

# Langzeitsubstitutionsbehandlung Opioidabhängiger

## Long term substitution treatment (maintenance treatment) of opioid dependent persons

### Abstract

#### Health political background

Methadone substitution treatment in Germany is introduced in 1988 in the framework of a scientific pilot study in North Rhein Westphalia. Recent statistics show that by now a broad offer of substitution treatment exists. From 1 June 2002 to 31 December 2003 113,000 substitution treatments have been recorded as being started of which around 56,000 have been recorded as ongoing treatments by 1 December 2003.

#### Scientific background

Substitution treatment (treatment of opioid-dependent persons using substitution substances) is one part of addiction treatment. Its goals are harm reduction and the stabilisation of opioid dependent persons. Integration of opioid-dependent persons in a treatment-setting, reduction of consumption of psychoactive substances, reduction of risk behaviour (primarily related to infectious diseases), decrease of mortality and improvements concerning the social, psychic and physic situation are seen as a success of substitution treatment as maintenance therapy.

#### Research questions

The aim of this HTA report is to investigate which indicators can be used to evaluate the effectiveness of substitution treatment. Based on these indicators an evaluation of the medical, social and economical benefit of substitution treatment - also in relation to abstinence oriented treatment - is carried out.

#### Methods

A systematic literature search was performed in 31 international databases which yielded 2451 articles with publication date between 1995 and February 2005.

#### Results

After a twofold selection process 32 publications were included for assessment and 276 publications were used as background literature. Despite serious restrictions due to selection bias and dropout in most studies focusing on substitution treatment, reduction of consumption of illegal opioids, reduction of risk behaviour, criminal behaviour, mortality and incidence of HIV can be seen as an empirically proven success of substitution treatment. Concerning the improvement of life and health situation the results of the studies are contradictory. The results show that retention rate of substitution treatment is higher than retention rate of abstinence oriented treatment. Regarding economical aspects substitution treatment is efficient in avoiding secondary illnesses (infections) and decreasing criminality. From the perspective of medical ethics

Martin Busch<sup>1</sup>

Sabine Haas<sup>1</sup>

Marion Weigl<sup>1</sup>

Charlotte Wirl<sup>1</sup>

1 ÖBIG Forschungs- und Planungsgesellschaft mbH, Wien, Österreich

substitution treatment as well as medical prescription of heroin is in principle acceptable.

## Discussion and conclusions

Based on these results, it can be recommended that substitution treatment in principle should be made available for all opioid dependent persons. The decision whether substitution treatment or another treatment (e. g. abstinence oriented treatment) is more promising has to take into account the individual situation of the client. In addition a combination of substitution treatment and abstinence oriented treatment might be promising although there is a lack of studies about this approach. In any case the decision concerning a certain form of treatment should leave aside pseudo-moralic concerns and should be made on the base of established medical ethic principles - like the interest of the patient - taking into account the specific situation of the client.

## Zusammenfassung

### Gesundheitspolitischer Hintergrund

In der Bundesrepublik Deutschland wird 1988 im Rahmen eines begrenzten wissenschaftlichen Erprobungsvorhabens in Nordrhein-Westfalen die Substitutionsbehandlung mit Methadon eingeführt. Aktuelle Zahlen und Informationen bestätigen, dass es inzwischen ein breites Angebot an Substitutionsbehandlung in Deutschland gibt. Von 1. Juni 2002 bis 31. Dezember 2003 sind 113.000 begonnene Substitutionsbehandlungen gemeldet, von denen am 1. Dezember 2003 etwa 56.000 laufende Behandlungen betreffen.

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Substitutionsbehandlung, in deren Rahmen opioidabhängige Personen mit Substitutionsmitteln therapiert werden, ist ein Teil der Suchttherapie und soll neben der Schadensminimierung vor allem zur Stabilisierung opioidabhängiger Personen beitragen. Bei der Substitutionsbehandlung als Erhaltungstherapie werden das Integrieren von opiatabhängigen Personen in ein Behandlungssetting, die Reduktion des Konsums psychoaktiver Substanzen, die Reduktion des Risikoverhaltens (vor allem hinsichtlich Infektionskrankheiten), die Senkung der Mortalität sowie Verbesserungen in sozialer, psychischer und physischer Hinsicht als Erfolg gesehen.

### Fragestellung

Es soll geklärt werden, anhand welcher Indikatoren die Wirksamkeit der Substitutionstherapie beurteilt werden kann und basierend auf den ermittelten Indikatoren eine Bewertung des medizinischen, sozialen und ökonomischen Nutzens dieser Therapieform - auch im Vergleich zu abstinenzorientierten Ansätzen - vorgenommen werden.

### Methode

Eine systematische Literatursuche im Suchzeitraum 1995 bis Februar 2005 in insgesamt 31 Datenbanken der DIMDI-Superbase ergibt insgesamt 2451 Treffer.

## Ergebnisse

Nach einem zweiteiligen Selektionsprozess verbleiben 32 bewertete Studien und 276 Arbeiten als Hintergrundliteratur. Trotz erheblicher methodischer Einschränkungen der meisten Studien zur Substitutionsbehandlung durch Selektionsbias und Dropout, kann auf Basis des empirischen Befunds eine Reduktion des illegalen Opioidkonsums, eine Verringerung des Risikoverhaltens, der Kriminalität, der Mortalität und der HIV-Inzidenz als nachgewiesen angesehen werden. Hinsichtlich der Verbesserung von Lebenssituation und Gesundheit sind die Ergebnisse widersprüchlich. Die referierten Befunde ergeben, dass Substitution eine höhere Haltequote aufweist als abstinenzorientierte Therapieformen. Substitutionsbehandlung erweist sich im Bereich der Vermeidung von Folgeerkrankungen (Infektionen) und der Senkung von Kriminalität als ökonomisch sinnvolle Maßnahme. Erfolgt eine Bewertung auf Basis von medizinethischen Kriterien, so ist sowohl die Substitutionsbehandlung als auch die ärztliche Heroinverschreibung prinzipiell akzeptable Behandlungsangebote.

## Diskussion und Schlussfolgerung

Aus diesen Gründen ist die prinzipielle Verfügbarkeit von Substitutionsbehandlung für alle Opioidabhängigen zu befürworten. Bei der Beurteilung, ob eine Substitutionsbehandlung oder eine andere Form der Therapie (z. B. abstinenzorientierte Behandlung) mehr Erfolg verspricht, muss auf die individuelle Problemlage und Situation der Klientin bzw. des Klienten Bezug genommen werden. Erfolgversprechend kann auch eine Kombination aus Substitutionsbehandlung und abstinenzorientierter Therapie sein. Hier besteht allerdings ein großes Forschungsdesiderat, da nur vereinzelt Studien existieren, die das Ineinandergreifen von Substitutionstherapie und abstinenzorientierten Therapieansätzen behandeln. In jedem Fall sollten bei der Entscheidung für eine bestimmte Therapieform pseudo-moralische Bedenken ausgeklammert werden und es sollte im Einklang mit der spezifischen Situation auf Basis der etablierten medizinethischen Prinzipien - wie das Wohl der Patientin bzw. des Patienten - vorgegangen werden.

**Schlüsselwörter:** Opiatabhängigkeit, Substitutionstherapie, Methadon, Buprenorphin, Heroin, abstinenzorientierte Therapie, Langzeittherapie, Wirksamkeit, Kosten-Nutzen-Analyse, Mortalität, Morbidität, Ethik, sozioökonomische Aspekte

## Executive Summary

### 1. Introduction

#### 1.1 Health political background

Methadone substitution treatment in Germany is introduced in 1988 in the framework of a scientific pilot study in North Rhein Westphalia. In 1992 a legal basis for substitution treatment of opioid dependent patients with an additional severe psychiatric or somatic co-morbidity is built within the adaptation of the "Betäubungsmittelgesetz". In 2002 the "guidelines for substitution assisted treatment of opioid dependents" of the General Medical Council from 2002 widen the indication of substitution

treatment significantly. These guidelines also state, that substitution treatment has to be provided as a comprehensive therapeutic approach which includes besides an exhaustive medical anamnesis also psychosocial measures as well as a constant evaluation of process and results of the treatment.

Recent statistics show that by now a broad offer of substitution treatment exists. From 1 June 2002 to 31 December 2003 113,000 substitution treatments have been recorded as being started of which around 56,000 have been recorded as ongoing treatments by 1 December 2003. 70% of these records concern methadone followed by levomethadone (16.1%), buprenorphine (12.3%), dihydrocodeine (1.4%) and codeine (0.2%). According to the regional Medical Councils around 8000 medical doctors in Germany have acquired the mandatory qualifications in addiction treatment and, thus, are allo-

wed to carry out substitution treatment. Around 2300 of these medical doctors are treating substitution treatment clients in December 2003.

A new development and the subject of a great deal of controversy is the establishment of heroine assisted treatment. In 2002 in Germany a model project started which investigates the effectiveness of heroin assisted treatment in relation to methadone substitution treatment.

## 1.2 Scientific background

ICD 10 describes dependence on substances as a cluster of behavioural, cognitive, and physiological phenomena that develop after repeated substance use. Typically there exists a strong desire to take the drug, difficulties in controlling its use, persistence in its use despite harmful consequences, a higher priority given to drug use than to other activities and obligations, increased tolerance, and sometimes a physical withdrawal state. The development and maintenance of dependence is based on a very complex process, which includes physiological, cognitive-emotional and social aspects. The cause of dependence can be described as a combination of biological, psychological and social factors taking into account specific characteristics of the drugs, of the individual and of the social environment. The development of dependence is never caused by one factor exclusively but by a multifactorial complex of contributing factors. Recent theories state that addiction specific learning as well as addiction-related systems like the mesolimbic system plays an important role. Longer term consumption of heroine leads to medical and social complications. Intravenous drug use can result in the transmission of infectious diseases (mainly hepatitis B and C and HIV) and embolism in case of bad solution of heroine. The compulsion to get heroine can result in social problems, because purchasing of heroine is illegal and often criminal acts are necessary to finance heroine use.

There are several estimates of the number of problematic opiate users in Germany. Based on treatment data, police data and drug related death data of 2003 the number of problematic opiate users is estimated to be between 92,000 and 182,000 which means 1.7 to 3.4 persons per 1000 inhabitants in the age range 15 to 64 years. Substitution treatment (treatment of opioid-dependent persons using substitution substances) is one part of addiction treatment. Its goals are harm reduction and the stabilisation of opioid dependent persons. Integration of opioid-dependent persons in a treatment-setting, reduction of consumption of psychoactive substances, reduction of risk behaviour (primarily related to infectious diseases), decrease of mortality and improvements concerning the social, psychic and physic situation are seen as a success of substitution treatment as maintenance therapy.

## 2. Research questions

This HTA report focuses primarily on the following four research questions:

1. Which evidence based indicators to evaluate the medical effectiveness and benefit of long term substitution treatment (maintenance therapy) with methadone, levomethadone, buprenorphine, and diacetylmorphine (heroine) do exist?
2. Which medical effectiveness and benefit does long term substitution treatment (maintenance therapy) have?
3. Which effectiveness does long term substitution treatment (maintenance therapy) in relation to abstinence oriented treatment have?
4. Which cost-benefit relation does long term substitution treatment (maintenance therapy) have?

## 3. Results and discussion

Studies concerning the effectiveness of long term substitution (for this study long term substitution is defined as duration of substitution of at least one year) are mainly comparative studies between different forms of treatment and longitudinal studies under natural conditions. The evaluation of the results of these kinds of studies is hampered by selection bias and bias due to dropout.

Despite these serious restrictions in most studies focusing on substitution treatment the reduction of consumption of illegal opioids, reduction of risk behaviour and of criminal behaviour can be seen as an empirically proven medical/social success of substitution treatment. The significant reduction of mortality is the most valid indicator for success of substitution treatment. Concerning the improvement of life and health situation the results of the studies are contradictory. Only the reduction of the incidence of HIV can be seen as proven.

The comparison between abstinence oriented treatment and substitution treatment is very problematic. Since the studies show that both kind of treatment have their achievements but also their failures it would make much more sense to ask which kinds of treatment for which kind of opioid dependent persons during which stage of the addiction career is more promising. The retention rate is one indicator that is relevant concerning this aspect. The results show that the retention rate of substitution treatment is higher than the retention rate of abstinence oriented treatment. One conclusion from this fact could be that substitution treatment is more promising than abstinence oriented treatment for clients with serious drug problems in a first phase. For the validation of this conclusion further studies are needed which do not see abstinence oriented treatment and substitution treatment as competitors but as complementary, looking into differentiated effectiveness for different sub-groups of clients. Concerning economic evaluation of substitution treatment the results are very inhomogeneous, since different parameters for effects and costs are used and different alter-

natives are compared. Cost-effectiveness should be investigated taking into account all important factors of cost reduction. There is a need for studies that include the individual health benefit as well as potentials for cost reduction on the level of society. Regarding economical aspects substitution treatment is efficient in avoiding secondary illnesses (infections) and decreasing criminality.

From the perspective of medical ethics substitution treatment as well as medical prescription of heroin are in principle acceptable. The appropriateness and the ethical tenability should be evaluated on the basis of established medical ethic principles - like the interest of the patient - taking into account the specific situation of the client.

## 4. Conclusions/recommendations

Despite serious methodological restrictions the medical/social success of substitution treatment can be seen as empirically proven on the basis of the studies available. Also from economical and ethical perspective substitution treatment can be seen as an acceptable and reasonable method of treatment. Based on these results it can be recommended that substitution treatment should be available in principle for all opioid dependent persons. The decision whether substitution treatment or another treatment (e. g. abstinence oriented treatment) is more promising has to take into account the individual situation of the client. Unfortunately just a few studies focusing on possibilities to combine substitution treatment with abstinence oriented approaches (seeing them as complementary) exist, which could provide an empirical basis for this decision. Some results deliver arguments that substitution treatment is more promising than abstinence oriented treatment for clients with serious drug problems in a first phase. For the validation of this conclusion further studies are needed which do not see abstinence oriented treatment and substitution treatment as competitors but as complementary, looking into differentiated effectiveness for different sub-groups of clients. This approach would be in line with the opinion of many experts who claim that substitution treatment and abstinence-oriented treatment should be integrated and complementary parts of the treatment process in addiction treatment.

## Kurzfassung

### 1. Einleitung

#### 1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

In der Bundesrepublik Deutschland wird 1988 im Rahmen eines begrenzten wissenschaftlichen Erprobungsvorhabens in Nordrhein-Westfalen die Substitutionsbehandlung mit Methadon eingeführt. 1992 wird durch eine Adaptierung des Betäubungsmittelgesetzes die Rechtmäßigkeit der Substitutionsbehandlung für Patientinnen bzw. Pati-

enten mit Opioidabhängigkeit und einer zusätzlichen schweren psychiatrischen oder somatischen Krankheit auch gesetzlich verankert. 2002 wird in den „Richtlinien zur Substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger“ der Bundesärztekammer die Indikation relevant erweitert. Diese Richtlinien definieren auch, dass die Substitution nur als Teil eines umfassenden Therapiekonzepts, bei dem neben umfassender medizinischer Anamnese auch psychosoziale Begleitung und Verlaufs- und Ergebniskontrollen notwendig sind, durchgeführt werden darf.

Aktuelle Zahlen und Informationen bestätigen, dass es inzwischen ein breites Angebot an Substitutionsbehandlung in Deutschland gibt. Von 1. Juni 2002 bis 31. Dezember 2003 sind 113.000 begonnene Substitutionsbehandlungen gemeldet, von denen am 1. Dezember 2003 etwa 56.000 laufende Behandlungen betreffen. Die Meldungen verteilen sich zu 70% auf Methadon, gefolgt von Levomehtadon (16,1%), Buprenorphin (12,3%), Dihydrocein (1,4%) und Codein (0,2%). Nach Aussage der regionalen Ärztekammern haben etwa 8000 Ärztinnen/Ärzte in Deutschland die für die Substitutionsbehandlung erforderliche suchtherapeutische Zusatzqualifikation. Rund 2300 von ihnen haben im Dezember 2003 Substitutionsklientinnen bzw. -klienten in Behandlung.

Eine relativ neue - und sehr kontrovers diskutierte - Entwicklung im Bereich der Substitutionsbehandlung ist die Etablierung der heroingestützten Behandlung. In Deutschland wird 2002 ein Modellprojekt in Form einer Arzneimittelprüfung gestartet, das die Wirksamkeit von Heroin im Vergleich zu Methadon überprüft.

### 1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Substanzgebundene Abhängigkeit wird nach ICD-10 als Gruppe von Verhaltens-, kognitiven und körperlichen Phänomenen beschrieben, die sich nach wiederholtem Substanzgebrauch entwickeln. Typischerweise bestehe ein starker Wunsch, die Substanz einzunehmen, Schwierigkeiten, den Konsum zu kontrollieren und anhaltender Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen. Dem Substanzgebrauch wird Vorrang vor anderen Aktivitäten und Verpflichtungen gegeben. Es entwickelt sich eine Toleranzerhöhung (um die ursprünglich durch niedrigere Dosen erreichten Wirkungen der psychotropen Substanz hervorzurufen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich) und manchmal ein körperliches Entzugsyndrom.

Die Entwicklung und Aufrechterhaltung einer Abhängigkeit beruhen auf sehr komplexen Prozessen, die physiologische, kognitiv-emotionale und soziale Aspekte beinhalten. Es wird daher von einem sogenannten Ursachenbündel aus biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren gesprochen, bei dem die spezifischen Eigenschaften der Drogen und des Individuums sowie die Besonderheiten des sozialen Umfeldes eine wichtige Rolle spielen. Die Entwicklung einer Abhängigkeit wird dabei nicht von einem Faktor allein, sondern durch einen multifaktoriellen Ursachenkomplex ausgelöst. Aktuelle Theorien gehen davon aus, dass sowohl suchtspezifische Lernprozesse als auch abhängigkeitsbahnende Funktionssysteme wie

das mesolimbische Belohnungssystem eine wichtige Rolle spielen. Chronischer Konsum von Heroin führt zu medizinischen und sozialen Komplikationen. Bei intravenöser (i. v.) Applikation kann eine Übertragung von Infektionskrankheiten (im Wesentlichen Hepatitis B und C sowie HIV) erfolgen, schlecht gelöste Heroinzubereitung kann zu Embolien führen. Soziale Probleme können durch den Zwang zur Heroinbeschaffung entstehen, die nur auf illegalem Weg möglich ist und deren Finanzierung häufig über kriminelle Handlungen erfolgt.

Für Deutschland gibt es verschiedene Schätzungen hinsichtlich der Anzahl an problematischen Konsumentinnen und Konsumenten von Opiaten. Berechnungen für 2003 auf Basis der Zahlen aus Behandlung, Polizeikontakten und drogenbezogenen Todesfällen ergeben eine Anzahl problematischer Konsumentinnen und Konsumenten von Heroin zwischen 92.000 und 182.000 Personen. Dies entspricht einer Rate von 1,7 bis 3,4 Personen pro 1000 Einwohnerinnen bzw. Einwohner im Alter von 15 bis 64 Jahren.

Die Substitutionsbehandlung, in deren Rahmen opioidabhängige Personen mit Substitutionsmitteln therapiert werden, ist ein Teil der Suchttherapie und soll neben der Schadensminimierung vor allem zur Stabilisierung opioidabhängiger Personen beitragen. Bei der Substitutionsbehandlung als Erhaltungstherapie werden das Integrieren von opiatabhängigen Personen in ein Behandlungssetting, die Reduktion des Konsums psychoaktiver Substanzen, die Reduktion eines Risikoverhaltens (vor allem hinsichtlich Infektionskrankheiten), die Senkung der Mortalität sowie Verbesserungen in sozialer, psychischer und physischer Hinsicht als Erfolg gesehen.

## 2. Fragestellung

Der vorliegende HTA-Bericht fokussiert primär folgende vier Fragestellungen:

1. Welche Erfolgsindikatoren zur Beurteilung der medizinischen Wirksamkeit und des Nutzens der Langzeit-substitutionstherapie mit Methadon, Levomethadon, Buprenorphin und Diacetylmorphin (Heroin) können auf Basis der verfügbaren Studien herangezogen werden?
2. Welche medizinische Wirksamkeit und welchen Nutzen hat die Langzeitsubstitutionstherapie?
3. Welche Wirksamkeit hat die Langzeitsubstitutions- gegenüber der Abstinenztherapie?
4. Über welche Kostennutzenrelation verfügt die Langzeit-substitutionstherapie?

## 3. Medizinische Bewertung

### 3.1 Methodik

Die Suchstrategie erfolgt für medizinische, ökonomische, ethische und juristische Aspekte der Fragestellung gemeinsam. Einbezogen werden Arbeiten mit einem Publikationsdatum ab 1995.

Gesucht wird in insgesamt 31 Datenbanken der DIMDI-Superbase. Die verwendeten Schlagworte lassen sich in die Gruppen „Substitutionsmittel“, „Erhaltungstherapie“, „allgemeine und spezielle Erfolgsindikatoren“, „spezielle Klientengruppen“, „ökonomische Suchbegriffe“, „Begleitmaßnahmen und Programmgestaltung“, „erwünschte Dokumenttypen (Studien, HTA-Berichte, Metaanalysen, Reviews)“ und „ethische Suchbegriffe“ einteilen. Für die Suche in den HTA-Cochrane-Datenbanken wird der Block „Substitutionsmittel“ mit dem Block „Erhaltungstherapie“ verknüpft. Die Literaturrecherche wird am 21. Februar 2005 durchgeführt.

### 3.2 Ergebnisse

Die Literatursuche ergibt insgesamt 2451 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten werden die verbliebenen 2376 Zusammenfassungen nach definierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien kategorisiert. Die häufigsten Ausschlussgründe sind: Arbeiten zu anderen (medizinischen) Themengebieten, Arbeiten zur Reduktionsbehandlung, Studien zu Begleitmaßnahmen und Programmgestaltung (mit Ausnahme von Metaanalysen und Übersichtsarbeiten), Substitutionsbehandlung bei speziellen Zielgruppen und allgemeine Texte zur Substitutionsbehandlung. Eingeschlossen werden Studien, Metaanalysen und Review etc. zur Evaluation von Substitutionsbehandlung mit diversen medizinischen, psychologischen und psychosozialen Erfolgsindikatoren.

Eine aktuelle Diskussion zur Evaluationsforschung der Substitutionsbehandlung befasst sich damit, welches wissenschaftliche Paradigma solchen Studien sinnvollerweise zugrunde gelegt werden soll. Der für viele Bereiche der Evaluation im medizinischen Bereich geltende Goldstandard kontrollierter randomisierter doppelt verblindeter Studien mit Placebo-Kontrollgruppe wird von vielen Expertinnen und Experten als für die Substitutionsbehandlung nicht angemessen erachtet. Daher werden in einem nächsten Schritt Studien, die eine Vergleichsgruppe ohne Substitutionsbehandlung aufweisen (z. B. Warteliste, Therapieabbrecher, andere Therapieform) in die bewertete Literatur aufgenommen. Die restlichen Studien ohne Kontroll- bzw. Vergleichsgruppe, die eine Stichprobengröße von mindestens 100 Versuchspersonen aufweisen und Metaanalysen bzw. Überblicksarbeiten, die sich ausschließlich auf Studien ohne Kontroll- bzw. Vergleichsgruppe beziehen, werden der Hintergrundliteratur zugeordnet. Zusätzlich zur systematischen Literaturrecherche wird in einer Handsuche eine weitere bewertete Studie (Publikationsdatum 2005) und 25 Arbeiten als Hintergrundliteratur eruiert.

Eine Bewertung der Ergebnisse wird durch den in den Studien anzunehmenden Selektionsbias (die Klientinnen und Klienten unterschiedlicher Therapieformen unterscheiden sich bereits vor Beginn der Therapie erheblich) und den Bias durch Dropout (viele Personen verlassen das Behandlungssetting, Veränderungen über die Zeitspanne lassen sich jedoch nur für die selektive Gruppe der verbliebenen Personen feststellen) erschwert.

Eine Systematik der Erfolgsindikatoren drogenspezifischer Behandlungsformen liegt nicht vor. Die Analyse der bewerteten Literatur ergibt die Dimensionen: Haltequote bzw. Haltedauer, Reduktion des Drogenkonsums, Reduktion des Risikoverhaltens, Gesundheit, Verringerung der Mortalität, Verringerung der Kriminalität und Verbesserung der Lebenssituation.

Die Verringerung der Mortalität stellt aufgrund der objektiven Operationalisierung und der Minimierung des Dropout-Bias den empirisch fundiertesten Beleg zur Wirksamkeit von Substitution dar. In einer Metaanalyse von fünf Langzeitstudien sowie in sieben von acht bewerteten Einzelstudien zeigt sich bei Personen in Substitution eine deutlich niedrigere Mortalität als in den Vergleichsgruppen. Die Sterblichkeit in Substitution beträgt lediglich zwölf bis 43% der Mortalität in den Referenzgruppen.

Die Haltedauer, die von vielen Fachleuten als direkter Indikator des Behandlungserfolgs im Drogenbereich angesehen wird, kann ebenfalls vergleichsweise valide operationalisiert werden und wird nicht durch Dropout verfälscht, da sie ein Maß für die Dropoutquote darstellt. Eine Metaanalyse und zwei bewertete Einzelstudien zeigen eine deutliche Überlegenheit der Substitution bezüglich der Haltequote im Vergleich zu den Referenzgruppen. In den zahlreichen Verlaufsstudien ohne Vergleichsgruppe schwankt die Haltequote nach einem Jahr zwischen 25% und 95%, wobei in den meisten Arbeiten die Quote über 50% liegt. Eine Übersichtsarbeit für Deutschland referiert Haltequoten zwischen 72% und 95%.

Bezüglich der Reduktion des Drogenkonsums kann auf Basis der bewerteten Literatur das Resümee gezogen werden, dass Substitutionsbehandlung den Konsum von illegalen Opioiden signifikant reduziert. Diese Reduktion fällt, verglichen mit stationärer oder ambulanter abstinenzorientierter Therapie, in etwa gleich gut aus. Diese Aussage ist aber mit großer Unsicherheit behaftet, da sich Klientinnen und Klienten in abstinenzorientierten Therapieformen von solchen in Substitution in ihrer Ausgangslage erheblich unterscheiden. Bezüglich des Kokainkonsums zeigen die Studien ein widersprüchliches Bild. Während zum Teil eine Verringerung des Kokainkonsums berichtet wird, zeigen andere Studien ein Gleichbleiben bzw. einen Anstieg im Verlauf der Substitution. In zwei Studien zeigt sich abstinenzorientierte Therapie bezüglich der Verringerung des Kokainkonsums als überlegen. Zum Konsum anderer illegaler Drogen und Substitution liegen nur sehr wenige Befunde vor. Diese sprechen dafür, dass sich der Konsum von Benzodiazepinen verringert, nicht aber der Konsum von Amphetaminen. Alkoholkonsum wird von Substitutionsbehandlung kaum positiv beeinflusst. In einigen Studien zeigt sich ein Anstieg des kritischen Alkoholgebrauchs (häufiger Gebrauch bzw. Missbrauch) im Verlauf der Substitutionsbehandlung.

Auf Basis der bewerteten Literatur kann die Aussage getroffen werden, dass Substitutionsbehandlung das drogenspezifische Risikoverhalten einerseits durch die Reduktion des i. v. Opioidkonsums und andererseits durch die Verringerung riskanter Injektionspraktiken beim Beikonsum signifikant reduziert. Bezüglich des sexuellen

Risikoverhaltens sprechen die Befunde der bewerteten Studien gegen einen Effekt der Substitutionsbehandlung. Bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands sind die Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit der Substitutionsbehandlung widersprüchlich.

Die Ergebnisse zur Verringerung der Kriminalität durch Substitution lassen sich folgendermaßen zusammenfassen. In den bewerteten Einzelstudien zeigt sich bei der Reduktion von Anzeigen, Festnahmen, Gerichtsverfahren, Verurteilungen und Gefängnisaufenthalten in den meisten Fällen ein besseres Ergebnis bei Personen in Substitution als bei Personen, die eine Substitution abgebrochen haben bzw. bei Personen ohne Substitution.

Zur Verbesserung der Lebenssituation kann auf Basis der bewerteten Literatur nur hinsichtlich des Arbeitsstatus eine Aussage gemacht werden, da zu den Indikatoren „Wohnsituation“, „ökonomische Situation“ und „soziale Beziehungen“ zu wenig Befunde vorliegen. Hinsichtlich Arbeitssituation lassen sich in einigen Studien signifikante Verbesserungen beobachten, die aber quantitativ relativ gering ausfallen. Zwei bewertete Studien berichten keine Verbesserung der Arbeitssituation während der Substitution.

Der Vergleich der Wirksamkeit von Substitution und abstinenzorientierter Therapie zeigt eine Überlegenheit der Substitution hinsichtlich der Haltequote. Bezüglich der Reduktion des Drogenkonsums kann das Resümee gezogen werden, dass der Konsum von illegalen Opioiden sowohl bei Methadonsubstitution als auch bei abstinenzorientierter Therapie signifikant reduziert wird (vgl. auch oben). Bezüglich des Kokainkonsums zeigen die Studien ein widersprüchliches Bild. Während zum Teil auch bei Methadonsubstitution eine Verringerung des Kokainkonsums berichtet wird, zeigen andere Studien ein Gleichbleiben bzw. einen Anstieg im Verlauf der Substitution. In zwei Studien zeigt sich abstinenzorientierte Therapie bezüglich der Verringerung des Kokainkonsums als überlegen. Die wenigen Befunde zum Alkoholkonsum ergeben, dass dieser von Substitutionsbehandlung kaum positiv beeinflusst wird, von abstinenzorientierter Therapie hingegen zum Teil schon. Die Ergebnisse zum drogenspezifischen Risikoverhalten zeigen sowohl bei abstinenzorientierter Therapie als auch bei Substitution großteils eine Verringerung. Zu den anderen in diesem Bericht erfassten Indikatoren kann aufgrund der geringen Studienzahl bzw. der stark unterschiedlichen Operationalisierungen keine Aussage zum Unterschied des Erfolgs zwischen Substitution und abstinenzorientierter Therapie gemacht werden.

### 3.3 Diskussion

Trotz der erheblichen methodischen Einschränkung der Aussagekraft der meisten Studien zur Substitutionsbehandlung, kann auf Basis des empirischen Befunds ein Erfolg dieser Therapieform hinsichtlich Reduktion des illegalen Opioidkonsums, Verringerung des Risikoverhaltens und Verringerung der Kriminalität als nachgewiesen angesehen werden. Den wohl validesten Erfolgsindikator stellt die deutliche Verringerung der drogenbezogenen

Mortalität dar. Hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Verbesserung der Arbeitssituation sind die Befunde widersprüchlich. Hier kann lediglich eine Reduktion der Inzidenz von HIV-Infektionen als gesichert angesehen werden.

Ein Faktor, der möglicherweise zu den widersprüchlichen Ergebnissen beim Gesundheitsstatus führen könnte, ist, dass Personen in Substitutionsbehandlung erst durch die Stabilisierung in der Lage sind, Angebote hinsichtlich körperlicher und psychischer Probleme in Anspruch zu nehmen, die zuvor durch die Suchtproblematik verdeckt sind. Von einer Reduktion der Inzidenz von HIV bzw. Hepatitis bei Personen, die stabil in Substitution bleiben, kann jedoch ausgegangen werden.

Die widersprüchlichen Ergebnisse beim Arbeitsstatus deuten darauf hin, dass dieser Indikator auch wesentlich von anderen Faktoren, wie der Situation am Arbeitsmarkt und Begleitmaßnahmen zur Substitution abhängt. Auch ist zu diskutieren, ob die Integration in den Arbeitsmarkt aus Sicht der Betroffenen nicht eher ein zweitrangiges Ziel darstellt und (zunächst) die Durchbrechung des Kreislaufs von Konsum und Beschaffung bzw. Beschaffungskriminalität im Vordergrund steht.

Der Vergleich zwischen abstinenzorientierter Therapie und Substitutionsbehandlung erweist sich als problematisch. Da, wie aus den referierten Ergebnissen ersichtlich, beide Zugänge Erfolge aber auch Misserfolge zu verzeichnen haben, wäre es wesentlich sinnvoller danach zu fragen, für welche Opioidabhängigen zu welchem Zeitpunkt in der Suchtkarriere welcher Therapieansatz zielführender ist. Einen Erfolgsindikator, der in dieser Hinsicht Relevanz besitzt, stellt die Haltequote dar. Auf Basis der referierten Befunde kann davon ausgegangen werden, dass Substitution eine höhere Haltequote aufweist als abstinenzorientierte Therapieformen - und das obwohl in vielen Fällen Substituierte eine schwerere Suchtproblematik aufweisen als abstinenzorientiert Behandelte. Dies kann dahingehend interpretiert werden, dass Substitutionsbehandlung insbesondere bei sehr schwerer Drogenproblematik zumindest in einer ersten Phase der abstinenzorientierten Therapie vorzuziehen ist. Derzeit existieren nur vereinzelt Studien, die das Ineinandergreifen von Substitutionstherapie und abstinenzorientierten Therapieansätzen behandeln. Ein solcher Forschungsansatz würde auch der von vielen Fachleuten geforderten stärkeren Verknüpfung von Substitutionstherapie und abstinenzorientierten Therapieformen entsprechen.

## 4. Ökonomische Bewertung

### 4.1 Methodik

Zu Suchstrategie und Datenquellen siehe 3.1 (Methodik).

### 4.2 Ergebnisse

Nach dem bereits in 3.2 (Ergebnisse) dargestellten Selektionsprozess verbleiben 20 Arbeiten, die in bewertete Literatur und Hintergrundliteratur unterteilt werden. Das

wichtigste Zuordnungskriterium zur bewerteten Literatur erfolgt über das Studiendesign (Kostenwirksamkeits-, Kostennutzwert- oder Kostennutzenanalyse). Aufgrund der Selektionskriterien werden insgesamt acht gesundheitsökonomische Studien zur Bewertung identifiziert, davon eine Übersichtsarbeit und sieben Primärstudien, wovon wiederum vier in der Übersichtsarbeit (von 2003) behandelt sind.

Zwei der beschriebenen in die Übersichtsarbeit nicht eingeschlossenen Primärstudien und die Übersichtsarbeit weisen darauf hin, dass Substitution eine kostenwirksame Maßnahme zur Vermeidung von HIV-Infektionen und zur Erhöhung der in gesundem Zustand verbrachter Lebensjahre (QALY) ist, insbesondere auch im Vergleich zur Abstinenztherapie. Eine Studie ergibt, dass Substitutionstherapie allein zur Bewältigung der Drogenproblematik hinsichtlich HIV-Infektion nicht ausreicht, sondern dass der optimale Mix von Interventionen gesucht werden muss. Zwei weitere, der Hintergrundliteratur zugeordnete Studien zeigen, dass Substitutionsbehandlung außerdem zu großen Kosteneinsparungen durch eine Verringerung der Kriminalitätsrate führt. Dieser Parameter wirkt sich bei einer Studie stärker auf die Kostenreduktion aus als die Senkung von Gesundheitskosten wie Anzahl der Krankenhauseinweisungen und Frequentierung der Notfallambulanz.

### 4.3 Diskussion

Die Studienlage zur ökonomischen Bewertung von Substitutionsbehandlung ist sehr inhomogen, da unterschiedliche Nutzen- und Kostenparameter einbezogen sowie verschiedene Alternativen verglichen werden. Die vorliegenden Studien greifen primär die Verringerung von HIV-Infektionen (als relativ leicht messbares Kriterium) auf und betrachten auch auf Kostenseite nur die den Kostenträgern direkt entstehenden Kosten. Auf vermiedene Kosten durch Verringerung der Kriminalität oder Verringerung der Krankenhaustage gehen nur zwei Studien ein. Diese beleuchten diesen Aspekt jedoch selektiv und verzichten auf eine Gegenüberstellung, welche die Kosten für das Substitutionsprogramm selbst einschließen, und die Gesamtkosten dem individuellen Gesundheitsgewinn gegenüberstellen.

Eine Beantwortung der ökonomischen Sinnhaftigkeit von Substitutionsbehandlung sollte unter Einschließung aller wichtigen Faktoren der Kostensenkung vorgenommen werden. Hierzu besteht noch wesentlicher Forschungsbedarf. Aufgrund der vorhandenen Studien kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Substitutionsbehandlungen im Bereich der Vermeidung von Folgeerkrankungen (Infektionen) und der Senkung von Kriminalität eine ökonomisch sinnvolle Maßnahme sind.

## 5. Ethische/Soziale/Juristische Aspekte

### 5.1 Methodik

Soziale Aspekte werden in Zusammenhang mit der medizinischen und der ökonomischen Fragestellung abgehandelt. Die juristischen Aspekte der Substitutionsbehandlung werden im Rahmen des gesundheitspolitischen und des wissenschaftlichen Hintergrunds abgehandelt. Zur Beschreibung von Suchstrategie und Datenquellen siehe 3.1 (Methodik).

### 5.2 Ergebnisse

Insgesamt ergibt die Literatursuche sehr wenige Treffer. Für die Bearbeitung des ethischen Aspekts stehen vier Artikel mit zentralem Fokus auf die ethische Komponente der Fragestellung zur Verfügung. In einigen Arbeiten des medizinischen Bereichs und der Hintergrundliteratur werden ebenfalls ethische Fragestellungen und Überlegungen angesprochen, die ebenfalls eingearbeitet werden.

Generell wird festgehalten, dass zwischen einer drogenpolitischen bzw. moralischen und einer medizinethischen Perspektive unterschieden werden muss. Während erstere den Konsum und auch die medizinische Verabreichung gewisser Substanzen prinzipiell ablehnen kann, muss sich die medizinethische Beurteilung auf konsensfähige Prinzipien ärztlichen Handelns beziehen. Als solche gelten beispielsweise die Verpflichtung auf das Wohl und der Respekt vor der Autonomie der Patientinnen und Patienten sowie die Verteilungsgerechtigkeit. Auf dieser Basis wird die Substitutionsbehandlung im Allgemeinen und die ärztliche Heroinschreibung im Speziellen als prinzipiell im Einklang mit ethischen Anforderungen stehend gesehen.

### 5.3 Diskussion

Es besteht Konsens, dass bei der Substitutionsbehandlung im Allgemeinen sowie der ärztlichen Heroinschreibung im Speziellen keine Sichtweise gelten sollte, die sich prinzipiell von der Bewertung anderer Therapien und Behandlungsformen unterscheidet, sondern die allgemeinen medizinethischen Prinzipien heranzuziehen sind. Da auch eine Reihe von Therapien in anderen Medizinbereichen (z. B. Krebsbehandlung, Diabetes) nicht ausschließlich auf Heilung ausgerichtet ist, sondern auf Leidensminderung und Schadensbegrenzung, ist auch im Bereich der Suchttherapie ein „Harm Reduction“-Ansatz - wie dies bis zu einem gewissen Grad die Substitutionsbehandlung und in stärkerem Ausmaß die ärztliche Heroinschreibung darstellen - prinzipiell ethisch akzeptabel. Die Eignung und die ethische Vertretbarkeit im individuellen Fall sind im Einklang mit der spezifischen Situation auf Basis der etablierten medizinethischen Prinzipien - wie das Wohl der Patientin bzw. des Patienten - zu beurteilen.

## 6. Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Studien zur Wirksamkeit von Langzeitsubstitution (Definition im vorliegenden Bericht: Substitutionsdauer mindestens ein Jahr) sind großteils Therapievergleichs- oder Verlaufsstudien unter Praxisbedingungen. Eine Bewertung der Ergebnisse wird durch den in solchen Studien anzunehmenden Selektionsbias und den Bias durch Dropout erheblich erschwert.

Trotz dieser erheblichen Einschränkung der Aussagekraft der meisten Studien zur Substitutionsbehandlung, kann auf Basis des empirischen Befunds ein Erfolg dieser Therapieform im Hinblick auf den medizinischen/sozialen Aspekt hinsichtlich Reduktion des illegalen Opioidkonsums, Verringerung des Risikoverhaltens und Verringerung der Kriminalität als nachgewiesen angesehen werden. Den wohl validesten Erfolgsindikator stellt die deutliche Verringerung der drogenbezogenen Mortalität dar. Hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Verbesserung der Lebenssituation sind die Befunde widersprüchlich. Hier kann lediglich eine Reduktion der Inzidenz von HIV-Infektionen als gesichert angesehen werden.

Der Vergleich zwischen abstinenzorientierter Therapie und Substitutionsbehandlung erweist sich als problematisch. Da, wie aus den referierten Ergebnissen ersichtlich, beide Zugänge Erfolge aber auch Misserfolge zu verzeichnen haben, wäre es wesentlich sinnvoller danach zu fragen, für welche Opioidabhängigen zu welchem Zeitpunkt in der Suchtkarriere welcher Therapieansatz zielführender ist. Einen Erfolgsindikator, der in dieser Hinsicht Relevanz besitzt, stellt die Haltequote dar. Auf Basis der referierten Befunde kann davon ausgegangen werden, dass Substitution eine höhere Haltequote aufweist als abstinenzorientierte Therapieformen. Dies kann dahingehend interpretiert werden, dass Substitutionsbehandlung insbesondere bei sehr schwerer Drogenproblematik zumindest in einer ersten Phase der abstinenzorientierten Therapie vorzuziehen ist. Zur Erhärtung dieser Interpretation sind jedoch noch weitere empirische Arbeiten notwendig, die abstinenzorientierte Therapie und Substitution weniger als Konkurrenten sondern als einander ergänzend betrachten und ihr Augenmerk auf die differenzierte Wirksamkeit für unterschiedliche Klientengruppen legen.

Die Studienlage zur ökonomischen Bewertung von Substitutionsbehandlung ist sehr inhomogen, da unterschiedliche Nutzen- und Kostenparameter einbezogen und verschiedene Alternativen verglichen werden. Eine Beantwortung der ökonomischen Sinnhaftigkeit von Substitutionsbehandlung sollte unter Einschließung aller wichtigen Faktoren der Kostensenkung vorgenommen werden. Hierzu besteht noch wesentlicher Forschungsbedarf, vor allem für umfangreiche Kostenwirksamkeitsanalysen, die sowohl den individuellen gesundheitlichen Nutzen als auch Kostensparpotenziale aus volkswirtschaftlicher Perspektive berücksichtigen. Aufgrund der vorhandenen Studien kann jedoch davon ausgegangen werden, dass

Substitutionsbehandlung im Bereich der Vermeidung von Folgeerkrankungen (Infektionen) und der Senkung von Kriminalität eine ökonomisch sinnvolle Maßnahme ist. Erfolgt eine Bewertung der Substitutionsbehandlung auf Basis von medizinethischen Kriterien, so ist sowohl die Substitutionsbehandlung als auch die ärztliche Heroinverschreibung prinzipiell akzeptable Behandlungsangebote. Die Eignung und die ethische Vertretbarkeit im individuellen Fall sind im Einklang mit der spezifischen Situation auf Basis der etablierten medizinethischen Prinzipien - wie das Wohl der Patientin bzw. des Patienten - zu beurteilen.

## 7. Schlussfolgerung

Trotz erheblicher methodischer Einschränkungen kann auf Basis des empirischen Befunds ein Erfolg der Substitutionsbehandlung im Hinblick auf medizinisch/sozialen Kriterien als nachgewiesen angesehen werden. Auch aus ökonomischer und ethischer Sicht erweist sich Substitutionsbehandlung als sinnvoller Therapieansatz. Aus diesen Gründen ist die prinzipielle Verfügbarkeit von Substitutionsbehandlung für alle Opioidabhängigen zu befürworten. Allerdings muss bei der Beurteilung, ob eine Substitutionsbehandlung oder eine andere Form der Therapie (z. B. abstinenzorientierte Behandlung) mehr Erfolg verspricht, auf die individuelle Problemlage und Situation der Klientin bzw. des Klienten Bezug genommen werden. Leider existieren nur vereinzelt Studien, die das Ineinandergreifen von Substitutionstherapie und abstinenzorientierten Therapieansätzen behandeln und damit empirisch gesicherte Grundlagen für diese Entscheidung liefern. Einige Studien liefern Hinweise, dass Substitutionsbehandlung insbesondere bei sehr schwerer Drogenproble-

matik zumindest in einer ersten Phase der abstinenzorientierten Therapie vorzuziehen ist. Zur Erhärtung dieser Interpretation sind jedoch noch weitere empirische Arbeiten notwendig, die abstinenzorientierte Therapie und Substitution weniger als Konkurrenten, sondern als einander ergänzend betrachten und ihr Augenmerk auf die differenzierte Wirksamkeit für unterschiedliche Klientengruppen legen. Ein solcher Forschungsansatz würde auch der von vielen Fachleuten geforderten stärkeren Verknüpfung von Substitutionstherapie und abstinenzorientierten Therapieformen entsprechen.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Martin Busch  
ÖBIG Forschungs- und Planungsgesellschaft mbH,  
Stubenring 6, 1010 Wien, Tel.: +43-1-51561-124  
busch@oebig.at

### Bitte zitieren als

Busch M, Haas S, Weigl M, Wirl C. Langzeitsubstitutionsbehandlung Opioidabhängiger. *GMS Health Technol Assess.* 2007;3:Doc04.

### Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2007-3/hta000039.shtml>

### Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

[http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta146\\_bericht\\_de.pdf](http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta146_bericht_de.pdf)

### Copyright

©2007 Busch et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Sie dürfen: den Inhalt vervielfältigen, verbreiten und öffentlich aufführen, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.