et al (2005)	Me=Bu			Me<Bu		Me<Bu	Me=Bu
Schottenfeld et al. (2005)	Me>Bu	Me>Bu	Me>Bu				

Me>Bu: unter Methadon günstiger als unter Buprenorphin

Me<Bu: unter Methadon ungünstiger als unter Buprenorphin

Me=Bu: Methadon und Buprenorphin sind gleichwertig wirksam

^{``} Untersuchungsinstrument Opiate Treatment Index

^{*} Untersuchungsinstrument Lancashire Quality of Life Profile (Oliver, 1991)

[°] Untersuchungsinstrumente Symptom Checklist-90 (SCL-90, Derogatis, 1977) und DSM-IV Global Assessment Functioning (DSM-IV GAF, American Psychiatric Association, 1994)

['] Untersuchungsinstrument Addiction Severity Index (ASI, Gsellhofer, 1999)

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über diese Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Methadon und Buprenorphin. Hier kann man auf einen Blick sehen, welches der beiden Substitutionsmittel in Bezug auf ein bestimmtes Kriterium günstiger ist. Leere Felder zeigen an, dass dieses Kriterium in der betreffenden Studie nicht untersucht wurde.

In einer Metaanalyse von Mattick et al. (2003) wurden dreizehn bis 2002 durchgeführte Untersuchungen mit insgesamt 2544 heroinabhängigen Patienten zur Wirksamkeit einer Buprenorphinsubstitution im Vergleich zu Placebo oder zu Methadon zusammengefasst und beurteilt (Strain et al.,1994a; Strain et al.,1994b; Johnson et al.,1992; Kosten et al., 1993; Johnson et al.,1995; Ling et al.,1996; Schottenfeld et al.,1997; Ling et al.,1998; Fischer et al.,1999; Johnson et al.,2000; Pani et al.,2000; Petitjean et al.,2001; Mattick et al., 2003). In diesen Studien wurden Zeiträume zwischen 6 Wochen und 12 Monaten untersucht. Während die Dosierung in 7 Studien festgelegt wurde (Methadon bis max. 80 mg, Buprenorphin bis max. 12 mg), konnten die Patienten in den anderen 6 Studien die Dosierung je nach Ausmaß an Entzugserscheinungen und Craving frei wählen, meist bis zu einer festgelegten Maximaldosis (100 mg Methadon bzw. 14 mg Buprenorphin). In 2 Studien, in denen kein Dosierungslimit festgelegt worden war, wählten die Patienten Dosierungen bis zu maximal 150 mg Methadon bzw. 16 mg Buprenorphin.

Mattick et al. (2003) kamen in ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass Buprenorphin bei geeigneter Dosierung ein effektives Medikament zur Substitution Opiatabhängiger ist, dass aber die Effektivität einer Methadonsubstitution höher ist. Unter flexibler Dosierung, die der Alltags-Realität in der Substitution am nächsten kommt, war die **Haltequote** bei den mit Buprenorphin substituierten Patienten signifikant niedriger (52,8%) als die Haltequote der mit Methadon substituierten Patienten (62,9%). Bei festgelegter „hoher“ Dosierung von Buprenorphin (6-12mg) war die Haltequote tendenziell niedriger als bei festgelegter „hoher“ Dosierung (60-80 mg) von Methadon (41,3% gegenüber 51,8%).

Barnett et al. (2001) betrachteten in einer Metaanalyse 5 Studien, in denen die Patienten 8-12 mg Buprenorphin bzw. 50-80 mg Methadon erhielten (Fischer et al.,1992; Kosten et al.,1993; Strain et al.,1994; Ling et al.,1996 und Schottenfeld et al.,1997). Die Patienten der Buprenorphingruppe zeigten in der Metaanalyse ein 1,26-fach höheres relatives Risiko eines Therapieabbruchs.

Auch in den Studien von Eder et al. (1998) über 24 Wochen und Uehlinger et al. (1998) über 6 Wochen zeigte sich bei methadonsubstituierten Patienten eine signifikant höhere Haltequote als bei mit Buprenorphin Substituierten (72,5% gegenüber 37,5% bzw. 90% gegenüber 55%). In der Studie von Schottenfeld et al. (2005) an 162 Patienten über 24 Wochen mit bis zu 85 mg Methadon bzw. 16 mg Buprenorphin zeigten die methadon-

substituierten Patienten eine signifikant höhere Haltequote (68%) als die mit Buprenorphin substituierten Patienten (48%).

In der naturalistisch angelegten Studie von Giacomuzzi et al. (2003) mit freier Wahl von Substitutionsmittel und Dosierung wurde bei einer durchschnittlichen Haltequote von 79% für alle Patienten kein Unterschied zwischen den beiden Teilstichproben gefunden, dabei lag die durchschnittliche Methadondosis bei 43,3 mg (10 bis 100 mg) und die Buprenorphindosis bei 11,2 mg (2 bis 32 mg). Auch nach 36 Monaten (Giacomuzzi et al., 2005) war die Haltequote der methadon- und der buprenorphin-substituierten Patienten etwa gleich hoch (50% für Methadon, 45% für Buprenorphin).

In Bezug auf eine **Abnahme des Heroinkonsums unter der Substitution** erbrachten die oben genannten Studien heterogene Ergebnisse. Mattick et al. (2003) kommen in ihrer Metaanalyse zu der Schlussfolgerung, dass der Heroinkonsum unter Substitution mit flexibler Dosierung bei den mit Methadon und mit Buprenorphin substituierten Patienten in gleichem Ausmaß abnimmt, unter Substitution mit einer festgelegten hohen Dosierung nehme der Heroinkonsum bei den methadonsubstituierten Patienten jedoch signifikant stärker ab .

In der Studie von Schottenfeld et al. (2005) zeigten die methadonsubstituierten Patienten signifikant weniger Heroinkonsum während der Substitution als die buprenorphin-substituierten Patienten, 53% versus 32% hatten über 24 Wochen opiatfreie Drogenscreenings.

In der Studie von Giacomuzzi et al. (2003) nahm der Heroinkonsum bei den buprenorphinsubstituierten Patienten signifikant stärker ab. 39% aller Drogenscreenings der methadonsubstituierten und 73% aller Drogenscreenings der buprenorphinsubstituierten Patienten waren über 52 Wochen opiatfrei. Die durchschnittliche Methadondosis war geringer als bei den anderen genannten Studien, die Buprenorphindosis war vergleichbar.

Der **Kokain-Beigebrauch** während der Substitution war nach der Metaanalyse von Mattick et al. (2003) unabhängig vom Substitutionsmittel gleich häufig. Auch in der Studie von Eder et al. (1998) ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied des Kokainkonsums, zu allen wöchentlichen Messzeitpunkten waren mindestens 60% aller Drogenscreenings negativ für Kokain. In der Studie von Schottenfeld et al. (2005) wiesen die methadonsubstituierten Patienten signifikant weniger Kokain-Beigebrauch auf

als die mit Buprenorphin Substituierten. 45% der methadonsubstituierten und 29% der buprenorphinsubstituierten Patienten zeigten über 24 Wochen kokainfreie Drogenscreenings.

Dagegen nimmt in der naturalistisch angelegten Studie von Giacomuzzi et al. (2003) der Kokainkonsum bei den buprenorphinsubstituierten Patienten signifikant stärker ab (80% aller Drogenscreenings der methadonsubstituierten und 94% aller Drogenscreenings der buprenorphinsubstituierten Patienten waren über 52 Wochen kokainfrei).

Das Ausmaß des **Benzodiazepin-Beigebrauchs** unter laufender Substitution zeigte in der Metaanalyse von Mattick et al. (2003) keinen Unterschied zwischen den mit Methadon und Buprenorphin substituierten Patienten. Auch in der Studie von Eder et al. (1998) und von Giacomuzzi et al. (2003) war der Benzodiazepinkonsum bei allen Patienten unabhängig vom Substitutionsmittel gleich. Bei Eder et al. (1998) waren zu allen Messzeitpunkten mindestens 70% aller Drogenscreenings negativ für Benzodiazepine, bei Giacomuzzi et al. (2003) waren 63% aller Drogenscreenings der methadonsubstituierten und 61% aller Drogenscreenings der buprenorphinsubstituierten Patienten benzodiazepinfrei. In der Nachbeobachtung von Giacomuzzi et al. (2005) nach 3 Jahren Substitution zeigte sich aber dann eine signifikante Überlegenheit von Buprenorphin gegenüber Methadon in Bezug auf den Benzodiazepin-Beigebrauch.

Das Ausmaß des von den Patienten angegebenen (und auf einer visuellen Analog-Skala (VAS) von 0 = gar kein bis 100 mm = maximal dokumentierten) **Heroincravings** während der Substitution nahm in der 12-monatigen Studie von Ling et al. (1996) nach 6 und 12 Monaten unter 80 mg Methadon signifikant stärker ab als unter 30 mg Methadon oder 8 mg Buprenorphin. Daten über das Ausmaß und den zeitlichen Verlauf des Craving-ausmaßes wurden allerdings nicht angegeben. In der 6-monatigen Studie von Pani et al. (1999) mit 60 mg Methadon bzw. 8 mg Buprenorphin gaben ohne signifikanten Gruppenunterschied alle Patienten im Zeitverlauf zunehmend weniger Craving an (von 65,4 auf 17,4 auf der VAS in der Methadongruppe und von 80 auf 21,5 in der Buprenorphingruppe). Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Methadon und den mit Buprenorphin substituierten Patienten ergab sich in der 6-wöchigen Studie von Petitjean et al. (2001): unter flexibler Methadondosis bis maximal 120 mg kam es zu einer VAS-Reduktion von 47,0 auf 20,3 und unter flexibler Buprenorphindosis bis maximal 16 mg von 50,6 auf 26,6.

In der 6-monatigen Studie von Kosten (1993) wurde von den Patienten mit Hilfe des Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS, Gossop, 1990) monatlich das Ausmaß 10 typischer **Entzugssymptome** (max. 75 Punkte) dokumentiert. Die Entzugssymptome blieben bei den mit 2 mg Buprenorphin substituierten Patienten bis zur 20. Woche auf gleich hohem Niveau bestehen, während sie bei den mit 6 mg Buprenorphin und bei den mit 35 oder 65 mg Methadon Substituierten im Zeitverlauf abnahmen. Es zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede der während der 6 Studienmonate erhobenen SOWS-Scores (11 / 14 Punkte unter 65 / 35 mg Methadon, 16 / 19 Punkte unter 6 / 2 mg Buprenorphin). Die 13-wöchige Studie von Mattick et al. (2003) mit flexibler Dosierung zeigte, dass die im SOWS wöchentlich erfassten Entzugserscheinungen bei allen Patienten im Zeitverlauf abnahmen, bei den methadonsubstituierten Patienten jedoch in einem signifikant stärkeren Ausmaß. In der Studie von Ling et al. (1996) zeigten sich außer einer häufiger angegebenen Übelkeit in der Gruppe der mit 30 mg Methadon substituierten Patienten keine Gruppenunterschiede. Auch in der 16-wöchigen Studie von Strain et al. (1995) mit flexibler Dosierung und in der 24-wöchigen Studie von Schottenfeld (1997) mit vier Patientengruppen (4 und 12 mg Buprenorphin, 20 und 65 mg Methadon) nahmen die von den Patienten wöchentlich dokumentierten Entzugssymptome im Zeitverlauf in allen Gruppen in gleichem Ausmaß ab. In den Studien von Giacomuzzi et al. (2003; 2005) zeigten sich geringfügig weniger Entzugserscheinungen in der Buprenorphingruppe.

Systematische Untersuchungen zum Vergleich der **Lebensqualität** unter Substitution mit Methadon oder Buprenorphin gibt es kaum. In der 16-wöchigen Studie mit flexibler Dosierung von Strain et al. (1995) zeigte sich unabhängig vom Substitutionsmittel für alle Patienten nach 6 und nach 16 Wochen eine signifikante Verbesserung der im Addiction Severity Index (ASI, Gsellhofer et al., 1999) erhobenen psychosozialen Merkmale. Pani et al. (1999) untersuchten in ihrer 6-monatigen Studie psychische Symptome anhand der Symptom Checklist-90 (SCL-90, Derogatis, 1977) und die psychosoziale Stellung mit Angaben zum psychischen-, sozialen- und Beschäftigungsstatus anhand des DSM-IV Global Assessment Functioning (DSM-IV-GAF, American Psychiatric Association, 1994). Dabei zeigten sich in beiden Gruppen im Zeitverlauf deutliche Verbesserungen, es gab keine Gruppenunterschiede. In der 13-wöchigen Studie von Mattick et al. (2003) wurden am Anfang und am Ende der Studie mittels Opiate Treatment

Index (Darke et al.,1992) der Drogengebrauch, die kriminelle Aktivität, die physische Gesundheit, der psychosoziale Status und das HIV-Risikoverhalten untersucht. Dabei kam es unter der Substitution zu signifikanten Verbesserungen in allen Gruppen. Außerdem waren die Patienten der Methadongruppe in den ersten 6 Wochen der Behandlung signifikant zufriedener mit der Medikation, fühlten sie sich allerdings über den gesamten Zeitraum stärker intoxikiert.

In der 24-wöchigen Studie von Giacomuzzi et al. (2003) entschieden sich 38 Patienten für eine Substitution mit Methadon und 29 für Buprenorphin. Dabei waren alle Patienten in ihren psychosozialen Merkmalen vergleichbar. Die Lebensqualität wurde anhand des Lancashire Quality of Life Profile (Oliver,1991) untersucht. Dieses Instrument erfasst die Lebensqualität mit psychosozialen und gesundheitlichen Aspekten und die subjektive Zufriedenheit. Zu Beginn der Studie gaben die Patienten der Buprenorphingruppe eine höhere allgemeine Zufriedenheit an, im Verlauf zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Methadon und den mit Buprenorphin substituierten Patienten. Alle Patienten zeigen in fast allen Bereichen signifikante Verbesserungen nach 6 Monaten Substitution im Vergleich zum Ausgangswert. Auch in der Nachbeobachtung nach 3 Jahren Substitution (Giacomuzzi et al., 2005) zeigte die Lebensqualität keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

2 FRAGESTELLUNGEN, ZIELE UND HYPOTHESEN

In der vorliegenden Studie wird der Frage nachgegangen, ob die klinische Wirksamkeit von Buprenorphin in der Substitutionsbehandlung opiatabhängiger Patienten unter naturalistischen Bedingungen der Wirksamkeit des Standardmedikaments Methadon überlegen ist.

Folgende spezifische Hypothesen sollen empirisch überprüft werden:

Hypothese 1: Die Haltequote in der Substitution ist für beide Substitutionsmittel etwa gleich hoch. Methadon war Buprenorphin in randomisierten Studien überlegen. In der einzigen bisher veröffentlichten Studie mit naturalistischen Studienbedingungen von Giacomuzzi et al. (2003; 2005) ist die Haltequote unter beiden Medikamenten gleich hoch.

Hypothese 2: Unter beiden Medikamenten wird der Heroinkonsum deutlich reduziert. Es gibt keine Unterschiede bezüglich eines Beigebrauchs von Heroin zwischen den methadonsubstituierten und den buprenorphinsubstituierten Patienten, ebenso wird kein Unterschied im Beigebrauch von Benzodiazepinen, Kokain oder Alkohol erwartet.

Hypothese 3: Buprenorphin unterdrückt körperliche Entzugssymptome und Craving schwächer als Methadon, da Buprenorphin im Gegensatz zum Methadon ein partieller μ -Rezeptor-Agonist ist.

Hypothese 4: Die Therapiezufriedenheit ist unter Buprenorphin höher als unter Methadon, weil die weniger stark ausgeprägten psychotropen Nebenwirkungen (Sedierung) des Buprenorphin zu stärkerer subjektiver Wachheit und Klarheit führt und dies eine intensivere Teilhabe am gesellschaftlich-sozialen Leben begünstigt.

Hypothese 5: Unter Buprenorphin kommt es zu einer deutlicheren Verbesserung der sozialen Integration als unter Methadon. Die subjektive „Klarheit“ unter Buprenorphin (im Gegensatz zur Sedierung unter Methadon) fördert Antrieb und Eigeninitiative, was die soziale Integration der Patienten erleichtert.

Hypothese 6: Die Verbesserung der psychischen Gesundheit ist unter Buprenorphin-substitution deutlicher ausgeprägt als unter Methadonsubstitution. Sowohl Buprenorphin als auch Methadon führen durch ihren μ -Rezeptor-Agonismus zu einer besseren Stimmungslage, Buprenorphin weist durch seinen Antagonismus am κ -Rezeptor bedingt zusätzliche anxiolytische und antidepressive Eigenschaften auf.

Hypothese 7: Die Lebensqualität ist unter Buprenorphinsubstitution höher als unter Substitution mit Methadon, dies wird durch die Verbesserung des psychosozialen Status bedingt.

3 METHODIK

3.1 Studiendesign

In der vorliegenden offenen, kontrollierten prospektiv über 12 Monate angelegten Therapiestudie bei 52 opiatabhängigen Patienten wurden 2 Gruppen von je 26 Patienten miteinander verglichen: die Patienten einer Gruppe wurden mit Methadon substituiert, die anderen 26 Patienten erhielten Buprenorphin. Die Rekrutierung der Patienten fand zwischen September 2000 und April 2003 statt. 42 Patienten wurden in der Drogensprechstunde der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bethel in Bielefeld untersucht, die anderen 10 Patienten wurden in der Schwerpunktpraxis für Opioidabhängige Dr. Thomas Poehlke in Münster rekrutiert und untersucht.

Das Studiendesign war naturalistisch angelegt. Die Zuweisung zu den Therapiearmen erfolgte folgendermaßen: alle Patienten, bei denen die Indikation für eine Substitutionsbehandlung gestellt wurde, wurden zunächst über die Möglichkeit der Substitution sowohl mit Methadon als auch mit Buprenorphin aufgeklärt. Dabei wurden von den behandelnden Ärzten sämtliche Vor- und Nachteile der Medikamente und die typischen Nebenwirkungsprofile dargelegt und bewusst auf eine Empfehlung für ein bestimmtes Medikament verzichtet. Danach entschieden die Patienten selbst, womit sie substituiert werden wollten. Die Gründe für die jeweilige Entscheidung wurden dokumentiert.

Mit der Festlegung der Therapie wurden die Patienten über die Studie aufgeklärt und nach ihrer Bereitschaft zur Teilnahme befragt. Die Studienteilnehmer mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

1. Lebensalter 18 Jahre oder älter.
2. Eine nach der ICD-10 gesicherte Diagnose der Opiatabhängigkeit (F 11.2) mit Nachweis von Opiaten im Drogenscreening vor Substitutionsbeginn.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit schweren psychiatrischen Erkrankungen, die die Fähigkeit zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten, insbesondere schizophrene und schwere affektive Störungen sowie organische Psychosyndrome. Ein- und Ausschlusskriterien wurden durch eine sorgfältige klinische, psychiatrische und somatische Diagnostik einschließlich Laborparameter überprüft (s.u.).

3.1.1 Klinisches Setting

In der Drogensprechstunde der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Bielefeld werden Patienten mit drogenbezogenen Störungen behandelt. Neben der Möglichkeit, regelmäßige Termine wahrzunehmen, gibt es täglich eine offene Sprechstunde, die von Patienten mit akuten Drogenproblemen hochfrequent in Anspruch genommen wird.

Die therapeutischen Angebote reichen von der ambulanten medikamentengestützten Entgiftung über die Substitutionsbehandlung zur Psychotherapie und Vermittlung in stationäre oder teilstationäre Behandlung und/oder Rehabilitation. In der Drogensprechstunde werden ca. 150 Patienten mit Methadon oder Buprenorphin substituiert. Die Einnahme von Methadon bzw. Buprenorphin findet in Anwesenheit einer Fachkrankenschwester/einem Fachkrankenschwänger unter Aufsicht von Fachärzten statt. Die mit Methadon substituierten Patienten müssen bis zur ersten take-home-Vergabe (nach 6 Monaten Substitution bei guter Compliance) täglich kommen. Bei den mit Buprenorphin substituierten Patienten genügt nach der Phase der Dosisfindung (1-2 Wochen) die dreimalig wöchentliche Einnahme, die ebenfalls in Anwesenheit des Ambulanzpersonals stattfindet. Mit der nicht täglichen Einnahme kommen allerdings nicht alle Patienten zurecht, so dass auch viele buprenorphinsubstituierte Patienten täglich die Ambulanz aufsuchen. Mit allen Patienten wird mindestens 1 mal pro Woche ein ärztlich-therapeutisches Gespräch geführt. Wie in den verbindlichen Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gem. §135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 28.10.2002 gefordert, erhalten alle substituierten Patienten eine begleitende psychosoziale Betreuung, üblicherweise durch die Drogenberatungsstelle Bielefeld.

3.1.2 Ablauf der Studie

Nach der Klärung von Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfolgte bei Eintritt in die Studie zunächst die Erhebung einer klinischen Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine venöse Blutentnahme zur Untersuchung von Leberwerten (GOT, GPT und GGT) und Blutbild. Diese Untersuchungen wurden alle 3 Monate wiederholt. Drogenscreenings im Urin wurden ohne vorherige Ankündigung einmal pro Monat durchgeführt.

Einmal monatlich wurden die Patienten in selbstauszufüllenden Fragebögen zu Entzugssymptomen, zum Craving und zur Therapiezufriedenheit befragt. Das Ausfüllen nahm nur wenige Minuten in Anspruch und erfolgte im Rahmen der Medikamentenvergabe. Zu Beginn und zum Abschluss der Studie wurden semistrukturierte face-to-face Interviews mit Fragen zur Abhängigkeit und zum sozialen Funktionsniveau (siehe unten) durchgeführt.

Alle 3 Monate füllten die Patienten einen Fragebogen zur Lebensqualität (siehe unten) aus, dieser Fragebogen wurde vor dem ersten Ausfüllen erklärt. Die meisten Patienten nahmen den Fragebogen zum Ausfüllen mit nach Hause, einige erledigten dies in der Ambulanz bzw. Praxis. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass sie die Fragen allein beantworten sollten.

Die Datenerhebung zu Beginn der Behandlung fand innerhalb der ersten Behandlungstage (maximal 5 Tage) statt. Teilnehmer, die ihre Fragebögen nicht rechtzeitig (innerhalb der ersten 2 Wochen eines Befragungszeitpunkts) abgaben oder vereinbarte Termine für Interviews mehrfach nicht einhielten, wurden nachträglich ausgeschlossen, dies traf für 5 Patienten zu. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Teilnehmer nach dem Ausfüllen der Fragebögen und Einhalten eines Gesprächstermins zu Beginn und nach jeweils 3 Monaten 25 DM bzw. 12,50 €.

3.2 Untersuchungsinstrumente

3.2.1 Anamnese

Neben soziodemographischen Merkmalen wurden folgende Daten erfasst: Dauer der Abhängigkeit (in Monaten), intravenöser Drogenkonsum (ja/nein), pathologischer Konsum weiterer Drogen (Kokain, Benzodiazepine, Amphetamine) oder Alkohol, Anzahl bisheriger Entzugsbehandlungen, Entwöhnungstherapien und Substitutionsbehandlungen, Dauer bisheriger Haftzeiten, aktuelle Bewährungssituation (ja/nein). Körperliche oder psychische Begleiterkrankungen wurden unter besonderer Berücksichtigung typischer Begleit- oder Folgeerkrankungen der Abhängigkeit erfasst (z.B. chronische Hepatitis, siehe Anhang 1).

3.2.2 Untersuchung auf Drogen- und Alkoholkonsum

Für die Drogenscreenings im Urin wurden Schnelltests der Firma von minden GmbH (Moers, Deutschland) verwendet, für die methadonsubstituierten Patienten wurde der Test Drug-Screen-Card Multi-5M zum Nachweis von Heroin, Amphetaminen, Kokain, Methadon und Benzodiazepinen eingesetzt, für die buprenorphinsubstituierten Patienten der Test Drug-Screen-Card Multi-5B mit Buprenorphin anstelle von Methadon. Die Screenings wurden unangekündigt und unter Aufsicht durchgeführt. Die Cut-offs für die einzelnen Substanzen liegen bei 300 ng/ml, die Spezifität liegt bei 99,4% und die Sensitivität bei 97,4%.

Bei Patienten mit bekanntem Alkoholabusus wurde täglich vor der Vergabe ein Atemalkoholtest mit dem Gerät Dräger Alco-Test 7410 durchgeführt.

3.2.3 Standardisierte psychosoziale Instrumente

3.2.3.1 *Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS)*

Im Rahmen dieser reliablen und validen Selbstbeurteilungsskala können die Patienten den Ausprägungsgrad 10 typischer körperlicher Entzugssymptome auf einer vierstufigen Skala mit den Ausprägungen „keine“, „mild“, „mäßig“ und „stark“ einschätzen (Gossop, 1990): Krankheitsgefühl, Magen-Darm-Krämpfe, Muskelkrämpfe, Kältegefühl/Gänsehaut, Herzklopfen, Muskelverspannung, Schmerzen, Gähnen, Tränenfluss und Schlaflosigkeit (siehe Anhang 2). Bei der Auswertung wird den Einstufungen ein entsprechender Zahlenwert zugeordnet. „Keine“ entspricht 0, „mild“ entspricht 1, „mäßig“ entspricht 2 und „stark“ entspricht 4 Punkten. Insgesamt können 0 bis 40 Punkte erzielt werden; je mehr Punkte erreicht werden, desto höher ist der Schweregrad der Entzugssymptomatik. Die so erhobenen Summenwerte können dann zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

3.2.3.2 *Visuelle Analogskalen*

Die Patienten tragen auf je einer Linie von 10 cm Länge ihre subjektive Zufriedenheit mit der Medikation („gar nicht zufrieden“ bis „sehr zufrieden“) und die Ausprägung des Cravings („gar nicht“ bis „extrem stark“) ein (siehe Anhang 3). Die Strecke bis zu der Markierung durch den Patienten wird durch den Interviewer ausgemessen.

3.2.3.3 *European Addiction Severity Index (ASI)*

Der ASI ist ein international verbreitetes und gut überprüfetes semistandardisiertes Interview, mit dem wichtige Informationen über jene Lebensbereiche des Patienten erfasst werden, in denen im Zusammenhang mit der Substanzabhängigkeit häufig Probleme bestehen (Gsellhofer et al., 1999). Die zweimal erhobenen Daten dienen hier zur Beschreibung der Situation des Patienten vor der Substitutionsbehandlung und nach Ablauf eines Jahres unter Substitution. Mit dem Test werden sieben potentielle Problembereiche abgefragt:

- Arbeits- und Unterhaltssituation,
- familiärer Hintergrund, Familie und Sozialbeziehungen,
- rechtliche Probleme,
- körperliche Probleme,
- psychische Probleme,
- Drogenprobleme,
- Alkoholprobleme.

Zur Bestimmung des Schweregrades der Probleme wird der Patient während des Interviews aufgefordert, die Problembereiche auf einer Ratingskala von 0 (gar nicht) bis 4 (extrem) einzustufen. Dann stuft der Interviewer den Schweregrad der Probleme in zwei Schritten ein: im ersten Schritt werden lediglich die objektiven Daten berücksichtigt. Im zweiten Schritt werden dann auch die subjektiven Angaben der Patienten genutzt und mit der ersten Einschätzung verknüpft. Die daraus resultierende Schweregradeinteilung ergibt sich wie folgt:

0 bis 1: Der Interviewer sieht kein echtes Problem und beurteilt, dass keine Behandlung erforderlich ist.

2 bis 3: Der Interviewer sieht ein leichtes Problem und beurteilt, dass eine Behandlung evtl. nicht notwendig ist.

4 bis 5: Der Interviewer entdeckt ein mittleres Problem und empfiehlt eine Behandlung.

6 bis 7: Es wird ein beträchtliches Problem diagnostiziert und die Behandlung als notwendig eingestuft.

8 bis 9: Hier besteht ein extremes Problem und eine Behandlung ist absolut erforderlich.

3.2.3.4 *Social Interview Schedule (SIS)*

Es handelt sich um ein international bewährtes und auf deutsche Verhältnisse adaptiertes strukturiertes Interview zur Erfassung der sozialen Situation von Patienten, die an psychischen Störungen leiden (Hecht et al.,1987). Es werden dabei in spezifischer Weise sowohl die objektiven, beobachtbaren Lebensbedingungen als auch die Bewältigung der daraus resultierenden sozialen Anforderungen an die Person erfasst. Darüber hinaus soll die subjektive Lebenszufriedenheit in den verschiedenen sozialen Rollenbereichen beurteilt werden. Der Bezugszeitraum sind die letzten vier Wochen. Nach Abschluss des Interviews werden die Informationen anhand eines Manuals durch den Interviewer auf einer 4-Punkte-Skala geratet. Der Wert „1“ bedeutet: keine Probleme bzw. sehr gutes Zurechtkommen bzw. sehr hohe Zufriedenheit, der Wert „4“ bedeutet: sehr viele Probleme, schlechtes Zurechtkommen und sehr hohe Unzufriedenheit. Es werden die folgenden 4 Werte berechnet: objektive Bedingungen, soziale Bewältigung („Management“), Zufriedenheit und soziale Unterstützung („social support“).

Das Instrument kam zu Beginn und am Ende der Untersuchung zum Einsatz.

3.2.3.5 *Skalen zur Erfassung der Lebensqualität (SEL)*

Die Selbstbeurteilungsskalen zur Erfassung der Lebensqualität beinhalten sieben Dimensionen (Averbeek et al.,1995):

- Stimmung (aktuelle Stimmung des Probanden),
- objektive körperliche Beschwerden (objektivierbare körperliche Beeinträchtigungen und Veränderungen),
- objektives soziales Umfeld (Funktionsfähigkeit im Alltag im persönlichen Umfeld),
- subjektive körperliche Verfassung (subjektives Erleben des eigenen körperlichen Befindens),
- Grundstimmung (Bewertung der Stimmungslage in den letzten Wochen und Monaten),
- subjektives soziales Umfeld (subjektive Bewertung der sozialen Umgebung des Probanden),
- Lebensorientierung (längerfristige Lebenseinstellungen).

Bei allen Skalen zeigen **hohe Werte günstige Bewertungen** bzw. ein geringes Problemausmaß in dem erfragten Bereich an, während niedrige Werte auf deutliche Probleme hinweisen.

Diese inhaltlichen Bereiche werden im Fragebogen zusätzlich nach zeitlichen Gesichtspunkten und verschiedenen subjektiven Relevanzgraden differenziert. Der Test liegt sowohl in einer Kurz- als auch in einer Langversion vor. Für die vorliegende Arbeit wurde die Langform gewählt, die aus 69 Items besteht und die spezifischen Defizite in den jeweiligen Teilbereichen differenzierter erfasst.

Die Items werden im Fragebogen skalenweise und nach unterschiedlich langen Bezugszeiträumen angeordnet (z.B. Skalen mit einem kurzen Zeitbezug werden zu Beginn abgefragt). Der Fragebogen wird dem Probanden ausgehändigt und von diesem selbst ausgefüllt. Die Antworten des Probanden werden vom Interviewer auf einen Auswertungsbogen übertragen und dort festgelegte Rechenoperationen durchgeführt, die die unterschiedlichen Längen der Skalen standardisieren, um einen direkten Vergleich zwischen den Skalen zu ermöglichen. In der Auswertung wird ein gemeinsamer Wert für die beiden Skalen objektive und subjektive körperliche Verfassung („KOERPER“) vergeben, sowie ein Wert für die Skalen objektives und subjektives soziales Umfeld („SOZIAL“) und ein dritter Wert zur Beurteilung der Lebensqualität für die Skalen Stimmung, Grundstimmung und Lebensorientierung („KOGEMO“). Zuletzt wird ein Gesamtwert aus allen Skalen berechnet („GESAMT“).

3.2.4 Untersuchungsplan

Tabelle 2 zeigt, welche Instrumente zu welchem Zeitpunkt angewendet wurden

Tabelle 2: Untersuchungszeitpunkte und Instrumente

Instrumente / Monat	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anamnese, körperliche Untersuchung	X			X			X			X			X
Labor	X			X			X			X			X
Drogenscreening im Urin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SOWS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Visuelle Analogskalen Craving und Therapiezufriedenheit	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ASI	X												X
SIS	X												X
SEL	X			X			X			X			X

3.3 Datenanalyse und Statistik

Die Dateneingabe und -auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 11.5; die Daten wurden vor Auswertung auf fehlende Werte und Plausibilität überprüft. Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse werden als arithmetische Mittelwerte und deren Standardabweichungen angegeben. Auf Unterschiede zwischen den beiden unabhängigen Untersuchungsgruppen wurde nonparametrisch mit dem Chi-Quadrat-Test sowie dem Mann-Whitney U-test untersucht. Unterschiede im Verlauf einer Untersuchungsgruppe (abhängige Stichproben) wurden mit dem nonparametrischen Test nach Wilcoxon geprüft. Da nicht alle Patienten zum Zeitpunkt T12 (nach 12 Monaten) nachuntersucht werden konnten, wurden explorative Datenanalysen auch zu den übrigen Zeitpunkten durchgeführt. Darüber hinaus wurde für den SOWS, Craving und die Therapiezufriedenheit eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Messreihenwiederholung und dem Substitutionsmittel als Kovariate berechnet. Die statistischen Kennwerte wurden zweiseitig auf Signifikanz geprüft und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 0,05$ zu Grunde gelegt.

Wenn Analyseergebnisse einen signifikanten Gruppenunterschied der Veränderung abhängiger Variablen ergaben wurde auch die Effektstärke nach Cohen (1988) berechnet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Stichprobenbeschreibung

4.1.1 Soziodemographische Merkmale

Ingesamt wurden 52 Patienten (40 Männer und 12 Frauen) in die Studie aufgenommen. Je 26 Patienten entschieden sich für eine Substitution mit Methadon bzw. mit Buprenorphin. Von den 40 Männern wählten 23 Methadon und 17 Buprenorphin, bei den 12 Frauen entschied sich ein signifikant höherer Anteil an Patientinnen für Buprenorphin (3 Frauen Methadon, 9 Frauen Buprenorphin). Das Alter der Patienten lag in beiden Gruppen zwischen 18 und 48 Jahren. Der Altersdurchschnitt der mit Methadon substituierten Patienten lag bei 29 Jahren, bei den mit Buprenorphin substituierten Patienten betrug das durchschnittliche Alter 33 Jahre.

In der Buprenorphingruppe hatten tendenziell mehr Patienten (58,3%) eine feste Partnerschaft als in der Methadongruppe (34,6%), ansonsten unterschieden sich die beiden Patientengruppen in ihren soziodemographischen Merkmalen nicht signifikant (Tabelle 3).

4.1.2 Suchtspezifische Merkmale

Bei allen Patienten bestand eine mindestens 2-jährige Heroinabhängigkeit. Die Patienten der Buprenorphingruppe hatten durchschnittlich signifikant mehr Substitutionsversuche hinter sich als die Patienten der Methadongruppe, ansonsten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4).

Tabelle 3: Soziodemographische Merkmale (MW \pm SD oder %)

	Gesamt n=52	Methadon n=26	Buprenorphin n=26	Statistik CHI²-Test
Alter (Jahre)	30,8 \pm 6,7	28,9 \pm 6,1	32,7 \pm 6,7	Z=-2,05* p=.400
Geschlecht				CHI ² =3,90 df=1 p=.048
Männlich	76,9 %	88,5 %	65,4 %	
Weiblich	23,1 %	11,5 %	34,6 %	
Schulabschluss				CHI ² =5,92 df=3 p=.115
Kein Abschluss	10,2 %	11,5 %	8,7 %	
Hauptschulabschluss	55,1 %	69,2 %	39,1 %	
Mittlere Reife	20,4 %	11,5 %	30,4 %	
Abitur	14,3 %	7,7 %	21,7 %	
Berufsausbildung				CHI ² =2,09 df=1 p=.149
Ja	50,0 %	40,0 %	60,9 %	
Nein	50,0 %	60,0 %	39,1 %	
Aktuelle Berufstätigkeit				CHI ² =5,25 df=4 p=.263
Nicht berufstätig				
Ausbildung/Studium	64,7 %	76,9 %	52,0 %	
Ungelernter Arbeiter	7,8 %	7,7 %	8,0 %	
Facharb./Angestellter)	17,6 %	7,7 %	28,0 %	
Keine Antwort	7,8 %	7,7 %	8,0 %	
	2,0 %	0 %	4,0 %	
Partnerschaft				CHI ² =2,83 df=1 p=.093
Ja	46,0 %	34,6 %	58,3 %	
Nein	54,0 %	65,4 %	41,7 %	
Wohnung				CHI ² =0,42 df=1 p=.517
Ja	84,0 %	80,8 %	87,5 %	
Nein	16,0 %	19,2 %	12,5 %	
Verbüßte Haftstrafen (Monate)	13,8 \pm 28,4	16,5 \pm 27,8	10,8 \pm 29,4	Z=-0,69* p=.490
Laufende Bewährung				CHI ² =0,00 df=1 p=.980
Ja	30,6 %	30,8 %	30,4 %	
Nein	69,4 %	69,2 %	69,6 %	
Begleiterkrankungen				CHI ² =5,02 df=4 p=.413
Keine	36,1 %	37,5 %	34,8 %	
Chron. Hepatitis B/C	48,9 %	45,8 %	52,2 %	
Andere körp.Erkrank.	8,5 %	12,5 %	4,3 %	
Depression	4,3 %	0 %	8,7 %	
Psychose	2,1 %	4,2 %	0 %	

* Mann-Whitney U-Test

Tabelle 4: Suchtspezifische Merkmale

	Gesamt n=52	Methodon n=26	Buprenorphin n=26	Statistik: Mann – Whitney U-Test
Dauer der Abhängigkeit (Jahre)	10,0 ± 6,6	9,0 ± 5,8	11,1 ± 7,3	Z=-0,69 p=.488
Anzahl Entgiftungen	3,5 ± 3,4	2,8 ± 2,2	4,2 ± 4,3	Z=-1,03 p=.301
Anzahl Entwöhnungstherapien	0,8 ± 1,2	0,6 ± 1,2	0,9 ± 1,3	Z=-0,78 p=.438
Anzahl Substitutionsversuche	1,4 ± 1,5	1,0 ± 0,9	1,9 ± 2,0	Z=-2,34 p=.019
Intravenöser Konsum				CHI ² =0,18*
Ja	77,6 %	80,0 %	75,0 %	df=1
Nein	22,4 %	20,0 %	25,0 %	p=.675
Beikonsum				CHI ² =4,20*
Kein Beikonsum	36,2 %	37,5 %	34,8 %	df=4
Kokain	27,7 %	25,0 %	30,4 %	p=.380
Benzodiazepine	2,1 %	0 %	4,3 %	
Alkohol	6,4 %	12,5 %	0 %	
Mehrere Substanzen	27,7 %	25,0 %	30,4 %	

*CHI²-Test

4.2 Behandlungserfolg

4.2.1 Haltequoten

Nach 12 Monaten befanden sich noch 39 Patienten (75,0%) in der Substitutionsbehandlung, in der Methadongruppe waren es 18 Patienten (69,2%), und in der Buprenorphingruppe 21 Patienten (80,8%). Die Haltequoten der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant ($\chi^2=0,92$, $df=1$, $p=0,34$). Die Patienten, welche die Substitution vor Ablauf eines Jahres abbrachen, taten dies im Durchschnitt nach $4,7 \pm 3,3$ Monaten. In der Methadongruppe beendeten die Substitutionsabbrecher die Behandlung nach durchschnittlich $3,8 \pm 2,3$ Monaten, in der Buprenorphingruppe fand der Abbruch nach durchschnittlich $6,2 \pm 4,4$ Monaten statt ($Z=-0,97$, $p=0,333$). Einer der methadonsubstituierten Patienten, der die Substitution vor Ablauf der 12 Monate beendete, tat dies, um eine Entwöhnungstherapie anzutreten. Von den 5 Patienten, die die Buprenorphinsubstitution abbrachen, beendeten 2 Patienten die Behandlung erst nach 11 Monaten.

Es wurde untersucht, ob sich die über 1 Jahr in der Substitution verbleibenden Patienten und die Therapieabbrecher in ihren soziodemographischen oder suchtspezifischen Merkmalen unterscheiden. Es zeigten sich tendenzielle Unterschiede im Durchschnittsalter der Patienten, in der durchschnittlich verbüßten Haftzeit und bezüglich einer laufenden Bewährungsstrafe. Die in der Substitution verbleibenden Patienten waren mit 32 ± 7 Jahren tendenziell älter als die Therapieabbrecher mit 28 ± 6 Jahren (MW-U: $Z=-1,831$, $p=0,067$), sie hatten tendenziell weniger Monate in Haft verbracht ($11,7 \pm 27,6$ vs. $23,3 \pm 31,7$ Monate, $Z=-1,911$, $p=0,056$) und sie standen weniger häufig unter laufender Bewährung (24,3% vs. 53,8%, $\chi^2=3,853$, $df=1$, $p=0,050$).

4.2.2 Beigebruch psychotroper Substanzen während der Substitution

Das Ausmaß des Beigebruchs von psychotropen Substanzen während der Substitutionsbehandlung wurde wie folgt differenziert: kein Beigebruch, geringfügiger Beigebruch (d.h. Drogennachweis im Urin in weniger als 25% der Screeninguntersuchungen), mittelgradiger Beigebruch (Nachweis in 25-50%) und regelmäßiger Beigebruch (Drogennachweis in über 50%). Der Alkoholkonsum wurde differenziert in keinen Al-

koholkonsum und mehr als 2 mal, 2 bis 10 mal oder mehr als 10 mal positiver Atemalkoholtest während der gesamten Beobachtungsdauer.

Während bei den mit Methadon substituierten Patienten 11 Patienten (44,0%) keinen Benzodiazepinbeigebrauch aufwiesen, war dies in der Buprenorphingruppe bei 17 Patienten (70,8%) der Fall. Dieser Unterschied zugunsten der Buprenorphingruppe ist signifikant (Tabelle 5). Darüber hinaus zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 5: Drogenbeigebrauch während der Substitution

Beigebrauch	Gesamt n=52	Methadon n=26	Buprenorphin n=26	Statistik CHI ² -Test
Heroinkonsum				
Kein	36,7 %	44,0 %	29,2 %	CHI ² =3,80 df=3 p=.284
Geringfügig	42,9 %	36,0 %	50,0 %	
Mittelgradig	16,3 %	20,0 %	12,5 %	
Regelmäßig	4,1 %	0 %	8,3 %	
Kokainkonsum				
Kein	69,4 %	68,0 %	70,8 %	CHI ² =1,27 df=3 p=.737
Geringfügig	14,3 %	16,0 %	12,5 %	
Mittelgradig	14,3 %	16,0 %	12,5 %	
Regelmäßig	2,0 %	0 %	4,2 %	
Benzodiazepinkonsum				
Kein	57,1 %	44,0 %	70,8 %	CHI ² =8,54 df=3 p=.036
Geringfügig	20,4 %	28,0 %	12,5 %	
Mittelgradig	12,2 %	8,0 %	16,7 %	
Regelmäßig	10,2 %	20,0 %	0 %	
Atemalkoholtest positiv				
Nie	85,7 %	84,0 %	87,5 %	CHI ² =0,18 df=3 p=.914
Bis 2x/12 Monate	10,2 %	12,0 %	8,3 %	
2-10x/12 Monate	0 %	0 %	0 %	
>10x/12 Monate	4,1 %	4,0 %	4,2 %	

4.2.3 Entzugssymptome (SOWS)

In einem ersten Schritt wurden die mit dem SOWS erhobenen Entzugserscheinungen initial (T1) und nach 12 Monaten (T12) in der Gesamtstichprobe sowie getrennt für die mit Methadon bzw. Buprenorphin substituierten Patienten in der statistischen Analyse berücksichtigt.

In der Gesamtstichprobe zeigte sich nach 12 Monaten eine tendenzielle und bei den mit Methadon substituierten Patienten eine signifikante Verbesserung, in der Buprenorphin-Gruppe dagegen ergab sich keine Änderung (Tabelle 6).

Tabelle 6: Entzugssymptome (SOWS-Score) zu T1 und nach 12 Monaten (MW \pm SD)

	Gesamt	Methadon	Buprenorphin
T1 alle Patienten	7,7 \pm 5,5 (n=52)	8,4 \pm 5,6 (n=26)	7,0 \pm 5,5 (n=26)
alle Nichtabbrecher	7,5 \pm 5,3 (n=35)	8,6 \pm 5,6 (n=16)	6,6 \pm 5,0 (n=19)
T12	5,3 \pm 5,4 (n=33)	5,1 \pm 5,0 (n=16)	5,0 \pm 5,5 (n=17)
Wilcoxon-Test	Z=-1,81, p=.070	Z=-2,05, p=.040	Z=-0,66, p=.509

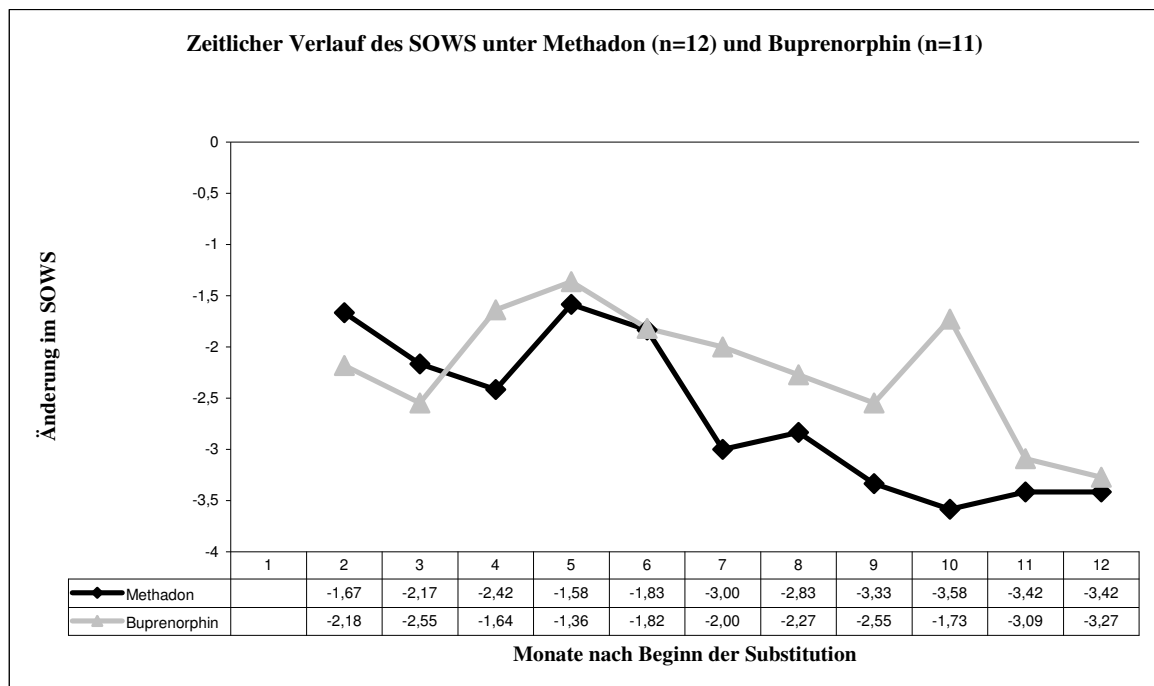
In einem zweiten Schritt wurde explorativ für alle 11 Messzeitpunkte ab dem 2. Behandlungsmonat (T2 bis T12) die Veränderung zum Ausgangswert ermittelt (Tx-T1). Zu keinem Messzeitpunkt ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Teilstichproben (Tabelle 7).

Tabelle 7: Veränderungen der SOWS-Scores im Vergleich zum Ausgangswert (Tx-T1) unter Methadon und Buprenorphin (MW \pm SD), explorative Analyse

Zeitpunkt	Methadon	Buprenorphin	Mann-Whitney U-Test
T2	-1,8 \pm 4,7 (n=21)	-1,2 \pm 5,9 (n=23)	Z=-0,64, p=.524
T3	-2,3 \pm 6,2 (n=21)	-2,3 \pm 6,0 (n=21)	Z=-0,27, p=.791
T4	-2,3 \pm 7,6 (n=16)	-1,4 \pm 6,6 (n=21)	Z=-0,31, p=.975
T5	-1,4 \pm 7,4 (n=17)	-1,1 \pm 6,4 (n=18)	Z=-0,02, p=.9187
T6	-1,9 \pm 6,4 (n=16)	-1,5 \pm 5,4 (n=19)	Z=-0,10, p=.920
T7	-3,7 \pm 5,9 (n=16)	-1,7 \pm 5,6 (n=20)	Z=-0,87, p=.388
T8	-3,1 \pm 6,8 (n=15)	-2,6 \pm 5,9 (n=19)	Z=-0,12, p=.903
T9	-3,4 \pm 6,7 (n=17)	-2,8 \pm 6,1 (n=19)	Z=-0,13, p=.899
T10	-3,9 \pm 6,0 (n=16)	-1,9 \pm 6,4 (n=16)	Z=-0,62, p=.533
T11	-3,8 \pm 6,4 (n=16)	-2,1 \pm 5,4 (n=17)	Z=-0,54, p=.588
T12	-4,1 \pm 6,4 (n=16)	-1,1 \pm 7,1 (n=17)	Z=-1,34, p=.181

Daten für alle Messzeitpunkte lagen nur für einen Teil der Patienten vor (Methadongruppe: n=12, Buprenorphingruppe: n=11). Auf dieser eingeschränkten Datenbasis wurden Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert (Tx-T1) für alle Messzeitpunkte (T2 bis T12) nach Therapiebeginn mittels ANOVA mit Messreihenwiederholung und dem Substitutionsmittel als unabhängige Variable berechnet. Da sich zum Zeitpunkt T1 keine Gruppenunterschiede zeigten, ging der Ausgangswert nicht als Kovariate in die Untersuchung ein. Zusammenfassend zeigten sich weder für die Variable Zeit noch für die Variable Substitutionsmittel signifikante Effekte ($F= 2,56$, $df=1$, $p=0,125$, Abbildung 1).

Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der Veränderungen der SOWS-Entzugsscores im Vergleich zum Ausgangswert unter Methadon und Buprenorphin



4.2.4 Craving

Zunächst wurde das durchschnittliche Ausmaß des Cravings initial (T1) und nach 12 Monaten (T12) in der Gesamtstichprobe sowie getrennt für die mit Methadon bzw. Buprenorphin substituierten Patienten in der statistischen Analyse berücksichtigt.

Während die Patienten der Methadongruppe nach 12 Monaten signifikant weniger Craving angaben als zu Beginn der Therapie, zeigte sich für die Gesamtstichprobe und die

Gruppe der mit Buprenorphin substituierten Patienten keine signifikante Änderung des Cravings (Tabelle 8).

Tabelle 8: Craving zu Beginn und nach 12 Monaten (MW \pm SD)

	Gesamt	Methadon	Buprenorphin
T1 alle Patienten	2,3 \pm 2,5 (n=52)	2,5 \pm 2,6 (n=26)	2,2 \pm 2,5 (n=26)
alle Nichtabbrecher	2,3 \pm 2,5 (n=35)	3,1 \pm 2,8 (n=16)	1,6 \pm 2,0 (n=19)
T12	1,9 \pm 2,3 (n=32)	1,4 \pm 1,3 (n=15)	2,8 \pm 2,9 (n=17)
Wilcoxon-Test	Z=-0,68, p=.497	Z=-2,33, p=.020	Z=-1,25, p=.211

In einem zweiten Schritt wurde auch hier für alle 11 Messzeitpunkte ab dem 2. Behandlungsmonat (T2 bis T12) die Veränderung zum Ausgangswert ermittelt (Tx-T1).

Im 11. und 12. Behandlungsmonat zeigte sich in der Methadongruppe eine im Vergleich zur Buprenorphingruppe signifikant stärkere Abnahme des Cravings (Tabelle 9).

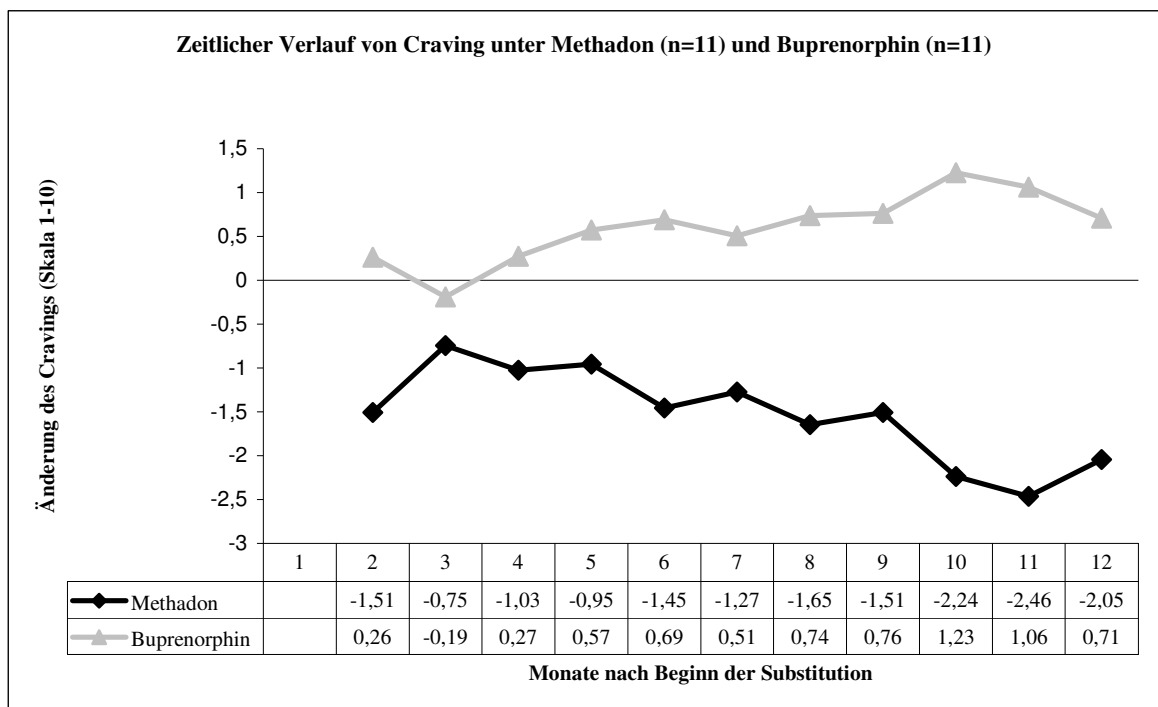
Tabelle 9: Veränderung des Craving im Vergleich zum Ausgangswert (Tx-T1) unter Methadon und Buprenorphin (MW \pm SD), explorative Analyse

Zeitpunkt	Methadon	Buprenorphin	Mann-Whitney U-Test
T2	-0,4 \pm 2,6 (n=19)	0,5 \pm 3,2 (n=23)	Z=-1,85, p=.065
T3	-0,3 \pm 2,2 (n=20)	-0,4 \pm 3,4 (n=21)	Z=0,12, p=.907
T4	-0,6 \pm 2,6 (n=15)	-0,6 \pm 3,7 (n=20)	Z=-0,50, p=.617
T5	-0,6 \pm 3,2 (n=16)	0,5 \pm 3,1 (n=17)	Z=-0,96, p=.340
T6	-0,6 \pm 3,2 (n=15)	0,3 \pm 3,0 (n=20)	Z=-0,78, p=.433
T7	-0,8 \pm 3,4 (n=15)	0,2 \pm 2,6 (n=20)	Z=-0,68, p=.494
T8	-1,5 \pm 3,2 (n=14)	0,3 \pm 3,1 (n=19)	Z=-1,49, p=.135
T9	-0,5 \pm 4,0 (n=16)	0,3 \pm 2,8 (n=19)	Z=-0,02, p=.987
T10	-1,8 \pm 2,8 (n=15)	0,1 \pm 4,0 (n=16)	Z=-0,83, p=.406
T11	-1,8 \pm 3,3 (n=15)	0,9 \pm 2,4 (n=17)	Z=-2,30, p=.021
T12	-1,8 \pm 2,3 (n=15)	1,0 \pm 2,6 (n=17)	Z=-2,38, p=.017^a

^aEffektstärke (95%-Konfidenzintervall): 0,32 (-0,38 – 1,02)

Für die Teilstichprobe der Patienten, für die zu allen Messzeitpunkten Daten erhoben werden konnten (Methadongruppe: n=11, Buprenorphingruppe: n=11), wurde für (Tx-T1) über alle Messzeitpunkte nach Therapiebeginn (T2 bis T12) eine ANOVA mit Messreihenwiederholung und dem Substitutionsmittel als unabhängige Variable berechnet. Da sich zum Zeitpunkt T1 keine Gruppenunterschiede zeigten, ging der Ausgangswert nicht als Kovariate in die Untersuchung mit ein. Während sich für das Gesamtsystem kein signifikanter Unterschied zeigt, wird für die Variable Substitutionsmittel ein signifikanter Gruppenunterschied gefunden (Zeiteffekt $F=0,85$, $df=1$, $p=0,367$; Faktor Substitutionsmittel: $F=4,43$, $df=1$, $p=0,048$, Abbildung 2).

Abbildung 2: Verlauf von Craving unter Methadon (n=11) und Buprenorphin (n=11) über 11 Monate



4.2.5 Therapiezufriedenheit

In einem ersten Schritt wurde die Therapiezufriedenheit initial (T1) und nach 12 Monaten (T12) in der Gesamtstichprobe sowie getrennt für die mit Methadon bzw. Buprenorphin substituierten Patienten in der statistischen Analyse berücksichtigt. Ein kleinerer Wert auf der Analog-Skala bedeutet höhere Zufriedenheit.

Nach 12 Monaten Substitution ergab es weder für die Gesamtstichprobe noch für eine der beiden Teilstichproben eine signifikante Änderung der Therapiezufriedenheit im Vergleich zum Ausgangswert (Tabelle 10).

Tabelle 10: Therapiezufriedenheit zu Beginn und nach 12 Monaten (MW \pm SD)

	Gesamt	Methadon	Buprenorphin
T1 alle Patienten	2,2 \pm 2,1 (n=52)	2,7 \pm 2,2 (n=26)	1,7 \pm 2,0 (n=26)
alle Nichtabbrecher	2,1 \pm 2,2 (n=35)	2,3 \pm 2,4 (n=16)	1,9 \pm 2,1 (n=19)
T12	2,2 \pm 2,0 (n=32)	2,0 \pm 2,3 (n=15)	2,4 \pm 1,7 (n=17)
Wilcoxon-Test	Z=-0,87, p=.388	Z=-0,21, p=.834	Z=-1,33, p=.185

In einem zweiten Schritt wurde für alle 11 Messzeitpunkte ab dem 2. Behandlungsmonat (T2 bis T12) die Veränderung zum Ausgangswert ermittelt (Tx-T1).

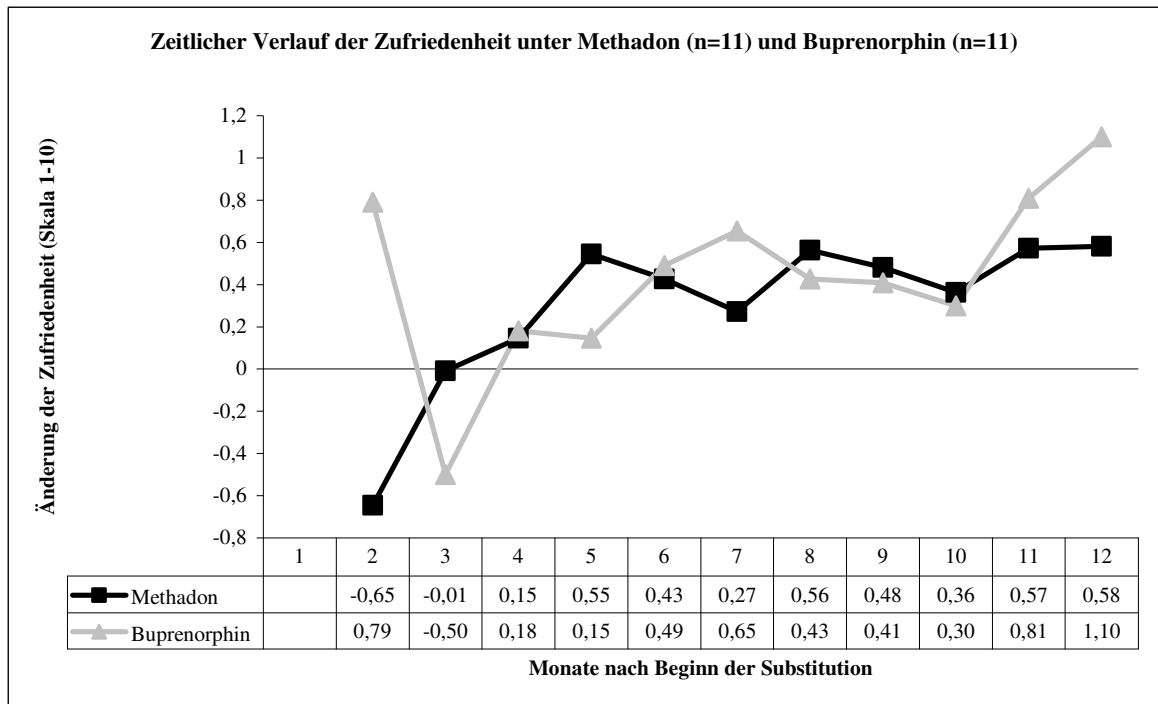
Es finden sich hier im Vergleich der Substitutionsmittel zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede (Tabelle 11).

Tabelle 11: Veränderung der Therapiezufriedenheit im Vergleich zum Ausgangswert (Tx-T1) unter Methadon und Buprenorphin (MW \pm SD), explorative Analyse

Zeitpunkt	Methadon	Buprenorphin	Mann-WhitneyU-Test
T2	-0,6 \pm 2,5 (n=20)	0,4 \pm 2,6 (n=23)	Z=-1,82, p=.069
T3	-0,7 \pm 2,1 (n=20)	-0,4 \pm 2,6 (n=21)	Z=-0,43, p=.667
T4	-0,1 \pm 2,5 (n=15)	-0,4 \pm 2,2 (n=20)	Z=-0,22, p=.828
T5	0,5 \pm 2,6 (n=16)	1,2 \pm 2,7 (n=17)	Z=-0,58, p=.564
T6	0,4 \pm 2,5 (n=15)	0,2 \pm 2,8 (n=20)	Z=-0,47, p=.641
T7	-0,3 \pm 1,7 (n=15)	2,0 \pm 2,6 (n=20)	Z=-0,73, p=.463
T8	0,5 \pm 1,9 (n=14)	-0,2 \pm 3,1 (n=19)	Z=-0,95, p=.343
T9	-1,3 \pm 1,7 (n=15)	0,2 \pm 3,3 (n=19)	Z=-0,63, p=.532
T10	-0,1 \pm 2,0 (n=15)	-2,5 \pm 2,0 (n=16)	Z=-0,18, p=.859
T11	1,9 \pm 3,2 (n=15)	0,6 \pm 2,5 (n=17)	Z=-1,17, p=.241
T12	-6,0 \pm 3,3 (n=15)	0,8 \pm 2,5 (n=17)	Z=-1,51, p=.131

Für die Teilstichprobe der Patienten, für die zu allen Messzeitpunkten Daten erhoben werden konnten (Methadongruppe: n=11, Buprenorphingruppe: n=11), wurde für (Tx-T1) über alle Messzeitpunkte nach Therapiebeginn (T2 bis T12) eine ANOVA mit Messreihenwiederholung mit dem Substitutionsmittel als unabhängige Variable berechnet. Da sich zum Zeitpunkt T1 keine Gruppenunterschiede zeigten, ging der Ausgangswert nicht als Kovariate in die Untersuchung mit ein. Zusammenfassend zeigten sich weder für die Variable Zeit noch für die Variable Substitutionsmittel signifikante Effekte (F=1,13, df=1, p=0,301, Abbildung 3).

Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Therapiezufriedenheit



4.2.6 Berufstätigkeit nach 12 Monaten Substitution

In beiden Gruppen stieg im Laufe der Behandlung die Anzahl der Berufstätigen, dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen: in der Methadongruppe waren von den 17 noch in der Substitution verbleibenden Patienten 2 Patienten (11,8%) ins Berufsleben eingetreten. In der Buprenorphingruppe waren von 18 Patienten 5 Patienten (27,8%) neu ins Berufsleben eingetreten, 2 Patienten (11,1%) hatten ihren Arbeitsplatz verloren ($\chi^2=4,6$, $df=3$, $p=.20$).

4.2.7 Schwere der Abhängigkeit: Addiction Severity Index (ASI)

In einem ersten Schritt wurden die ASI-Subscores zu Beginn der Behandlung (T1) und nach 12 Monaten (T12) in der Gesamtstichprobe sowie getrennt für die mit Methadon bzw. mit Buprenorphin substituierten Patienten in der statistischen Analyse berücksichtigt (Tabelle 12).

Tabelle 12: ASI-Schweregrad zu Beginn und nach 12 Monaten (MW \pm SD)

ASI-Subscore	Gesamt	Methadon	Buprenorphin
Arbeit/Unterhalt			
T1 alle Patienten	4,9 \pm 2,6 (n=52)	5,6 \pm 2,5 (n=26)	4,1 \pm 2,5 (n=26)
alle Nichtabbrecher	4,7 \pm 2,6 (n=35)	5,3 \pm 2,7 (n=16)	4,3 \pm 2,6 (n=19)
T12	3,7 \pm 2,8 (n=33)	4,8 \pm 3,0 (n=15)	2,8 \pm 2,4 (n=18)
Wilcoxon-Test	Z=-2,0, p=.048	Z=-0,94, p=.348	Z=-1,84, p=.066
Familiäre Probleme			
T1 alle Patienten	3,8 \pm 2,2 (n=52)	3,8 \pm 2,4 (n=26)	3,8 \pm 2,1 (n=26)
alle Nichtabbrecher	3,5 \pm 2,3 (n=35)	3,2 \pm 2,5 (n=16)	3,7 \pm 2,1 (n=19)
T12	2,8 \pm 1,9 (n=33)	2,7 \pm 1,9 (n=15)	2,9 \pm 1,9 (n=18)
Wilcoxon-Test	Z=-2,42, p=.016	Z=-1,26, p=.209	Z=-2,50, p=.012
Jurist. Probleme			
T1 alle Patienten	1,9 \pm 2,5 (n=52)	2,2 \pm 2,7 (n=26)	1,6 \pm 2,2 (n=26)
alle Nichtabbrecher	1,5 \pm 2,4 (n=35)	1,6 \pm 2,6 (n=16)	1,4 \pm 2,2 (n=19)
T12	0,8 \pm 1,6 (n=33)	0,5 \pm 1,4 (n=15)	0,9 \pm 1,8 (n=18)
Wilcoxon-Test	Z=-1,78, p=.076	Z=-1,52, p=.129	Z=-1,07, p=.285
Körperl. Probleme			
T1 alle Patienten	3,7 \pm 2,4 (n=52)	4,0 \pm 2,4 (n=26)	3,4 \pm 2,4 (n=26)
alle Nichtabbrecher	3,6 \pm 2,3 (n=35)	3,6 \pm 2,5 (n=16)	3,6 \pm 2,3 (n=19)
T12	3,2 \pm 2,8 (n=33)	2,9 \pm 3,1 (n=15)	3,4 \pm 2,6 (n=18)
Wilcoxon-Test	Z=-1,26, p=.206	Z=-1,43, p=.153	Z=-0,14, p=.892
Psychische Probleme			
T1 alle Patienten	3,1 \pm 2,5 (n=52)	3,3 \pm 2,7 (n=26)	2,9 \pm 2,2 (n=26)
alle Nichtabbrecher	3,3 \pm 2,6 (n=35)	3,7 \pm 2,9 (n=16)	3,1 \pm 2,3 (n=19)
T12	2,4 \pm 1,9 (n=33)	2,9 \pm 2,1 (n=15)	1,9 \pm 1,7 (n=18)
Wilcoxon-Test	Z=-2,27, p=.023	Z=-1,35, p=.178	Z=-1,86, p=.063
Drogenprobleme			
T1 alle Patienten	8,5 \pm 0,8 (n=52)	8,7 \pm 0,7 (n=26)	8,4 \pm 1,0 (n=26)
alle Nichtabbrecher	8,5 \pm 0,9 (n=35)	8,6 \pm 0,8 (n=16)	8,4 \pm 1,0 (n=19)
T12	4,9 \pm 1,5 (n=33)	4,4 \pm 1,1 (n=15)	5,3 \pm 1,7 (n=18)
Wilcoxon-Test	Z=-4,97, p=.000	Z=-3,56, p=.000	Z=-3,53, p=.000
Alkoholprobleme			
T1 alle Patienten	1,8 \pm 2,8 (n=52)	2,8 \pm 3,1 (n=26)	0,8 \pm 2,0 (n=26)
alle Nichtabbrecher	1,7 \pm 2,7 (n=35)	2,6 \pm 3,1 (n=16)	0,9 \pm 2,1 (n=19)
T12	1,3 \pm 2,2 (n=33)	1,5 \pm 2,1 (n=15)	1,1 \pm 2,4 (n=18)
Wilcoxon-Test	Z=-1,36, p=.172	Z=-2,23, p=.026	Z=-1,00, p=.317

Nach 12 Monaten (T12) zeigte sich in der Gesamtstichprobe und in beiden Gruppen eine hoch signifikante Abnahme des ASI-Subscores „Drogenprobleme“. Eine signifikante Abnahme für die Gesamtstichprobe zeigte sich auch in den Scores „Arbeit/Unterhalt“, „familiäre Probleme“ und „psychische Probleme“. In den Teilstichpro-

ben zeigten sich in der Buprenorphingruppe für den Score „familiäre Probleme“ eine signifikante und bei den Scores „Arbeit/Unterhalt“ und „psychische Probleme“ eine tendenzielle Abnahme nach 12 Monaten, während sich für die Methadongruppe keine Veränderungen zeigten.

Im ASI-Subscore „juristische Probleme“ fand sich in der Gesamtstichprobe eine tendenzielle Abnahme, allerdings keine signifikanten Veränderungen in den Teilstichproben. Im Subscore „Alkoholprobleme“ zeigte sich in der Methadongruppe eine signifikante Abnahme, die sich in der Buprenorphingruppe und in der Gesamtstichprobe nicht darstellte.

In einem 2. Schritt wurde für alle Patienten, die nach 12 Monaten erreicht wurden, die Differenz zum Ausgangswert gebildet (T12-T1). Für die Drogenprobleme fand sich im Vergleich zur Buprenorphingruppe in der Methadongruppe eine tendenziell deutlichere Verbesserung nach 12 Monaten, die Verbesserung der Alkoholprobleme wurde in der Methadongruppe deutlicher. Für die anderen ASI-Subscores gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Teilstichproben (Tabelle 12).

Tabelle 12: Veränderung der ASI-Subscores im Vergleich zum Ausgangswert (T12-T1), Vergleich Methadon versus Buprenorphin (MW ± SD)

ASI-Subscore	Methadon n=15	Buprenorphin n=18	Mann-Whitney U-Test
Arbeit/Unterhalt	-0,4 ± 1,8	-1,2 ± 2,6	Z=-0,67 ,p=.508
Fam.Probleme	-0,7 ± 2,3	-0,8 ± 1,2	Z=-0,28, p=.777
Jurist.Probleme	-1,2 ± 3,0	-0,3 ± 1,1	Z=-1,01, p=.312
Körperl.Probleme	-0,9 ± 2,3	-0,1 ± 1,7	Z=-0,54, p=.587
Psych.Probleme	-1,0 ± 2,9	-1,3 ± 2,4	Z=-0,09, p=.924
Drogenprobleme	-4,2 ± 1,2	-3,1 ± 1,8	Z=-1,88, p=.060
Alkoholprobleme	-1,3 ± 2,0	0,3 ± 1,4	Z=-2,96, p=.003^a

^aEffektstärke (95%-Konfidenzintervall): 0,59 (-0,12 – 1,27)

4.2.8 Soziale Lebensbedingungen: Social Interview Schedule (SIS)

Zunächst wurden die SIS-Subscores zu Beginn der Behandlung (T1) und nach 12 Monaten (T12) in der Gesamtstichprobe sowie getrennt für die mit Methadon bzw. mit Buprenorphin substituierten Patienten in der statistischen Analyse berücksichtigt (Tabelle 14).

Nach 12 Monaten (T12) zeigte sich für den SIS-Subscore „objektive Bedingungen“ in der Gesamtstichprobe eine signifikante und in der Buprenorphingruppe eine tendenzielle Abnahme, während in der Methadongruppe keine signifikante Veränderung abgebildet wurde.

Für die Scores „Management“ und „Zufriedenheit“ fand sich in der Gesamtstichprobe und bei den mit Methadon substituierten Patienten eine signifikante Abnahme, beim Score „Zufriedenheit“ war die Abnahme in der Gesamtgruppe hoch signifikant.

Für den Subscore „Social Support“ zeigte sich eine tendenzielle Abnahme in der Gesamtstichprobe.

Tabelle 14: SIS zu Beginn und nach 12 Monaten (T12-T1), Vergleich Methadon versus Buprenorphin (MW \pm SD)

SIS-Subscore	Gesamt	Methadon	Buprenorphin
Obj. Bedingungen			
T1 alle Patienten	1,5 \pm 0,6 (n=52)	1,6 \pm 0,7 (n=26)	1,4 \pm 0,6 (n=26)
alle Nichtabbrecher	1,5 \pm 0,7 (n=35)	1,7 \pm 0,7 (n=16)	1,4 \pm 0,6 (n=19)
T12	1,3 \pm 0,6 (n=33)	1,4 \pm 0,6 (n=15)	1,2 \pm 0,6 (n=18)
Wilcoxon-Test	Z=-2,0, p=.047	Z=-1,1, p=.280	Z=-1,7, p=.088
Management			
T1 alle Patienten	1,9 \pm 0,5 (n=52)	2,0 \pm 0,5 (n=26)	1,8 \pm 0,5 (n=26)
alle Nichtabbrecher	1,9 \pm 0,5 (n=35)	2,0 \pm 0,6 (n=16)	1,8 \pm 0,5 (n=19)
T12	1,6 \pm 0,5 (n=33)	1,6 \pm 0,6 (n=15)	1,6 \pm 0,4 (n=18)
Wilcoxon-Test	Z=-2,5, p=.012	Z=-2,2, p=.031	Z=-1,4, p=.151
Zufriedenheit			
T1 alle Patienten	1,8 \pm 0,5 (n=52)	2,0 \pm 0,6 (n=26)	1,7 \pm 0,3 (n=26)
alle Nichtabbrecher	1,8 \pm 0,5 (n=35)	1,9 \pm 0,7 (n=16)	1,7 \pm 0,3 (n=19)
T12	1,5 \pm 0,3 (n=33)	1,6 \pm 0,4 (n=15)	1,5 \pm 0,3 (n=18)
Wilcoxon-Test	Z=-2,7, p=.006	Z=-2,2, p=.031	Z=-1,6, p=.121
Social Support			
T1 alle Patienten	7,1 \pm 3,1 (n=52)	6,7 \pm 3,0 (n=26)	7,3 \pm 3,1 (n=26)
alle Nichtabbrecher	7,1 \pm 3,2 (n=35)	6,7 \pm 3,3 (n=16)	7,4 \pm 3,2 (n=19)
T12	6,0 \pm 2,6 (n=33)	5,5 \pm 2,4 (n=15)	6,4 \pm 2,8 (n=18)
Wilcoxon-Test	Z=-1,8, p=.074	Z=-1,5, p=.124	Z=-1,0, p=.302

In einem 2. Schritt wurde für alle Patienten, für die wir nach 12 Monaten Werte erhielten, die Differenz zum Ausgangswert gebildet (T12-T1). Für keinen der SIS-Subscores gab es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Teilstichproben (Tabelle 15).

Tabelle 15: Veränderung im SIS im Vergleich zum Ausgangswert (MW \pm SD)

SIS-Subscore	Methodon n=15	Buprenorphin n=18	Statistik: Mann-Whitney-U-Test
Obj. Bedingungen	-0,3 \pm 0,7	-0,2 \pm 0,6	Z=-0,30, p=.753
Management	-0,4 \pm 0,6	-0,2 \pm 0,6	Z=-0,90, p=.366
Zufriedenheit	-0,4 \pm 0,6	-0,2 \pm 0,4	Z=-0,57, p=.571
Social Support	-1,2 \pm 2,9	-0,7 \pm 2,7	Z=-0,51, p=.610

4.2.9 Lebensqualität: Skalen zur Erfassung der Lebensqualität (SEL)

In einem ersten Schritt wurden die SEL-Subscores zu Beginn (T1) und nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3, T6, T9 und T12) in der Gesamtstichprobe sowie getrennt für die mit Methadon bzw. Buprenorphin substituierten Patienten in der statistischen Analyse berücksichtigt (Tabelle 16).

Nach 12 Monaten zeigte sich für alle Patienten in den SEL-Subscores „SOZIAL“ zur Beurteilung des objektiven und subjektiven sozialen Umfeldes und „KOERPER“ zur Beurteilung von objektiven und subjektiven körperlichen Beschwerden keine Veränderung. Im Score „KOGEMO“ zur Beurteilung von aktueller Stimmung, Grundstimmung und Lebensorientierung zeigte sich in der Methadongruppe nach 12 Monaten eine signifikante und in der Gesamtstichprobe eine tendenzielle Verbesserung, wogegen in der Buprenorphingruppe keine Veränderung festgestellt werden konnte. Für den Gesamtscore „GESAMT“ zeigte sich nur in der Methadongruppe eine tendenzielle Verbesserung nach 12 Monaten, keine Veränderungen jedoch in der Gesamtstichprobe und der Buprenorphingruppe.

Tabelle 16: Ergebnisse zur Lebensqualität (SEL) zu Beginn der Substitutionsbehandlung und nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (MW \pm SD)

SEL-Subscores	Gesamt	Methadon	Buprenorphin
Soziales Umfeld (SOZIAL)			
T1 alle Patienten	3,0 \pm 0,6 (n=52)	2,9 \pm 0,6 (n=26)	3,1 \pm 0,5 (n=26)
T3	3,1 \pm 0,6 (n=34)	2,9 \pm 0,5 (n=16)	3,3 \pm 0,6 (n=18)
T6	3,2 \pm 0,6 (n=33)	3,3 \pm 0,7 (n=16)	3,3 \pm 0,7 (n=17)
T9	3,2 \pm 0,6 (n=34)	3,3 \pm 0,8 (n=16)	3,1 \pm 0,5 (n=18)
T1 alle Nichtabbrecher	3,1 \pm 0,6 (n=35)	3,0 \pm 0,6 (n=16)	3,2 \pm 0,5 (n=19)
T12	3,1 \pm 0,9 (n=30)	3,1 \pm 1,0 (n=15)	3,1 \pm 0,8 (n=15)
Wilcoxon-Test	Z=-0,17, p=.866	Z=-0,60, p=.550	Z=-0,60, p=.550
Körperliche Verfassung (KOERPER)			
T1 alle Patienten	3,6 \pm 0,6 (n=52)	3,5 \pm 0,6 (n=26)	3,7 \pm 0,5 (n=26)
T3	3,5 \pm 0,6 (n=34)	3,5 \pm 0,7 (n=16)	3,5 \pm 0,5 (n=18)
T6	3,5 \pm 0,5 (n=33)	3,5 \pm 0,6 (n=16)	3,5 \pm 0,4 (n=17)
T9	3,5 \pm 0,8 (n=34)	3,6 \pm 0,7 (n=16)	3,4 \pm 1,0 (n=18)
T1 alle Nichtabbrecher	3,6 \pm 0,5 (n=35)	3,6 \pm 0,6 (n=16)	3,7 \pm 0,4 (n=19)
T12	3,5 \pm 0,8 (n=30)	3,5 \pm 0,7 (n=15)	3,5 \pm 0,9 (n=15)
Wilcoxon-Test	Z=-0,14, p=.885	Z=-0,28, p=.777	Z=-0,54, p=.593
Stimmung und Lebensorientierung (KOGEMO)			
T1 alle Patienten	2,8 \pm 0,6 (n=52)	2,6 \pm 0,6 (n=26)	3,0 \pm 0,6 (n=26)
T3	3,0 \pm 0,6 (n=34)	2,8 \pm 0,6 (n=16)	3,1 \pm 0,4 (n=18)
T6	3,0 \pm 0,7 (n=33)	3,0 \pm 0,8 (n=16)	3,0 \pm 0,7 (n=17)
T9	3,0 \pm 0,5 (n=34)	3,1 \pm 0,6 (n=16)	3,1 \pm 0,4 (n=18)
T1 alle Nichtabbrecher	2,9 \pm 0,6 (n=35)	2,8 \pm 0,5 (n=16)	3,1 \pm 0,6 (n=19)
T12	3,1 \pm 0,6 (n=31)	3,1 \pm 0,6 (n=16)	3,0 \pm 0,8 (n=15)
Wilcoxon-Test	Z=-1,70, p=.089	Z=-2,05, p=.041	Z=-0,31, p=.753
GESAMT			
T1 alle Patienten	3,0 \pm 0,5 (n=52)	2,9 \pm 0,5 (n=26)	3,1 \pm 0,4 (n=26)
T3	3,1 \pm 0,5 (n=34)	3,0 \pm 0,6 (n=16)	3,2 \pm 0,4 (n=18)
T6	3,1 \pm 0,6 (n=33)	3,1 \pm 0,6 (n=16)	3,1 \pm 0,6 (n=17)
T9	3,2 \pm 0,5 (n=34)	3,2 \pm 0,6 (n=16)	3,1 \pm 0,5 (n=18)
T1 alle Nichtabbrecher	3,1 \pm 0,5 (n=35)	2,9 \pm 0,5 (n=17)	3,0 \pm 0,5 (n=18)
T12	3,2 \pm 0,6 (n=31)	3,3 \pm 0,6 (n=16)	3,1 \pm 0,6 (n=15)
Wilcoxon-Test	Z=-1,01, p=.312	Z=-1,92, p=.055	Z=-0,50, p=.615

In einem zweiten Schritt wurde dann für alle Patienten, für die nach 12 Monaten Werte erhalten wurden, die Differenz zum Ausgangswert gebildet (T12-T1).

Im SEL-Subscore „GESAMT“ zeigte sich in der Methadongruppe eine tendenziell stärkere Abnahme nach 12 Monaten als in der Buprenorphingruppe, für die anderen Subscores wurde kein Unterschied zwischen den beiden Teilstichproben festgestellt (Tabelle 17).

Tabelle 17: Veränderung der Skalen zur Lebensqualität (SEL) im Vergleich zum Ausgangswert (T12-T1), Vergleich Methadon versus Buprenorphin (MW \pm SD)

SEL-Subscore	Methadon n=16	Buprenorphin n=15	Mann-Whitney U-Test
Soziales Umfeld (SOZIAL)	0,6 \pm 0,8	0,4 \pm 0,6	Z=-1,5 p=.147
Körperliche Verfassung (KOERPER)	0,4 \pm 0,5	0,2 \pm 0,7	Z=-1,2 p=.241
Stimmung und Lebens- orientierung (KOGEMO)	0,6 \pm 0,7	0,3 \pm 0,4	Z=-1,3 p=.203
GESAMTSCORE	0,5 \pm 0,6	0,2 \pm 0,4	Z=-1,0 p=.053^a

^aEffektstärke (95%-Konfidenzintervall): 0,58 (-0,15 – 1,29)

In der Auswertung wird ein gemeinsamer Wert für die beiden Skalen objektive und subjektive körperliche Verfassung („KOERPER“) vergeben, sowie ein Wert für die Skalen objektives und subjektives soziales Umfeld („SOZIAL“) und ein dritter Wert zur Beurteilung der Lebensqualität für die Skalen Stimmung, Grundstimmung und Lebensorientierung („KOGEMO“). Zuletzt wird ein Gesamtwert aus allen Skalen berechnet („GESAMT“).

5 DISKUSSION

5.1 Methodendiskussion

5.1.1 Studiendesign

Das Studiendesign war naturalistisch konzipiert und die Patienten konnten sich nach ausführlicher Information durch die behandelnden Ärzte selbst für ihr Substitutionsmedikament entscheiden. Hierdurch ist die Aussagekraft der Ergebnisse möglicherweise beeinträchtigt, da eine Selektionsbias nicht auszuschließen ist. Andererseits unterscheiden sich die Stichproben bezüglich suchtspezifischer und auch soziodemographischer Variablen kaum. So erscheint es unwahrscheinlich, dass eine gravierende Beeinflussung der Ergebnisse vorliegt. Zudem hat das gewählte Design den Vorteil, die Verhältnisse unter Praxisbedingungen zu spiegeln, wenn die prinzipielle Indikation für beide Medikamente vorliegt.

Zudem hat hinsichtlich der Lebensqualität die Selbstbestimmung über Medikament und Dosierung bei Substanzabhängigen einen hohen Stellenwert und ist ein wesentliches Kriterium für das Erreichen von Behandlungszielen (Ball et al.,1991; Joe et al.,1991; D'Aunno und Vaughn,1992; Condelli et al.,1993). Die Patienten litten alle unter einer lange bestehenden Opiatabhängigkeit und hatten mehrheitlich zumindest einen Versuch der Stabilisierung durch eine Substitutionsbehandlung hinter sich. Sie verbanden daher konkrete Hoffnungen auf eine Verbesserung ihrer Gesamtsituation durch die Behandlung mit dem ihnen bekannten Methadon oder mit einer für sie neuen Substanz (Buprenorphin), insbesondere bei negativen Vorerfahrungen mit Methadon. Um diese positive Wirksamkeitserwartung, welche sich sicherlich auch auf den Erfolg der Behandlung auswirkt, nicht von vornherein durch Vorgabe des Substitutionsmittels abzuschwächen, haben wir uns für ein naturalistisches Studiendesign und gegen eine Randomisierung entschieden. Darüber hinaus wurde die Dosierung von Methadon bzw. Buprenorphin entsprechend einem naturalistischen Design abhängig vom Ausmaß an Entzugserscheinungen und Craving individuell angepasst und konnte während der Behandlung auf Wunsch des Patienten verändert werden. Es ist daher unwahrscheinlich, dass gruppenspezifische Unterschiede auf eine unzureichende Dosierung zurückzuführen sind, wobei dies im Einzelfall nicht vollständig auszuschließen ist.

Die Rekrutierung und fortlaufende Datenerhebung der Patienten gestaltete sich aufgrund häufig geringer Zuverlässigkeit als schwierig. Wir versuchten, durch verschiede-

ne Maßnahmen u.a. häufiges Ansprechen und finanzielle Anreize die Studien-Compliance zu erhöhen. Dennoch weist die Studie eine nennenswerte Rate an fehlenden Verlaufsdaten auf. Dies ist durch die langjährig bestehende schlechte soziale Integration der meisten Patienten erklärbar und entspricht der alltäglichen klinischen Erfahrung von geringer Verlässlichkeit bei der Einhaltung von Terminen durch drogenabhängige Patienten. Mit Ausnahme der ebenfalls naturalistisch angelegten Studie von Giacomuzzi et al. (2003) mit gleich hoher Haltequote zeigen alle anderen vergleichbaren Studien eine höhere Quote an Studienabbrechern (Barnett et al.,2001; Mattick et al.,2003; Schottenfeld et al.,2005). Diese höhere Anzahl an Drop-Outs bei allen doppelblind randomisierten Studien wird wahrscheinlich durch das Studiendesign erklärt: viele Patienten werden nicht mit dem von ihnen erwünschten Substitutionsmittel mit antizipierter Wirkung substituiert, und bei vielen Patienten wird bei starren Dosierungsschemata die Dosierung nicht den individuellen Bedürfnissen angepasst. Das Vorgehen der Vorgabe von Substitutionsmedikament und Dosierung entspricht außerdem nicht der klinischen Praxis und führt zu Unter- oder Überdosierungen von Patienten. Die Gefahr von Drogenkonsum und Behandlungsabbruch ist bei einem unterdosierten Patienten erfahrungsgemäß viel höher als bei einem auf die individuellen Bedürfnisse optimale Dosis eingestellten Patienten.

Es stellt sich die Frage, in wieweit Ergebnisse in der Literatur und in dieser Studie durch Studienabbrecher verzerrt werden. Hierzu wurden die zur Verfügung stehenden Variablen auf Gruppenunterschiede zwischen Abbrechern und Nichtabbrechern untersucht. Dabei zeigte sich bei einer Vielzahl erhobener soziodemographischer und suchtspezifischer Merkmale nur ein tendenzieller Unterschied mit höherem Alter und günstigerer juristischer Situation bei den Nichtabbrechern, so dass eine wesentliche Beeinflussung durch Drop-Outs unwahrscheinlich ist. Auch der in den Ergebnistabellen dargestellte Vergleich der abhängigen Variablen von Ausgangs- und Verlaufsstichprobe ergab keine Hinweise auf relevante Unterschiede.

5.1.2 Untersuchungsinstrumente

Das monatlich durchgeführte Drogenscreening fand unter Sicht und unangekündigt statt, so dass Möglichkeiten zur Manipulation durch die Patienten reduziert wurden und damit der Drogenkonsum zum jeweiligen Zeitpunkt gut erfasst werden konnte.

Die monatlich bei der Medikamentenvergabe auszufüllenden Tests zu Entzugssymptomen (SOWS) und die visuellen Analogskalen zum Craving und zur Therapiezufriedenheit wurden von den Patienten gut angenommen und rasch ausgeführt. Sie wurden von den Patienten als ein gutes Instrument zur Angabe der individuellen Wirkung und Verträglichkeit ihres Substitutionsmittels angesehen.

Die beiden semistandardisierten Interviews zur Schwere der Abhängigkeit (ASI) und zu den sozialen Lebensbedingungen und der Lebensbewältigung (SIS) sind gut geeignete Instrumente zur Erfassung der sozialen Integration. Sie ergänzen sich und geben insgesamt ein umfassendes Bild ab, zum einen zu den tatsächlichen sozialen Umständen (ASI-Subscores „Arbeit/Unterhalt“, „Familie“ und „juristische Probleme“ und SIS-Subscore „objektive Bedingungen“), zum anderen zur Bewältigung der individuellen Situation (SIS-Subscores „Management“, „Zufriedenheit“ und „social support“).

Mit den ASI-Subscores „Drogenprobleme“ und „Alkoholprobleme“ erhält man jeweils einen Wert, in dem die unterschiedlichen Teilaspekte der Drogen- bzw. Alkoholproblematik berücksichtigt werden. Neben den Fragen zum Konsum werden auch Fragen zur Problematik der Beschaffung und Finanzierung von Drogen bzw. Alkohol gestellt. Damit bietet der ASI bezüglich der Suchtproblematik mit diesen beiden Subscores eine wichtige Ergänzung zum SOWS und zum Craving.

Die Skalen zur Erfassung der Lebensqualität (SEL) sind ein Instrument, um die Lebensqualität von erkrankten Personen darzustellen und abzubilden, wie sich die Lebensqualität unter einer Therapie verändert (Averbeck et al.,1995). Die Werte der Subscores zur sozialen Integration, körperlichen Gesundheit und subjektiv empfundenen Lebensqualität werden zu einem Gesamtwert zusammengefasst, der somit gut geeignet ist, eine Aussage über die Lebensqualität nach der WHO-Definition zu machen. Im Vergleich zum ASI und SIS bildet der SEL weniger objektivierbare Aspekte der sozialen Integration ab, sondern beschreibt, wie der Proband sein persönliches Umfeld erlebt.

5.1.3 Stichprobe

Die Entscheidung seitens der Patienten, welches Substitutionsmittel sie in Anspruch nehmen wollten, war von verschiedenen positiven und negativen Vorerfahrungen und Antizipationen geprägt (s.o. Studiendesign). So berichteten Patienten, die sich für Methadon entschieden, häufiger über frühere gute Erfahrungen mit Methadon, sowie über eine Sorge vor nicht ausreichender Wirksamkeit von Buprenorphin und zu erwartenden

Entzugserscheinungen. Patienten, die sich für Buprenorphin entschieden hatten, nannten als Entscheidungsgründe die Hoffnung, unter Buprenorphin weniger Nebenwirkungen, insbesondere Übelkeit, Schwitzen und Lustlosigkeit zu haben als unter Methadon.

In die vorliegende Untersuchung gingen Daten von 52 Patienten, 40 Männern (77%) und 12 Frauen (23%), ein. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 48 Jahren, der Altersdurchschnitt aller Patienten bei 31 Jahren. Sowohl die Geschlechterverteilung mit einer Mehrheit von Männern als auch das Alter sind vergleichbar mit der Geschlechterverteilung und dem Alter in anderen Studien (Mattick et al., 2003) und entspricht den soziodemographischen Merkmalen von Patienten, die professionelle Hilfe bezüglich ihrer Drogenabhängigkeit suchen. Vergleicht man die beiden Subgruppen allerdings bezüglich der Merkmale Alter und Geschlecht, zeigte sich, dass der Anteil an Frauen in der Buprenorphingruppe mit 9 Frauen gegenüber der Methadongruppe mit 3 Frauen deutlich höher war.

Die Patienten der Buprenorphingruppe hatten tendenziell häufiger eine bestehende Partnerschaft als die Patienten der Methadongruppe, und sie hatten durchschnittlich mehr Erfahrungen mit einer früheren Substitutionsbehandlung. Vermutlich erleben Frauen mehr als Männer sowie Patienten in fester Partnerschaft mehr als Alleinstehende die sedierende Wirkung von Methadon als belastend und entscheiden sich deshalb für Buprenorphin mit der antizipierten Wirkung, „klarer“ und wacher zu sein.

Andere Gruppenunterschiede bezüglich soziodemographischer oder suchtspezifischer Merkmale zeigten sich nicht. Auch in der ebenfalls offen angelegten Studie von Giacomuzzi et al. (2003) mit 53 Patienten zeigten sich kaum soziodemographische Unterschiede zwischen Methadon- und den Buprenorphin-Patienten. Wie auch in unserer Studie entschieden sich dort Frauen eher für Buprenorphin (13 von 18). Aufgrund der insgesamt sehr geringen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen lassen sich die Ergebnisse mit Ergebnissen aus randomisierten Doppelblind-Studien vergleichen. Um geschlechtsspezifische Unterschiede abgrenzen zu wollen, müssten die Ergebnisse nach Geschlechtern getrennt analysiert werden. Die erscheint jedoch in Anbetracht der Stichprobengröße nicht sinnvoll. Nach bisher veröffentlichten Studien gibt es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Ergebnis einer Substitutionstherapie. So fanden Strain et al. (1995) ein für Männer und Frauen gleiches Ergebnis im ASI nach 6 und 16 Wochen Substitution. Gerstein et al. (1997) analysierten Daten von 4000 methadonsubstituierten Patienten, um prädiktive Variablen für den Erfolg der Substitution zu finden: er fand bei Frauen eine schwächere Abnahme von kriminellen Aktivitäten, in Be-

zug auf die Verbesserung von Drogen- und Alkoholproblemen ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Patienten, die über 12 Monate in der Substitution blieben, waren tendenziell älter als die Therapieabbrecher, hatten tendenziell weniger Haftstrafen verbüßt und standen tendenziell weniger häufig unter laufender Bewährungsstrafe. Ein höheres Lebensalter als prognostisch günstiger Faktor für das Aufrechterhalten der Behandlung wurde auch in der Studie von Strain et al. (1995) gefunden. Die etwas geringer ausgeprägte Delinquenz bei den Nicht-Abbrechern unserer Studie spricht möglicherweise für eine geringer ausgeprägte Dissozialität dieser Patienten. In der Studie von Palacios et al. (1999) konnte gezeigt werden, dass sich Delinquenz und dissoziale Persönlichkeitsstrukturen ungünstig auf den Therapieerfolg einer Substitutionsbehandlung auswirken.

5.2 Ergebnisdiskussion

5.2.1 Haltequote

Wie in früheren, erwies sich auch in der vorliegenden Studie Buprenorphin als Substitutionsmedikament als ähnlich wirksam wie Methadon. Zwischen den methadon- und den buprenorphinsubstituierten Patienten ergaben sich wie in der 1. Hypothese vermutet keine signifikanten Unterschiede in der **Haltequote** nach 12 Monaten (69% in der Methadongruppe und 81% in der Buprenorphingruppe). Die durchschnittliche Methadondosis in unserer Studie betrug $60,5 \pm 33,3$ mg (von 20 bis 145 mg) und die durchschnittliche Buprenorphindosis $7,6 \pm 4,6$ mg (von 3 bis 20 mg). In den Studien von Giacomuzzi et al. (2003) und Giacomuzzi et al. (2005) mit freier Wahl der Dosierung des Substitutionsmittels wurde ebenfalls kein Unterschied der Haltequote zwischen den beiden Teilstichproben gefunden (hier 79% für beide Gruppen nach 6 Monaten und 50% bzw. 45% nach 36 Monaten). Hier betrug die mittlere Methadondosis $43,3 \pm 21,6$ mg zu Beginn und $24,5 \pm 19,8$ mg nach 6 Monaten und die mittlere Buprenorphindosis $11,2 \pm 6,9$ mg zu Beginn und $9,9 \pm 7,2$ mg nach 6 Monaten. D.h. die Methadondosis war niedriger und die Buprenorphindosis höher als bei unseren Patienten. Die hohe Variation der Dosierungen spricht für die Notwendigkeit einer individuellen Einstellung auf die Substitutionsdosis und unterstützt das konzeptionelle Vorgehen der vorliegenden Studie.

In den Metaanalysen von Barnett et al. (2001) und von Mattick et al. (2003) und in allen anderen doppelblind randomisierten Studien sowohl mit festgelegter als auch mit flexibler Dosierung (Eder et al., 1998; Uehlinger et al., 1998; Schottenfeld et al., 2005) war die Haltequote der methadonsubstituierten höher als die der buprenorphinsubstituierten Patienten. Dieser Unterschied liegt möglicherweise in der Randomisierung begründet.

Zusammenfassend zeigte sich in Übereinstimmung mit den bisher veröffentlichten naturalistischen Studien, dass bei ausreichender und individuell angepasster Dosierung mit Methadon und mit Buprenorphin eine gleich hohe Haltequote erreicht werden kann.

5.2.2 Beigebrauch psychotroper Substanzen

Das Ausmaß des **Heroinkonsums** unter laufender Substitution war hier zwischen den methadon- und den buprenorphinsubstituierten Patienten gleich ausgeprägt.

Die Studie von Giacomuzzi et al. (2003) zeigte nach 6 Monaten eine signifikant stärkere Abnahme des Heroinkonsums bei den buprenorphinsubstituierten Patienten, nach 36 Monaten war die Höhe des Heroin-Beigebrauchs bei den noch in der Substitution verbleibenden Patienten vergleichbar. Der Beigebrauch von Heroin war unter flexibler Dosierung (Methadon bis 150 mg, Buprenorphin bis 16 mg) in der Metaanalyse von Mattick et al. (2003) ebenfalls vergleichbar.

Dagegen wurde in der Metaanalyse von Mattick et al. (2003) bei Patienten mit festgelegter „hoher“ Dosierung (Methadon 60-80 mg und Buprenorphin 6-12 mg) und in der Studie von Schottenfeld et al. (2005) (65-85 mg Methadon und 12-16 mg Buprenorphin) bei den methadonsubstituierten Patienten signifikant weniger Heroinbeigebrauch nachgewiesen als bei den Buprenorphinsubstituierten.

Zusammenfassend kann in Übereinstimmung mit der Literatur die 2. Studienhypothese bestätigt werden, dass unter flexibler Substitution mit Methadon und Buprenorphin der Heroinkonsum in nahezu gleichem Ausmaß reduziert werden kann. Dass die Patienten in Studien mit festgelegter Dosierung unter Methadon weniger Heroin-Beikonsum haben als unter Buprenorphin, liegt eventuell daran, dass viele Patienten nicht mit der individuell optimalen Dosierung substituiert wurden, was auch an der im Vergleich zu unserer und der Studie von Giacomuzzi et al. (2003) niedrigeren Haltequote deutlich wird. Die führt möglicherweise bei den buprenorphinsubstituierten Patienten wegen der

fehlenden sedierenden Eigenwirkung eher zu allgemeinem Unwohlsein und mehr Craving, was die Wahrscheinlichkeit eines Beikonsums mit Heroin erhöhen könnte.

Beim Vergleich der beiden Teilstichproben in Bezug auf den **Beigebrauch von Kokain, Benzodiazepinen und Alkohol** während der Substitution fiel auf, dass die Patienten der Buprenorphingruppe signifikant weniger Benzodiazepine konsumiert hatten.

In den Studien von Giacomuzzi et al. (2003 und 2005) zeigten die Patienten beider Gruppen nach 6 Monaten einen vergleichbaren Beigebrauch von Benzodiazepinen, nach 36 Monaten wiesen die buprenorphinsubstituierten Patienten aber ebenfalls signifikant weniger Benzodiazepin-Beigebrauch auf als die methadonsubstituierten.

Eine deutlichere Abnahme des Benzodiazepinbeigebrauchs unter Buprenorphinsubstitution im Vergleich zur Substitution mit Methadon konnte dagegen in weiteren Studien nicht bestätigt werden. In den Studien von Johnson et al.(2000), Pani et al.(1999), Fischer et al.(1999), Schottenfeld et al.(1997), Strain et al.(1995), Petitjean et al.(2001) und Mattick (2003) hatten die Patienten unabhängig vom Substitutionsmittel einen gleich ausgeprägten Beigebrauch für alle oben benannten Substanzen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unter Buprenorphin bei individuell optimaler Dosierung der Benzodiazepin-Beigebrauch möglicherweise etwas geringer ist als unter Methadon. Eine Abnahme des Benzodiazepin-Beigebrauchs könnte durch die anxiolytischen und antidepressiven Eigenschaften von Buprenorphin erklärt werden, was auch durch die im Vergleich zur Methadongruppe deutlichere Verbesserung im ASI-Subscore „psychische Probleme“ untermauert wird. Benzodiazepine werden aufgrund ihrer anxiolytischen Eigenschaften häufig von Patienten mit Depressionen und Angststörungen eingenommen. So zeigten De Ducla et al. (2000) in ihrer Studie mit 300 buprenorphinsubstituierten Patienten, dass es zur signifikanten Abnahme des Benzodiazepinkonsums kam. Dass eine möglicherweise bestehende anxiolytische und antidepressive Überlegenheit von Buprenorphin in den doppelblind randomisierten Studien nicht deutlich wird, liegt vermutlich an der oben erwähnten Problematik der Randomisierung bei Drogen-abhängigen.

Im Beigebrauch von Kokain und Alkohol unterschieden sich die Patienten beider Gruppen in unserer Studie nicht. Dass die Höhe des Kokain-Beigebrauchs bei methadon- und bei buprenorphinsubstituierten Patienten gleich hoch ist, wird auch in der Literatur bestätigt: in den Studien von Schottenfeld et al. (1997), Eder et al. (1998), Fischer et al. (1999), Petitjean et al.(2001), Mattick et al. (2003), Giacomuzzi et al. (2003) und

Giacomuzzi et al. (2005) wiesen die Patienten beider Gruppen einen gleich hohen Kokain-Beigebrauch auf, bei Strain et al. (1995) war der Kokain-Beigebrauch unter Methadon und bei Uehlinger et al. (1998) unter Buprenorphin tendenziell geringer.

Der Alkohol-Beikonsum war in der Studie von Schottenfeld et al (1998) wie auch in der vorliegenden Untersuchung bei beiden Patientengruppen gleich hoch.

5.2.3 Entzugssymptome und Craving

Die im SOWS dokumentierten opiattypischen **Entzugssymptome** nahmen nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert nur in der Methadongruppe signifikant ab, ohne dass ein signifikanter Gruppenunterschied zu einem der Messzeitpunkte bestand. In den Studien von Strain et al. (1995), Ling et al. (1996) und Schottenfeld et al. (1997) nahmen die ebenfalls mit dem SOWS gemessenen Entzugssymptome über einen Zeitraum von 16 Wochen sowohl unter Methadon als auch unter Buprenorphin in vergleichbarem und statistisch signifikanten Ausmaß ab. Eine deutlichere Abnahme unter Methadon als unter Buprenorphin zeigten die Studien von Kosten et al. (1993) und von Mattick et al. (2003). Die Literaturlage ist bezüglich dieser Fragestellung nicht einheitlich. Nach den hier vorliegenden Ergebnissen scheint die entzugssupprimierende Wirkung von Buprenorphin selbst bei optimaler Dosierung geringer zu sein als bei Methadon.

Der Verlauf des **Craving** unter Substitutionsbehandlung zeigte deutliche Unterschiede zwischen den Teilstichproben: während die methadonsubstituierten Patienten nach dem 3. Behandlungsmonat zunehmend weniger Craving angaben, blieb die Intensität des Cravings bei den mit Buprenorphin substituierten Patienten weitgehend unverändert, stieg sogar nach dem 3. Behandlungsmonat leicht an. Der Unterschied wurde mit zunehmender Behandlungsdauer immer größer, und war im 11. und 12. Monat signifikant. In den Studien von Pani et al. (1999) über 6 Monate und von Petitjean et al. (2001) über 6 Wochen wurde sowohl bei den mit Methadon als auch bei den mit Buprenorphin behandelten Patienten ohne Unterschied eine Abnahme des Cravings gefunden. In der 12 Monate dauernden Studie von Ling et al. (1996) gaben die mit 80 mg Methadon substituierten Patienten weniger Craving an als die mit 30 mg Methadon oder mit 8 mg Buprenorphin substituierten Patienten, wobei keine Daten über den zeitlichen Verlauf des Cravings vorliegen.

Gerade zur Beurteilung der subjektiven Parameter „Entzugssymptome“ und „Craving“ eignen sich Studien mit festgelegter Dosierung wie die von Ling et al. (1996) und Pani et al. (1999) wenig und die Ergebnisse sind kaum auf eine nicht studiengeleitete Substitutionspraxis übertragbar, da hier die individuell deutlich unterschiedliche Dosierung vor allem abhängig von diesen beiden Parametern festgelegt wird. Die Studie von Petitjean et al. (2001) mit flexibler Dosierung ist aufgrund des kurzen Untersuchungszeitraums von 6 Wochen wenig mit der vorliegenden Untersuchung vergleichbar.

Trotz methodischer Einschränkungen wird sowohl durch das aktuelle Ergebnis wie auch durch die Literatur die 3. Studienhypothese bestätigt, dass Methadon mit zunehmender Dauer der Therapie besser geeignet ist, Entzugssymptome und Craving zu reduzieren. Eine mögliche Erklärung ist der nur partiell agonistische Wirkmechanismus des Buprenorphin.

Dieses Ergebnis deckt sich mit der klinischen Erfahrung in der Drogensprechstunde: zu Beginn der Behandlung sind mit Buprenorphin substituierte Patienten oft sehr zufrieden mit der Wirksamkeit und freuen sich darüber, dass sie in der Substitution einen „klaren Kopf“ haben. Mit zunehmender Behandlungsdauer spüren sie jedoch wieder mehr Craving und Entzugerscheinungen, was sie oft ausdrücken mit der Bemerkung: „Es fehlt etwas“.

5.2.4 Therapiezufriedenheit

Bei der **Therapiezufriedenheit** zeigten sich entgegen der 4. Studienhypothese keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zwar zeigte sich unter Buprenorphin ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil, auch finden sich Hinweise auf eine bessere soziale Situation und eine deutliche Verbesserung des psychischen Befindens, dennoch scheinen sich diese von Behandlerseite immer wieder als wichtig eingeschätzten Behandlungsziele nicht so deutlich wie erwartet auf die Therapiezufriedenheit der Patienten auszuwirken. Dies könnte daran liegen, dass den durchaus positiven Aspekten einer Substitution mit Buprenorphin einige Nachteile entgegenstehen. So zeigte sich für Buprenorphin im Vergleich zu Methadon eine ungünstigere Wirkung auf suchtspezifische Outcome-Merkmale, insbesondere Entzugssymptome und Craving. Es ist zu vermuten, dass sich in der individuellen Patienteneinschätzung Vor-

und Nachteile einer Substitution mit Buprenorphin die Waage halten, so dass bezüglich der allgemeinen Therapiezufriedenheit kein Gruppenunterschied erkennbar wird. Auch besteht möglicherweise eine Diskrepanz zwischen Behandlern und Patienten bezüglich der Beurteilung einer „erfolgreichen“ Therapie: während für die Therapeuten die soziale Integration der Patienten eine hohe Bedeutung hat, steht für die Patienten die Befreiung von Entzugs-symptomen und Craving an erster Stelle, und die soziale Integration wird als weniger wichtiges Ziel angesehen.

Die einzige vergleichbare Untersuchungen zur Therapiezufriedenheit in der 13-wöchigen Studie von Mattick et al. (2003) zeigte eine höhere Zufriedenheit der Probanden mit Methadon in den ersten 6 Wochen der Substitutionstherapie.

In den inzwischen zahlreichen Untersuchungen zum Vergleich der Wirksamkeit von Methadon und Buprenorphin wurde stets auf den Drogenkonsum fokussiert, was aus politischer und gesellschaftlicher Sicht aufgrund der hohen Folgekosten bei Drogenabhängigkeit von großer Bedeutung ist. Erst in letzter Zeit treten übergeordnete Aspekte einer Behandlung, beispielsweise die subjektive Zufriedenheit von Patienten, einhergehend mit einer besseren Compliance, in das Zentrum wissenschaftlichen Interesses. Hierzu gibt es derzeit kaum Untersuchungen, insbesondere auch nicht hinsichtlich differenzial-therapeutischer Überlegungen, d.h. welcher Patient eher von Methadon und welcher eher von Buprenorphin profitiert.

5.2.5 Soziale Integration, Lebensqualität und psychische Gesundheit

Die Patienten wurden mittels ASI (Arbeit/Unterhalt, familiäre Probleme, juristische Probleme, körperliche und psychische Gesundheit), SIS und SEL (objektives und subjektives soziales Umfeld, Lebensqualität) zur sozialen Integration und Lebensqualität untersucht. In beiden Gruppen führte die Substitution nach 12 Monaten wie erwartet zu einer messbaren Verbesserung der sozialen Integration, der psychischen Gesundheit und der Lebensqualität.

Für den Bereich der **sozialen Integration** zeigte sich, dass in beiden Gruppen Patienten ins Berufsleben eingetreten waren. Im ASI fand sich eine hoch signifikante Abnahme aller mit Drogen assoziierten Probleme einschließlich der mit der Beschaffung von

Drogen verbundenen Schwierigkeiten. Die „objektive“ soziale Integration wurde durch die ASI-Subscores „Arbeit/Unterhalt“ und „familiäre Probleme“ und den Bereich „objektive sozialen Bedingungen“ im SIS erfasst. Hier zeigte sich nach einem Jahr Substitution nur bei den buprenorphinsubstituierten Patienten eine signifikante (ASI familiäre Probleme) bzw. tendenzielle (ASI Arbeit/Unterhalt und SIS objektive Bedingungen) Verbesserung, während die auch in der Methadongruppe vorhandene Verbesserung nicht statistisch signifikant wurde. Trotz der im Vergleich zur Methadongruppe in der Buprenorphin-gruppe deutlicheren Verbesserung durch die Substitution liegen signifikante gruppen-spezifische Unterschiede nicht vor. Die im ASI erfragten juristischen Probleme sowie die soziale Unterstützung („social support“, SIS) verbesserten sich in beiden Gruppen in nur geringem, statistisch nicht signifikanten Ausmaß. Auch hier ergaben sich keine gruppenspezifischen Unterschiede.

Die **subjektive Bewältigung im sozialen Umfeld**, die **Lebenszufriedenheit** und die **Lebensqualität** wurden in den SIS-Subscores „Management“ (soziale Bewältigung unter den individuellen Lebensumständen) und „Zufriedenheit“ und in den SEL-Subscores „SOZIAL“ (objektives und subjektives soziales Umfeld) und „KOGEMO“ (Stimmung, Grundstimmung und Lebensorientierung) erfasst. In der Methadongruppe zeigte sich bei den SIS-Subscores „Management“ und „Zufriedenheit“ eine signifikante und im SEL-Subscore „KOGEMO“ eine tendenzielle Verbesserung nach 12 Monaten, während die auch in der Buprenorphingruppe vorhandene Verbesserung nicht statistisch signifikant war. Trotz der deutlicheren Verbesserung in der Methadongruppe innerhalb eines Jahres ergaben sich keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede. Dass es im SEL-Subscore „SOZIAL“ in beiden Gruppen zu keiner messbaren Veränderung im Laufe der Substitution kam, liegt möglicherweise an der wenig konkreten Fragestellung, die vor allem darauf abzielt wie die Patienten ihr persönliches soziales Umfeld erleben.

In der Studie von Strain et al. (1995) mit flexibler Dosierung wurde sowohl bei den methadonsubstituierten als auch bei den buprenorphinsubstituierten Patienten eine Verbesserung der sozialen Integration nachgewiesen: ohne Gruppenunterschied fand sich in allen ASI-Subscores nach 6 und nach 16 Wochen eine Besserung im Vergleich zum Ausgangswert. Die einzige vergleichbare Untersuchung zur Veränderung von subjektiver Lebensqualität und –zufriedenheit unter Substitutionsbehandlung mit Methadon

bzw. Buprenorphin ist die 6-monatige Studie von Giacomuzzi et al. (2003) mit der Verlaufsbeobachtung und nach 36 Monaten (Giacomuzzi et al., 2005). Hier wurde im „Lancashire Quality of Life Profile“ die Zufriedenheit in den folgenden Bereichen erfragt: Arbeit, Freizeit, Finanzen, Haushalt, Gesetz und Sicherheit, Familie, Partnerschaft, Freunde, körperliche und psychische Gesundheit, Selbstbewusstsein und allgemeine Zufriedenheit. In beiden Gruppen verbesserte sich die Lebensqualität nach 6 Monaten Substitution, für keinen der erfragten Bereiche ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede, auch nicht nach 36 Monaten.

Zusammenfassend lässt sich in Übereinstimmung mit bisherigen Ergebnissen aus der Literatur aus der vorliegenden Untersuchung ableiten, dass sowohl durch die Methadon- als auch durch die Buprenorphinsubstitution die schlechte soziale Integration Drogenabhängiger entsprechend dem Konzept der Schadensbegrenzung („harm reduction“) verbessert wird, und dass durch die Behandlung die Lebensqualität der Patienten deutlich steigt. Gruppenspezifische Unterschiede bezüglich des Ausmaßes der Verbesserung von sozialer Integration und Lebensqualität fanden sich nicht. Somit werden die 5. Studienhypothese, dass es bei den buprenorphinsubstituierten im Vergleich zu den methadon-substituierten Patienten zu einer deutlicheren Verbesserung der sozialen Integration kommt, und die 7. Studienhypothese, dass die Lebensqualität unter Buprenorphin deutlicher steigt, durch die Ergebnisse nicht gestützt.

Klinisch war aufgrund der „subjektiven Klarheit“ unter Buprenorphin und aufgrund der Sedierung und Antriebslosigkeit unter Methadon bei den buprenorphinsubstituierten Patienten eine deutlichere Verbesserung der sozialen Integration erwartet worden. Das dies nicht so ist, liegt möglicherweise daran, dass Methadon zwar im Vergleich zu Buprenorphin ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist, andererseits aber zu einer deutlicheren Verbesserung suchtspezifischer Symptomatik (Entzugssymptome, Craving) sowie drogenassoziierter Problematik führt (wie auch in der deutlicheren Verbesserung des ASI-Subscores „Drogenprobleme“ offensichtlich wird). Auch in Bezug auf die subjektive Lebensqualität halten sich vermutlich die unterschiedlichen Eigenschaften der beiden Medikamente mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen die Waage. Bei den Ergebnissen fällt auf, dass obwohl keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede vorliegen, die „objektive“ soziale Integration unter Buprenorphin deutlicher verbessert wurde, während die Verbesserung der subjektiven Bewältigung und die subjektive Lebensqualität in der Methadongruppe stärker ausgeprägt war. Bei einer grö-

ßeren Stichprobe hätten sich möglicherweise gruppenspezifische Unterschiede ergeben. Daher wäre die Durchführung einer Studie mit einer größeren Studienpopulation wünschenswert.

Die **psychopathologischen Symptome** und deren Verlauf wurde anhand des Addiction Severity Index (ASI) erfasst. Das durchschnittliche Ausmaß der psychischen Probleme war zu Beginn der Behandlung bei den Patienten beider Gruppen ähnlich. Nach einem Jahr Substitution gaben die buprenorphinsubstituierten Patienten tendenziell weniger psychische Probleme an als zu Beginn der Behandlung. In der Methadongruppe war dieser Effekt statistisch nicht signifikant. Die Verringerung der psychischen Probleme wurde also in der Buprenorphingruppe etwas deutlicher, ohne dass signifikante gruppenspezifische Unterschiede vorlagen. Es ergeben sich somit allenfalls dezente Hinweise auf eine Überlegenheit des Buprenorphins hinsichtlich der Wirksamkeit auf psychische Symptome, so dass die 6. Studienhypothese abgelehnt werden muss. Zur weiteren Klärung differenzieller Unterschiede wäre eine Untersuchung an einer größeren Stichprobe sinnvoll.

In der Literatur finden sich in der Studie von Pani et al.(1999) mit vorgegebener Dosierung anhand des SCL-90-R und in der Studie von Strain et al. (1995) mit flexibler Dosierung anhand des ASI Untersuchungen zum Vergleich der Wirkung von Methadon bzw. Buprenorphin auf psychopathologische Symptome. In beiden Studien - ebenso wie in der aktuellen - verbessern sich die Symptome unter der Substitution, ohne dass gruppen-spezifische Unterschiede gefunden wurden.

Zusammenfassend führen also sowohl Buprenorphin als auch Methadon zu einer Verbesserung der psychischen Gesundheit. Beide Substanzen besitzen anxiolytische und antidepressive Eigenschaften. Um zu klären, ob diese psychotropen Eigenschaften unter Buprenorphin durch den Antagonismus am κ -Rezeptor stärker ausgeprägt sind als unter Methadon, wären weitere Studien mit höheren Patientenzahlen auch zu dieser Fragestellung interessant.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie geht der Frage nach, ob unter naturalistischen Bedingungen Unterschiede der Wirksamkeit zwischen einer Methadon- und einer Buprenorphinsubstitution Opiatabhängiger nachweisbar sind, insbesondere in Bezug auf die Reduktion von Craving und Entzugssymptomen sowie in Bezug auf die Verbesserung von sozialer Integration und Lebensqualität.

Prospektiv über einen Zeitraum von 12 Monaten wurden 52 Patienten untersucht, die sich dem naturalistischen Studiendesign entsprechend nach ausführlicher Aufklärung selbst für ein Substitutionsmedikament entscheiden konnten. 26 Patienten entschieden sich für Methadon und 26 für Buprenorphin. Die Dosierung erfolgte individuell angepasst durch die behandelnden Ärzte. Zu Beginn der Studie wurden Daten zur Sucht-anamnese, zur somatischen und psychischen Gesundheit und zur sozialen Integration erhoben. Außerdem machten die Patienten anhand von selbstauszufüllenden Fragebögen Angaben zu Entzugssymptomen, zum Suchtverlangen (Craving) und zur Therapie-zufriedenheit, beantworteten einen Fragebogen zur Lebensqualität (SEL) und nahmen an zwei semistrukturierten Interviews mit Fragen zur Abhängigkeit und zum sozialen Funktionsniveau (ASI und SIS) teil. Die Fragen zu Entzugssymptomen, zum Craving und zur Therapiezufriedenheit wurden in monatlichen Abständen, der Fragebogen zur Lebensqualität (SEL) nach 3, 6, 9 und 12 Monaten und die Interviews (ASI und SIS) nach 12 Monaten wiederholt. Ohne vorherige Ankündigung wurden einmal pro Monat Screeninguntersuchungen auf Drogen im Urin durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass beide Substitutionsmedikamente gleich gut geeignet waren, Patienten in der Substitutionstherapie zu halten und den Heroinkonsum deutlich zu reduzieren. Der Benzodiazepinbeigebrauch war bei den buprenorphinsubstituierten Patienten geringer ausgeprägt. Dagegen nahmen nur in der Methadongruppe Craving und Ausmaß der subjektiv empfundenen Entzugssymptome signifikant ab. Dieser Unterschied wurde mit zunehmender Dauer der Substitution, vor allem im 11. und 12. Behandlungsmonat, immer deutlicher. Die Wirkung von Buprenorphin auf opiattypische Entzugserscheinungen ist möglicherweise weniger ausgeprägt als beim Methadon. Trotz

dieser Unterschiede war die Therapiezufriedenheit unter beiden Medikamenten gleich ausgeprägt.

Sowohl unter Methadon- als auch unter Buprenorphinsubstitution kam es zu einer Verbesserung der sozialen Integration sowie der Lebensqualität. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich nicht. Für den Bereich der psychischen Gesundheit trat ebenfalls in beiden Stichproben eine Verbesserung ein, auch hier fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Kritisch zu diskutieren ist in der vorliegenden Untersuchung das naturalistische Studiendesign mit dem Verzicht auf eine Randomisierung, sodass ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Das gewählte Vorgehen hat aber den Vorteil, die Verhältnisse unter Praxisbedingungen besser wiederzuspiegeln. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse in Übereinstimmung mit der bisherigen Literatur, dass beide Substitutionsmedikamente vergleichbar geeignet sind, die Patienten über eine längere Zeit in einer Therapie zu halten und den Drogenkonsum zu reduzieren. Sowohl unter Methadon als auch unter Buprenorphin werden soziale Integration, Lebensqualität und psychische Gesundheit verbessert. In der Literatur kommen die wenigen vorhandenen Untersuchungen zu dieser Thematik mit nur einer bisherigen Untersuchung unter naturalistischen Bedingungen zum gleichen Ergebnis. In Bezug auf die Unterdrückung von Craving und Entzugserscheinungen war Methadon dem Buprenorphin überlegen. Hierzu existiert bisher keine vergleichbare Studie in der Literatur.

Schlussfolgerung: Bei der Differentialindikation zwischen Methadon und Buprenorphin sollte nicht nur das Nebenwirkungsprofil und die unterschiedliche Darreichungshäufigkeit sondern auch das Ausmaß von Craving und subjektiven Entzugssymptomen berücksichtigt werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition). Washington D.C.: American Psychiatric Association.

Auriacombe M, Tignol J, Picard G : Buprenorphine use in France: Quality of life and conditions for treatment success. Research and Clinical Forums 1997. Vol. 19, No. 3, S. 25-32.

Averbeck M, Leiberich P, Grote-Kusch T, Olbrich E, Schröder A, Brieger M, Schumacher K : Skalen zur Erfassung der Lebensqualität (SEL), SWETS Test Services, Winter 1995/1996.

Ball JC: Opening the “Black Box” of Drug Abuse. Treatment, Measurement and Evaluation of the Treatment Domain, NIDA Res monogr 1991, 105: 468.

Ball JC, Ross A. The Effectiveness of Methadone Maintenance treatment, New York Springer Verlag, 1991.

Barnett P, Rodgers J, Bloch D: A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. Addiction 2001, 96, 683-690.

Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE: Buprenorphine: dose-related blockade of opioid challenge effects in opioid dependent humans. J Pharmacol Exp Ther 1988; 247: 47-53.

BKA: Polizeiliche Kriminalstatistik 2002. <http://www.bka.de/pks/pks2002/navi.htm>.

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung. Postfach 500, 53108 Bonn. Mai 2005 (kostenlose Broschüre).

Bundeskriminalamt Wiesbaden, 2000. Postfach 1820, 65173 Wiesbaden.

Bodkin JA., Zornberg G., Scott E., Cole J.: Buprenorphine treatment of Refractory Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol. 15, No.1, 49-57.

Bullinger M: Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. Überblick über den Stand der Forschung zu einem neuen Evaluationskriterium in der Medizin. *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 1997; 47: 76-91.

Callaway E.: Buprenorphine for Depression: The Un-adoptable Orphan. *Biol. Psychiatry* 1996;39:989-990.

Caplehorn JRM, Ross MW: Methadone maintenance and the likelihood of risky needle-sharing. *International Journal of the Addictions* 1995; 30: 685-698.

Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). New Jersey: Lawrence Erlbaum, 1988.

Condelli WS, 1993: Strategies for increasing retention in methadone programs. *J Psychoactive Drugs* 25: 143-147.

Cowan A, Lewis JW, MacFarlane IR: Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Gr J Pharmacol* 1977; 60: 537-545.

Darke S, Hall W, Wodak A, Heather N, Ward J: Development and Validation of a multi-dimensional instrument for assessing outcome of treatment among opiate users: the Opiate Treatment Index. *British Journal of Addiction*, 1992, 87, 733-742.

Darke S, Ross J: Polydrug dependence and psychiatric comorbidity among heroin injectors. *Drug Alcohol depend.* 1997 Nov 25; 48(2): 135-41.

D'AunnoT, Vaughn TE, 1992: Variations in methadone treatment practices. *JAMA* 267: 253-258.

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. 3. Auflage. Bern: Huber 1999.

Dole, V.P., Nyswander, M.E., Kreek, M.J.: Narcotic Blockade. Arch. Intern. Med. 118, 304-309 (1966).

Doxey et al.: A comparison of the effects of Buprenorphine and Morphine on the blood gases of conscious rats. British Journal of Pharmacology, 75, 118 (1982).

DeDucla M, Gagnon A, Muchielli A, Robinet S, Vellay A: Verlaufskontrolle bei opiat-abhängigen Patienten, die ausgehend von Gesundheitsversorgungsnetzen mit hochdosiertem Buprenorphin behandelt wurden. Übersetzung einer Publikation aus Ann.Med.Intern, 2000, 151, Suppl.A, S. A27-A32. Essex Pharma GmbH, Thomas-Dehler-Str. 27, 81737 München.

Derogatis LR: SCL-90: administration, scoring and procedures manual-I for the revised version. Clinical Psychometrics Research 1977, Baltimore.

Eder H, Fischer G, Gombas W, Jagsch R, Stühlinger G, Kasper S: Comparison of Buprenorphine and Methadone Maintenance in Opiate Addicts. Eur Addict Res 1998; 4 (suppl 1): 3-7.

Emrich H.M., Vogt P., Herz A.: Possible Antidepressive Effects of Opioids: Action of Buprenorphine. Annals New York Academy of Sciences, 108-112, 1982.

Fischer G., Gombas W., Eder H., Jagsch R., Stühlinger G., Aschauer H.N., Kasper S.: Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. Addiction 1999;94:1337-1347.

Franke H.: SCL-90-R, die Symptom-Checkliste von Derogatis, deutsche Version (Beltz Test), 1994.

Gearing FR, Schweitzer MD: An Epidemiological evaluation of long-term methadone maintenance treatment for heroin addiction. *American Journal of Epidemiology*, 100(2), 101-112, 1974.

Giacomuzzi SM, Riemer Y, Ertl M, Kemmler G, Rössler H, Hinterhuber H, Kurz M: Buprenorphine versus methadone in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment. *Addiction*, 98, 693-702, 2003.

Giacomuzzi SM, Ertl M, Kemmler G, Riemer Y, Vigl A: Sublingual buprenorphine and methadone maintenance treatment: a three-year follow-up of quality of life assessment. *ScientificWorldJournal*. 2005 may 24; 5: 452-68.

Gossop M: The development of a Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS). *Addictive Behaviors*, 15, 487-490, 1990.

Gronbladh L, Ohlund LS, Gunne LM: Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997 feb; 95(2): 166.

Gsellhofer B, Küfner H, Vogt M, Weiler D: *European Addiction Severity Index Europ ASI*; Schneider Verlag Hohengehren GmbH 1999.

Haastrup S, Jepsen PW: Eleven year follow-up of 300 young opioid addicts. *Acta Psychiatr. Scand.* 1988 Jan ; 77(1) : 22-6.

Habrat B, Chmielewska K, Baran-Furga H, Keszyccka B, Taracha E. zespól Profilaktyki i Leczenie Uzaleznien Instytutu Psychiatrii i Neurologii 10-957. *Przeegl Lek.* 2002; 59(4-5): 351-4.

Hambrock JM, Rance MJ: The interaction of Buprenorphine with the opiate receptor: lipophilicity as a determining factor in drug-receptor kinetics, 1976. In: Kosterlitz HW, Hrg.: Opiates and endogenous opioid peptides. Amsterdam: Biomedical Press, 1976: 295-3011.

Heckmann W, Püschel K, Schmoldt A, Schneider V, Schulz-Schaeffer W, Soellner R, Zenker C, Zenker J: Drogennot und -todesfälle: eine differentielle Untersuchung der Prävalenz und Ätiologie der Drogenmortalität. Band 28 Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit. Nomos Verlagsgesellschaft Baden-Baden 1993.

Hickman M, Carnwath Z, Madden P, Farrell M, Rooney C, Ashcroft R, Judd A, Stimson G: drg-related mortality and fatal overdose risk: pilot cohort study of heroin users recruited from specialist drug treatment sites in London. J Urban Health. 2003 Jun; 80(2): 274-87.

Jasinski D, Pevnick J, Griffith J: Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine. Arch Gen Psychiatry 1978; 35:501-506.

Joe GW, Simpson DD, Hubbard RL, 1991: Treatment predictors of tenure in methadone maintenance. J subst Abuse 3: 73-84.

Johnson RE, Jaffe J, Fudala P,. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. JAMA 1992; 267:2750-2755.

Johnson RE, Rhisher-Flowers DL, Alim TN, Mastroalo J, Vocci FJ, deutsch SI: Blockade of intravenous hydromorphone (H) by methadone (M) and buprenorphine (B). Clin Pharmacol Ther 1993; 53: 175.

Johnson RE, Chutuape MA, Strain, E, Walsh SL, Stitzer ML, Begelow GE. First Randomized Controlled Trial (RCT) of Methadone (M), Levomethadyl Acetate (LAAM) and Buprenorphine (BUP) in Opioid Dependence Treatment. Clinical Pharmacology & Therapeutics 1999; 65(2):145.

Johnson et al.: A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine and methadone for opioid dependence. *The New England Journal of Medicine*, Nov 2, 2000: 1290-1297.

Kirn TF: Methadone maintenance treatment remains controversial even after 23 years of experience. *Journal of the American Medical Association*, 260, 2970-2975.

Kishioka et al.: Buprenorphine and methocloctinnamox: agonist and antagonist effects on respiratory function in rhesus monkeys. *European Journal of Pharmacology*, 391 (2000), 289-297.

Kosten: Depressive Symptoms during Buprenorphine Treatment of Opioidabusers. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1990; : 51-54.

Kosten T, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:358-364.

KVWL. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. BUB-Richtlinien/ Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger. Robert-Schirrigk-Str. 4-6, 44141 Dortmund.

Ling W, Wesson D, Charuvastra C, Klett J. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:401-407.

Ling W, Charuvastra C, Collins J, Batki S, Brown L, Kintaudi P, Wesson D, McNicholas L, Tusel D, Malkerneker U, Renner J, Santos E, Casadonte P, Fye C, Stine S, Wang R, Segal D. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction* 1998;93:475-486.

Mandelli C, Conte D, Barbera R, Masullo T, Pistoso S, Aimo GP, Cesarini L, fraguelli M, Lorini GP, Bianchi PA, et al.: Prevalence of HIV infection in 646 heroin addicts and outcome of HIV-related conditions in the 266 followed up. *Eur. J Epidemiol.* 1991 Jan ; 7(1) : 83-7.

Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ: Opioid-Receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci* 1995, 18: 22-29.

Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil H, Watson SJ: Autoradiographic differentiation of mu, delta, and kappa opioid receptors in the rat forebrain and midbrain. *J Neurosci* 1987, 7(8): 2445-64.

Matthes HWD, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, et al.: Loss of morphin-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the m-opioid-receptor gene. *Nature* 1996, 383: 819-823.

Mattick RP, Ali R, White J, O'Brian S, Wolk S, Danz C. A randomized double-blind trial of buprenorphine tablets versus methadone syrup for maintenance therapy (unpublished data). 2002.

Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

Newman RG: Methadone treatment. *New England Journal of Medicine*, 317, 447-450.

Nutt D.: Buprenorphine in Psychiatric Disorders in: *Buprenorphine: Combatting Drug Abuse With a Unique Opioid*, 1995 Wiley-Liss, Hrg., S. 175-177.

Nutt DJ: Addiction: Brain mechanisms and their treatment implications. *Lancet* 1996, 347: 31-36.

Oliver J: The Social Care Directive: development of a quality of life profile for use in community services for the mentally ill, *Social Work and Social Sciences Review* 1991, 3, 5-45.

Paetzold W., Schneider U., Seifert J., Eronat V., Emrich M.: Buprenorphin: Aspekte der Therapie von Opiatabhängigkeit, Depression und Schizophrenie. *Nervenheilkunde* 2000; 3: von-bis.

Paetzold W, Eronat V, Seifert J, Holze I, Emrich HM, Schneider U: detoxifikation polytoxikomaner Patienten mit Buprenorphin. *Nervenarzt* 2000-71: 722-729.

Pani P, Maremmani I, Pirastu R, Tagliamonte A, Gessa G. Buprenorphine: a controlled trial in the treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2000;60:39-50.

Petitjean S, Stohler R, Deglon J, Livoti S, Waldvogel D, Uehlinger C, Ladewig D. Double blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2001;62:97-104.

Poehlke T, Flenker I, Schlüter H-J, Busch H: Suchtmedizinische Versorgung. Band 2, Drogen. . Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2000, 10-19.

Reno RR, Aiken LS: Life activities and life quality of heroin addicts in and out of methadone treatment. *Int J Addict.* 1993 Feb; 28(3): 211-32.

Rounsaville B.J., Weissman M.M., Rosenberger P.H., Wilber C.H., Kleber H.D.: Detecting depressive disorders in drug abusers: a comparison of screening instruments. *J. Affect. Dis.* 1: 255-267 (1979).

Rudolf H, Watts J: Quality of life in substance abuse and dependency. *International Review of Psychiatry* (2002), 14: 190-197.

Schottenfeld R, Chawarski M, Pakes J, Pantaloni M, Carroll K, Kosten T: Methadone Versus Buprenorphine With Contingency Management or Performance Feedback for Cocaine and Opioid Dependence. *Am J Psychiatry* 162:2, February 2005.

Schottenfeld R, Pakes J, Kosten T: Prognostic Factors in Buprenorphine versus Methadone-Maintained Patients. *J Nerv Ment Dis* 186: 35-43, 1998.

Schwartz RP, Brooner RK, Montoya ID, Currens M, Hayes M: A 12 year follow-up of a methadone medical maintenance program. *The American Journal of Addictions*, 8(4): 293-299, 1999.

Seidenberg A, Honegger U: *Methadon, Heroin und andere Opiode*, 1. Auflage: 31-36. 1998 Verlag Hans Huber, Bern.

Seidenberg A: *Praktische Aspekte der Heroinverschreibung*. Tagung 1999.
<http://heroin.suchtmedizin.info/tagung-99/seidenberg.htm>.

Strain E, Stitzer M, Liebson I, Bigelow G. Buprenorphine versus Methadone in the Treatment of Opioid Dependence: Self Reports, Urinalysis, and Addiction Severity Index. *J Clin Psychopharmacol.*, Vol 16/No. 1, February 1996.

Torrens M, San L, Martinez A, Castillo C, Domingo-Salvany A, Alonso J: Use of the Nottingham Health Profile for measuring health status of patients in methadone maintenance treatment. *Addiction*, 92, 707-716.

WHOQOL G. What quality of life? World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum*. 1996; 17: 354-356.

Wittchen H-U, Apelt S, Christl B, Hagenau K, Groß A, Klotsche J, Soyka M: Die Versorgungspraxis der Substitutionstherapie Opiatabhängiger (COBRA). Suchtmed 6 (1) 80-87 (2004).

Zaric GS, Barnett PG, Brandeau ML: HIV transmission and the cost effectiveness of methadone maintenance. American Journal of Public Health, 1990, 1100-1111.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bedanken bei

Herrn Prof. Dr. med. Martin Driessen für die Möglichkeit, die vorliegende Studie unter seiner Betreuung durchzuführen und dafür Patienten seiner Klinik zu untersuchen (dies zunächst im Rahmen meiner Tätigkeit in der Drogensprechstunde und ab dem 1.5.2002 von extern), sowie für die hervorragende Betreuung der Arbeit,

Herrn Dr. med. Wolfgang Lange für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Arbeit und für die zahlreichen Ratschläge und Korrekturen,

Frau Dr. med. Maren Dreier für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten und für ihre freundlichen Ratschläge

Herrn Dr. med. Thomas Poehlke für die Möglichkeit der Rekrutierung und Untersuchung von 10 Patienten in seiner Praxis,

Frau Petra Raabe-Banze für die gute Zusammenarbeit,

Herrn Björn Walther und Frau Jana Wand für die organisatorische Hilfe bei den Befragungen der Patienten und bei der Durchführung der Drogenscreenings,

meiner Mutter Frau Anke Kopatschek für die orthografischen Korrekturen,

meinem Mann Herrn John van Diepen für die Unterstützung bei der EDV und die moralische Unterstützung,

meinen Kindern Miguel, Johnny und Christian für ihre Geduld.

Lebenslauf

Name: Katrin Kopatschek
Geburtstag: 26.10.1966
Geburtsort: Gütersloh
Familienstand: verheiratet, 3 Söhne
Wohnort: Drögestraße 31, 33613 Bielefeld

Bildungsweg:

1973 - 1977 Grundschule in Münster
1977 - 1986 Annette-von-Droste-Hülshoff-Gymnasium in Münster
1987 - 1992 Studium der Medizin an der
 Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt
 14.3.1989: Ärztliche Vorprüfung
 22.3.1990: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 9.9.1992: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1992 – 1994 Aufenthalt in Mexiko-City zur Pflege meines erkrankten Ehe-
 manns und Betreuung unseres Sohnes
1993 – 1994 PJ im Hospital General Dr. Gea Gonzalez in Mexiko-City
1994 – 1995 PJ in den Universitätskliniken Münster
 13.6.1995: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1995 - 1997 Ärztin im Praktikum in der Medizinischen Klinik des E-
 vangelischen Johannes-Krankenhauses in Bielefeld
1997 - 1998 Assistenzärztin an der Klinik für Allgemein- und Gefäß-
 chirurgie der Krankenanstalten Gilead in Bielefeld
1998 - 2002 Assistenzärztin in der Klinik für Psychiatrie und Psycho-
 therapie Bethel in Bielefeld
2002 - 2003 Assistenzärztin in der Praxis für Allgemeinmedizin
 Dr. med. Barbara Turczynski-Hartje in Bielefeld
Seit 1.1.2004 Als Ärztin für Allgemeinmedizin niedergelassen in einer
 Gemeinschaftspraxis mit Dr. B. Turczynski-Hartje
1.9.2000 – 31.4.2003 Durchführung der Patientenuntersuchungen und
 -befragungen für die Dissertation