



Bericht der Bundesärztekammer

zur Feststellung des aktuellen Standes der Erkenntnisse
der medizinischen Wissenschaft

in einer Richtlinie zur Durchführung der
substitutionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger

- Methodik und Ergebnisbewertung -

Inhaltsverzeichnis

1. Methodisches Vorgehen zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft für die Substitution	5
1.1. Wissenschaftliche Erarbeitung der ersten Bundesärztekammer-Richtlinien zur substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger aus dem Jahr 2002	6
1.2. Novellierung der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger im Jahr 2010	7
1.3. Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger vom 2. Oktober 2017	9
2. Therapieziel: Konsumreduktion und -abstinenz von Opioiden	16
2.1. Ergebnisse zur Konsumreduktion und -abstinenz von Opioiden in Einzelstudien und systematischen Reviews	16
2.2. Konsumreduktion und -abstinenz von Opioiden in internationalen Leitlinien	21
2.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der Richtlinie der Bundesärztekammer	23
3. Therapieziel: Reduktion des Gebrauchs weiterer Suchtmittel	24
3.1. Ergebnisse zur Reduktion des Gebrauchs weiterer Suchtmittel in Einzelstudien und systematischen Reviews	24
3.2. Das Therapieziel der Reduktion des Gebrauchs weiterer Suchtmittel in internationalen Leitlinien	25
3.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der Richtlinie der Bundesärztekammer	26
4. Therapieziel: Sicherstellung des Überlebens	27
4.1. Ergebnisse zur Sicherstellung des Überlebens in Einzelstudien und systematischen Reviews	27
4.2. Das Therapieziel der Überlebenssicherung in internationalen Leitlinien	29
4.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der Richtlinie der Bundesärztekammer	29
5. Therapieziele Besserung und Stabilisierung des Gesundheitszustandes und Unterstützung der Behandlung von Begleiterkrankungen	30
5.1. Ergebnisse zur Besserung und Stabilisierung der Gesundheit in Einzelstudien und systematischen Reviews	30
5.2. Das Therapieziel Gesundheit in internationalen Leitlinien	31
5.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Stabilisierung und Besserung der Gesundheit in der Richtlinie der Bundesärztekammer	32

6. Therapieziel: Reduktion riskanter Applikationsformen von Opioiden.....	33
6.1. Ergebnisse zur Reduktion riskanter Applikationsformen von Opioiden in Einzelstudien und systematischen Reviews.....	33
6.2. Das Therapieziel riskanter Applikationsformen von Opioiden in internationalen Leitlinien.....	34
6.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Reduktion riskanter Applikationsformen in der Richtlinie der Bundesärztekammer.....	35
7. Therapieziel einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	36
7.1. Ergebnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Einzelstudien und systematischen Reviews.....	36
7.2. Das Therapieziel Lebensqualität in internationalen Leitlinien.....	38
7.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Verbesserung der Lebensqualität in der Richtlinie der Bundesärztekammer.....	38
8. Therapieziel Soziale Reintegration Substituierter anhand der Teilziele „Reduktion der Straffälligkeit“ und „Teilhabe am Leben in der Gesellschaft und am Arbeitsleben“	39
8.1. Ergebnisse zur sozialen Reintegration in Einzelstudien und systematischen Reviews.....	39
8.2. Das Therapieziel soziale Reintegration in internationalen Leitlinien.....	42
8.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur sozialen Reintegration in der Richtlinie der Bundesärztekammer.....	42
9. Allgemeine Voraussetzungen für die Einleitung und Fortführung einer Substitution	43
9.1. Ergebnisse zu einer unteren Altersgrenze für die Substitutionsbehandlung in Einzelstudien und systematischen Reviews.....	43
9.2. Substitutionsbehandlung Jugendlicher in internationalen Leitlinien.....	44
9.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Substitutionsbehandlung Jugendlicher in der Richtlinie der Bundesärztekammer.....	46
9.4. Ergebnisse zu krankheitsbedingten Kontraindikationen für eine Substitutionsbehandlung in Einzelstudien und systematischen Reviews.....	46
9.5. Kontraindikationen für eine Substitutionsbehandlung in internationalen Leitlinien ..	47
9.6. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu möglichen Kontraindikationen für eine Substitutionsbehandlung in der Richtlinie der Bundesärztekammer.....	48
9.7. Ergebnisse zu einer Substitutionsbehandlung von Schwangeren in Einzelstudien und systematischen Reviews.....	48

9.8. Substitutionsbehandlung Schwangerer in internationalen Leitlinien.....	49
9.9. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Substitutionsbehandlung Schwangerer in der Richtlinie der Bundesärztekammer.....	50
10. Auswahl und Einstellung des Substitutionsmittels	51
10.1. Unterschiedliche Substitutionsmittel und ihre Wirkprofile in Einzelstudien und systematischen Reviews	51
10.2. Bewertung verschiedener Substitutionsmittel in internationalen Leitlinien	54
10.3. Wissenschaftliche Ergebnisse zur Einstellung des Substitutionsmittels	54
10.4. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Auswahl und Einstellung des Substitutionsmittels in der Richtlinie der Bundesärztekammer	56
11. Bewertung und Kontrolle des Therapieverlaufs.....	57
11.1. Wissenschaftliche Ergebnisse zur Wirkung der Behandlungskontinuität auf den Beikonsum.....	57
11.2. Wissenschaftliche Ergebnisse zu begleitenden Screenings auf Beikonsum	58
11.3. Wissenschaftliche Ergebnisse zu den Folgen von Behandlungsabbrüchen	59
11.4. Maßnahmen zur Bewertung des Behandlungsverlaufs in internationalen Leitlinien.....	60
11.5. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Bewertung und Kontrolle des Therapieverlaufs in der Richtlinie der Bundesärztekammer	61
12. Voraussetzungen für das Verschreiben des Substitutionsmittels zur eigenverantwortlichen Einnahme.....	62
12.1. Einzelstudien und systematische Reviews zur Verschreibung des Substitutionsmittels zur eigenverantwortlichen Einnahme.....	62
12.2. Regelungen zur eigenverantwortlichen Einnahme des Substitutionsmittels in internationalen Leitlinien.....	64
12.3. Voraussetzungen für das Verschreiben des Substitutionsmittels zur eigenverantwortlichen Einnahme in der Richtlinie der Bundesärztekammer	66
13. Erforderlichkeit einer Einbeziehung psychosozialer Betreuungsmaßnahmen	67
13.1. Einzelstudien und systematische Reviews zur eigenverantwortlichen Einnahme des Substitutionsmittels	67
13.2. Regelungen zu einer begleitenden psychosozialen Betreuung in internationalen Leitlinien	69
13.3. Umsetzung einer Einbeziehung psychosozialer Betreuungsmaßnahmen in der Richtlinie der Bundesärztekammer	71

Anlage 1: Expertenkommission für die Novellierung der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger – 2009/2010	73
Anlage 2: Mitglieder der Arbeitsgruppe der Bundesärztekammer zur Novellierung der BÄK-Richtlinie 2016/2017.....	74
Anlage 3: Cochrane Reviews/Weitere Reviews.....	75
Anlage 4: Hinzugezogene internationale Leitlinien.....	78
Anlage 5: Strukturieretes Konsultationsverfahren der Bundesärztekammer zur Novellierung der BÄK-Richtlinie	79

1. Methodisches Vorgehen zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft für die Substitution

1.1. Wissenschaftliche Erarbeitung der ersten Bundesärztekammer-Richtlinien zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger aus dem Jahr 2002

Mit der Fünfzehnten Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung (15. BtMÄndV) vom 19. Juni 2001 hatte die Bundesärztekammer (BÄK) erstmals die Möglichkeit erhalten, in Richtlinien den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft für definierte Bereiche festzustellen.

Die Bundesärztekammer hatte daraufhin Richtlinien zur Durchführung der substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger erarbeitet und am 22.03.2002 publiziert.

Die wissenschaftliche Basis für diese erste Richtlinien-Fassung bildete eine gemeinsam mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) durchgeführte systematische Literatur-Recherche, die in einer Materialsammlung zum gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse dokumentiert wurde¹.

Für diese waren zu den relevanten Aspekten der Substitutionsbehandlung mehrere tausend Literaturstellen zur Substitutionsbehandlung recherchiert und bewertet worden.

Im Ergebnis wurden etwa 200 wissenschaftliche Publikationen zu nachfolgenden Aspekten einer substituionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger in die Richtlinien-Erstellung einbezogen:

- Behandlungserfolg der Substitutionstherapie (N=70)
- Substitutionsmittel und Dosierungen (N=26)
- Befristung der Therapie, Zugangsmodus und Alter (N=10)
- Diagnostik bei Drogenabhängigen (N=9)
- Psychiatrische und somatische Komorbidität von Opiatabhängigen (N=40)
- Wirksamkeit psychosozialer Begleitung (N=16)
- Beigebrauchskontrollen und Take-home-Vergaben (N=20)
- Qualitätsmerkmale und Behandlungsabbruch (N=20)

Die identifizierten Arbeiten wurden anhand eines strukturierten Auswertungsbogens analysiert und den Evidenzklassen des damaligen Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zugeordnet.²

¹ Bundesärztekammer & Kassenärztliche Bundesvereinigung: Richtlinien der Bundesärztekammer zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger vom 22.03.2002 - Materialien zum gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Köln 2002

²I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z. B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort).

IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien.

IIb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe.

IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen.

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, patho-physiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.

1.2. Novellierung der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger im Jahr 2010

Die 2002 erstellten Richtlinien wurden 2009 von einer 20-köpfigen vom Vorstand der Bundesärztekammer berufenen Expertenkommission (siehe Anlage 1), in der alle relevanten suchtmmedizinischen Versorgungsbereiche vertreten waren, in drei Arbeitssitzungen einer Revision unterzogen.

Grundlage der Kommissionsarbeit waren

- die für die ersten Richtlinien recherchierte und bewertete Literatur³,
- ein 2007 vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zur Langzeitsubstitution Opioidabhängiger erstellter Health-Technology-Assessment-Bericht (HTA-Bericht)⁴,
- die 2009 erschienenen WHO "Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence"⁵,
- die in der Zwischenzeit (zwischen 2003 und 2009) zur Substitutionsbehandlung vorliegenden systematischen Literatur-Reviews.

Der Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) an das DIMDI war, in einem HTA-Bericht Indikatoren für die Bewertung der Wirksamkeit einer Substitutionstherapie zu identifizieren und den medizinischen, sozialen und ökonomischen Nutzen dieser Therapieform im Vergleich zu abstinenzorientierten Ansätzen zu bewerten.

Für seinen Bericht berücksichtigte das DIMDI insgesamt 2.451 Publikationen aus dem Zeitraum von 1995 bis 2005 und bewertete diese hinsichtlich der Dimensionen

- Haltequote und Haltedauer,
- Reduktion des Drogenkonsums und des Risikoverhaltens,
- Gesundheit,
- Verringerung der Mortalität und der Kriminalität,
- Verbesserung der Lebenssituation.

Für die Erstellung der 2009 publizierten WHO-Guidelines hatte die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) bereits 2005 eine internationale Wissenschaftlergruppe eingesetzt, deren Auftrag es war, für die Behandlung Opioidabhängiger zentrale Fragestellungen zu identifizieren, zu diesen die relevante wissenschaftliche Literatur zu recherchieren und Empfehlungen für die Versorgung zu formulieren.

Im Ergebnis stützte sich die WHO-Wissenschaftlergruppe für die Erstellung der Guidelines v. a. auf die bis dahin verfügbaren systematischen Reviews. Für Fragestellungen, für die solche nicht verfügbar waren, wurden von der WHO internationale Wissenschaftlerteams mit der Erstellung ergänzender Analysen beauftragt.

³ Bundesärztekammer & Kassenärztliche Bundesvereinigung: Richtlinien der Bundesärztekammer zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger vom 22.03.2002 - Materialien zum gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Köln 2002

⁴ DIMDI (Hg.). Langzeitsubstitution Opioidabhängiger. HTA-Bericht (53). Medizinwissen. Köln: 2007

⁵ WHO (Hg.). Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: 2009

Bis zur Überarbeitung der Richtlinien 2009/2010 konnte die Expertengruppe die folgenden Literatur-Reviews in ihre Arbeit mit einbeziehen:

Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M.

Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD002209.

Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P.

Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (3): CD002208

Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MM, Mayet S.

Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (9): CD005031.

Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Sullivan L, Ali R.

Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. Cochrane Database Systematic Review 2008; (2): CD004145.

Bargagli A, Davoli M, Minozzi S, Vecchi S and Perucci C.

A Systematic Review of Observational Studies on Treatment of Opioid Dependence. Background Document Prepared for 3rd Meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO "Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence". Geneva: 2007. (Accessed 09 July 2008).

Fischer G, Kopf N.

Review of the literature on pregnancy and psychosocially assisted pharmacotherapy of opioid dependence (including withdrawal management, agonist and antagonist maintenance therapy and adjuvant pharmacotherapy). Background Document Prepared for 3rd Meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO "Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence". 17-21 September 2007. Geneva, Switzerland

Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP.

An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. J Subst Abuse Treat 2005; 28(4): 321-9.

Sorensen JL, Copeland AL.

Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. Drug and Alcohol Dependence 2000; 59(1): 17-31

Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson G V, des Jarlais D, Gossop M, Strang J. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. BMJ 1994; 309 (6960): 997 1001

Die für die Novellierung der Richtlinien 2009 von der Bundesärztekammer eingesetzte Expertenkommission hat die Ergebnisse der bis dahin verfügbaren Studien und Reviews mit den Empfehlungen der WHO-Guidelines abgeglichen und im Kontext der deutschen Versorgungssituation interprofessionell diskutiert.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurden die Richtlinien der Bundesärztekammer überarbeitet und die novellierten Richtlinien am 19. Februar 2010 vom Vorstand der Bundesärztekammer verabschiedet. Diese wurden am 19. März 2010 als „Richtlinien der

Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger“ im Deutschen Ärzteblatt publiziert⁶.

1.3. Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger vom 2. Oktober 2017

Aufgrund der anstehenden Novellierung der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) beauftragte der Vorstand der Bundesärztekammer im Februar 2016 eine fünfköpfige Arbeitsgruppe aus Wissenschaftlern, Klinikern und Vorstandsangehörigen (siehe Anlage 2) mit der erneuten Überarbeitung der Richtlinien. Die Arbeitsgruppe nahm im April 2016 ihre Arbeit auf und konnte dabei auf die Regelungen der beiden Vorläufer-Fassungen und die hierfür erarbeiteten wissenschaftlichen Grundlagen zurückgreifen.

Darüber hinaus sichtete sie zu den in § 5 Abs. 12 BtMVV für die Richtlinie der Bundesärztekammer vorgegebenen Themenfeldern⁷ die nach 2010 erschienenen systematischen Übersichtsarbeiten. Ergänzend recherchierte sie auf Grundlage der in den Cochrane Reviews verwendeten Suchstrategien, ob zwischenzeitlich nach dem jeweiligen Publikationsdatum weitere hochwertige Studien der Evidenzklassen I – III (systematische Übersichtsarbeiten, RCTs, prospektive und retrospektive vergleichende Studien) zu den jeweiligen Themenfeldern erschienen waren, die möglicherweise eine andere Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Literatur-Reviews erforderlich gemacht hätten.

Für die Überarbeitung der Richtlinie bildeten die Ergebnisse der nachfolgend aufgeführten systematischen Reviews die wissenschaftliche Grundlage, die die folgenden Themengebiete abdecken:

- Therapieziel Konsumreduktion und Abstinenz:

Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N.
Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; (5): CD011117.

Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M.
Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (2): CD002207.

Amato L, Davoli M, Ferroni E, Ali R, Ferri M.
Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (2): CD003409.

Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M.
Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD002209.

⁶ Bundesärztekammer: Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger. In: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 107, Heft 11, 19. März 2010

⁷ Richtlinien-Vorgaben des § 5 Abs. 12 BtMVV:

1. Ziele der Substitution nach § 5 Abs. 2 BtMVV sowie weitere, wissenschaftlich begründete Ziele,
 2. allgemeine Voraussetzungen für die Einleitung und Fortführung einer Substitution,
 3. Erstellung eines Therapiekonzeptes mit folgenden Teilelementen:
 - a) Auswahl des Substitutionsmittels,
 - b) Voraussetzungen für das Verschreiben des Substitutionsmittels zur eigenverantwortlichen Einnahme,
 - c) Entscheidung über die Erforderlichkeit einer Einbeziehung psychosozialer Betreuungsmaßnahmen,
 - d) Bewertung und Kontrolle des Therapieverlaufs.
- Festlegung der Anforderungen an die Dokumentation der Substitution.

Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP.
An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. J Subst Abuse Treat 2005; 28(4): 321-9.

Kornør H, Waal H.
From opioid maintenance to abstinence: a literature review. Drug Alcohol Rev 2005; 24(3): 267-74.

Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P.
Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (3): CD002208

Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson GV, des Jarlais D, Gossop M, Strang J.: Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. BMJ 1994; 309 (6960): 997 1001

- Therapieziel Sicherstellung des Überlebens

Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R.
Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. BMJ 2017;357:j1550lm.

Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M, McLaren J.
Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Addiction. 2011 Jan;106(1):32-51.

Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M.
Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD002209.

Bargagli A, Davoli M, Minozzi S, Vecchi S and Perucci C.
A Systematic Review of Observational Studies on Treatment of Opioid Dependence. Background Document Prepared for 3rd Meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO "Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence". Geneva: 2007. (Accessed 09 July 2008).

DIMDI (Hg.).
Langzeitsubstitution Opioidabhängiger. HTA-Bericht (53). Medizinwissen. Köln: 2007

Sorensen JL, Copeland AL.
Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. Drug and Alcohol Dependence 2000; 59(1): 17-31

- Therapieziel Besserung und Stabilisierung des Gesundheitszustandes

DIMDI (Hg.).
Langzeitsubstitution Opioidabhängiger. HTA-Bericht (53). Medizinwissen. Köln: 2007

Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP.
An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. J Subst Abuse Treat 2005; 28(4): 321-9.

Sorensen JL, Copeland AL.
Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. Drug and Alcohol Dependence 2000; 59(1): 17-31

- Therapieziel Risikoreduktion:

Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R.
Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (8): CD004145.

DIMDI (Hg.).
Langzeitsubstitution Opioidabhängiger. HTA-Bericht (53). Medizinwissen.
Köln: 2007

Sorensen JL, Copeland AL.
Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. Drug and Alcohol Dependence 2000; 59(1): 17-31

- Therapieziel Lebensqualität

DIMDI (Hg.).
Langzeitsubstitution Opioidabhängiger. HTA-Bericht (53). Medizinwissen.
Köln: 2007

Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP.
An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. J Subst Abuse Treat 2005; 28(4): 321-9.

- Therapieziel Soziale Reintegration

Perry AE, Neilson M, Martyn-St James M, Glanville JM, Woodhouse R, Godfrey C, Hewitt C. Pharmacological interventions for drug-using offenders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; (6): CD010862.

Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M.
Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD002209.

Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson G V, des Jarlais D, Gossop M, Strang J.
Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. BMJ 1994; 309 (6960): 997-1001

- Voraussetzungen für die Behandlung:

Spezielle Patientengruppen – Jugendliche:

Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Davoli M.
Maintenance treatments for opiate-dependent adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (6): CD007210.

Spezielle Patientengruppen – Schwangere:

Saia KA, Schiff D, Wachman EM, Mehta P, Vilkins A, Sia M, Price J, Samura T, DeAngelis J, Jackson CV, Sawyer F, Emmer SF, Shaw D, Bagley S.
Caring for Pregnant Women with Opioid Use Disorder in the USA: Expanding and Improving Treatment. Curr Obstet Gynecol Rep (2016) 5:257–263.

Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M.
Maintenance treatments for opiate-dependent pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (12): CD006318.

Fischer G, Kopf N.

Review of the literature on pregnancy and psychosocially assisted pharmacotherapy of opioid dependence (including withdrawal management, agonist and antagonist maintenance therapy and adjuvant pharmacotherapy). Background Document Prepared for 3rd Meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO "Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence". 17-21 September 2007. Geneva, Switzerland

Spezielle Patientengruppen – Patienten mit Vorerkrankungen:

Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O.
A Systematic Review of the Cardiotoxicity of Methadone. EXCLI Journal 2015;14:577-600 – ISSN 1611-2156

Pani PP, Trogu E, Maremmanni I, Pacini M.

QTc interval screening for cardiac risk in methadone treatment of opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (6): CD008939

- Auswahl und Einstellung des Substitutionsmittels:

Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M.

Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (2): CD002207.

Baxter LE Sr, Campbell A, Deshields M, Levounis P, Martin JA, McNicholas L, Payte JT, Salsitz EA, Taylor T, Wilford BB.

Safe methadone induction and stabilization: report of an expert panel. J Addict Med. 2013;7(6):377-86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24189172>

Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R.

Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (8): CD004145.

DIMDI (Hg.).

Langzeitsubstitution Opioidabhängiger. HTA-Bericht (53). Medizinwissen. Köln: 2007

Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP.

An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. J Subst Abuse Treat 2005; 28(4): 321-9.

Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P.

Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (3): CD002208

- Verlaufsbewertung – Haltequoten, Kontrollen, Behandlungsabbrüche:

Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor Barriuso R.

Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. BMJ 2017; 357: j1550.

Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M.
Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD002209.

Bargagli A, Davoli M, Minozzi S, Vecchi S and Perucci C.
A Systematic Review of Observational Studies on Treatment of Opioid Dependence. Background Document Prepared for 3rd Meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO "Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence". Geneva: 2007. (Accessed 09 July 2008).

DIMDI (Hg.).
Langzeitsubstitution Opioidabhängiger. HTA-Bericht (53). Medizinwissen. Köln: 2007

Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP.
An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. J Subst Abuse Treat 2005; 28(4): 321-9.

- Voraussetzungen für eine Take-home-Verschreibung:

Saulle R, Vecchi S, Gowing L.
Supervised dosing with a long-acting opioid medication in the management of opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 27;4:CD011983.

- Wirksamkeit einer psychosozialen Betreuung:

Dugosh K, Abraham A, Seymour B, McLoyd K, Chalk M, Festinger D.
A Systematic Review on the Use of Psychosocial Interventions in Conjunction with Medications for the Treatment of Opioid Addiction, J Addict Med 2016; 10(2): 93-103.

Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S.
Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (10): CD004147.

Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S.
Combined psychosocial and agonist maintenance interventions for treatment of opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (10): CD004147.

Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S.
Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD004147.

Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MM, Mayet S.
Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (9): CD005031.

Die wissenschaftlichen Ergebnisse hat die Arbeitsgruppe mit den gesetzlichen Regelungen sowie den Empfehlungen internationaler Leitlinien aus dem deutschen und angelsächsischen Sprachraum abgeglichen. Hierfür wurden v. a. hinzugezogen:

Schweiz:

- Bundesamt für Gesundheit (Hg.). Substitutionsgestützte Behandlung bei Opioidabhängigkeit. Empfehlungen Revision 2013 des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM) der Vereinigung der Kantonsärztinnen und Kantonsärzte Schweiz (VKS). Bern: 2013.

Österreich:

- Zum Zeitpunkt der Richtlinien-Novellierung in Überarbeitung

Australien:

- Department of Health (Hg.). National Guidelines for Medication-assisted Treatment of Opioid Dependence. Canberra: 2014.

Kanada:

- Health and Welfare Canada (Hg.). The use of opioids in the management of opioid dependence. Ottawa: 1992.
- Health Canada (Hg.). Best Practices Methadone Maintenance Treatment. Ottawa: 2002.

United Kingdom:

- Royal College of General Practitioners (Hg.). Guidance for the use of substitute prescribing in the treatment of opioid dependence in primary care. London: 1st Edition 2011.

USA:

- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (Hg.). Federal Guidelines for opioid treatment Programs. Rockville: 2015.

WHO:

- Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: 2009.

Die Ergebnisse wurden von der Arbeitsgruppe vor dem Hintergrund der deutschen Versorgungssituation diskutiert. Hierzu wurde insbesondere die 2011 erschienene PREMOS-Studie⁸ hinzugezogen, einer sechsjährigen Verlaufsbeobachtung an über 2.000 substituierten Patienten in 223 Substitutionseinrichtungen Deutschlands.

Der auf dieser Basis erstellte Richtlinien-Entwurf wurde anschließend in einem strukturierten schriftlichen und mündlichen Konsultationsverfahren den Landesärztekammern (N=17) und relevanten suchtmmedizinischen Fachgesellschaften und Organisationen (N=20) zur Kommentierung vorgelegt (siehe Anlage 5).

Der auf Grundlage des Konsultationsverfahrens erneut überarbeitete Richtlinien-Entwurf wurde am 28. April 2017 vom Vorstand der Bundesärztekammer verabschiedet und

⁸ Wittchen HU, Bühringer G, Rehm J. Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome. Schlussbericht an das Bundesministerium für Gesundheit (Förderkennzeichen IIA2-2507DSM411)

anschließend in das in § 5 Abs. 13 und 14 BtMVV vorgeschriebene Stellungnahme- und Genehmigungsverfahren gegeben.

Die „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger“ wurde am 26. September 2017 vom BMG genehmigt und trat am 2. Oktober 2017 durch Publikation im Bundesanzeiger in Kraft.

Die vorliegende Richtlinie stellt somit eine Synthese aus

- wissenschaftlicher Evidenz (Bericht BÄK und KBV, systematischen Reviews, Studien der Evidenzklassen I – III),
- den Empfehlungen internationaler Leitlinien,
- Expertenwissen aus wissenschaftlicher und klinischer Perspektive unter Einbezug des deutschen Versorgungskontextes

dar.

Dabei muss beachtet werden, dass für verschiedene Teilaspekte der Substitutionsbehandlung nur im begrenzten Maße auf hochwertige kontrollierte Studien zurückgegriffen werden kann, weshalb verfügbare Leitlinien-Empfehlungen sowie die Ergebnisse der durchgeführten Expertendiskussionen und des Konsultationsverfahrens mit den Fachgesellschaften für die Richtlinienerstellung besondere Bedeutung erlangten.

Im Folgenden werden die wissenschaftlichen Grundlagen für die einzelnen Regelungsbereiche, für die die Bundesärztekammer in § 5 Abs. 12 BtMVV zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft für die Substitution in einer Richtlinie beauftragt worden war, dargestellt, diese mit den Inhalten der hinzugezogenen internationalen Leitlinien abgeglichen und daraus die Regelungen der BÄK-Richtlinie abgeleitet.

2. Therapieziel: Konsumreduktion und -abstinenz von Opioiden

§ 5 Abs. 2 Satz 1 BtMVV formuliert die Opioidabstinenz des Patienten als im Rahmen der ärztlichen Therapie anzustrebendes übergeordnetes Ziel. Diese umfasst sowohl eine „Abstinenz von unerlaubt erworbenen oder erlangten Opioiden“ gemäß § 5 Abs. 2 Nr. 3 BtMVV⁹ als auch eine Abstinenz vom Substitut selbst.

In den internationalen wissenschaftlichen Studien sowie darauf aufbauend in den entsprechenden Behandlungsleitlinien und rechtlichen Regelungen für eine Substitutionsbehandlung wird der Abstinenzbegriff in der Regel enger gefasst: „Abstinenz“ bedeutet hier vor allem eine Abstinenz von Straßenheroin bzw. illegalen Opioiden und in einem umfassenderen Sinn eine Abstinenz von weiteren – insbesondere illegalen – Drogen. Eine Abstinenz hingegen, die eine Abstinenz vom Substitut mit einschließt, findet als Therapieziel international kaum Berücksichtigung. In einigen Leitlinien wird jedoch angemerkt, dass Abstinenz als mögliche Behandlungsalternative gegenüber dem Patienten thematisiert und nur – falls von ihm erwünscht - eng begleitet verfolgt werden.

2.1. Ergebnisse zur Konsumreduktion und -abstinenz von Opioiden in Einzelstudien und systematischen Reviews

In den ersten randomisiert kontrollierten Studien zur Substitutionsbehandlung steht v. a. die Reduktion des Opioidkonsums als Zielparameter im Mittelpunkt. „Abstinenz“ ist insofern nur Gegenstand der Studien, als substituierte Patientengruppen entweder mit einer unbehandelten, einer auf einer Warteliste stehenden Gruppe oder mit einer Behandlungsgruppe verglichen werden, für die das Substitut zur Erreichung vollständiger Opioidabstinenz abdosiert wurde.

So zeigten die ersten, im Folgenden dargestellten randomisiert kontrollierten Studien von Dole et al, von Gunne und Gronbladh in Schweden und von Newman & Whitehill in Hong Kong, dass die Mehrheit der mit Methadon substituierten Opioidabhängigen stabil in Behandlung gehalten werden konnte, sich ihr begleitender Heroinkonsum drastisch verringerte und ihre soziale Integration verbesserte:

In der randomisierten kontrollierten Studie von Dole et al¹⁰ wurde eine kleine Gruppe opioidabhängiger Gefängnisinsassen vor ihrer Entlassung einer Behandlungs- (N=12) und einer Nicht-Behandlungsgruppe (bzw. Warteliste / N=16) zugelost. Die Behandlungsgruppe wurde in den letzten zehn Tagen vor ihrer Entlassung auf 35mg/Tag Methadon hochdosiert und anschließend ambulant weiter behandelt. In dem 50-wöchigen Nachbeobachtungszeitraum griff keiner der substituierten Ex-Häftlinge wieder täglich zum Heroin, wengleich zehn von ihnen angaben, es mindestens einmal nach ihrer Entlassung probiert zu haben, davon sechs jedoch begrenzt auf die ersten drei Monate. Hingegen kehrten von der unbehandelten Vergleichsgruppe alle 16 wieder zu einem täglichen Heroinkonsum zurück.

⁹ Gemäß Begründungstext zur Dritten Verordnung zur Änderung der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (s.S.18) bezieht sich diese Formulierung ausschließlich auf einen missbräuchlichen Konsum von Opioiden.

¹⁰ Dole VP, Robinson JW, Orraca J, Towns E, Searcy P, Caine E. Methadone treatment of randomly selected criminal addicts. N.Engl.J.Med. 280 (25):1372-1375, 1969

Gunne und Grönbladh¹¹ randomisierten für ihre Studie 17 Heroinabhängige in ein Methadon-Substitutionsprogramm, während weitere 17 in einem drogenfreien Programm betreut wurden, mit dem die zweijährige Wartezeit für eine Methadonbehandlung überbrückt wurde. Unter den Substituierten befanden sich nach Ablauf dieses Zeitraums signifikant weniger Patienten, die Heroin oder andere illegale Drogen konsumierten, als in der Gruppe der Nicht-Substituierten.

In einer zwischen 1972 und 1975 in Hong Kong durchgeführten Studie randomisierten Newman & Whitehill¹² nach einer zweiwöchigen stationären Eindosierungsphase (60mg/diem) 100 Opioidabhängige in eine Verum- und eine Placebogruppe. Während die Dosis in der Verum-Gruppe vom Arzt flexibel verordnet wurde, wurden die Patienten der Placebogruppe innerhalb von 60 Tagen täglich um 1 mg abdosiert und anschließend nur noch mit einem Placebo behandelt.

Nach drei Jahren war in der Placebo-Gruppe nur noch ein Teilnehmer verblieben, während sich in der Methadongruppe noch 56 % der eingangs zugelassenen Patienten befanden. Angaben zum Beikonsum illegaler Drogen wurden in der Publikation nicht gemacht. Allerdings ist die Haltequote in der Placebogruppe ein Hinweis darauf, dass nach drei Jahren nur bei einem Teilnehmer (=2%) eine Abstinenz erreicht werden konnte.

Nach diesen grundlegenden Erkenntnissen wurden in einer zweiten Studiengeneration unterschiedliche Dosisstärken gegeneinander getestet und z. T. mit einem abstinenzorientierten Behandlungsarm verglichen, in dem das Substitut langsam ausgeschlichen wurde.

Strain et al¹³ untersuchten Dosiseffekte des Methadons auf den Beikonsum von Opioiden. In einer doppel verblindeten und placebokontrollierten Studie wurden 247 Opioidabhängige auf drei Behandlungsarme randomisiert. Alle Teilnehmer begannen die Behandlung mit 25mg/Tag. Interventionsgruppe (IG) 1 (N=84) wurde anschließend innerhalb von 50 Tagen auf 50 mg Methadon hochdosiert und dann über 15 Wochen mit dieser Dosis weiter behandelt, während Interventionsgruppe 2 (N=82) im gleichen Zeitraum auf 20mg/Tag abdosiert wurde, um anschließend für 15 Wochen auf dieser Dosis zu verbleiben. In der Placebogruppe (PG) (N=81) wurden die Teilnehmer auf 0 mg abdosiert und anschließend mit Placebo weiterbehandelt.

Anhand der dreimal wöchentlich entnommenen Urinproben zeigte sich der Opioidbeikonsum in den drei Gruppen linear reziprok zur Dosishöhe (IG 1: 56,4%, IG 2: 67,6%; PG: 73,6% positive Urinkontrollen).

In der australischen Studie von Bell, Chan und Kuk¹⁴ erfolgte eine Quasi-Randomisierung der Teilnehmer in zwei unterschiedliche Behandlungsprogramme in Abhängigkeit vom Wohnort in West-Sydney. Die Patienten, die dadurch einem unbefristeten

¹¹ Gunne LM, Grönbladh L. The Swedish methadone maintenance program: a controlled study. *Drug Alcohol Depend* 1981; (3): 249-5634

¹² Newman RG & Whitehill WB. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet* 2 (8141):485-488, 1979

¹³ Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Ann Intern Med* 119 (1):23-27, 1993

¹⁴ Bell J, Chan J, Kuk A. Investigating the influence of treatment philosophy on out-come of methadone maintenance. *Addiction*. 90 (6):823-830, 1995

Methadonprogramm (N=61) zugewiesen wurden, zeigten deutlichere Rückgänge des illegalen Heroinbeikonsums als die Teilnehmer eines abstinenzorientierten Programms (N=141), die nach 20 Monaten Methadonsubstitution stark abdosiert wurden, um nach 24 Monaten vollständige Abstinenz zu erreichen (zufällig durchgeführte wöchentliche Urinkontrollen: 18% vs. 25% positiv).

Ergebnisse zum Anteil der erfolgreich in Abstinenz überführten Patienten werden nicht angeführt, vielmehr wird darauf hingewiesen, dass eine abstinenzorientierte Behandlung insgesamt zu schlechteren Behandlungsergebnissen führe.

In einer ebenfalls randomisierten Studie verglichen Sees et al¹⁵ die Wirkung eines Methadonsubstitutionsprogramms mit der eines intensiv psychosozial begleiteten Entgiftungsprogramms hinsichtlich Haltequote, Beikonsum, Risikoverhalten sowie definierter psychischer und sozialer Problembereiche. Während das Methadonprogramm eine sich über 14-Monate erstreckende Substitution vorsah, gliederte sich das abstinenzorientierte Programm in eine 120-tägige Substitutionsphase mit Methadon, an die sich eine 60-tägige Phase mit langsamer Dosisreduktion anschloss.

Im Ergebnis zeigte die Substitutions- gegenüber der Entgiftungsgruppe im Nachbeobachtungszeitraum eine wesentlich bessere Haltequote (438,5 Tage vs. 174 Tage) sowie in den letzten sechs Behandlungsmonaten einen deutlich geringeren Heroinbeigebrauch (durchschnittliche Zahl an Tagen mit Heroinbeikonsum innerhalb der letzten 30 Tage).

Caplehorn¹⁶ hat in Sydney/Australien zwei Behandlungskohorten im Durchschnitt ca. vier Jahre lang nachverfolgt, um die Effekte einer abstinenzorientierten Behandlung mit denen eines Langzeit-Substitutionsprogramms hinsichtlich der Halte-, Abstinenz- und Kriminalitätsquoten miteinander zu vergleichen. Beide Kohorten waren zunächst zwei Jahre lang stabil mit Methadon substituiert worden, während daran anschließend eine Gruppe (N=75) wie bisher weiter substituiert, die andere hingegen vom Methadon entwöhnt wurde (N=152).

Dabei zeigte sich, dass der Heroinbeigebrauch der Patienten im abstinenzorientierten Behandlungszweig um 37 % über denen im Methadonzweig lag und auch die Haltequoten in ersterem deutlich kürzer ausfielen.

Allen aufgeführten Studien war im Ergebnis gemeinsam, dass in den stabil substituierten Behandlungsgruppen der Heroinbeikonsum deutlich zurückging und die Teilnehmer besser in Behandlung gehalten werden konnten, als in den abstinenzorientierten Vergleichsgruppen. Selbst in dem psychosozial intensiv begleiteten Entgiftungsprogramm der Sees-Studie zeigte die Methadongruppe nach einem Jahr eine deutlich bessere Haltequote und einen in den letzten 30 Tagen um 50 % geringeren Heroinbeigebrauch.

Die Ergebnisse der ersten RCTs belegen somit deutlich, dass mit einer Substitutionsbehandlung eine bessere Bindung an die ärztliche Behandlung und eine deutliche Reduktion des Konsums von Straßenheroin bewirkt werden kann.

¹⁵ Sees KL, Delucchi KL, Masson C, Rosen A, Clark HW, Robillard H, Banys P, Hall SM. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283(10): 1303-10.

¹⁶ Caplehorn JR. A comparison of abstinence-oriented and indefinite methadone maintenance treatment. Int J Addict 1994; 29(11):1361-1375.

Randomisierungen in eine Behandlungsgruppe mit und eine Kontrollgruppe ohne Substitut konnten nach Veröffentlichung der ersten wissenschaftlichen Ergebnisse schon bald nicht mehr durchgeführt werden. Zum einen war es ethisch nicht mehr vertretbar, einem Studienarm den deutlichen Nutzen einer Substitutionsbehandlung vorzuenthalten, zum anderen brachen Probanden ihre Studienteilnahme ab, sobald sie der Abstinenzgruppe zugelost wurden (siehe auch Mattick et al¹⁷).

Wurden in nicht randomisierten Studien Substitutionsbehandlungen mit abstinenzorientierten Therapieprogrammen verglichen, waren die Ergebnisse hingegen nur bedingt aussagefähig, da es sich aufgrund der programmbezogenen Vorselektionen i. d. R. um grundsätzlich unterschiedliche Studienpopulationen handelte (siehe auch DIMDI¹⁸).

Die dargestellten Studien waren z. T. Grundlage der nachfolgenden Literatur-Reviews, deren Ergebnisse wiederum in die BÄK-Richtlinie gingen:

Amato et al¹⁹ führten bereits 2005 eine Gesamtschau von fünf bis dahin erstellten Cochrane Reviews durch, die insgesamt 52 Studien mit 12.075 Teilnehmern einschlossen. In diesen war die Methadon-Erhaltungstherapie entweder mit Methadon gestützten Entzugsbehandlungen, mit keiner Behandlung, mit Behandlungen in verschiedenen Dosisstärken oder mit anderen Substitutionsmitteln verglichen worden.

Die Ergebnisse belegten einmal mehr die Wirksamkeit der Methadon-Erhaltungstherapie hinsichtlich der Unterdrückung des Heroinbeikonsums im Vergleich zu anderen Behandlungsansätzen.

Mattick et al untersuchten in zwei Literatur-Reviews die Wirksamkeit der Substitutionsbehandlung im Vergleich zu anderen Behandlungsansätzen.

Der erste Review von Mattick et al²⁰ aus dem Jahr 2009 analysierte elf RCTs zu einer Methadone Maintenance Therapy (Stabile Substitutionsbehandlung). In den einbezogenen Studien war die Methadon-Erhaltungstherapie entweder mit Methadon gestützten Entgiftungstherapien, Placebo-Therapien oder mit Patienten, die auf einer Warteliste zur Behandlung standen, verglichen worden. Die Autoren führen an, dass Vergleiche mit drogenfreien Therapien insofern nicht möglich gewesen seien, als die diesem Behandlungsansatz zugelosten Studienteilnehmer ihre Studienteilnahme i. d. R. wieder aufkündigten.

Im Ergebnis erwies sich die Behandlung mit Methadon hinsichtlich der Reduktion eines begleitenden Heroinkonsums (nach Selbstangaben sowie Urin- oder Haaranalysen) statistisch signifikant effektiver als nicht-pharmakologische Therapieversuche (wie Entgiftung, drogenfreie Rehabilitation, Placebo oder Warteliste).

¹⁷ Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD002209

¹⁸ DIMDI (Hg.). Langzeitsubstitution Opioidabhängiger. HTA-Bericht (53). Medizinwissen. Köln: 2007

¹⁹ Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP: An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. In: J Subst Abuse Treat. 2005 Jun;28(4):321-9

²⁰ Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD002209

In einem weiteren Review von 2014 untersuchten Mattick et al²¹ anhand von 31 Studien die Wirkung unterschiedlicher Dosisstärken von Buprenorphin gegenüber Methadon und Placebo. Untersuchte Outcome-Parameter waren die erreichten Haltequoten, die Unterdrückung illegalen Drogenkonsums sowie kriminelle Aktivitäten und Mortalität.

Im Ergebnis zeigte sich, dass hohe Buprenorphin-Dosen (≥ 16 mg/diem) gegenüber Placebo deutlich wirksamer einen illegalen Heroinbeikonsum eindämmen können. Im Vergleich zu hochdosiertem Methadon (≥ 85 mg/diem) zeigten sich keine Unterschiede.

Die beiden nachfolgend aufgeführten Reviews untersuchten, ob durch eine Abdosierung des Substituts im Rahmen einer Entwöhnungsbehandlung eine Abstinenz erreicht werden kann:

In dem Cochrane Review von Amato et al²² wurde im Rahmen einer Opioid-Entzugsbehandlung Methadon mit anderen Medikamenten verglichen (Opioid Agonisten, adrenerge Agonisten, Opioid Antagonisten, Placebo). Insgesamt wurden 23 RCTs ausgewertet. Die Abdosierungen des Substituts erfolgten in ihnen in Zeiträumen bis zu 30 Tagen.

Im Ergebnis zeigten sich für Methadon keine signifikant anderen Ergebnisse hinsichtlich Abstinenz, Entzugssymptome und Abbruchraten als für die in den Studien eingesetzten Vergleichsmedikationen. Bei der Mehrzahl der Patienten erfolgte allerdings ein Rückfall in den Heroinkonsum und in die Abhängigkeit.

Der Review von Kornør & Waal (2005)²³ ging der Frage nach, wie viele Patienten nach – therapeutisch begleiteter oder selbstgewählter – Beendigung eines zeitlich befristeten Substitutionsbehandlungsprogramms eine Opioidabstinenz erreichen und welche Zusammenhänge zwischen Patientenpersönlichkeit, Eigenschaften des Behandlungsprogramms und späterer Abstinenz bestehen.

Von 9.718 Teilnehmern an Substitutionsprogrammen nahmen schließlich 1.902 an einer Entwöhnung teil, die sich in den Programmen über unterschiedlich lange Zeiträume erstrecken konnte (zwischen sieben Wochen und sieben Monaten). Von diesen wurden in der Nachuntersuchung 611 Personen als abstinent bewertet (=33%). Die Abstinenzraten variierten in den Studien allerdings zwischen 22 und 86 %. Zudem weisen die Autoren darauf hin, dass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund der in den Studien verwendeten unterschiedlichen Abstinenzdefinitionen (von Substanzen insgesamt oder nur von Opioiden) und unterschiedlich langer Beobachtungszeiträume (zwischen 1 und 103 Monaten) nur eingeschränkt möglich war.

Der beste Prädiktor für eine Opioid-Abstinenz war laut der Autoren die eigene Entscheidung, sich in ein therapeutisch begleitetes Entwöhnungsprogramm zu begeben.

Bezieht man die 611 abstinenten Patienten der von Kornør & Waal analysierten Studien auf die ursprünglich 9.718 Behandelten, ergibt sich lediglich eine Abstinenzquote von ca. 6 %, die mit den Ergebnissen anderer Studien zu dieser Thematik vergleichbar ist (siehe z. B. PREMOS).

²¹ Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (2): CD002207

²² Amato L, Davoli M, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (2): CD003409.

²³ Kornør H, Waal H. From opioid maintenance to abstinence: a literature review. Drug Alcohol Rev 2005; 24(3): 267-74.

Um die Frage zu bewerten, in welchen Fällen durch eine Substitutionsbehandlung eine dauerhafte Abstinenz von jeglichen psychotropen Substanzen erreicht werden kann, wurden für die Richtlinien-Erstellung auch die Ergebnisse der PREMOS-Studie (Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatment)²⁴ hinzugezogen:

Für die zwischen 2004 und 2010 erstellte PREMOS-Studie waren die Verlaufsdaten von über 2.200 Patientinnen und Patienten aus insgesamt 223 Drogentherapieeinrichtungen in Deutschland ausgewertet worden.

Im Ergebnis zeigte sich, dass in Abstinenz orientierten Einrichtungen im Vergleich zu Einrichtungen, die auf eine Erhaltungstherapie mit dem Substitut ausgerichtet waren, sowohl die Abbruch- wie auch die Mortalitätsraten deutlich erhöht waren.

Auf alle Behandlungseinrichtungen bezogen konnte am Ende des sechsjährigen Beobachtungszeitraums lediglich bei 8 % der Patienten eine temporäre und bei 4 % eine stabile Opioidfreiheit festgestellt werden.

In dem Beobachtungszeitraum gingen der Opioidbeigebrauch durchschnittlich von 21,8 % auf 12,8 %, jeglicher Beikonsum illegaler Drogen von 58,9 % auf 40,7 % und der Beikonsum kritischer illegaler Drogen (ohne Cannabis) von 23,7 % auf 12,7 % zurück.

2.2. Konsumreduktion und -abstinenz von Opioiden in internationalen Leitlinien

Die Arbeitsgruppe zur Überarbeitung der BÄK-Richtlinien hat die Ergebnisse der aufgeführten wissenschaftlichen Studien und Reviews mit den Regelungen deutsch- und englischsprachiger Leitlinien abgeglichen. Dabei musste sie feststellen, dass in keiner von diesen Abstinenz als ein Ziel der Substitutionsbehandlung angeführt wird. Behandlungsziele sind in ihnen v. a. die Reduktion des illegalen Opioidkonsums und eventuell weiterer illegaler Drogen sowie die Reduktion riskanter Konsumformen und durch Blut übertragener Infektionskrankheiten.

Die Federal Guidelines der USA²⁵ führen als mögliche Ergebnisse einer Substitutionsbehandlung eine positive Beeinflussung des illegalen Opioidkonsums und des Konsums anderer illegaler Drogen sowie eine Wirkung auf den Konsum von Alkohol und Medikamenten an.

Die Australischen Nationalen Leitlinien für die medikamentös begleitete Behandlung der Opioidabhängigkeit²⁶ nennen als ein mögliches Behandlungsziel die Reduktion oder Einstellung des illegalen Opioid- und anderen Drogenkonsums. Hingegen führe ein zu starker Fokus auf Abstinenz zu einer Entwertung anderer wichtiger Therapieziele.

Die UK-Guidelines²⁷ beschreiben als ein Ziel der Substitutionsbehandlung die Verringerung potenzieller Risiken eines illegalen Drogenkonsums. Die Behandlung reduziere u. a. den illegalen Drogenkonsum deutlich.

²⁴ Wittchen HU, Bühringer G, Rehm J. Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome. Schlussbericht an das Bundesministerium für Gesundheit (Förderkennzeichen IIA2-2507DSM411)

²⁵ Substance Abuse and Mental Health Services Administration (Hg.). Federal Guidelines for opioid treatment Programms. Rockville: 2015.

²⁶ Department of Health (Hg.). National Guidelines for Medication-assisted Treatment of Opioid Dependence. Canberra: 2014.

²⁷ Royal College of General Practitioners (Hg.). Guidance for the use of substitute prescribing in the treatment of opioid dependence in primary care. London: 1st Edition 2011

Die Kanadischen Empfehlungen²⁸ sehen als Ziel der Substitutionsbehandlung – neben der Verringerung der Mortalität und Verbreitung über Blut übertragener Infektionskrankheiten und einer Verbesserung der psychosozialen Funktionalität und verringerter Kriminalität – eine Reduktion des illegalen Drogenkonsums, insbesondere von Opioiden. Ein Abstinenzziel wird auch hier nicht formuliert.

Die von Health Canada publizierten Standards für die Methadonbehandlung²⁹ weisen darauf hin, dass durch sie zwar der Konsum anderer Opioide oder anderer Drogen reduziert werden könne, eine Erwartung hinsichtlich einer möglichen Abstinenz wird jedoch nicht geweckt.

Die Schweizer Betäubungsmittelsuchtverordnung³⁰ nennt in Artikel 6 BetSV unter „Ziele der Therapie“ den risikoarmen Konsum psychoaktiver Substanzen und die Abstinenz vom unbefugten Konsum kontrollierter Substanzen. Eine Abstinenz vom Substitut selber wird hingegen nicht als Ziel der Behandlung genannt.

In den Behandlungsempfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit³¹ wird darauf aufmerksam gemacht, dass „Abstinente Phasen ... bei Opioidabhängigen häufig [sind], eine dauerhafte Abstinenz ... allerdings nur von einem geringen Teil erreicht“ werde. Kriterium für Festlegung des momentanen Therapieziels sei die Motivation der Patientinnen/Patienten. Abstinenz solle nur dann angestrebt werden, wenn sie Aussicht auf Erfolg verspricht. Sie solle nur in enger Abstimmung mit dem Patienten verfolgt werden. Auf die Gefahr einer tödlichen Überdosierung nach Toleranzverlust wird besonders hingewiesen.

In die Erstellung der WHO-Guidelines³² flossen die bis dahin verfügbaren relevanten Reviews sowie eigens in Auftrag gegebene Analysen internationaler Wissenschaftlerteams ein:

Die Guidelines führen als Therapieziele einer agonistischen Behandlung Opioidabhängiger u. a. eine Reduktion oder Aufgabe des Konsums illegaler Opioide und des iv-Drogenkonsums an. Ein Entzug vom Substitut selber findet als mögliches Behandlungsziel auch hier keine Erwähnung.

Zwar solle allen Patienten ein medikamentös begleiteter Entzug oder auch eine antagonistische Therapie angeboten werden, letztlich sei aber den meisten Patienten eine agonistische Erhaltungstherapie zu empfehlen. Insbesondere führe letztere zu einer besseren Haltequote und mittelfristig zu einem geringeren Opioid-Beikonsum. 20 bis 30 % der Substituierten betrieben auch weiterhin regelmäßig einen begleitenden

Bundesamt für Gesundheit (Hg.). Substitutionsgestützte Behandlung bei Opioidabhängigkeit. Empfehlungen Revision 2013 des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM) der Vereinigung der Kantonsärztinnen und Kantonsärzte Schweiz (VKS). Bern: 2013.

²⁸ Health and Welfare Canada (Hg.). The use of opioids in the management of opioid dependence. Ottawa: 1992.

²⁹ Health Canada (Hg.). Best Practices Methadone Maintenance Treatment. Ottawa: 2002.

³⁰ Schweizerischer Bundesrat: Verordnung über Betäubungsmittelsucht und andere suchtbedingte Störungen (Betäubungsmittelsuchtverordnung, BetmSV) vom 25. Mai 2011

³¹ Bundesamt für Gesundheit (BAG), Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM), Vereinigung der Kantonsärztinnen und Kantonsärzte Schweiz (VKS). Substitutionsgestützte Behandlung bei Opioidabhängigkeit - Empfehlungen Revision 2013

³² WHO (Hg.). Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: 2009

Heroinkonsum, während der Konsum von Heroin von der Mehrheit der Substituierten vollständig eingestellt werde oder nur noch gelegentlich erfolge.

2.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Auf Grundlage der dargestellten wissenschaftlichen Ergebnisse und internationalen Regelungen hat die von der Bundesärztekammer eingesetzte Arbeitsgruppe den von der BtMVV vorgegebenen Zielekanon in der BÄK-Richtlinie um solche Ziele ergänzt, die nicht nur eine Abstinenz, sondern auch eine Konsumreduktion – sowohl von Opioiden als auch von weiteren psychotropen Substanzen – zum Inhalt haben.

In Kapitel 1 der Richtlinie heißt es entsprechend:

Ziele der substitutionsgestützten Behandlung sind (u. a.):

- Reduktion des Konsums unerlaubt erworbener oder erlangter Opioide,
- Reduktion des Gebrauchs weiterer Suchtmittel,
- Abstinenz von unerlaubt erworbenen oder erlangten Opioiden.

Bezüglich des in § 5 Abs. 2 Satz 1 BtMVV festgelegten Therapieziels einer anzustrebenden Opioidabstinenz legt die Richtlinie der Bundesärztekammer entsprechend der Empfehlung internationaler Leitlinien fest:

„Im Rahmen eines zielorientierten motivierenden Gesprächs soll – entsprechend der Vorgaben des § 5 Absatz 2 Satz 1 BtMVV – auch eine Opioidabstinenz thematisiert und entsprechend dokumentiert werden.“

In Kapitel 3.2. heißt es zudem weiter:

„Die Ziele sind im Verlauf der Behandlung zu überprüfen, ggf. neu zu bewerten und entsprechend anzupassen.“

3. Therapieziel: Reduktion des Gebrauchs weiterer Suchtmittel

Das Therapieziel einer „Reduktion des Gebrauchs weiterer Suchtmittel“ stellt keine Vorgabe der BtMVV dar. Es wurde dennoch aufgrund der nachfolgend darzustellenden Studienlage sowie therapeutischen Überlegungen als weiteres Ziel in die BÄK-Richtlinie mit aufgenommen.

3.1. Ergebnisse zur Reduktion des Gebrauchs weiterer Suchtmittel in Einzelstudien und systematischen Reviews

Verschiedene grundlegende Studien zur Substitutionsbehandlung konnten aufzeigen, dass die Behandlung auch zu einer Reduktion des Konsums anderer psychotroper Substanzen beitragen kann.

Die Auswertung der Ergebnisse des schwedischen Methadon-assistierten Rehabilitationsprogramms für Drogenabhängige (MARP) ergab, dass in der primären randomisierten Studiengruppe (N=17/17) nach zwei Jahren 81 % der substituierten Kohorte gänzlich frei von illegalen Drogen waren³³. Die Ergebnisse wurden in einem 14-jährigen Follow-up von 174 Programmteilnehmern bestätigt³⁴.

In anderen Studien ergaben sich für einzelne Substanzen unterschiedliche Ergebnisse:

Novick et al³⁵ verglichen in einer Querschnittsstudie 110 Patienten, die sich mindestens seit zehn Jahren in einem Methadonprogramm befanden, mit 56 Patienten eines stationären Entzugsprogramms, die in den zurückliegenden zwölf Monaten nicht mit Methadon substituiert worden waren. Im Ergebnis war der Beikonsum an Alkohol, Marijuana, Kokain und Benzodiazepinen unter den substituierten Patienten signifikant geringer ausgeprägt.

In der Studie von Caplehorn³⁶ wiesen die Patienten einer abstinenzorientierten Klinik (N=152) im Vergleich zur Langzeit-Methadonbehandlung (N=75) zwar einen um 31 % verringerten Benzodiazepinbeigebrauch, jedoch einen um 178 % erhöhten Amphetaminbeigebrauch auf.

In der bereits zitierten Studie von Strain et al³⁷, in der 247 Opioidabhängige drei Behandlungsarmen (50mg/20mg/0mg) zugelost worden waren, zeigte ein sechsmonatiger Follow-up anhand von Urinkontrollen, dass sich der Beikonsum von Opioiden und Kokain reziprok zur Dosishöhe entwickelt hatte, während der Benzodiazepingebrauch in den beiden Methadon-Behandlungsgruppen leicht erhöht war.

³³ Gunne L, Gronbladh L: The Swedish Methadone Maintenance Program: A Controlled. *Drug Alcohol Depend* 1981, 7: 249-256

³⁴ Gronbladh L, Gunne L.: Methadone-assisted rehabilitation of Swedish heroin addicts. *Drug Alcohol Depend* 1989; 24(1):31-37

³⁵ Novick DM, Richman BL, Friedman JM, Friedman JE, Fried C, Wilson JP, Townley A, Kreek MJ. The medical status of methadone maintenance patients in treatment for 11-18 years. *Drug Alcohol Depend.* 33 (3):235-245, 1993.

³⁶ Caplehorn JR. A comparison of abstinence-oriented and indefinite methadone maintenance treatment. *Int J Addict* 1994; 29(11):1361-1375.

³⁷ Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Ann Intern Med* 119 (1):23-27, 1993

Der HTA-Bericht des DIMDI kommt bezüglich des Beikonsums weiterer Suchtstoffe anhand der in ihm untersuchten Studien ebenfalls zu sehr heterogenen Ergebnissen:

Bezüglich des Kokainbegebrauchs zeige ein Teil der Studien eine Verringerung des Konsums, während er in anderen Studien unverändert blieb bzw. im Verlauf der Substitution einen Anstieg festzustellen war.

Der Benzodiazepingebrauch hingegen verringerte sich unter Substitution, während der Alkoholkonsum weitgehend unbeeinflusst blieb, in einigen Studien sogar zunahm.

Allerdings weist der Bericht auch darauf hin, dass die Daten aus verschiedenen Behandlungsprogrammen wegen der unterschiedlichen Eingangsvoraussetzungen nur bedingt miteinander vergleichbar seien.

Der Cochrane Review von Faggiano et al³⁸ untersuchte auf der Basis von 21 Studien die Wirksamkeit unterschiedlich starker Methadondosen. Im Ergebnis zeigten hochdosiert behandelte (60 bis 100 mg/diem) einen signifikant geringeren Opioid- und Kokain-Begebrauch als geringer dosierte Patienten.

In der PREMOS-Studie³⁹ wurde auch der Konsum weiterer illegaler Substanzen unter einer Substitutionsbehandlung ausgewertet. Im fünfjährigen Follow-up (Ergebnisse von Urinscreenings zwischen t1 und t3) verringerte sich der Beikonsum aller kritischen illegalen Drogen von 23,7 % auf 12,7 %, jeglicher Beikonsum (einschließlich Cannabis) verringerte sich von 58,9 % auf 40,7 %.

3.2. Das Therapieziel der Reduktion des Gebrauchs weiterer Suchtmittel in internationalen Leitlinien

Das Ziel der Konsumreduktion weiterer Suchtmittel findet sich auch in einer Vielzahl der von der Arbeitsgruppe hinzugezogenen internationalen Leitlinien wieder.

Die Federal Guidelines der USA führen als Ziel von Programmen zur Behandlung Opioidabhängiger neben einer Reduktion des Konsums illegaler Opioide auch den Rückgang weiterer illegaler Drogen wie auch von Alkohol und Medikamenten an.

Vergleichbare Behandlungsziele werden auch in den Kanadischen Guidelines des Drugs Directorate und der Betäubungsmittelsuchtverordnung des Schweizerischen Bundesrats genannt.

Letztere nennt in Art. 6 als Ziele einer Substitutionsbehandlung u. a. auch den risikoarmen Konsum psychoaktiver Substanzen sowie die Abstinenz vom unbefugten Konsum kontrollierter Substanzen.

Die Kanadischen Behandlungsstandards betonen, dass durch die Substitution eine Reduktion anderer Substanzen, insbesondere von Kokain, erzielt werden könne.

³⁸ Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (3): CD002208

³⁹ Wittchen HU, Bühringer G, Rehm J. Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome. Schlussbericht an das Bundesministerium für Gesundheit (Förderkennzeichen IIA2-2507DSM411)

Auch in den Australischen Nationalen Leitlinien wird eine Reduktion des Konsums weiterer illegaler Drogen als eigenes Behandlungsziel mit aufgeführt.

Die UK-Leitlinien weisen darauf hin, dass durch eine Substitutionsbehandlung auch die Gefahren eines illegalen Drogenkonsums insgesamt reduziert werden sollen.

Die WHO-Guidelines stellen fest, dass durch eine Substitutionsbehandlung im Vergleich zu einer Entwöhnungs- oder keiner Behandlung nicht nur der begleitende Opioidkonsum, sondern auch der Konsum weiterer illegaler Drogen deutlich reduziert werden kann. Letzteres wird allerdings in den Leitlinien nicht als eigenes Behandlungsziel einer agonistischen Erhaltungstherapie mit aufgeführt.

3.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Die Studienlage, ob durch eine Substitutionsbehandlung auch der konkomitante Konsum weiterer Drogen reduziert werden kann, ist heterogen und substanzabhängig.

Die hinzugezogenen internationalen Leitlinien weisen fast durchweg auf das Potenzial der Substitutionsbehandlung hin, auch den Konsum anderer psychotroper Substanzen zu reduzieren. Tatsächlich hat sich in der PREMOS-Studie der Konsum kritischer Substanzen innerhalb der sechsjährigen Verlaufsbeobachtung fast halbiert.

Offen bleiben muss die Frage, ob für einzelne Substanzen pharmakologische Interaktionen ursächlich sind oder ob es sich v. a. um einen erwünschten Begleiteffekt der regelmäßigen Einnahme des Substituts handelt, durch die ein geregelter Tagesablauf und eine Loslösung von der Szene möglich werden.

Mit der Aufnahme des Ziels in die BÄK-Richtlinie ist die Absicht verbunden, dass die Behandlung nicht allein auf den Opioidkonsum fokussiert, sondern auch der Konsum weiterer psychotroper Substanzen in den Blick genommen und in das Therapiekonzept einbezogen wird. Durch die mit der Substitutionsbehandlung verbundene Neustrukturierung des Alltags und die damit verbundene Chance auf eine Lösung von der Drogenszene erhöht sich auch die Chance, dass der Konsum weiterer illegaler Drogen reduziert werden kann.

4. Therapieziel: Sicherstellung des Überlebens

Das Therapieziel „Sicherstellung des Überlebens“ ist Bestandteil der in § 5 Abs. 2 BtMVV aufgeführten wesentlichen Ziele der Substitution.

Die Substitutionsbehandlung gewann insbesondere im Kontext der in den 90er Jahren beginnenden AIDS-Epidemie an Bedeutung. Durch eine Behandlung versprach man sich v. a. eine Reduktion des Infektionsrisikos, eine Stabilisierung der Gesundheit und der allgemeinen Lebensbedingungen des Opioidabhängigen sowie eine Reduktion der Mortalitätsraten.

4.1. Ergebnisse zur Sicherstellung des Überlebens in Einzelstudien und systematischen Reviews

Die verfügbaren wissenschaftlichen Vergleichsdaten zur Mortalität von behandelten und unbehandelten Opioidabhängigen sind z. T. heterogen, was vor allem durch unterschiedlich lange Nacherhebungszeiträume bedingt ist. Eine bessere Vergleichbarkeit erlauben standardisierte Daten, die die Mortalitätsraten in Bezug zu den Personenjahren untersuchter Kohorten setzen.

Das Mortalitätsrisiko von Opioidabhängigen innerhalb und außerhalb einer Substitutionsbehandlung ist vor allem auf der Grundlage von prospektiven oder retrospektiven Verlaufsbeobachtungen von Teilnehmern entsprechender Behandlungsprogramme berechnet worden.

Gearing & Schweitzer⁴⁰ hatten bereits 1974 17.500 Methadonsubstituierte nachverfolgt, die zwischen Januar 1964 und Dezember 1971 in New York City in ein Substitutionsbehandlungsprogramm aufgenommen worden waren. Sie verglichen die Todesraten in der Gruppe der Substituierten im Zeitraum zwischen 1965 und 1972 mit denen in der Gruppe der Behandlungsabbrecher sowie mit einer Gruppe von Opioidabhängigen, die 1965 in einer Klinik für eine Entgiftung aufgenommen worden waren und ebenfalls bis 1972 nachverfolgt wurden.

Während die Mortalitätsrate in der substituierten Patientengruppe (7,6/1.000) sich der der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung annähert (5,6/1.000) war sie bei den Programmabbrechern im Vergleich zu den Behandelten um fast das vierfache (28,2/1.000) und bei den unbehandelten Entgifteten (82,5/1.000) um das mehr als zehnfache erhöht.

In einer aktuelleren Studie haben Cornish et al⁴¹ eine umfangreiche Analyse von drogenabhängigen Patienten in England vorgenommen, denen zwischen 1995 und 2005 in der Primärversorgung Methadon, Buprenorphin oder Dihydrocodein verschrieben worden war. Insgesamt konnten 267.003 Verordnungen von 5.577 Patienten analysiert werden.

Im Ergebnis waren die standardisierten Mortalitätsraten bei Patienten, die sich nicht mehr in Behandlung befanden, mehr als doppelt so hoch wie bei substituierten Patienten (2,3, 95%-CI 1,7 – 3,1). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung betrug die standardisierte Mortalitätsrate der Substituierten 5,3 (4,0 – 6,8), die der Unbehandelten hingegen 10,9 (9,0 – 13,1).

⁴⁰ Gearing FR, Schweitzer MD. An epidemiologic evaluation of long-term methadone maintenance treatment for heroin addiction. Am J Epidemiol 1974; 100(2):101-112.

⁴¹ Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK. BMJ 2010;341:c5475

Die PREMOS-Studie konnte für 2.094 Patienten über sechs Jahre nach der Baseline-Untersuchung valide Informationen zur Mortalität der behandelten Kohorte ermitteln. Als Vergleichsgruppe dienten die Behandlungsabbrecher.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung mit einem vierfach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist (OR: 4,13; 95% CI: 2,86 – 5,94). Zudem wiesen Patienten in abstinenzorientierten Einrichtungen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf.

Die Autoren des DIMDI-HTA-Berichts kommen auf der Grundlage der von ihnen einbezogenen Reviews und prospektiven Kohortenstudien zu dem Ergebnis, dass die Sterblichkeit in Substitution lediglich 12 bis 48 % der in den jeweiligen Referenzgruppen Opioidabhängiger beträgt.

Bargagli et al⁴² bezogen in ihren für die WHO-Guidelines erstellten systematischen Review eine Fall-Kontroll-Studie und 17 Kohortenstudien ein.

Alle bis auf eine Studie zeigten für unbehandelte Abhängige im Vergleich zu behandelten Opioidabhängigen ein um das 2,5-fache erhöhtes Mortalitätsrisiko.

In einem Cochrane Review⁴³, der die Methadonbehandlung mit einer nicht substituionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger verglich, konnten die Autoren auf der Grundlage von sechs RCTs hinsichtlich der Mortalität keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsansätzen feststellen. Die Ursachen führen sie auf die kurzen Nachbeobachtungszeiträume der einbezogenen Studien zurück.

Insofern ist der kurz darauf von Degenhardt et al⁴⁴ erstellte systematische Review von Relevanz, der das Mortalitätsrisiko Opioidabhängiger auf der Basis von 58 prospektiven Verlaufsstudien anhand der crude mortality rates (CMRs) und der standardized mortality ratios (SMRs) berechnete.

Im Ergebnis war das Mortalitätsrisiko für Opioidabhängige, die sich nicht in Behandlung befanden, um das etwa zweifache gegenüber behandelten Opioidabhängigen erhöht (RR 2.38 - CI: 1.79, 3.17).

Diese Ergebnisse werden von einem aktuellen systematischen Review von Sordo et al⁴⁵ unterstützt: Auf der Grundlage von 19 Kohortenstudien, in denen 122.885 Patienten mit

⁴² Bargagli A, Davoli M, Minozzi S, Vecchi S and Perucci C. A Systematic Review of Observational Studies on Treatment of Opioid Dependence. Background Document Prepared for 3rd Meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO "Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence". Geneva: 2007. (Accessed 09 July 2008).

⁴³ Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD002209.

⁴⁴ Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M, McLaren J. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*. 2011 Jan;106(1):32-51.

⁴⁵ Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017;357:j1550

Methadon und 15.831 mit Buprenorphin behandelt worden waren, berechneten die Wissenschaftler die Mortalitätsraten im Vergleich zu nichtbehandelten Opioidabhängigen.

Im Ergebnis betragen die Mortalitätsraten für alle Todesursachen (bezogen auf 1.000 Personenjahre) für die Methadonbehandelten ein Drittel und für die Buprenorphin-Behandelten die Hälfte der der nichtbehandelten Opioidabhängigen (RR 3.20, 95%, CI: 2.65 - 3.86 resp. RR: 2.20, CI: 1.34 - 3.61).

4.2. Das Therapieziel der Überlebessicherung in internationalen Leitlinien

Das Ziel der Überlebessicherung stellt in fast allen hinzugezogenen internationalen Leitlinien ein zentrales Behandlungsziel dar.

Die Leitlinie des UK Royal Colleges hebt als Behandlungsziel der Opioidsubstitution neben der Verbesserung der Lebensqualität die Reduktion der mit dem illegalen Drogenkonsum verbundenen Risiken für die Betroffenen wie auch ihre soziale Umwelt hervor. Durch die Behandlung könne die Mortalität deutlich reduziert werden.

In ähnlicher Weise wird in den Kanadischen wie auch in den Australischen Leitlinien die Reduktion der Mortalität als eines der zentralen Behandlungsziele hervorgehoben.

Auch die Schweizer Empfehlungen stellen die Reduktion der Mortalität ins Zentrum der Behandlung.

Nach den WHO-Guidelines reduziert die Methadon-Substitutionsbehandlung im Vergleich zu einer Entgiftungsbehandlung oder keiner Behandlung die Gesamtmortalität signifikant. Sie beziehen sich in ihrer Beurteilung auf den Cochrane Review von Mattick et al⁴⁶, der gezeigt habe, dass die Mortalität von Opioidabhängigen in Methadonbehandlung nur ein Drittel derjenigen ohne Behandlung betrage.

4.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Das Therapieziel der Überlebessicherung wurde in der novellierten BtMVV deutlich aufgewertet, indem es nun an erster Stelle der in § 5 Abs. 2 BtMVV aufgeführten wesentlichen Behandlungsziele genannt wird.

Diese Vorgabe der BtMVV bildet die BÄK-Richtlinie entsprechend ab. Die wissenschaftlichen Ergebnisse belegen, dass mit einer Substitutionsbehandlung das Mortalitätsrisiko Opioidabhängiger deutlich reduziert und die Überlebenschancen der Patienten verbessert werden können.

⁴⁶ Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD002209.

5. Therapieziele Besserung und Stabilisierung des Gesundheitszustandes und Unterstützung der Behandlung von Begleiterkrankungen

Die Behandlungsziele „Besserung und Stabilisierung des Gesundheitszustandes“ (§ 5 Abs. 2 Nr. 2 BtMVV) und „Unterstützung der Behandlung von Begleiterkrankungen“ (§ 5 Abs. 2 Nr. 4 BtMVV) sind Vorgaben der novellierten BtMVV und wurden für die BÄK-Richtlinie in leicht modifizierter Form übernommen.

5.1. Ergebnisse zur Besserung und Stabilisierung der Gesundheit in Einzelstudien und systematischen Reviews

Die ersten Studien zur Substitutionsbehandlung befassten sich – neben ihrer Wirkung auf den Opioidkonsum – insbesondere auch mit der Frage, ob sie selber zu gesundheitlichen Schäden führen kann und sich durch sie die HIV-Infektionsrate senken lässt. Darüber hinaus wurde die Bindung an ein therapeutisches Setting (retention rate) als wichtige Voraussetzung für verbesserte Behandlungsmöglichkeiten und damit auch eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Opioidabhängigen herangezogen.

Insofern stehen die Behandlungsziele „Besserung und Stabilisierung des Gesundheitszustandes“ im engen Kontext mit dem Ziel der Reduktion riskanter Applikationsformen des Drogenkonsums (siehe Kapitel 6), der Sicherstellung des Überlebens (siehe Kap. 4) und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Kapitel 7).

Um nachzuweisen, dass die Methadonbehandlung selber keine gesundheitlich schädlichen Auswirkungen hat, analysierten Novick et al⁴⁷ anhand von körperlichen Untersuchungen und Patientenakten den Gesundheitszustand von 110 zufällig ausgewählten Patienten, die zwischen 1965 und 1985 mindestens zehn Jahre ununterbrochen am New Yorker Rockefeller University and Beth Israel Medical Center in Substitutionsbehandlung gewesen waren. Diese Patientengruppe verglichen sie mit 56 Patienten, die seit mehr als 14 Jahren Heroin konsumiert und sich zwischen 1982 und 1983 in derselben Klinik einem stationären Entzug unterzogen hatten ohne jemals länger als zwölf Monate mit Methadon substituiert worden zu sein oder sich gegenwärtig in einem Methadonprogramm zu befinden.

Die substituierte Patientengruppe war in signifikant geringerem Maße als die unbehandelte Vergleichsgruppe von Haut- und Weichteilinfektionen, Endokarditiden und Verletzungen wie Schusswunden oder Verbrennungen betroffen. Dass sie eine signifikant höhere Prävalenz an Diabetes Mellitus und Übergewicht aufwies, führen die Autoren auf die Stabilisierung ihrer Lebensverhältnisse und die damit verbundenen typischen Erkrankungen der Allgemeinbevölkerung zurück.

Novick et al ist die begrenzte Vergleichbarkeit der beiden Studiengruppen bewusst. Sie kommen dennoch zu dem Ergebnis, dass die Methadonsubstitution gesundheitlich ungefährlich ist und insgesamt zu einer Verbesserung der Gesundheit führt.

In der PREMOS-Studie zeigten sich im 6-Jahres-Verlauf hinsichtlich der somatischen und psychischen Komorbidität der substituierten Patienten unterschiedliche Ergebnisse. So reduzierte sich die zur Baseline-Untersuchung hohe somatische Komorbidität der Patienten – gemessen an der mittleren ärztlichen Diagnoserate – im Beobachtungsverlauf insgesamt signifikant (von 1,23 auf 0,97 / $p < .000$). Insbesondere

⁴⁷ Novick DM, Richman BL, Friedman JM, Friedman JE, Fried C, Wilson JP, Townley A, Kreek MJ. The medical status of methadone maintenance patients in treatment for 11-18 years. Drug Alcohol Depend. 33 (3):235-245, 1993.

erhöhte sich der Anteil von Patienten ohne schwerwiegende somatische Morbidität von 23,9 % auf 35,6 %.

Nach Ansicht der Autoren ist dieser Rückgang v. a. auf eine deutliche Reduktion der Hepatitis B- (von 33 % auf 12,8 %) und C-Infektionsrate (von 66,9 % auf 55,6 %) zurückzuführen. Hinsichtlich HIV/AIDS ergaben sich ebenfalls keine Hinweise auf eine erhöhte Infektionsrate oder bemerkenswerte Neuerkrankungen.

Allerdings hatte sich im gleichen Zeitraum die Diagnosehäufigkeit kardialer, pulmonaler und gastrointestinaler Erkrankungen im Vergleich zur Baseline-Untersuchung erhöht, was die Autoren v. a. auf die zwischenzeitliche Alterung der Kohorte zurückführen.

Hinsichtlich der psychiatrischen Komorbidität zeigten sich im 6-Jahres-Verlauf kaum Verbesserungen. Zwar nahm im Untersuchungszeitraum der Anteil von Patienten ohne eine schwerwiegende psychische Störung zu (von 36,7 % zur Baseline auf 44,3 % zu t3), jedoch blieb mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten psychopathologisch schwer auffällig. Vor allem konnte eine signifikante Zunahme von depressiven, stress- und traumabezogenen Störungen, Angst- und Schlafstörungen sowie von psychotischen Syndromen und Persönlichkeitsstörungen beobachtet werden.

Die körperliche Gesundheit substituierter Opioidabhängiger wird auch in einigen systematischen Reviews thematisiert. Im Mittelpunkt steht dabei allerdings vor allem der Einfluss der Substitutionsbehandlung auf das Infektionsrisiko. Die entsprechenden Studien und Meta-Analysen finden daher erst im nachfolgenden Kapitel Berücksichtigung.

Der DIMDI-Bericht wertet eine Übersichtsarbeit⁴⁸ und neun Einzelstudien aus, in denen substituierte Patienten hinsichtlich unterschiedlicher gesundheitlicher Outcome-Parameter entweder mit Behandlungsabbrechern, Unbehandelten oder mit Patienten in einer abstinenzorientierten oder Methadon-Reduktionstherapie verglichen worden waren.

Die Autoren merken an, dass in den Studien sehr unterschiedliche gesundheitliche Probleme untersucht wurden – mit z. T. sehr widersprüchlichen Ergebnissen. So wurde in einigen Studien der gesundheitliche Gesamtzustand der substituierten Patienten als schlechter als in der Vergleichsgruppe bewertet, was die Autoren darauf zurückführen, dass erst durch die Substitutionsbehandlung der körperliche Zustand umfassender untersucht und mehr Erkrankungen diagnostiziert werden konnten.

Amato et al⁴⁹ stellten in ihrer 2005 durchgeführten Analyse von fünf Cochrane Reviews fest, dass der Einfluss der Substitutionsbehandlung auf die körperliche und psychische Gesundheit in den von ihnen analysierten Studien bis zu diesem Zeitpunkt zu selten und zu unregelmäßig als eigener Outcome-Parameter analysiert worden war, weshalb sie von einer Bewertung der entsprechenden Ergebnisse Abstand nehmen.

5.2. Das Therapieziel Gesundheit in internationalen Leitlinien

In den meisten von der Arbeitsgruppe der Bundesärztekammer hinzugezogenen Leitlinien wird die Verbesserung der Gesundheit als eigenes Behandlungsziel mit aufgeführt. In einigen Leitlinien wird dabei das Ziel der Reduktion des Infektionsrisikos in den Vordergrund gestellt.

⁴⁸ Sorensen JL, Copeland AL. Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. *Drug and Alcohol Dependence* 2000; 59(1): 17-31

⁴⁹ Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP: An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. In: *J Subst Abuse Treat.* 2005 Jun;28(4):321-9

Die Schweizer Betäubungsmittelsuchtverordnung gibt als ein Ziel der Therapie die „Verbesserung der Gesundheit, namentlich durch die Reduktion der psychischen, körperlichen und sozialen Komplikationen des Konsums psychoaktiver Substanzen“ vor.

Nach den Schweizer Empfehlungen für die substitutionsgestützte Behandlung bei Opioidabhängigkeit sollten die Reduktion der Mortalität, die Verbesserung der Gesundheitssituation und präventiv die Reduktion des Risikos neuer zusätzlicher Erkrankungen (v. a. von HIV, Hepatitis C) im Zentrum einer Substitutionsbehandlung stehen.

Die Leitlinie des UK Royal Colleges formuliert als eines der Hauptziele der Behandlung, dass durch die Reduktion des Konsums illegaler Opiode auch weitere Beeinträchtigungen reduziert und die Gesundheit und das psychische Wohlbefinden der Patienten verbessert werden sollen.

In den US Federal Guidelines werden als anzustrebende Behandlungsergebnisse u. a. eine Verbesserung der Lebensqualität v. a. im Bereich der körperlichen und seelischen Gesundheit sowie die Verbesserung des funktionalen Zustandes angeführt.

Die Kanadischen Leitlinien sehen ein zentrales Ziel der Behandlung in der Reduktion der Ausbreitung infektiöser Erkrankungen, insbesondere von AIDS.

In den Australischen Leitlinien werden die Verbesserung der Gesundheit und des Wohlbefindens als zentrale Behandlungsziele mit genannt.

Die WHO-Guidelines führen als relevante Ziele einer Substitutionsbehandlung die Verbesserung der psychischen und körperlichen Gesundheit an. Durch die Substitution könne auch der Zugang zur somatischen wie auch psychiatrischen Versorgung verbessert werden.

5.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Stabilisierung und Besserung der Gesundheit in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Die in der BtMVV vorgegebenen Behandlungsziele zur Besserung und Stabilisierung des Gesundheitszustandes (§ 5 Abs. 2 Nr. 2 BtMVV) und zur Unterstützung der Behandlung von Begleiterkrankungen (§ 5 Abs. 2 Nr. 4 BtMVV) wurden von der BÄK-Richtlinie in leicht modifizierter Form übernommen. Grund für eine veränderte Reihung in „Stabilisierung und Besserung des Gesundheitszustandes“ war die behandlungschronologische bessere Anschlussfähigkeit an das vorangestellte Ziel der „Sicherstellung des Überlebens“.

Die Spezifizierung der begleitend zu behandelnden Erkrankungen in „somatische“ und „psychische“ soll darauf hinweisen, dass gerade auch psychische Begleiterkrankungen aufgrund einer möglicherweise erforderlichen Einnahme von Psychopharmaka oder begleitender Suchterkrankungen und Interaktionen mit dem Substitut in der Behandlung einer besonderen Aufmerksamkeit bedürfen. Gerade die Ergebnisse der PREMOS-Studie verlangen in dieser Hinsicht ein erhöhtes Augenmerk.

Mit der Substitutionsbehandlung wird die Lebenssituation Opioidabhängiger stabilisiert, und die Betroffenen bekommen wieder Zugang zu einer ärztlichen Versorgung. Dadurch lassen sich sowohl die unmittelbar mit dem Konsum assoziierten gesundheitlichen Risiken reduzieren, aber auch weitere Begleiterkrankungen einer besseren Behandlung zuführen.

Die Stabilisierung und Besserung der somatischen und psychischen Gesundheit sind daher zentrale Ziele einer Substitutionsbehandlung.

6. Therapieziel: Reduktion riskanter Applikationsformen von Opioiden

Über die Vorgaben von § 5 Abs. 2 BtMVV hinausgehend wurde in der BÄK-Richtlinie als weiteres Therapieziel eine Reduktion riskanter Applikationsformen von Opioiden aufgenommen.

6.1. Ergebnisse zur Reduktion riskanter Applikationsformen von Opioiden in Einzelstudien und systematischen Reviews

Das durch den iv-Drogenkonsum erhöhte Infektionsrisiko für durch Blut übertragene Erkrankungen war historisch einer der zentralen Gründe für die Etablierung der Substitutionsbehandlung. Eine entsprechende Wirksamkeit der Substitutionsbehandlung konnte in Studien wiederholt belegt werden. Dabei handelt es sich bei den meisten hierzu gefundenen Studien um Verlaufsbeobachtungen unterschiedlicher Kohorten.

In der bereits oben angeführten Studie von Sees et al⁵⁰, in der ein Methadon-Langzeitprogramm mit einem Methadon gestützten Entgiftungsprogramm verglichen worden war, zeigte sich in der stabil substituierten Behandlungsgruppe gegenüber der Entgiftungsgruppe innerhalb des einjährigen Untersuchungszeitraums – gemessen anhand entsprechender Punktwerte auf einer „Risk of AIDS Behavior Scale“ – eine deutliche Verbesserung des HIV-Risikoverhaltens.

Die Evaluation des schwedischen Methadon-Rehabilitationsprogramms (MARP)⁵¹ ergab zwar für die zwischen 1983 und 1988 neu aufgenommenen Abhängigen bei Programmeintritt eine Zunahme der HIV-Seroprävalenzen, im Vergleich hierzu jedoch konnte bei keinem der Programmteilnehmer, die bislang HIV-negativ gewesen waren, im Beobachtungszeitraum eine Serokonversion festgestellt werden. Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass die Methadonsubstitution eine effektive Behandlung zur HIV-Prävention bei Opiatabhängigen darstellt.

Metzger et al⁵² verfolgten über 18 Monate eine Gruppe Methadon behandelter (N=152) und eine Gruppe nicht behandelter Opioidabhängiger (N=103). Während in diesem Zeitraum die HIV-Serokonversionsrate in der Gruppe der Substituierten um 3,5 % anstieg, betrug der Anstieg in der unbehandelten Gruppe 22 %.

In der PREMOS-Studie zeigte sich zwischen der Baseline-Erhebung t1 und der sechs Jahre später durchgeführten t3-Untersuchung ein Rückgang der HCV-Infektionen von

⁵⁰ Sees KL, Delucchi KL, Masson C, et al. Methadone Maintenance vs 180-Day Psychosocially Enriched Detoxification for Treatment of Opioid Dependence; A Randomized Controlled Trial. JAMA 2000; 283(10):1303-1310

⁵¹ Blix O, Grönbladh L. The Impact of Methadone Maintenance Treatment on the Spread of HIV Among IV Heroin Addicts in Sweden. In: Loimer + Schmidt, editor. Drug Addiction and AIDS. 1991: 200

⁵² D. S. Metzger, G. E. Woody, A. T. McLellan, C. P. O'Brien, P. Druley, H. Navaline, D. DePhilippis, P. Stolley and E. Abrutyn. Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in- and out-of-treatment: an 18-month prospective follow-up. J Acquir.Immune.Defic.Syndr. 6 (9):1049-1056, 1993

66,9 % auf 55,2 %, während es bei den HIV-Infektionen zu einem nur moderaten Anstieg von 6,5 % auf 7,2 % kam.

Relevant für die zusätzliche Aufnahme dieses Ziels in den Richtlinien der Bundesärztekammer waren letztlich die Ergebnisse der nachfolgend wiedergegebenen systematischen Literatur-Reviews zu diesem Thema.

Gowing et al⁵³ haben für ihren Cochrane Review 38 Studien mit insgesamt 12.400 Teilnehmern analysiert. Bei diesen handelte es sich mehrheitlich um Beobachtungsstudien, die konsistent zeigen konnten, dass die Substitutionsbehandlung mit Methadon wie auch mit Buprenorphin mit einem signifikanten Rückgang des iv-Drogengebrauchs und eines gemeinsamen Spritzengebrauchs einhergeht. Zudem berichteten substituierte Patienten von weniger wechselnden Sexualpartnern und Prostitution, so dass auch dadurch das HIV-Infektionsrisiko gesenkt wird.

Den Autoren ist bewusst, dass Beobachtungsstudien unterschiedlichen Biases ausgesetzt sein können, Daten aus RCTs seien zu dieser Thematik hingegen kaum verfügbar.

In einem früheren Review hatten Sørensen und Copeland⁵⁴ 33 Studien mit insgesamt 17.771 Personen aus dem Zeitraum zwischen 1988 und 1999 untersucht. 28 Studien basierten auf einer Methadon-Erhaltungstherapie. Von diesen zeigten 26 Studien positive Ergebnisse hinsichtlich der Reduktion von HIV-Infektionen und des Risikoverhaltens.

Der DIMDI-HTA-Bericht stützte sich ebenfalls v. a. auf die damals vorliegende Übersichtsarbeit von Sørensen & Copeland sowie acht weitere Einzelstudien.

Auf dieser Grundlage kommen die Autoren ebenfalls zu dem Ergebnis, dass das Risikoverhalten bei substituierten Opioidabhängigen durch die Reduktion des iv-Drogenkonsums und des gemeinsamen Spritzengebrauchs signifikant reduziert wird. Im Unterschied zum späteren Cochrane Review zeigten die von ihnen analysierten Daten allerdings keine Auswirkungen der Substitutionsbehandlung auf das sexuelle Risikoverhalten.

6.2. Das Therapieziel riskanter Applikationsformen von Opioiden in internationalen Leitlinien

In den meisten internationalen Leitlinien findet sich aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse eine Reduktion riskanter Applikationsformen als eigenes Ziel der Behandlung wieder. In fast allen hinzugezogenen internationalen Leitlinien wird auf die Senkung des Infektionsrisikos als ein zentrales Therapieziel der Substitutionsbehandlung hingewiesen:

Die US-Guidelines sehen ein Behandlungsziel in der Verbesserung solcher Verhaltensweisen, die zur Verbreitung von Infektionserkrankungen beitragen.

⁵³ Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (8): CD004145

⁵⁴ Sorensen JL & Copeland AL: Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. In: Drug and Alcohol Dependence 59 (2000) 17–31

Die Kanadischen Behandlungsstandards führen an, dass durch die Behandlung nachweislich injektionsbezogene Risikoverhalten reduziert werden können.

Die UK-Guidelines weisen insbesondere auf die mit einer Substitutionsbehandlung mit Methadon wie auch Buprenorphin nachweislich verbundene Reduktion einer Übertragung des HI-Virus hin.

Im ähnlichen Sinne stellen die Schweizer Empfehlungen die Reduktion des Risikos neuer zusätzlicher Erkrankungen – v. a. durch eine HIV- oder Hepatitis-C-Infektion – in das Zentrum der Behandlung.

In den WHO-Guidelines wird die Reduktion bzw. die Aufgabe eines iv-Drogenkonsums und somit die Verringerung des Risikos für durch Blut übertragbare Erkrankungen als eines der zentralen Ziele der agonistischen Erhaltungstherapie aufgeführt. Allerdings merken die Autoren an, dass es zu diesem Aspekt bislang noch an Ergebnissen aus RCTs fehle und Daten v. a. aus Beobachtungsstudien stammten.

6.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Reduktion riskanter Applikationsformen in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Unter Berücksichtigung der eindeutigen wissenschaftlichen Erkenntnislage und der internationalen Diskussion zu dem Thema wurde das Behandlungsziel „Reduktion riskanter Applikationsformen von Opioiden“ mit als weiteres Behandlungsziel in die Richtlinie der Bundesärztekammer aufgenommen.

7. Therapieziel einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Das in die BÄK-Richtlinie aufgenommene Ziel stellt eine Erweiterung der Vorgaben des § 5 Abs. 2 BtMVV dar, wonach ein wesentliches Ziel der Substitutionsbehandlung in der „Besserung und Stabilisierung des Gesundheitszustandes“ besteht. Der Begriff der „Lebensqualität“ zielt v. a. auf das subjektive Erleben substituierter Patienten und ihr allgemeines Wohlbefinden ab.

7.1. Ergebnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Einzelstudien und systematischen Reviews

In den ersten Studien zur Wirksamkeit der Substitutionsbehandlung wurden vor allem ihre Auswirkungen auf den Drogenkonsum, auf die mit dem iv-Drogenkonsum verbundenen Infektionen sowie auf die durch die Substitution bewirkte therapeutische Bindung (Haltedauer) untersucht. Sozial-rehabilitative Outcome-Parameter betrafen v. a. den Rückgang krimineller Handlungen, die Verbesserung der Wohnsituation und die Reintegration in den Arbeitsmarkt, während „Lebensqualität“ als übergeordnete psychische, körperliche und soziale Kategorie in diesen Studien noch keinen eigenen Erfolgsparameter darstellte. Erst Mitte des ersten Jahrzehnts des 21. Jahrhunderts kamen auch verstärkt Skalen zur Messung der Lebensqualität mit zum Einsatz.

Ein indirektes Messinstrument der Lebensqualität stellt der in der bereits angeführten Studie von Sees et al⁵⁵ verwendete „Addiction Severity Index“ (ASI) dar, der anhand eines semi-strukturierten Interviews sieben Funktionsbereiche Abhängigkeitserkrankter erfasst (somatischer und psychiatrischer Status, Arbeit, Gebrauch legaler und illegaler Substanzen, Rechtsstatus und sozialer/familiärer Status). Signifikante Veränderungen konnten in dieser Studie nach sechs Behandlungsmonaten vor allem beim kriminellen Verhalten festgestellt werden.

In den Dimensionen „psychiatrische“ und „familiäre Funktionalität“ des ASI-Composite-Scores wiesen die beiden Behandlungsgruppen (stabil Substituierte und Abdosierte) vergleichbar niedrige Werte auf. Ebenfalls keine Gruppenunterschiede zeigten sich in den Dimensionen Beschäftigung (employment composite score) und Rechtsverstöße (legal composite score).

Maremmani et al⁵⁶ verglichen in einer offenen, nicht randomisierten Beobachtungsstudie mit insgesamt 213 Patienten die Effekte auf die Lebensqualität durch eine Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin und Methadon. Lebensqualität wurde anhand verschiedener standardisierter und semi-standardisierter Instrumente gemessen (Quality-of-Life Questionnaire – QLQ; Clinical Global Impression – CGI; Global Assessment of Functioning – GAF Scale; Symptom Checklist – SCL-90).

In beiden Gruppen zeigte sich im Verlauf zwischen dem 3. und 12. Behandlungsmonat eine signifikante Verbesserung ihrer Lebensqualität.

⁵⁵ Sees KL, Delucci KL, Masson C et.al. Methadone Maintenance vs 180-Day Psychosocially Enriched Detoxification for Treatment of Opioid Dependence; A Randomized Controlled Trial. JAMA 2000; 283(10):1303-1310

⁵⁶ Maremmani I, Pier Paolo Pani PP, Pacini M, Perugi G. Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients. Journal of Substance Abuse Treatment 33 (2007) 91– 98

Ponizovsky und Grinshpoon⁵⁷ erfassten Veränderungen der Lebensqualität von Opioidabhängigen, die mit Buprenorphin bzw. mit Methadon substituiert wurden, über einen achtmonatigen Behandlungsverlauf mithilfe des Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaires (Q-LES-Q), der von den Teilnehmern zu Behandlungsbeginn (N=304) und darauffolgend nach einem, vier (N=180) und acht Monaten (N=129) ausgefüllt worden war.

Im Ergebnis zeigten beide Behandlungsgruppen signifikante Zugewinne an Lebensqualität, wobei diese in der Methadongruppe bereits innerhalb des ersten Monats zu verzeichnen waren, während sich in der Buprenorphin-Gruppe diese erst im weiteren Behandlungsverlauf einstellten.

In der PREMOS-Studie wurde der standardisierte EQ-5D-Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt.

Dabei konnte festgestellt werden, dass sich über den sechsjährigen Beobachtungsverlauf die generische Lebensqualität im Mittel zwar statistisch signifikant verbesserte, jedoch sich hinsichtlich der klinisch relevanten Dimensionen (gesundheitlicher Beschwerden und Schmerzen, psychischer Probleme aus dem Angst- und Depressionsspektrum) kaum veränderte.

Die deutlichsten Verbesserungen der generischen Lebensqualität zeigten sich bei den Teilgruppen der Abstinenter und der Patienten mit einem stabilen Substitutionsverlauf, während die Patienten, die eine Substitution abgebrochen hatten, als einzige Gruppe einen signifikanten Rückgang der Lebensqualität aufwiesen.

Zusätzlich wurde in der PREMOS-Studie auch der Addiction Severity Index (ASI) eingesetzt. Hierbei zeigte sich zu t3 gegenüber der Baseline-Untersuchung ein konsistent und statistisch bedeutsam gebessertes Bild in den Mittelwerten aller Domains. Darüber hinaus hatte sich der Anteil von Patienten ohne schwerwiegende Auffälligkeiten deutlich erhöht. Die ausgeprägtesten Verbesserungen ergaben sich im Verlauf für die Domains illegaler Drogengebrauch, rechtliche Probleme, Arbeit und berufliche sowie familiäre und soziale Situation. Nur geringfügige Verbesserungen zeigten sich auch hier in den Domains körperliche und psychische Gesundheit.

Durch Substitutionsbehandlungen bewirkte Veränderungen der Lebensqualität waren bislang noch kein eigenständiges Untersuchungsthema systematischer Reviews.

In ihrem Review von 2005 kamen Amato et al zu dem Ergebnis, dass Instrumente zur Messung der Lebensqualität bis zu diesem Zeitpunkt noch zu selten in die von ihnen analysierten Studien einbezogen worden waren, so dass sich die Ergebnisse für eine quantitative Auswertung nicht eignen würden.

In ähnlicher Weise stellten die Autoren des 2007 erstellten DIMDI-HTA-Berichts fest, dass in den bisherigen Studien durch eine Substitutionsbehandlung hervorgerufene Veränderungen der Lebenssituation kaum thematisiert worden seien. „Lebensqualität“ wurde in diesen bis dahin anhand der Kategorien „Arbeit“ und „Wohnsituation“ oder „soziale Beziehungen“ operationalisiert.

⁵⁷ Ponizovsky AM, Grinshpoon A. Quality of Life Among Heroin Users on Buprenorphine versus Methadone Maintenance. Am J Drug Alcohol Abuse. 2007;33(5):631-42.

7.2. Das Therapieziel Lebensqualität in internationalen Leitlinien

Trotz der vergleichsweise schlechten Studienlage wird in allen von der Arbeitsgruppe der Bundesärztekammer hinzugezogenen Leitlinien die Verbesserung der Lebensqualität als ein zentrales Ziel der Substitutionsbehandlung formuliert:

In den Empfehlungen des Schweizer Bundesamtes für Gesundheit wird die Steigerung der Lebensqualität als eigenes Ziel der substitutionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger angeführt.

In ähnlicher Weise heben die Guidelines des Royal Colleges of General Practitioners des Vereinigten Königreichs die Verbesserung der Lebensqualität als ein zentrales Behandlungsziel hervor („improve the health and psychological well-being of the patient“).

In den US-Guidelines beinhaltet die Verbesserung der Lebensqualität v. a. die körperliche und psychische Gesundheit und Funktionsfähigkeit („Quality of life such as physical and mental health and functional status“).

In den Australischen National Guidelines werden die Verbesserung der Gesundheit und des Wohlbefindens („improve the health and wellbeing of those in treatment“) ebenfalls als eigene Behandlungsziele aufgeführt.

In den Kanadischen Guidelines wird als ein Behandlungsziel auch die Verbesserung der psychosozialen Funktionsfähigkeit genannt („improved psychosocial functioning and reduced criminal activity“).

Die WHO-Guidelines führen als ein zentrales Ziel jeglicher Behandlung einer Opioidabhängigkeit die Verbesserung der Lebensqualität und des Wohlbefindens an („improving quality of life and well-being“).

7.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Verbesserung der Lebensqualität in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Lebensqualität hat sich in der Medizin als wichtige übergeordnete Kategorie zur Bewertung von Behandlungsverläufen etabliert. Auch wenn die wissenschaftlichen Ergebnisse hierzu für die Substitutionsbehandlung noch schwach und durchaus heterogen sind, sollte sie als Behandlungsziel mit berücksichtigt werden.

8. Therapieziel Soziale Reintegration Substituierter anhand der Teilziele „Reduktion der Straffälligkeit“ und „Teilhabe am Leben in der Gesellschaft und am Arbeitsleben“

Soziale Reintegration ist ein zentrales Ziel jeder Behandlung von Suchterkrankungen. In § 5 Abs. 2 BtMVV wird sie allerdings nicht als eigenes Ziel einer Substitutionsbehandlung mit aufgeführt. In den wissenschaftlichen Studien werden vor allem Teilaspekte einer sozialen Reintegration, nämlich eine Reduktion der Straffälligkeit sowie die Reintegration in das Arbeitsleben, untersucht.

Auf Grundlage der wissenschaftlichen und internationalen Diskussionen sowie der Ergebnisse des strukturierten Konsultationsverfahrens mit den Landesärztekammern und Suchtfachverbänden hat die Arbeitsgruppe der Bundesärztekammer die „Reduktion der Straffälligkeit“ und die „Teilhabe am Leben in der Gesellschaft und am Arbeitsleben“ als weitere Therapieziele in ihre Richtlinie mit aufgenommen.

Sucht ist ein bio-psycho-soziales Geschehen, entsprechend beeinflussen sich medikamentöse Substitutionsbehandlung, psychische und soziale Faktoren jeweils wechselseitig: Durch die Behandlung verringert sich der Suchtdruck, was positive Auswirkungen auf soziale Faktoren wie Senkung des kriminellen Verhaltens und Rückkehr in Arbeit, Wohnung und Familie hat. Die Stabilisierung von Gesundheit und sozialen Lebensbedingungen wiederum kann die Motivation fördern, dem illegalen Drogenkonsum vollständig zu entsagen und ggf. auch eine Abstinenz vom Substitut anzustreben.

Soziale und medizinische Behandlungsziele müssen daher in einem aufeinander aufbauenden Zielemodell jeweils wechselseitig mit bedacht und verfolgt werden. Ohne Konsumreduktion und Lösung von der Drogenszene kann auch eine soziale Reintegration nur schwer gelingen und erhöht die Gefahr von Rückfällen.

8.1. Ergebnisse zur sozialen Reintegration in Einzelstudien und systematischen Reviews

Im Folgenden werden die Studien und systematischen Reviews dargestellt, die für die Arbeitsgruppe der Bundesärztekammer ausschlaggebend waren, um die Teilziele „Reduktion der Straffälligkeit“ und die „Teilhabe am Leben in der Gesellschaft und am Arbeitsleben“ als weitere Behandlungsziele mit in der Richtlinie zu berücksichtigen.

Gronbladh & Gunne⁵⁸ werteten die Daten von 174 Opioidabhängigen aus, die innerhalb von 20 Jahren in dem auf berufliche Rehabilitation hin ausgerichteten schwedischen MAR-Programm substituiert worden waren.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die Teilnehmer im Jahr vor Aufnahme in das Programm i. d. R. weniger als fünf Wochen beschäftigt gewesen waren. Nach dreijähriger Programmteilnahme hingegen waren 80 % der substituierten Patienten wieder in Vollzeit tätig.

In einer vorherigen Studie⁵⁹ hatten dieselben Autoren 34 Opioidabhängige nach einer stationären Induktionsbehandlung randomisiert einer Substitutions- und einer

⁵⁸ Gronbladh L, Gunne L: Methadone-assisted rehabilitation of Swedish heroin addicts. Drug Alcohol Depend 1989; 24(1):31-37

⁵⁹ Gunne L, Gronbladh L: The Swedish Methadone Maintenance Program: A Controlled Study. Drug Alcohol Depend 1981, 7: 249-256.

unbehandelten Gruppe zugeordnet. Während die Teilnehmer der Interventionsgruppe straffrei blieben, kam es in der zweijährigen Nachverfolgungsperiode bei zwei Teilnehmern der Kontrollgruppe zu Gefängnisaufenthalten.

In der klassischen Studie von Dole et al⁶⁰ waren opioidabhängige Häftlinge, die grundsätzlich Interesse an einer Methadonbehandlung hatten, randomisiert einem Behandlungsarm (N=12) und einer Warteliste (N=16) zugelost worden.

Zehn Monate nach Haftentlassung ging die Hälfte der behandelten Gruppe wieder einer Beschäftigung nach oder befand sich in einer Ausbildung, während 15 von 16 Opioidabhängigen der Wartelisten-Gruppe zu diesem Zeitpunkt bereits wieder inhaftiert waren. In der mit Methadon behandelten Gruppe traf dies nur für drei der zwölf Substituierten zu.

In dem bereits angeführten RCT von Newman & Whitehill⁶¹ lag am Ende des dreijährigen Nachbeobachtungszeitraums die Kriminalitätsrate in der Placebo-Gruppe um das zweifache über der der Methadongruppe (1,41 kriminelle Handlungen pro Mann-Monat versus 3,17 in der Placebo-Gruppe). Wegen der hohen Drop-out-Rate in der Placebo-Gruppe waren vergleichende Aussagen zum Beschäftigungsstatus nicht möglich.

In der Studie von Sees et al⁶² zeigten sich anhand des ASI-Fragebogens in der abdosierten Gruppe nach zwölf Monaten signifikant höhere Kriminalitätsraten als in der stabil substituierten Gruppe.

Der Employment Composite Score des ASI lag zu allen Untersuchungszeitpunkten in beiden Gruppen hoch, so dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben.

Die PREMOS-Studie verglich zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten den Anteil der Inhaftierungen unter den Patienten in den jeweils vorausgegangenen zwölf Monaten. Danach ergab sich bereits zwischen Basiserhebung (t1) und t2 (zwölf Monate später) ein deutlicher Rückgang des Anteils an Patienten mit vorherigen Inhaftierungen von 8,2 % auf 2,5 %, der zu t3 sogar weiter absank – auf 0,9 %.

Die berufliche Situation der Patienten verbesserte sich im sechsjährigen Behandlungsverlauf ebenfalls deutlich: So stieg der Anteil berufstätiger Patienten von 24,1 % auf 34 % sowie derjenigen in berufsqualifizierenden Maßnahmen von 7,5 % auf 19,4 %, während der Anteil Arbeitsloser von 51,6 % auf 42 % sank.

Hinsichtlich der Wohnsituation erhöhte sich der Anteil derjenigen, die in einer eigenen Wohnung alleine wohnten von 41,8 % auf 50,3 %. Insgesamt verbesserte sich die Wohnsituation der meisten Patienten, so dass zu t3 über 90 % in einer selbstständigen Wohnsituation lebten.

⁶⁰ Dole VP, Robinson JW, Orraca J, Towns E, Searcy P, Caine E. Methadone treatment of randomly selected criminal addicts. N.Engl.J.Med. 280 (25):1372-1375, 1969

⁶¹ R. G. Newman and W. B. Whitehill. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. Lancet 2 (8141):485-488, 1979

⁶² Sees KL, Delucci KL, Masson C et al. Methadone Maintenance vs 180-Day Psychosocially Enriched Detoxification for Treatment of Opioid Dependence; A Randomized Controlled Trial. JAMA 2000; 283(10):1303-1310

Der DIMDI-HTA-Bericht wertete sechs Einzelstudien aus, die ihren Fokus entweder auf die Arbeits- und/oder Wohnsituation oder die sozialen Beziehungen der Substituierten legten und die Ergebnisse mit Patienten in einer Methadonreduktionsbehandlung, in stationären oder ambulanten abstinenzorientierten Therapien oder mit Abbrechern einer Substitutionsbehandlung verglichen.

Letztlich konnten nur Aussagen zu einer durch die Substitutionsbehandlung bedingten Veränderung des Arbeitsstatus gemacht werden, da zu den Indikatoren „Wohnsituation“ und „soziale Beziehungen“ in den einbezogenen Studien zu wenige Befunde vorlagen.

Die Ergebnisse hierzu fielen studienabhängig allerdings sehr heterogen aus, weshalb die Autoren zu dem Schluss kommen, dass die Integration in den Arbeitsmarkt in starkem Maße von dessen allgemeiner Situation zum Zeitpunkt der Studiendurchführung abhinge.

Bei der Bewertung der Effekte einer Substitutionsbehandlung auf die Straffälligkeit bezieht sich der Bericht auf die Ergebnisse einer auf der Basis von drei RCTs und sieben Einzelstudien erstellten Meta-Analyse von Mattick et al⁶³. Im Ergebnis müsse die Reduktion der Kriminalitätsrate durch eine Substitutionsbehandlung als nachgewiesen angesehen werden.

In einigen systematischen Reviews wurden auch die Auswirkungen der Substitutionsbehandlung auf das kriminelle Verhalten mit untersucht. Die Outcome-Parameter Wohnung und Arbeit waren bislang noch kein eigenständiges Thema eines Cochrane Reviews.

Farrell et al⁶⁴ haben zur Beantwortung der Frage, wie sich die Behandlung auf die Kriminalität auswirkt, sechs RCTs untersucht. Alle einbezogenen Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der Behandlungslänge und der Verringerung krimineller Aktivitäten. Insbesondere sei ein Rückgang der drogenbezogenen Kriminalität festzustellen. Hinsichtlich der sozialen Reintegration würden solche Patienten am meisten profitieren, die bereits vor Behandlungsbeginn eine gute psychosoziale Entwicklung gezeigt hatten und über ein gutes soziales Unterstützungsnetzwerk verfügten.

Mattick et al⁶⁵ konnten in ihrem systematischen Review von insgesamt elf RCTs für die Bewertung der Effekte der Substitutionsbehandlung auf kriminelles Verhalten auf drei RCTs zurückgreifen. Der festgestellte Nutzen der Substitutionsbehandlung wurde in ihrer Analyse allerdings deshalb statistisch nicht signifikant, weil auch in den Vergleichsgruppen die Kriminalität unter Behandlung zurückging.

Perry et al.⁶⁶ untersuchten in ihrem Cochrane Review 14 RCTs mit insgesamt 2.647 drogenabhängigen Häftlingen hinsichtlich der Wirkung verschiedener Interventionen auf ihren Drogenkonsum und ihr kriminelles Verhalten. Allerdings waren die Qualität der Studien schlecht und die Ergebnisse nur schwer miteinander vergleichbar.

⁶³ Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD002209.

⁶⁴ Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson GV, des Jarlais D, Gossop M, Strang J: Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. BMJ 1994; 309 (6960): 997 1001

⁶⁵ Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD002209

⁶⁶ Perry AE, Neilson M, Martyn-St James M, Glanville JM, Woodhouse R, Godfrey C, Hewitt C. Pharmacological interventions for drug-using offenders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; (6): CD010862.

8.2. Das Therapieziel soziale Reintegration in internationalen Leitlinien

Die Schweizer Betäubungsmittelsuchtverordnung (BetSV) führt als ein Ziel der Behandlung auch die soziale und berufliche Wiedereingliederung der Substituierten an.

In den Schweizer Behandlungsempfehlungen heißt es entsprechend, dass Ziele der Behandlung auch die Erhöhung sozialer Kompetenzen und die soziale Integration sind.

Die Federal Guidelines der USA führen als Ziel von Programmen zur Behandlung Opioidabhängiger – neben gesundheitsbezogenen Zielen – auch die soziale Reintegration wie Erwerbstätigkeit oder die Teilnahme an rehabilitativen Angeboten an („Employment, Engagement in recovery support services“).

In den Kanadischen Guidelines wird – wie bereits erwähnt – auch die verbesserte psychosoziale Funktionsfähigkeit („improved psychosocial functioning“) als ein Ziel der Behandlung aufgeführt.

Die Australischen Guidelines formulieren als ein Ziel der Substitutionsbehandlung, die mit dem Opioidkonsum einhergehende Beschaffungskriminalität zu reduzieren („reduce levels of involvement in crime associated with opioid use“).

In den WHO-Guidelines wird die Reduzierung krimineller Aktivitäten ebenfalls als ein zentrales Ziel einer agonistischen Erhaltungstherapie angeführt. Zudem empfehlen sie – in Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten – den Einbezug von beruflichen Qualifizierungsmaßnahmen und Wohnraumprogrammen in die Behandlung.

8.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur sozialen Reintegration in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Unter Berücksichtigung der eindeutigen wissenschaftlichen Erkenntnislage und der internationalen Diskussion zum Thema wurden die Teilziele „Reduktion der Straffälligkeit“ und „Teilhabe am Leben in der Gesellschaft und am Arbeitsleben“ als weitere Behandlungsziele in die Richtlinie der Bundesärztekammer aufgenommen.

9. Allgemeine Voraussetzungen für die Einleitung und Fortführung einer Substitution

Die BtMVV bestimmt, dass eine Substitutionsbehandlung nur an solchen Personen erfolgen darf, „die durch den Missbrauch von erlaubt erworbenen oder durch den Missbrauch von unerlaubt erworbenen oder erlangten Opioiden“ abhängigkeiterkrankt sind (§ 5 Abs. 1 Satz 1 BtMVV). Ausgeschlossen sind damit solche opioidabhängigen Personen, die im Kontext der Behandlung einer anderen Primärerkrankung eine Opioidabhängigkeit entwickelten und sich in ärztlicher Behandlung befinden.

Die Bundesärztekammer wurde mit § 5 Abs. 12 Nr. 2 beauftragt, auf der Grundlage des allgemein anerkannten Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft „die allgemeinen Voraussetzungen für die Einleitung und Fortführung einer Substitution“ in ihrer Richtlinie festzustellen.

Zur Bestimmung einer Abhängigkeitserkrankung ist gemäß BÄK-Richtlinie die jeweils aktuelle Fassung des ICD heranzuziehen (BÄK-RL, Kap. 2 Satz 2). Nach diesem ist eine Abhängigkeitserkrankung anhand von sieben Symptomen definiert, von denen mindestens drei während des zurückliegenden Jahres aufgetreten sein müssen.

Ergänzend stellt die Richtlinie fest, dass nach ICD F11.21 auch solche Patienten als abhängig diagnostiziert werden können, die die Substanz vorübergehend nicht konsumieren. Dies kann z. B. dann der Fall sein, wenn die Abstinenz z. B. lediglich temporär erzwungen wurde – z. B. aufgrund eines Haftaufenthaltes.

Darüber hinaus hat die Arbeitsgruppe der Bundesärztekammer diskutiert, ob bestimmte Patientengruppen generell von einer Substitutionsbehandlung auszuschließen sind, sei es weil sie ein bestimmtes Alter noch nicht erreicht haben, wegen der bisherigen Dauer ihrer Suchterkrankung oder aufgrund begleitender Erkrankungen.

9.1. Ergebnisse zu einer unteren Altersgrenze für die Substitutionsbehandlung in Einzelstudien und systematischen Reviews

Im Folgenden werden die Ergebnisse von Studien und systematischen Literatur-Reviews zu einer Substitutionsbehandlung bei Jugendlichen und erst kürzer Abhängigen dargestellt. Studien mit Patienten mit einer erst kürzer als einjährigen Opioidabhängigkeit konnten nicht gefunden werden.

In den ersten Studien, bei denen noch Unklarheit über den möglichen Nutzen oder Schaden einer Substitutionsbehandlung herrschte, wurde die Teilnahme auf Heroinabhängige beschränkt, deren Abhängigkeitserkrankung nachweislich schon seit mehreren Jahren bestand.

Teilnahmevoraussetzung für die Studie von Dole et al⁶⁷ war, dass die Opioidabhängigkeit der Teilnehmer seit mindestens vier Jahren bestand.

Auch für das schwedische MAR-Programm⁶⁸ war ein mindestens vierjähriger intensiver, anhand von Urintests bestätigter Opioidgebrauch Voraussetzung. Zudem mussten die Teilnehmer mindestens 20 Jahre alt sein und zuvor mindestens drei ernsthafte Abstinenzversuche unternommen haben.

⁶⁷ Dole VP, Robinson JW, Orraca J, Towns E, Searcy P, Caine E. Methadone treatment of randomly selected criminal addicts. N.Engl.J.Med. 280 (25):1372-1375, 1969

⁶⁸ Gronbladh L, Gunne L. Methadone-assisted rehabilitation of Swedish heroin addicts. Drug Alcohol Depend 1989; 24(1):31-37

Für die Teilnahme an dem bereits erwähnten RCT von Newman & Whitehill⁶⁹ wurde ebenfalls eine seit mindestens vier Jahren bekannte Opioidabhängigkeit vorausgesetzt. Die Probanden mussten zudem männlichen Geschlechts und zwischen 22 und 58 Jahren alt sein, darüber hinaus musste in der Vorgeschichte mindestens eine Vorbehandlung erfolgt sein.

In dem RCT von Sees et al⁷⁰ hingegen lag das Mindestalter für eine Teilnahme bereits bei 18 Jahren. Die Teilnehmer mussten zudem zuvor positiv für Opiode außer Methadon getestet worden sein und mussten valide Anzeichen für eine Abhängigkeit (Entzugssymptome) zeigen. Sie durften keine psychiatrischen Begleiterkrankungen oder medizinischen Kontraindikationen für eine Methadonbehandlung aufweisen.

Für die BÄK-Richtlinie wurden v. a. die Ergebnisse des 2014 erstellten Cochrane Review von Minozzi et al⁷¹ diskutiert.

Mit dem Cochrane Review wurde die Studienlage zur Substitutionsbehandlung bei abhängigkeitserkrankten Jugendlichen systematisch aufbereitet. Allerdings fanden die Autoren nur zwei RCTs mit insgesamt 187 Teilnehmern im Alter zwischen 13 und 21 Jahren, die in den Review einbezogen werden konnten.

In den beiden Studien konnten weder bei den mit Methadon oder mit Buprenorphin behandelten Jugendlichen irgendwelche relevanten Nebenwirkungen des Substituts festgestellt werden.

Die Autoren nehmen dennoch aufgrund der begrenzten Datenlage davon Abstand, sich abschließend zur Thematik zu äußern. Vielmehr bedürfe es weiterer Studien, die die Substitutionsbehandlung bei Jugendlichen mit Entwöhnungsbehandlungen oder psychosozialen Interventionen vergleichen.

9.2. Substitutionsbehandlung Jugendlicher in internationalen Leitlinien

In internationalen Leitlinien wird die Frage einer Behandlungsfähigkeit Minderjähriger unterschiedlich diskutiert. In einigen Leitlinien wird auf die Bedeutung sozialer und familiärer Faktoren für den Opioidkonsum von Jugendlichen hingewiesen, weshalb entsprechende begleitende Maßnahmen einbezogen werden sollten.

Hinsichtlich der Definition der Abhängigkeit und ihrer Länge bestehen in den Leitlinien hingegen kaum Unterschiede.

Voraussetzung für die Indikation einer substitutionsgestützten Behandlung (SGB) ist in den Schweizer Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit allein eine festgestellte Opioidabhängigkeit (Abhängigkeitssyndrom gemäß ICD-10 oder DSM-IV-TR, evtl. DSM-5). „Der Zugang zu einer SGB sollte allen opioidabhängigen Personen ermöglicht werden.“ Eine altersmäßige Beschränkung wird abgelehnt, da es für eine solche keine wissenschaftliche Begründung gebe.

⁶⁹ Newman RG and Whitehill WB. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet* 2 (8141):485-488, 1979

⁷⁰ Sees KL, Delucci KL, Masson C, et al. Methadone Maintenance vs 180-Day Psychosocially Enriched Detoxification for Treatment of Opioid Dependence; A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000; 283(10):1303-1310

⁷¹ Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Davoli M. Maintenance treatments for opiate-dependent adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (6): CD007210.

Zugangskriterien für die Behandlung sind in den UK-Guidelines eine festgestellte Opioidabhängigkeit und eine aufgeklärte Zustimmung des Patienten („informed consent“). Darüber hinaus wird in „absolute“ und „relative Kontraindikationen“ unterschieden (s. u.). Als „relative Kontraindikation“ gilt u. a. ein Alter unter 16 Jahren. In diesem Falle soll eine Behandlung nur dann erfolgen, wenn eine entsprechende Empfehlung eines Facharztes vorliegt.

Die US-Guidelines verlangen ein Eingangsscreening, mit dem u. a. die Diagnose einer Opioid bezogenen Störung bestätigt wird. Jugendliche unter 18 Jahren müssen für die Aufnahme in eine Substitutionsbehandlung einen Nachweis erbringen, dass sie in den 12 Monaten zuvor zweimal mit einer Entgiftungs- (Detox) oder Abstinenzbehandlung (drug-free treatment) gescheitert sind. Darüber hinaus wird für ihre Behandlung die Vorlage einer Einverständniserklärung eines Sorgeberechtigten verlangt. Zudem empfehlen die Guidelines, bei einer Substitutionsbehandlung Jugendlicher deren Familienmitglieder mit einzubeziehen.

In den National Guidelines Australiens wird für die Behandlung jugendlicher Opioidkonsumenten empfohlen, einen umfassenden Therapieplan zu erstellen, der eine psychosoziale Behandlung mit einschließt. Buprenorphin sollte in dieser Patientengruppe Methadon vorgezogen werden, da es leichter abzusetzen sei.

In den Kanadischen Leitlinien kann eine Substitutionsbehandlung auch nach Opioidmissbrauch erfolgen, weshalb nachgewiesen sein muss, dass zuvor ein extensiver Opioidkonsum stattgefunden hat oder vorherige Behandlungsversuche gescheitert sind („evidence of extensive past opioid use and/or failed treatment attempts“). Zur Behandlung Jugendlicher werden in den Kanadischen Leitlinien keine Aussagen gemacht.

Die WHO-Guidelines empfehlen, eine Substitutionsbehandlung wegen der zu erwartenden Ergebnisse anderen Behandlungsalternativen wie Entzug oder Naltrexon-Behandlung vorzuziehen, wenngleich auch die anderen Behandlungen angeboten werden sollen. Eine agonistische Pharmakotherapie solle auch bei Patienten angewandt werden, die Opioide nicht injizieren oder erst seit kürzerer Zeit konsumieren. Generell solle Patienten, die nach einer Substitutionsbehandlung nachfragen, diese nicht verwehrt werden, da andernfalls ihr gesundheitlicher Zustand beeinträchtigt werden könnte.

Für Jugendliche sei eine Substitutionsbehandlung grundsätzlich die Therapie der Wahl, wenngleich erst kürzer Abhängige oder solche, die in einer Familie leben, auch gut auf einen Opioidentzug mit oder ohne Naltrexon ansprechen. Die agonistische medikamentöse Behandlung sollte bei ihnen daher als Interimsbehandlung oder nur versuchsweise begonnen werden, so dass bei Erfolg nur eine Kurzzeittherapie erforderlich wäre.

Die WHO-Guidelines weisen darauf hin, dass bei Jugendlichen in der Anamnese wie auch bei der Behandlung familiäre und soziale Hintergründe besondere Berücksichtigung finden sollen. Eine frühe psychosoziale Intervention könne bei jugendlichen Heroin-Usern, die noch nicht abhängig sind, dazu beitragen, dass die Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung vermieden wird, auch wenn es hierzu bislang an geeigneten Studien fehle.

9.3. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Substitutionsbehandlung Jugendlicher in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Frage, ob auch opioidabhängige Jugendliche mit einem Substitut behandelt werden können, sind bislang schwach. Insofern ist klinisches Erfahrungswissen mit zu berücksichtigen.

Die Bundesärztekammer ist in ihrer Richtlinie daher den Empfehlungen internationaler Leitlinien gefolgt, die Behandlung Jugendlicher unter besondere Rahmenbedingungen zu stellen, damit mögliche familiäre oder entwicklungsbedingte Aspekte des Opioidkonsums frühzeitig mit berücksichtigt werden können.

Aus diesem Grunde regelt die BÄK-Richtlinie:

„Besondere Sorgfalt bei der Indikationsstellung ist bei Jugendlichen und Heranwachsenden sowie bei erst kürzer abhängigen Patienten geboten und in der Behandlungsdokumentation zu begründen. Eine psychosoziale Betreuung sollte bei dieser Zielgruppe regelhaft mit einbezogen werden.“ (BÄK-RL, Kap. 2)

Auch für diese Patientengruppen gilt:

„Für die Entscheidung, ob eine Substitutionsbehandlung indiziert ist, ist der Nutzen einer Substitutionsbehandlung gegenüber den Gefahren eines unkontrollierten Drogenkonsums abzuwägen.“ (BÄK-RL, Kap. 2)

9.4. Ergebnisse zu krankheitsbedingten Kontraindikationen für eine Substitutionsbehandlung in Einzelstudien und systematischen Reviews

Als mögliche Kontraindikation für eine Substitutionsbehandlung werden insbesondere kardiale Vorerkrankungen diskutiert. Unter Methadon werden Verlängerungen des QT-Intervalls sowie mitunter lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen (torsade de pointes) beobachtet.

Im Folgenden werden die für die BÄK-Richtlinie relevanten systematischen Literatur-Reviews zusammengefasst, die die wissenschaftliche Grundlage für die Regelungen in der BÄK-Richtlinie darstellen:

Pani et al⁷² gingen in einem Cochrane Review der Frage nach, ob für die Methadonbehandlung von Opioidabhängigen ein vorheriges QTc-Screening effizient und angemessen sei. Bei ihrer Recherche nach wissenschaftlichen Artikeln zu dieser Frage stießen sie auf insgesamt 872 Berichte, die sie nach Evidenzkriterien bewerteten.

Im Ergebnis hielt keiner ihren Qualitätsstandards stand, so dass die Autoren zu dem Ergebnis kommen, dass ein EKG-basiertes Screening keine begründete Maßnahme darstelle, um eine mögliche behandlungsbedingte kardiale Morbidität oder Mortalität zu vermeiden. Vielmehr sollten Patienten mit kardialen Risikofaktoren modifiziert behandelt werden, z. B. durch eine Dosisreduktion, alternative agonistische Medikation sowie die Behandlung begleitender Risikofaktoren.

Hinsichtlich möglicher Kontraindikationen untersuchten Alinejad et al⁷³ zwölf im Zeitraum zwischen 2000 und 2013 erstellte Studien, die sich mit kardialen Risiken im Kontext einer Substitutionsbehandlung befassten.

⁷² Pani PP, Trogu E, Maremmani I, Pacini M. QTc interval screening for cardiac risk in methadone treatment of opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (6): CD008939

⁷³ Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A Systematic Review of the Cardiotoxicity of Methadone. EXCLI Journal 2015;14:577-600 – ISSN 1611-2156

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass kardiale Risikofaktoren vor Behandlungsbeginn abgeklärt und ein EKG bei neuen Patienten mit kardialen Vorerkrankungen oder entsprechender Symptomatik durchgeführt werden sollte.

Für eine Substitutionsbehandlung seien mögliche Risiken gegenüber einem potenziellen Nutzen abzuwägen. Mögliche Nebenwirkungen sollten berücksichtigt und durch entsprechende Behandlungsmaßnahmen minimiert werden.

9.5. Kontraindikationen für eine Substitutionsbehandlung in internationalen Leitlinien

Die hinzugezogenen Leitlinien stellen fast durchgängig fest, dass Begleiterkrankungen zu keinem Ausschluss von einer Substitutionsbehandlung führen sollen. Diese sollen vielmehr vorab erhoben und die Behandlung entsprechend auf sie ausgerichtet werden.

Kardiale Vorerkrankungen sollen ebenfalls anamnestisch erhoben und bei festgestellten Risiken ein EKG zur Abklärung hinzugezogen werden.

Die Empfehlungen des Schweizer Bundesamtes für Gesundheit stellen klar, dass grundsätzlich jede Person mit gesicherter Diagnose einer vorliegenden Opioidabhängigkeit für eine substitutionsgestützte Behandlung in Frage kommt. Der somatische und psychische Status sind zu Behandlungsbeginn zu erheben, ein EKG sei jedoch nur bei bestehenden Risikofaktoren indiziert.

Die UK-Guidelines (2011) unterscheiden in „absolute“ und „relative Kontraindikationen“ einer Substitutionsbehandlung. Zu ersteren gehören eine nicht vorhandene Opioidabhängigkeit, es sei denn diese sei durch einen vorübergehend erzwungenen Konsumverzicht bedingt, sowie eine – z. B. allergisch bedingte – Intoleranz dem Substitut gegenüber. Als „relative Kontraindikation“ nennen die Guidelines eine schwere Lebererkrankung, bei der jedoch – eng begleitet – die Vorteile der Behandlung mögliche Risiken überwiegen. Ebenfalls als relative Kontraindikation gilt ein Alter unter 16 Jahren, es sei denn, es liegt eine entsprechende Empfehlung eines Facharztes vor. Darüber hinaus werden verschiedene Faktoren aufgelistet, bei denen besondere Vorsicht geboten ist – wie z. B. begleitende Einnahme sedierender Drogen oder Medikamente, andere Begleiterkrankungen, die bei einer Opioideinnahme zu Komplikationen führen könnten, chronische Schmerzpatienten oder Einnahme von Medikamenten, die Auswirkungen auf den Opioidspiegel haben. Bei anamnestisch festgestellten Risiken für eine Verlängerung des QT-Intervalls unter Methadongabe sowie bei hochdosierten Methadonpatienten sollte ein EKG angeboten werden.

Die US-Guidelines verlangen ein Eingangsscreening, mit dem die Diagnose einer Opioid bezogenen Störung bestätigt, mögliche begleitende physische und psychische Erkrankungen, die ein Risiko für eine substitutionsgestützte Behandlung darstellen könnten, sowie mögliche Infektionskrankheiten, kardio-pulmonale Erkrankungen und ein konkomitanter Substanzgebrauch identifiziert und entsprechende Maßnahmen veranlasst werden können. Explizite Ausschlusskriterien werden nicht formuliert.

Bei festgestellten kardialen Risiken soll ein enges Patienten-Monitoring sichergestellt, ein EKG durchgeführt und die Dosis angepasst werden.

Die Kanadischen Guidelines nennen keine Kontraindikationen, lediglich psychiatrische Begleiterkrankungen sollten eng beobachtet werden.

Die Australischen Guidelines weisen darauf hin, dass bei beeinträchtigter Leberfunktion die Dosis des Substituts entsprechend angepasst und in schwerwiegenden Fällen abgesetzt werden müsse.

Bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, insbesondere mit bekannten Herzarrhythmien und QTc-Verlängerungen, solle vor Behandlungsbeginn eine EKG-Abklärung erfolgen.

Von einem regelhaften EKG für alle Patienten wird jedoch abgeraten, da dies zu unnötigen Behandlungsverzögerungen führe, die Patienten-Adhärenz verschlechtere und zusätzliche Kosten verursache.

Ein leichtes Asthma oder Emphysem werden nicht als Kontraindikationen bewertet, sondern bedürfen einer Abklärung, ob mögliche weitere Faktoren vorliegen, die die Atemfunktion beeinträchtigen könnten.

Die WHO-Guidelines weisen ebenfalls auf die Gefahr eines verlängerten QT-Intervalls hin, das bei einer Behandlung mit Buprenorphin oder Naltrexon nicht beobachtet werden könne.

Als mögliche Kontraindikationen für eine Substitutionsbehandlung nennen die WHO-Guidelines insbesondere hepatologische sowie respiratorische Erkrankungen.

Besondere Vorsicht bei der Behandlung sei bei polyvalentem Drogenkonsum, psychischen Erkrankungen sowie einer – z. B. durch vorherige Haftaufenthalte bedingten – geringen Neuroadaption an Opioide geboten.

9.6. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu möglichen Kontraindikationen für eine Substitutionsbehandlung in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Basierend auf den dargestellten Ergebnissen der zitierten Reviews sowie der Empfehlungen internationaler Leitlinien regelt die BÄK-Richtlinie, dass mögliche relevante Vorerkrankungen

„bei einer Substitutionsbehandlung ... anamnestisch erhoben, beachtet und ggf. weiter abgeklärt sowie mögliche Therapiealternativen besprochen werden“ müssen.

Letztlich ist „für die Entscheidung, ob eine Substitutionsbehandlung indiziert ist, ... der Nutzen einer Substitutionsbehandlung gegenüber den Gefahren eines unkontrollierten Drogenkonsums abzuwägen.“ (BÄK-RL, Kap. 2).

9.7. Ergebnisse zu einer Substitutionsbehandlung von Schwangeren in Einzelstudien und systematischen Reviews

Die Richtlinie weist – in Übereinstimmung mit § 5 Abs. 2 Nr. 5 BtMVV – darauf hin, dass die Substitutionstherapie für Schwangere sowie nach der Entbindung „die Behandlung der Wahl [ist], um Risiken für Mutter und Kind zeitnah zu vermindern und adäquate medizinische und soziale Hilfemaßnahmen einzuleiten.“ (siehe BÄK-RL, Kap. 2)

Klinisch ist bekannt, dass ein Entzug bei opioidabhängigen Müttern die Gefahr eines Aborts deutlich erhöht. Auch sind die Gefahren eines fortgesetzten unkontrollierten Drogenkonsums auf der Straße gegenüber den Wirkungen des Substituts auf Mutter und Kind abzuwägen.

Zur Thematik konnten die nachfolgenden systematischen Literatur-Reviews gefunden werden:

2007 hatten Fischer & Kopf⁷⁴ für die WHO-Guidelines einen Review der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur zur Substitutionsbehandlung Schwangerer durchgeführt.

Auf dieser Grundlage empfehlen sie, die betroffenen Frauen möglichst schnell in ein multidisziplinäres Behandlungsprogramm mit einer stabilen Substitutionsbehandlung aufzunehmen. Das Substitut habe keine bekannten nachteiligen Langzeitwirkungen auf das Kind. Allerdings seien mögliche Wirkungen auf die neurologische Entwicklungen des Fötus in utero noch zu wenig erforscht. Die Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms stelle eine weitere Behandlungsherausforderung dar.

Minozzi et al⁷⁵ konnten für ihren 2013 erstellten Cochrane Review vier RCTs mit insgesamt 271 Schwangeren einbeziehen, in denen die Wirkung einer Methadonsubstitution mit der von Buprenorphin oder einem retardierten Morphin verglichen wurde.

Methadon hielt die Patientinnen besser in der Behandlung, während hingegen die Neugeborenen der mit Buprenorphin behandelten Patientinnen ein weniger ausgeprägtes neonatales Entzugssyndrom zeigten.

Insgesamt wiesen die miteinander verglichenen Substitute jedoch keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede auf. Letztlich sei die Datenlage noch zu dünn, um eindeutige Schlüsse anhand der vorliegenden Ergebnisse ziehen zu können.

Saia et al⁷⁶ sichteten 2016 die verfügbare wissenschaftliche Literatur zum Substanzmissbrauch bei Schwangeren. Ein Opioidentzug ist demnach keine geeignete Behandlungsoption, weil Rückfälle der Mutter ein großes Überdosis-Risiko darstellen. Eine Behandlung der Mutter mit Buprenorphin zeige günstigere Auswirkungen auf das neugeborene Kind als Methadon.

9.8. Substitutionsbehandlung Schwangerer in internationalen Leitlinien

Alle hinzugezogenen internationalen Leitlinien empfehlen dringend, Schwangere in eine Substitutionsbehandlung zu nehmen und sie während der gesamten Schwangerschaft zu substituieren.

Nach den Schweizer Empfehlungen sei schwangeren Opioidabhängigen eine substitutionsgestützte Behandlung dringend zu empfehlen. Vor den Gefahren eines Opioidentzugs für das Kind wird gewarnt. Die Dosis soll den Bedarfen der Mutter angepasst werden, die Stärke des neonatalen Entzugssyndroms stehe in keinem Zusammenhang zur zuletzt erhaltenen Dosisstärke.

⁷⁴ Fischer G, Kopf N. Review of the literature on pregnancy and psychosocially assisted pharmacotherapy of opioid dependence (including withdrawal management, agonist and antagonist maintenance therapy and adjuvant pharmacotherapy). Background Document Prepared for 3rd Meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO "Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence". 17-21 September 2007. Geneva, Switzerland

⁷⁵ Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance treatments for opiate-dependent pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (12): CD006318.

⁷⁶ Saia KA, Schiff D, Wachman EM, Mehta P, Vilkins A, Sia M, Price J, Samura T, DeAngelis J, Jackson CV, Sawyer F, Emmer SF, Shaw D, Bagley S. Caring for Pregnant Women with Opioid Use Disorder in the USA: Expanding and Improving Treatment. *Curr Obstet Gynecol Rep* (2016) 5:257–263.

Nach den UK-Guidelines stellt die Methadon-Substitutionsbehandlung die empfohlene Behandlung Schwangerer dar, da sie dem Wachstum und Überleben des Fötus dient und das Risiko einer Frühgeburt verringert.

Die US-Guidelines regeln, dass Schwangeren Vorrang bei der Substitutionsbehandlung eingeräumt werden soll. Ihnen sollen möglichst umfassende Dienste zur Verfügung gestellt werden. Auch nach der Geburt solle versucht werden, Mütter in der Substitutionsbehandlung zu halten.

Nach den Kanadischen Leitlinien sollen die Eingangskriterien für Schwangere möglichst niedrig gehalten und eine Substitutionsbehandlung aufgrund der andernfalls bestehenden Gefahren für den Fötus möglichst über die gesamte Schwangerschaft hinweg sichergestellt werden.

Die Australischen Leitlinien stellen aufgrund der wissenschaftlichen Erkenntnislage fest, dass die Substitutionsbehandlung der bevorzugte Behandlungsansatz für opioidabhängige Schwangere ist. Es sollte versucht werden, schwangere Frauen in der Behandlung zu halten und die Behandlung nach Möglichkeit auch dann fortzusetzen, wenn sie selber aufgrund der festgestellten Schwangerschaft die Einnahme des Substituts beenden möchten.

9.9. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Substitutionsbehandlung Schwangerer in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Auf Grundlage der klinischen Erkenntnisse, der wissenschaftlichen Studienlage und internationalen Regelungen stellt die BÄK-Richtlinie fest, dass die Substitutionstherapie

„während und nach der Schwangerschaft opioidabhängiger Patientinnen die Behandlung der Wahl [ist], um Risiken für Mutter und Kind zeitnah zu vermindern und adäquate medizinische und soziale Hilfemaßnahmen einzuleiten (z. B. Einbezug eines Perinatalzentrums).“ (BÄK-RL, Kap. 2)

Hinsichtlich der Frage, ob eine Substitutionsbehandlung auch bei Schwangeren indiziert ist, stellt die Richtlinie fest, dass

die Substitutionstherapie während und nach der Schwangerschaft opioidabhängiger Patientinnen die Behandlung der Wahl darstellt, „um Risiken für Mutter und Kind zeitnah zu vermindern und adäquate medizinische und soziale Hilfemaßnahmen einzuleiten“.

10. Auswahl und Einstellung des Substitutionsmittels

§ 5 Abs. 6 BtMVV bestimmt, dass nur die im Folgenden aufgeführten Arzneimittel und Zubereitungen für eine Substitutionsbehandlung vom Arzt verschrieben werden dürfen:

1. ein zur Substitution zugelassenes Arzneimittel, das nicht den Stoff Diamorphin enthält,
2. eine Zubereitung von Levomethadon, von Methadon oder von Buprenorphin oder
3. in begründeten Ausnahmefällen eine Zubereitung von Codein oder Dihydrocodein.

Für die Anwendung von Diamorphin gelten eigene, in § 5a BtMVV aufgeführte Bestimmungen.

In § 5 Abs. 12 Nr. 3a BtMVV wird der Bundesärztekammer aufgetragen, in ihrer Richtlinie auf der Basis des allgemein anerkannten Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft auch Feststellungen zur Auswahl des Substitutionsmittels vorzunehmen.

10.1. Unterschiedliche Substitutionsmittel und ihre Wirkprofile in Einzelstudien und systematischen Reviews

In mehreren Studien zur Substitutionsbehandlung wurden unterschiedliche Substitute (insbesondere Methadon, Levomethadon und Buprenorphin) miteinander verglichen. In älteren Studien wurde auch Levacetylmethadol (LAAM) als Vergleichsmedikament eingesetzt, dem wegen kardialer Risiken 2001 die europäische Zulassung wieder entzogen worden war.

De Vos et al⁷⁷ führten Ende der 90er Jahre in Frankfurt/Main eine doppelt verblindete randomisierte Studie (N=40) zur Wirksamkeit von Methadon im Vergleich zu Levomethadon durch. Outcome-Parameter waren der anhand von Urinkontrollen festgestellte Beikonsum sowie der Wunsch nach Dosisänderungen. Hinsichtlich des Wunsches nach Dosisänderung zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede, allerdings stieg der Heroinbeikonsum in der L-Methadon-Gruppe während des Beobachtungszeitraums signifikant an.

In einer anderen Studie verglichen Johnson et al⁷⁸ eine Substitutionsbehandlung mit Levacetylmethadol, Buprenorphin und hoch- und gering dosiertem Methadon. Insgesamt waren 220 Patienten in die Studie eingeschlossen. Je 55 Probanden wurden den vier Interventionsgruppen zugewiesen und über 17 Wochen behandelt.

Im Ergebnis zeigten LAAM, Buprenorphin sowie das hochdosierte Methadon hinsichtlich der Haltequote vergleichbar gute Behandlungserfolge. Den geringsten Beikonsum wies die LAAM-Gruppe auf, während dieser in der niedrigdosierte Methadongruppe am höchsten ausfiel und diese auch die höchste Abbrecherquote aufwies.

⁷⁷ de Vos JW, Ufkes JG, Kaplan CD, Tursch M, Krause JK, van Wilgenburg H, Woodcock BG, Staib AH. L-Methadone and D,L-methadone in methadone maintenance treatment: a comparison of therapeutic effectiveness and plasma concentrations. Eur Addict.Res 4 (3):134-141, 1998.

⁷⁸ Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. N Engl J Med 343 (18):1290-1297, 2000.

Scherbaum et al (1996)⁷⁹ verglichen in einem doppelt verblindeten RCT mit L-Methadon und Methadon Racemat behandelte Patienten miteinander (N = 12 pro Behandlungsarm). Beide Behandlungsgruppen waren zunächst auf eine stabile Dosis L-Methadon eingestellt worden, bevor sie einer der zwei Gruppen zugelost und über 14 Tage beobachtet wurden. Es konnten zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer Entzugssymptome oder geäußerten Beschwerden festgestellt werden.

Soyka et al⁸⁰ wiesen 140 unbehandelte Opioidabhängige randomisiert einer Buprenorphin- und einer Methadon-Behandlungsgruppe zu. Die Teilnehmer erhielten flexible Dosen des jeweiligen Substituts. In dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum zeigten sich zwischen beiden Substituten weder signifikante Unterschiede in der Haltequote noch im Beigebrauch, so dass die Autoren beide Medikationen als vergleichbar effektiv bewerteten.

In der PREMOS-Längsschnittstudie wiesen die mit Buprenorphin oder Levomethadon behandelten im Vergleich zu Methadon behandelten Patienten eine bessere Haltequote auf. Auch waren bei ihnen sowohl der Beikonsum von Opioiden wie auch der anderer Drogen gegenüber Methadon-Patienten reduziert. Buprenorphin-Patienten hatten gegenüber Methadon oder Levomethadon Behandelten ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko. Methadon-Patienten zeigten instabilere Verläufe, während Buprenorphin-Patienten zu t3 im Vergleich zu den beiden anderen Substituten den geringsten Suchtschweregrad aufwiesen.

Die Wissenschaftler vermuten, dass die Unterschiede zwischen den eingesetzten Medikamenten auch durch Selektionskriterien der Ärzte für das eine oder andere Substitut mitbedingt sein könnten. So seien schwierige Patienten im Verlauf häufiger von Buprenorphin auf Methadon umgestellt worden.

Verschiedene Literatur-Reviews, die mehrere Substitutionsmittel miteinander verglichen, zeigen keine klaren Vorteile für das eine oder andere Substitut. Unterschiedliche Wirkprofile können allerdings – abhängig von der individuellen Patientensituation – für die Behandlung durchaus von Vorteil sein.

Amato et al⁸¹ waren in ihrer 2005 erstellten Auswertung von fünf Cochrane Reviews zu dem Schluss gekommen, dass Methadon im Vergleich zu Buprenorphin bessere Haltequoten aufweise und auch hinsichtlich des begleitenden Heroinkonsums überlegen sei.

Der zwei Jahre später publizierte DIMDI-HTA-Bericht kam nach Sichtung relevanter Studien, die Methadon mit Buprenorphin verglichen, zu dem Ergebnis, dass beide

⁷⁹ Scherbaum N, Finkbeiner T, Leifert K, Gastpar M. The efficacy of L-methadone and racemic methadone in substitution treatment for opiate addicts - a double-blind comparison. *Pharmacopsychiatry*. 29 (6):212-215, 1996.

⁸⁰ Soyka M., Zingg C., Koller G. & Kuefner H. (2008): Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: results from a randomized study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11, 641-653.

⁸¹ Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP: An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. In: *J Subst Abuse Treat*. 2005 Jun;28(4):321-9

Substitute hinsichtlich relevanter Outcome-Parameter eine vergleichbare Wirksamkeit aufweisen.

Der von Mattick et al⁸² 2014 erstellte Cochrane Review konnte zwischen mit Buprenorphin behandelten Patienten und Methadon-Patienten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Hinsichtlich der Haltequote kommt er zu dem Ergebnis, dass in den einbezogenen Studien mit flexibler Dosisanpassung Patienten, die mit Buprenorphin behandelt wurden, eine schlechtere Haltequote aufwiesen als mit Methadon Behandelte. Diese Unterschiede verschwanden allerdings bei höherdosierten Buprenorphin- (≥ 16 mg/diem) und Methadon-Gaben (≥ 85 mg/diem).

Patienten, die in Behandlung gehalten werden konnten, zeigten keine Unterschiede ihres Opioidbegebrauchs.

Alinejad et al⁸³ gingen in ihrem systematischen Review möglichen kardialen Risiken einer Methadon-Substitutionsbehandlung nach und weisen darauf hin, dass für Buprenorphin keine Hinweise auf eine Verlängerung des QT-Intervalls vorliegen, weshalb es eine gute Behandlungsalternative darstelle.

Ein aktueller Review von Gowing et al⁸⁴ vergleicht die Wirksamkeit von Buprenorphin mit anderen Substituten im Opioidentzug. Dabei wurden v. a. die Effekte auf begleitende Entzugssymptome und Nebenwirkungen sowie die Haltequoten über den festgelegten Behandlungszeitraum miteinander verglichen.

Im Vergleich zu einer Abdosierung mit Methadon zeigte Buprenorphin keine relevanten Unterschiede. Unklar blieb auch, wie schnell oder langsam eine Abdosierung vorgenommen werden sollte.

Saia et al⁸⁵ zitieren in ihrem Literatur-Review die Ergebnisse eines multizentrischen RCT⁸⁶, wonach Buprenorphin exponierte Neugeborene zur Behandlung des neonatalen Entzugssyndroms 89 % weniger Morphin, 43 % kürzere Krankenhausaufenthalte und eine 58 % kürzere Behandlungszeit benötigten als Neugeborene, die Methadon ausgesetzt waren.

⁸² Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (2): CD002207

⁸³ Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A Systematic Review of the Cardiotoxicity of Methadone. EXCLI Journal 2015;14:577-600 – ISSN 1611-2156

⁸⁴ Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 21;2:CD002025.

⁸⁵ Saia KA, Schiff D, Wachman EM, Mehta P, Vilkins A, Sia M, Price J, Samura T, DeAngelis J, Jackson CV, Sawyer F, Emmer SF; Shaw D, Bagley S. Caring for Pregnant Women with Opioid Use Disorder in the USA: Expanding and Improving Treatment. Curr Obstet Gynecol Rep (2016) 5:257–263.

⁸⁶ Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, CoyleMG, ArriaAM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure. N Engl J Med 2010; 363:2320-2331. December 9, 2010.

10.2. Bewertung verschiedener Substitutionsmittel in internationalen Leitlinien

Die Schweizer Empfehlungen für eine substitutionsgestützte Behandlung präferieren kein bestimmtes Substitut:

„Gemäss den Metaanalysen zum Vergleich zwischen einer SGB mit Methadon und Buprenorphin bestehen bezüglich Effektivität und Erfolgsraten kaum Unterschiede zwischen den beiden Alternativen – vorausgesetzt, es werden adäquate Dosen verabreicht.“

Die Empfehlungen weisen allerdings auch darauf hin, dass „bei PatientInnen mit QTc-Verlängerung ... Buprenorphin oder retardiertes Morphin zu bevorzugen“ sei.

Die UK-Guidelines geben ebenfalls keine explizite Empfehlung für das eine oder andere Substitut, sondern machen die Verschreibung vom individuellen Fall abhängig.

Auch in den US-Guidelines werden beide Substitute gleich bewertet. Allerdings wird auf unterschiedliche Regelungen verwiesen, die für ihre Verschreibung durch Ärzte aufgrund von Title 42 des Code of Federal Regulations (42 CFR § 8.12[i][3]) gelten.

Die Kanadischen Guidelines machen keine Aussagen zu möglichen Unterschieden zwischen beiden Medikamenten.

In den Australischen Guidelines wird auf einige pharmakologische Unterschiede beider Substitute hingewiesen. Insbesondere solle bei kardialen Problemen oder Problemen des Leberstoffwechsels ein Wechsel von Methadon auf Buprenorphin erwogen werden.

Die WHO-Guidelines sprechen aufgrund der Evidenzlage eine starke Empfehlung aus, dass Methadon gegenüber Buprenorphin zu bevorzugen sei. Letzteres solle nur als second-line Medikament eingesetzt werden. Beide Substitute sollten aber als Optionen verfügbar sein, damit ggf. von einem auf das andere Medikament gewechselt werden kann. Buprenorphin sei hinsichtlich der Gefahr von Überdosierungen das sicherere Substitut, im Vergleich zu Methadon sei es jedoch leichter abzuzweigen und zu missbrauchen.

10.3. Wissenschaftliche Ergebnisse zur Einstellung des Substitutionsmittels

Die Einstellung des Substitutionsmittels muss sich immer am individuellen Patientenfall ausrichten und kann daher nur begrenzt Gegenstand einer rechtsverbindlichen Richtlinie sein. Details hierzu sollten daher in Behandlungsleitlinien geregelt werden.

Insofern gibt die Richtlinie der Bundesärztekammer auf der Grundlage der hierzu verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse in Kapitel 3.3. nur allgemeine Hinweise zur Einstellung des Substituts.

Inzwischen liegen mehrere Studien und Reviews vor, die auf die besonderen Risiken in der Eindosierungsphase des Substituts hinweisen.

Caplehorn und Drummer⁸⁷ hatten bereits 1999 aufgezeigt, dass die Mortalitätsrate in den ersten zwei Behandlungswochen deutlich über der Unbehandelter liegt.

Eine umfangreiche Analyse von drogenabhängigen Patienten in England⁸⁸, denen zwischen 1995 und 2005 in der Primärversorgung Methadon, Buprenorphin oder Dihydrocodein verschrieben worden war, bestätigt, dass das Mortalitätsrisiko bei Substituierten in den ersten beiden Behandlungswochen (3,1-fache Erhöhung im Vergleich zur nachfolgenden Behandlungsperiode – nach Geschlecht, Alter und Komorbidität standardisierte Mortalitätsdaten) deutlich ansteigt.

Hinsichtlich der Eindosierung und Stabilisierung von mit Methadon behandelten Opioidabhängigen recherchierten Baxter et al⁸⁹ zwischen 1979 und 2011 erschienene englischsprachige Publikationen. Ähnlich wie in den Analysen von Cornish et al zeigen ihre Ergebnisse, dass die meisten Todesfälle während einer Substitutionsbehandlung in der Eindosierungsphase erfolgen, weil die Eingangsdosis entweder zu hoch gewählt oder zu schnell gesteigert wurde. In anderen Fällen interagierte das Substitut mit anderen Drogen. Sie empfehlen daher, besondere Vorsicht bei der Eindosierung und Stabilisierung walten zu lassen und dies mit Patientenaufklärung und erhöhter klinischer Beobachtung zu begleiten.

Der bereits erwähnte systematische Review von Sordo et al⁹⁰ unterstreicht die dargestellten Ergebnisse:

Anhand von 19 Kohortenstudien stellen die Autoren fest, dass in den ersten vier Wochen der Eindosierungsphase einer Methadonbehandlung das Mortalitätsrisiko deutlich erhöht ist, dann aber im weiteren Verlauf der Behandlung absinkt.

In mehreren systematischen Reviews wurden die Auswirkungen einer Behandlung mit Methadon oder Buprenorphin insbesondere hinsichtlich des Beikonsums, der Haltequote sowie möglicher unerwünschter Nebenwirkungen miteinander verglichen. Dabei wurden auch die Wirkungen unterschiedlicher Dosisstärken der Substitute untersucht.

Sowohl die bereits mehrfach zitierten Reviews von Minozzi et al⁹¹ wie auch von Amato et al⁹² haben verdeutlicht, dass die Dosishöhe eng mit der Höhe des Opioid-Beikonsums und der Haltequote assoziiert ist.

⁸⁷ Caplehorn JRM and Drummer OH (1999). Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994: lives lost and saved. *Medical Journal of Australia*, 170:104-109.

⁸⁸ Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK. *BMJ* 2010;341:c5475

⁸⁹ Baxter LE Sr, Campbell A, Deshields M, Levounis P, Martin JA, McNicholas L, Payte JT, Salsitz EA, Taylor T, Wilford BB. Safe methadone induction and stabilization: report of an expert panel. *J Addict Med*. 2013;7(6):377-86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24189172>

⁹⁰ Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017;357:j1550

⁹¹ Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (2): CD002207

10.4. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Auswahl und Einstellung des Substitutionsmittels in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Die Richtlinien der Bundesärztekammer präferieren – entsprechend der dargestellten wissenschaftlichen Erkenntnisse – kein bestimmtes Substitutionsmittel.

Es wird lediglich auf ihre unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile hingewiesen,

„die zu beachten und unter Berücksichtigung der individuellen Patientensituation in ein umfassendes Therapiekonzept einzupassen sind.“ (BÄK-RL, Kap. 3.3.)

Damit sind die im Einzelfall möglicherweise vorliegenden Begleiterkrankungen angesprochen, die bei der Auswahl und Einstellung des Substituts zu beachten sind.

Im Weiteren heißt es

„Bei gleichwertigen Substitutionsmitteln soll die Patientenpräferenz Berücksichtigung finden, da hierdurch die Behandlungssadhärenz verbessert werden kann.“

Die Richtlinie berücksichtigt zudem die dargestellten wissenschaftlichen Erkenntnisse über das in der Eindosierungsphase erhöhte Mortalitätsrisiko:

„Die Einstellung auf die erforderliche Dosis des jeweiligen Substituts muss mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Einstiegsdosis und Dosisfindung sind so zu wählen, dass auch bei nicht bestehender Opioidtoleranz eine Überdosierung vermieden wird. In besonders schwierigen Einzelfällen sollte die Dosisfindung stationär erfolgen.

Bei einer Substitutionsbehandlung auf der Grundlage von ICD F11.21 – derzeit abstinent, aber in beschützter Umgebung – ist wegen des unklaren Toleranzstatus besondere Vorsicht geboten.“

Außerdem soll

„die Kontaktdichte ... dem Behandlungsverlauf angepasst werden. Sie sollte während der Eindosierungsphase engmaschiger gesetzt werden. Bei stabilem Verlauf können größere Intervalle gewählt werden, die in instabilen Behandlungsphasen ggf. wieder zu verkürzen sind.“

⁹² Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP: An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. In: J Subst Abuse Treat. 2005 Jun;28(4):321-9

11. Bewertung und Kontrolle des Therapieverlaufs

Nach § 5 Abs. 12 Nr. 3d BtMVV soll die Bundesärztekammer in ihrer Richtlinie auch die wissenschaftlichen Grundlagen für eine Bewertung und Kontrolle des Therapieverlaufs feststellen.

Damit sind sowohl Fragen begleitender Kontrollen, des Umgangs mit einem festgestellten Opioid-Beikonsum oder einem konkomitanten Substanzgebrauch sowie die eines möglichen Behandlungsabbruchs verbunden.

11.1. Wissenschaftliche Ergebnisse zur Wirkung der Behandlungskontinuität auf den Beikonsum

Die Auswirkungen einer Substitutionsbehandlung auf die Haltequote und den Opioid-Beikonsum waren zentraler Gegenstand der ersten Studien zur Substitutionsbehandlung. Meistens wurden dabei die substituierten Patienten mit solchen in einem abstinentenorientierten Behandlungsprogramm verglichen.

In allen Studien geht eine längere Bindung an die Behandlung mit einem besseren Behandlungs-Outcome – insbesondere reduzierter Beikonsum und verringerte Mortalitätsraten – einher.

In dem bereits dargestellten RCT von Newman & Whitehill⁹³ hatten von den 50 mit Methadon substituierten Opioidabhängigen bis zur 32. Woche zwölf und nach drei Jahren 22 Patienten die Behandlung abgebrochen (=24%), während es in der Placebo-Vergleichsgruppe von den 50 Behandelten nach 32 Wochen bereits 45 (=90%) und nach drei Jahren fast alle Patienten (N=49 / 98%) waren.

In der bereits dargestellten Studie von Strain et al⁹⁴ hatte die Dosishöhe des Methadons deutliche Auswirkungen auf die Haltequote und den Beikonsum von Opioiden. Anhand der dreimal wöchentlich entnommenen Urinproben zeigte sich der Opioidbeikonsum in den drei Gruppen linear reziprok zur Dosishöhe (50mg-Gruppe: 56,4 %, 20mg-Gruppe: 67,6 %; Placebo-Gruppe: 73,6 % positive Urinkontrollen), während die Haltequote linear zur Dosishöhe zunahm (nach 20 Wochen: 52,4 % in der 50mg-Gruppe, 41,5 % in 20mg-Gruppe, 21,0 % in 0mg-Gruppe).

Rhoades et al⁹⁵ randomisierten 107 Opioidabhängige in vier Behandlungsgruppen, die sich nach Dosishöhe und Kontaktfrequenz mit der substituierenden Klinik unterschieden:

Gruppe 1 und 2 waren beide auf 50mg/Tag eingestellt, allerdings musste Gruppe 1 an allen fünf Werktagen die Klinik zur Vergabe aufsuchen, während dies bei Gruppe 2 nur zweimal pro Woche der Fall war und sie für die übrigen Tage ihre Dosen zur eigenverantwortlichen Einnahme mitnehmen konnte.

Die dritte und vierte Behandlungsgruppe hingegen waren beide 80mg/Tag eingestellt, unterschieden sich allerdings gleichermaßen hinsichtlich der Kontaktfrequenz und Dosismitgaben. Alle vier Gruppen wurden über 24 Wochen behandelt.

⁹³ Newman RG & Whitehill WB. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet* 2 (8141):485-488, 1979

⁹⁴ Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Ann Intern Med* 119 (1):23-27, 1993

⁹⁵ Rhoades HM1, Creson D, Elk R, Schmitz J, Grabowski J. Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: methadone dose and visit frequency. *Am J Public Health*. 1998 Jan;88(1):34-9.

Die höchste Drop-Out-Rate zeigte die gering eindosierte Gruppe 1 (50mg/Tag) mit hoher Kontaktfrequenz (5x/Woche). In der 50mg-Gruppe mit zwei Klinikkontakten pro Woche (Gruppe 2) war zwar die Haltequote besser, aber auch der Beikonsum erhöht. Die beiden auf 80 mg eindosierten Gruppen (Gruppe 3 und 4) zeigten vergleichbar gute Haltequoten – unabhängig von der Kontaktfrequenz. Der Beikonsum lag in den hochdosierten Gruppen deutlich unter dem der niedrigdosierten.

Mit einer höheren Doseinstellung können somit i. d. R. eine bessere Haltequote und bessere Beikonsumergebnisse erzielt werden.

Die dargestellten Ergebnisse aus Einzelstudien werden durch verschiedene Reviews bestätigt:

Farrell et al⁹⁶ kamen in ihrem Literatur-Review auf der Basis von vier RCTs zu dem Ergebnis, dass in den substituierten Behandlungsgruppen längere Haltequoten mit besseren Behandlungs-Outcomes assoziiert sind, insbesondere sei es in den Vergleichsgruppen zu massiv erhöhten Rückfallraten gekommen.

Der DIMDI-HTA-Bericht⁹⁷ kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Substitutionsbehandlung hinsichtlich Haltequote und Konsum von illegalen Opioiden deutliche Vorteile gegenüber anderen Therapieansätzen zeigt.

In dem Cochrane Review von Mattick et al⁹⁸ zeigten höhere Dosisstärken von Buprenorphin (≥ 16 mg/diem) und Methadon (≥ 85 mg/diem) eine wirksamere Reduktion des illegalen Heroinbeikonsums und bessere Haltequoten als in den Vergleichsgruppen.

In den fünf von Amato et al⁹⁹ untersuchten Cochrane Reviews konnte durch die Substitutionsbehandlung in Abhängigkeit von der Dosisstärke und dem gewählten Substitut der Heroinbeikonsum auf 19 % (bei hochdosiertem Methadon) und 29 % (bei niedrigdosiertem Buprenorphin) reduziert und die Haltequoten deutlich verbessert werden.

Wie in Kapitel 2 bereits gezeigt, kann der Opioid-Beikonsum durch die Substitutionsbehandlung wirksam reduziert werden, durch Anpassungen der Dosishöhe können im Behandlungsverlauf weitere Reduktionen erreicht werden.

11.2. Wissenschaftliche Ergebnisse zu begleitenden Screenings auf Beikonsum

Zur Frage begleitender Screenings auf Beikonsum gibt es nur eine vergleichsweise schlechte Studienlage bzw. sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nur

⁹⁶ Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson GV, des Jarlais D, Gossop M, Strang J: Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *BMJ* 1994; 309 (6960): 997 1001

⁹⁷ DIMDI (Hg.). Langzeitsubstitution Opioidabhängiger. HTA-Bericht (53). Medizinwissen. Köln: 2007

⁹⁸ Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (2): CD002207

⁹⁹ Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP: An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. In: *J Subst Abuse Treat.* 2005 Jun;28(4):321-9

begrenzt übertragbar. Untersuchungsgegenstände in Studien aus dem angelsächsischen Bereich waren, ob Zufalls- oder angekündigte Kontrollen, die Untersuchungsfrequenz oder mit dem Kontrollergebnis verbundene Belohnungen einen Einfluss auf den festgestellten Beikonsum haben würden.

Hinsichtlich der Ankündigung von Kontrollen kamen Havassy und Hall¹⁰⁰ 1981 in einem RCT zu dem Ergebnis, dass regelmäßige gegenüber zufällig durchgeführten Urinkontrollen zu keinen Unterschieden beim festgestellten Beikonsum führen.

In anderen Studien wurden unterschiedliche Kontrollfrequenzen miteinander verglichen. Dabei wurden diese i. d. R. in Belohnungssysteme eingebunden – wie z. B. die Mitgabe des Substituts als Belohnung auf eine negative Urinkontrolle (Contingency Management).

Chutuape et al¹⁰¹ verglichen die Ergebnisse von Zufalls-Urinkontrollen unterschiedlicher Frequenz miteinander. Dazu wurden die Teilnehmer auf 60mg/d Methadon eindosiert und dreimal wöchentlich ihr Urin nach Plan getestet (jeweils montags, mittwochs, donnerstags). Anschließend wurden sie drei Behandlungsgruppen zugewiesen. Gruppe A erhielt solange drei Take-home-Dosen pro Woche, solange eine zusätzlich pro Woche durchgeführte Urinkontrolle negativ blieb. In Gruppe B hingen die Take-home-Dosen von einer nur einmal im Monat zusätzlich durchgeführten negativen Zufallskontrolle ab. In einer Kontrollgruppe wurden Zufallskontrollen ohne Take-home-Gratifikationen durchgeführt.

Während die Gruppe mit einer einmal wöchentlich durchgeführten zusätzlichen Kontrolle sofort Verbesserungen ihres Beikonsums zeigten, fanden diese in der Gruppe 2 nur langsam statt.

11.3. Wissenschaftliche Ergebnisse zu den Folgen von Behandlungsabbrüchen

Alle zu dieser Thematik durchgeführten Studien zeigen durchgängig, dass sich mit einem Abbruch der Behandlung das Mortalitätsrisiko deutlich erhöht (siehe auch Kap. 4).

Die bereits angeführte Analyse von Daten zu drogenabhängigen Patienten in England¹⁰² bestätigt, dass das Mortalitätsrisiko bei Substituierten in den ersten zwei Wochen nach einem Behandlungsabbruch deutlich ansteigt (neunfache Erhöhung im Vergleich zum durchschnittlichen Behandlungsrisiko bei standardisierten Mortalitätsdaten).

In einer Studie von Degenhardt et al¹⁰³ wurden die Daten aller zwischen 1985 und 2010 substituierten Opioidabhängigen erfasst. Auf dieser Basis wurden diejenigen untersucht, die zwischen 2000 und 2012 ein- oder mehrfach aus dem Gefängnis entlassen worden waren. Insgesamt konnten die Daten von 16.453 Personen und 60.161 Gefängnisentlassungen untersucht werden.

¹⁰⁰ Havassy B & Hall S. Efficacy of urine monitoring in methadone maintenance. *Am J Psychiatry* 138 (11):1497-1500, 1981.

¹⁰¹ M. A. Chutuape, K. Silverman, and M. L. Stitzer. Effects of urine testing frequency on outcome in a methadone take-home contingency program. *Drug Alcohol Depend.* 62 (1):69-76, 2001.

¹⁰² Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK. *BMJ* 2010;341:c5475

¹⁰³ Degenhardt L, Larney S, Kimber J, Gisev N., Farrell M., Dobbins T., Weatherburn D. J., Gibson A., Mattick R., Butler T. and Burns L. (2014). The impact of opioid substitution therapy on mortality post-release from prison: retrospective data linkage study. *Addiction*, 109: 1306–1317

Im Ergebnis zeigte sich, dass eine nachfolgende Substitutions-Anschlussbehandlung das Mortalitätsrisiko um 75 % senkte.

Der Review von Sordo L et al¹⁰⁴ kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Mortalität nach Beendigung oder Abbruch einer Behandlung deutlich ansteigt.

11.4. Maßnahmen zur Bewertung des Behandlungsverlaufs in internationalen Leitlinien

Nach den Empfehlungen des Schweizer Bundesamtes für Gesundheit soll hinsichtlich eines möglichen Beikonsums wie folgt verfahren werden:

„Die PatientInnen sollen auf Beikonsum angesprochen werden. Wenn keine Sanktionen drohen, sind die Aussagen in der Regel glaubwürdig. Systematische Urinkontrollen bringen dann keinen zusätzlichen Nutzen.“

Im Behandlungsverlauf soll der Beikonsum anderer Substanzen wiederholt thematisiert werden.

„Selbstangaben der PatientInnen zum Konsum sind meist genügend zuverlässig, dies aber nur, wenn aufgrund eines allfälligen Beikonsums keine Sanktionen drohen.

Das systematische Einfordern von Urinproben bringt in diesem Zusammenhang nur geringe zusätzliche Erkenntnisse und ist daher nicht empfohlen.“

Zudem wird darauf hingewiesen, dass bei adäquater Dosierung

„der Beikonsum von Strassenheroin möglichst gering ist oder ganz aufgegeben wird.“

Die UK-Guidelines legen fest, dass vor der Erstverschreibung des Substituts ein toxikologisches Screening auf der Basis eines Urin- oder Speicheltests erfolgen soll. Während des Behandlungsbeginns sollen Kontrollen häufiger erfolgen und bei stabilisierten Patienten zwei- bis viermal pro Jahr.

Alle drei bis vier Monate sollte eine Überprüfung der Behandlung erfolgen. Abhängig von den Ergebnissen soll ggf. die Verschreibung angepasst werden. Testergebnisse sollen nicht zur Bestrafung des Patienten, z. B. durch Abdosierung oder Behandlungsbeendigung, benutzt werden.

Nach den Kanadischen Guidelines sollen Urinkontrollen einmal vor Behandlungsbeginn, in den ersten drei Monaten begleitend mindestens einmal pro Woche und anschließend mindestens zweimal pro Monat unangekündigt erfolgen.

Die Nationalen Guidelines Australiens verweisen darauf, dass es keine feste Regel gibt, in welcher Frequenz Urin-Screenings durchgeführt werden sollten. Dies ist allein der Einschätzung des behandelnden Arztes überlassen. Wechselnde Zufallskontrollen scheinen jedoch angemessen und aussagekräftiger als kontinuierliche Kontrollen.

Bei Patienten mit einem kontinuierlichen hohen Beikonsum sollten häufigere Kontrollen erfolgen. Die Dosis sollte angepasst und ihre regelmäßige Einnahme überprüft werden.

¹⁰⁴ Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017; 357: j1550.

Die Guidelines der US Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) geben ebenfalls einen Drogentest zu Behandlungsbeginn vor, während alle weiteren Tests in das Ermessen des behandelnden Arztes gestellt sind. Die Frequenz sollte sich am Behandlungsfortschritt des Patienten orientieren. Es wird dringend empfohlen, dass die Tests einen Beikonsum an Benzodiazepinen, Barbituraten und Alkohol mit umfassen.

US-Bundesregeln für die Behandlungszentren schreiben pro substituiertem Patient mindestens acht Zufallstests pro Jahr vor (Title 42 des Code of Federal Regulations CFR § 8.12 [f][6]). Diese sind nicht auf Urinkontrollen beschränkt, sondern können auch auf anderen Körperflüssigkeiten basieren.

11.5. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Bewertung und Kontrolle des Therapieverlaufs in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Alle relevanten Studien und Reviews zur Substitutionsbehandlung zeigen konsistent, dass eine bessere Haltequote mit besseren Ergebnissen, v. a. hinsichtlich des Beikonsums und des Mortalitätsrisikos, einhergeht.

Deshalb sollte es ein zentrales Behandlungsziel sein, Patienten möglichst lange in Behandlung zu halten und die Therapiemodalitäten (Dosisstärke, Take-home-Modalitäten) darauf auszurichten, dass dies sichergestellt werden kann.

Die Studien zeigen auch, dass der Beikonsum eng mit der Dosisstärke assoziiert ist, weshalb der festgestellte Beikonsum einen guten Indikator für ein gut oder schlecht eingestelltes Substitutionsmittel darstellt und entsprechende Dosis-Anpassungen zur Folge haben sollte.

Die Richtlinie stellt daher hierzu fest:

„Hat der Patient akut andere psychotrope Stoffe konsumiert, die in Kombination mit dem Substitut zu einer gesundheitlichen Gefährdung führen können, ist das Substitut in angepasster Dosierung zu verabreichen oder ggf. von einer Verabreichung vollständig abzusehen.“

Bei dem Konsum weiterer psychotroper Substanzen sollte zunächst die Ursache eruiert und nach Möglichkeiten ihrer Beseitigung gesucht werden.“

In Kap. 3.1. verweist die BÄK-Richtlinie behandlungseinleitend und begleitend auf die Durchführung von Drogenscreenings. Damit eröffnen sich unterschiedliche Testverfahren, die auch der Vielzahl neuer psychoaktiver Substanzen, die auf dem illegalen Markt verfügbar sind, besser gerecht werden können.

Die dargestellten wissenschaftlichen Ergebnisse verdeutlichen zudem, dass Behandlungsabbrüche mit einem stark erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen. Entsprechend heißt es in der Richtlinie der Bundesärztekammer:

„Behandlungsabbrüche sind mit einem erhöhten Gefährdungspotenzial für die Gesundheit des Patienten verbunden, weshalb versucht werden sollte, Patienten möglichst langfristig in Substitutionsbehandlung zu halten.“

Sollte eine vorzeitige Beendigung der Behandlung dennoch erforderlich werden,

„soll nach geeigneten Behandlungsalternativen und Anschlussmaßnahmen gesucht werden.“ (Kap. 4.2.)

Generell soll bei einem Wechsel in ein anderes Unterbringungssetting dafür Sorge getragen werden, dass die

„Kontinuität der Behandlung durch die übernehmende Institution sichergestellt“ wird (BÄK-RL, Kap. 2).

Behandlungsabbrüche sind insbesondere bei einer vorliegenden Schwangerschaft zu vermeiden, da in diesen Fällen eine besondere Gefährdung für die werdende Mutter sowie das ungeborene Leben besteht (siehe BÄK-RL, Kap. 2 und 4.2. – siehe auch Kap. 9.7. – 9.9. dieses Berichts).

12. Voraussetzungen für das Verschreiben des Substitutionsmittels zur eigenverantwortlichen Einnahme

In Deutschland ist die ärztliche Mitgabe eines Substitutionsmittels an Patienten nach § 3 i.V. mit § 13 BtMG untersagt und nach § 43 AMG ausschließlich Apotheken vorbehalten.

§ 5 Abs. 8 und 9 BtMVV regeln die Rahmenbedingungen, unter denen der Arzt das Substitut dem Patienten zur eigenverantwortlichen Einnahme verschreiben darf. Dies ist nach § 5 Abs. 8 BtMVV ausnahmsweise dann der Fall, wenn

1. die Kontinuität der Substitutionsbehandlung des Patienten nicht anderweitig gewährleistet werden kann,
2. der Verlauf der Behandlung dies zulässt,
3. Risiken der Selbst- oder Fremdgefährdung so weit wie möglich ausgeschlossen sind und
4. die Sicherheit und Kontrolle des Betäubungsmittelverkehrs nicht beeinträchtigt werden.

In diesen Fällen darf das Substitutionsmittel nur in der für bis zu zwei aufeinanderfolgende Tage benötigten Menge oder bei an ein Wochenende angrenzenden Feiertagen, auch einschließlich eines dazwischen liegenden Werktages, in der für bis zu fünf Tage benötigten Menge verschrieben werden.

Nach § 5 Abs. 9 BtMVV kann bei stabilen Patienten die Verschreibung zur eigenverantwortlichen Einnahme in der für bis zu sieben Tage benötigten Menge (§ 5 Abs. 9 Satz 1 Nr. 1 BtMVV) und in begründeten Einzelfällen in der für bis zu 30 Tage benötigten Menge (§ 5 Abs. 9 Satz 1 Nr. 2 BtMVV) ausgestellt werden.

Eine Verschreibung für bis zu 30 Tage muss durch einen medizinischen oder einen anderen Sachverhalt begründet sein. Mögliche medizinische Sachverhalte werden in der Richtlinie der Bundesärztekammer, „andere Sachverhalte“ in § 5 Abs. 9 Satz 3 BtMVV sowie in der Begründung der Bundesratsvorlage näher ausgeführt.

§ 5 Abs. 12 Satz 1 Nr. 3b BtMVV überträgt der Bundesärztekammer das Recht, die Voraussetzungen für das Verschreiben des Substitutionsmittels zur eigenverantwortlichen Einnahme nach § 5 Abs. 8 und 9 BtMVV nach dem allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft für die Substitution festzulegen.

12.1. Einzelstudien und systematische Reviews zur Verschreibung des Substitutionsmittels zur eigenverantwortlichen Einnahme

Die rechtlichen Rahmenbedingungen für eine Take-home-Vergabe sind außerhalb Deutschlands grundsätzlich anders geregelt, was auch bei den nachfolgend dargestellten internationalen Studien zu berücksichtigen ist.

In den ersten Studien zur Substitutionsbehandlung wurde die Mitgabe¹⁰⁵ des Substituts zur eigenverantwortlichen Einnahme („Take-home-Vergabe“) vor allem als Mittel der Belohnung für vorherige begebrauchsfreie Urinkontrollen eingesetzt.

¹⁰⁵ Im angelsächsischen Raum ist die Mitgabe eines Substituts aus der Praxis, anders als in Deutschland, nicht strafrechtlich sanktioniert.

Chutuape et al¹⁰⁶ setzten Take-home-Vergaben als Belohnungen für negative Urinanalysen ein, die unangekündigt und in drei randomisierten Behandlungsgruppen mit unterschiedlich langen Kontrollintervallen durchgeführt wurden. Im Ergebnis zeigte die Gruppe mit einwöchigen Kontrollintervallen eine sofortige Zunahme der Anzahl beigebrauchsfreier Tests, während sich die Ergebnisse der monatlich Getesteten nur langsam über einen Dreimonatsverlauf verbesserten. In der Kontrollgruppe ohne Take-home-Belohnungen verschlechterten sich die Ergebnisse der Urinkontrollen im Beobachtungsverlauf.

Rhoades et al (1998) randomisierten 107 Opioidabhängige in vier Behandlungsgruppen, die sich nach der Dosishöhe und der Kontaktfrequenz mit der Klinik unterschieden.

Eine Gruppe wurde auf 50mg/Tag eingestellt und musste fünfmal die Woche zur Vergabe die Klinik aufsuchen, während eine zweite Gruppe mit derselben Dosis nur zweimal pro Woche in der Klinik erscheinen musste. Die dritte Behandlungsgruppe war auf 80mg/Tag eingestellt und musste ebenfalls fünfmal pro Woche zur Vergabe, während es bei der vierten Gruppe, die ebenfalls auf 80mg/Tag eingestellt war, nur zweimal wöchentlich der Fall war. Die vier Gruppen wurden über 24 Wochen behandelt.

Die höchsten Drop-Out-Raten zeigte die gering eindosierte Gruppe, die bis auf die Wochenenden täglich zur Vergabe erscheinen musste. In der 50mg-Gruppe, die zweimal wöchentlich Take-home-Dosen erhielt, war zwar die Haltequote besser, aber auch der Beikonsum erhöht. Die beiden auf 80 mg eindosierten Gruppen zeigten vergleichbar gute Haltequoten – unabhängig von der Kontaktfrequenz. Der Beikonsum war auch hier abhängig von der Dosishöhe.

Bell et al¹⁰⁷ untersuchten den Nutzen und die Kosten einer supervidierten Sichtvergabe gegenüber einer 7-Tage-Mitgabe von Buprenorphin-Naloxon zur eigenverantwortlichen Einnahme. Für die Studie wurden 119 Opioidabhängige zwei entsprechenden Behandlungsgruppen (N=61 vs. N=58) zugelost, Outcome-Parameter waren der Verbleib in Behandlung und der Heroinbeikonsum nach drei Monaten.

Die Haltequote unterschied sich in den beiden Gruppen nur unwesentlich voneinander (61 % vs. 57 %). Auch unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant hinsichtlich ihres Heroinbeigebruchs im zurückliegenden Monat.

Bell¹⁰⁸ ging im Auftrag der WHO in einem umfassenden Literatur-Review der Frage nach, ob eine Sichtvergabe des Substituts Abzweigungen und damit verbundene Gefahren verringert und ob durch sie bessere oder schlechtere Behandlungserfolge erzielt werden.

Er wertete hierzu Daten aus dem Vereinigten Königreich, Australien und den USA aus, mit dem Ergebnis, dass sich durch eine supervidierte Vergabe zumindest im Anfangsstadium der Behandlung bzw. bei bestimmten Patientengruppen Überdosierungen von unbehandelten Abhängigen verringern lassen.

¹⁰⁶ Chutuape MA, Silverman K, Stitzer ML. Effects of urine testing frequency on outcome in a methadone take-home contingency program. *Drug Alcohol Depend.* 62 (1):69-76, 2001

¹⁰⁷ Bell J, Shanahan M, Mutch C, Rea F, Ryan A, Batey R, Dunlop A, Winstock A. A randomised trial of effectiveness and cost effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine-naloxone for heroin dependence. *Addiction* 2007; 102: 1899–1907.

¹⁰⁸ Bell J. The Role of Supervision of Dosing in Opioid Maintenance Treatment. Background Document Prepared for the Third Meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO "Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence". Geneva 17-21 September 2007

Bei stabilen Patienten könne nach einiger Zeit auf Mitgaben des Substituts zur eigenverantwortlichen Einnahme gewechselt werden, ohne dass damit der Behandlungserfolg gefährdet würde. „Stabilität“ definiert er als Vorhandensein einer Wohnung, einer Arbeitsstelle, fehlende Abhängigkeit von mehreren Drogen sowie eine Beendigung des iv-Konsums nach Behandlungseintritt.

Ein aktueller Cochrane Review¹⁰⁹ geht anhand von vier RCTs und zwei prospektiven Beobachtungsstudien (Gesamt-N = 7.999 Studienteilnehmer) ebenfalls der Frage nach, ob eine Einnahme des Substituts unter Sicht oder eine eigenverantwortliche Einnahme zu unterschiedlichen Outcomes hinsichtlich Haltequoten, begleitendem illegalen Drogenkonsum und Abzweigungen des Substituts in den Schwarzmarkt führt.

Die einbezogenen sechs Studien zeigten bezüglich der genannten Endpunkte keine Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Auch hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen und Todesfällen ließen sich keine signifikanten Effekte feststellen. Die Untersucher merken allerdings an, dass die Evidenz der einbezogenen Studien nur gering war. Unter anderem enthielten die Studien kaum Informationen zur Schwere der Abhängigkeit, auch waren die Untersuchungszeiträume oft zu kurz gewählt.

12.2. Regelungen zur eigenverantwortlichen Einnahme des Substitutionsmittels in internationalen Leitlinien

Die Schweizer Betäubungsmittelkontrollverordnung (BetmKV) regelt in Artikel 47, dass der Arzt auf dem Betäubungsmittelrezept die bis zu einem Monat benötigte Menge verschreiben kann. In Ausnahmefällen kann die verschriebene Menge auf bis zu drei Monate erhöht werden.

Die Schweizer Empfehlungen des BAG empfehlen zum Behandlungsbeginn eine Sichtvergabe des Substituts. Eine Wochenendmitgabe wird von Beginn an in der Regel als unproblematisch erachtet. Bei stabilen Patienten könne durch eine Mitgabe das Vertrauensverhältnis gestärkt und zur Verbesserung des Behandlungserfolgs beigetragen werden. Patienten müssen in der Lage sein, „die Substitutionsmedikamente selber einzuteilen und verantwortungsvoll zu verwalten. Bei instabilen Personen ist deshalb Vorsicht geboten.“

Die UK-Guidelines empfehlen, die Vergabe des Substituts über die ersten drei Monate zunächst unter Sicht durchzuführen („supervised consumption“), es sei denn, es lägen besondere Gründe vor, die dagegen sprächen (z. B. Arbeitsstelle, Entfernung zur nächsten Apotheke, elterliche Verpflichtungen). Zudem sollte der verschreibende Arzt den Patienten vor einer Take-home-Vergabe auf eine stabile Dosis eingestellt haben und der Patient den Behandlungsaufgaben nachgekommen sein. Vor einer Take-home-Vergabe sollte der Patient auf seine Stabilität hin überprüft und die weitere Behandlung mit ihm abgestimmt worden sein.

Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. schwere psychische Erkrankung mit Gefahr der Überdosierung, schwere soziale Instabilität wie Wohnungslosigkeit, fortgesetzter riskanter Drogenkonsum sowie exzessiver Alkoholkonsum oder häufiges Nichteinhalten von Vergabeterminen) sollte die Vergabe unter Sicht auf unbestimmte Zeit fortgesetzt werden. Letztlich sei die Entscheidung über eine Sichtvergabe eine ärztliche

¹⁰⁹ Saullé R, Vecchi S, Gowing L. Supervised dosing with a long-acting opioid medication in the management of opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 27;4:CD011983.

Entscheidung, die in Abstimmung mit dem Patienten sowie anderen Personen, die in seine Behandlung eingebunden sind, erfolgen sollte.

In den USA gelten nach Title 42 des Code of Federal Regulations (CFR) § 8.12 (h) (4) (i) für eine Take-home-Vergabe folgende Voraussetzungen:

Eine Mitgabe des Substituts für einen Tag kann bei Schließung der Behandlungsstelle aus dienstlichen Gründen sowie bei Schließungen an Sonn- oder Feiertagen erfolgen.

Eine längere Mitgabe kann nur vom medizinischen Einrichtungsleiter unter Berücksichtigung der nachfolgenden Kriterien verfügt werden:

1. Kein vorheriger Beigebrauch von Drogen einschließlich Alkohol,
2. regelmäßige Arztkontakte,
3. keine Verhaltensauffälligkeiten in den Praxisräumen,
4. keine in letzter Zeit bekannt gewordenen kriminellen Handlungen,
5. stabiles Wohn- und soziales Umfeld,
6. Länge der bisherigen Substitutionsbehandlung,
7. sichere Aufbewahrungsmöglichkeiten des Substituts in der häuslichen Umgebung,
8. Abwägung, ob der Nutzen verringerter Arztkontakte die Gefahren von Abzweigungen überwiegt.

Nach den Kanadischen Guidelines soll eine Mitgabe des Substituts wegen der hohen Gefahr von Abzweigungen nur in Ausnahmefällen erfolgen. Ausnahmen werden nur für Wochenenden eingeräumt. In jedem Fall soll die Mitgabe nicht die für vier Tage benötigte Menge überschreiten. Für Patienten, die auf eine Dosis von über 100 mg eingestellt sind, bleibt die Mitgabe nur auf Wochenenden beschränkt. Grundsätzlich sollten Take-home-Regelungen als Belohnung für Therapie-Adhärenz eingesetzt und bei Nichtbefolgen wieder entzogen werden. Entsprechende Regelungen sollten zu Behandlungsbeginn im Therapievertrag festgelegt werden.

Die Nationalen Guidelines Australiens sehen für die Substitutionsbehandlung grundsätzlich eine Sichtvergabe in der Arztpraxis oder Apotheke vor. Für eine Take-home-Vergabe sind die möglichen Risiken für den Patienten, Angehörige und das soziale Umfeld gegenüber den möglichen Vorteilen z. B. hinsichtlich einer Reintegration in das soziale Umfeld und am Arbeitsplatz abzuwägen. Die Entscheidung ist allein vom behandelnden Arzt zu treffen. Weitere Kriterien hierfür werden nicht angeführt.

Die WHO-Guidelines empfehlen eine Take-home-Vergabe in stabilen Fällen. Diese liegen vor, wenn der Patient auf eine stabile Dosis eingestellt ist, über stabile soziale Lebensumstände verfügt und die Gefahr von Abzweigungen als gering eingeschätzt wird.

Zu Behandlungsbeginn sollte eine supervidierte Vergabe des Substituts erfolgen. Es könne dann zu einer Take-home-Vergabe übergegangen werden, wenn der Nutzen verringerter Praxiskontakte die Gefahr von Abzweigungen überwiegt. Die Kriterien für eine Take-home-Vergabe sollten auf regionaler oder nationaler Basis festgelegt werden.

12.3. Voraussetzungen für das Verschreiben des Substitutionsmittels zur eigenverantwortlichen Einnahme in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Die BtMVV trifft in § 5 Abs. 8 und 9 unterschiedliche, zeitlich gestufte Regelungen für eine eigenverantwortliche Einnahme des Substituts. Aufgrund der vorgegebenen zeitlichen Setzungen der BtMVV war es im Rahmen der Richtlinien-Erstellung nicht möglich, die verschiedenen Vorgaben mit Studien zu unterlegen, aus denen hervorgeht, für welche Patientengruppe eine Wochenend-, eine bis zu 7-tägige oder eine bis zu 30-tägige Verschreibung geeignet ist.

Die in der BÄK-Richtlinie für eine eigenverantwortliche Einnahme getroffenen Regelungen orientieren sich daher zum einen an den Regelungen der Vorläufer-Richtlinie, an den Regelungen der hinzugezogenen internationalen Leitlinien sowie an den klinischen Erfahrungen der mit der Richtlinien-Novellierung beauftragten Arbeitsgruppe sowie der einbezogenen Fachgesellschaften.

Entsprechend heißt es in der BÄK-Richtlinie in Kapitel 4.1.:

„Wegen des Missbrauchsrisikos obliegt dem behandelnden Arzt bei Take-home-Verschreibungen eine besondere Verantwortung. Diese umfasst auch eine Abklärung möglicher Gefährdungen des Patienten sowie Dritter, z. B. im Haushalt lebender Kinder.

In der Regel sollte eine Take-home-Verschreibung zunächst für kurze Zeiträume erfolgen. Die Verschreibung unterliegt der Entscheidung und Verantwortung des behandelnden Arztes, ein Anspruch auf sie besteht seitens des Patienten nicht.

Die Einschätzung zur Take-home-Verschreibung ist fortlaufend gemäß den nachfolgenden Anforderungen und Feststellungen des allgemein anerkannten Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft zu überprüfen.“

Im Abgleich mit internationalen Kriterien für eine Take-home-Verschreibung legt die Richtlinie für eine Verschreibung nach § 5 Abs. 9 Nr. 1 BtMVV die folgenden Voraussetzungen fest:

„Eine Verschreibung des Substitutionsmittels zur eigenverantwortlichen Einnahme für einen Zeitraum bis zu sieben Tagen kann dann erfolgen, wenn der Patient sich in einer stabilen Substitutionsbehandlung befindet. Zur Bewertung des Einzelfalls soll der Arzt folgende Kriterien heranziehen:

- regelmäßige Wahrnehmung der erforderlichen Arztkontakte,
- die Einstellung auf das Substitutionsmittel ist abgeschlossen,
- der bisherige Verlauf der Behandlung hat zu einer klinischen Stabilisierung des Patienten geführt,
- Risiken einer Selbst- und Fremdgefährdung, insbesondere für ggf. im Haushalt mitlebende Kinder, sind soweit wie möglich ausgeschlossen,
- der Patient konsumiert stabil keine weiteren Substanzen, die zusammen mit der Einnahme des Substitutionsmittels zu einer schwerwiegenden gesundheitlichen Gefährdung führen können,
- der Patient verstößt nicht gegen getroffene Vereinbarungen,
- eine psychosoziale Stabilisierung ist erfolgt.“

13. Erforderlichkeit einer Einbeziehung psychosozialer Betreuungsmaßnahmen

Nach § 5 Abs. 12 Nr. 3d BtMVV soll die Bundesärztekammer in ihrer Richtlinie auch den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft für die vom Arzt zu treffende Entscheidung über die Erforderlichkeit einer Einbeziehung psychosozialer Betreuungsmaßnahmen feststellen.

Die Frage, ob eine Substitutionsbehandlung nur mit einer begleitenden psychosozialen Betreuung (PSB) durchgeführt werden sollte, ist in Deutschland immer wieder intensiv und konträr diskutiert worden. Die bislang gültige BtMVV verlangte, dass „erforderliche ... psychosoziale ... Betreuungsmaßnahmen“ einzubeziehen sind.

Die Auslegung dieser Regelung führte zu der Frage, durch wen die Erforderlichkeit entsprechender Maßnahmen festzulegen ist.

Nach der gültigen Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ (MVV-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (§ 7) stellt eine begleitende psychosoziale Betreuung den Regelfall dar, von dem nur ausnahmsweise abgewichen werden kann. Sie verlangt vom Arzt, der Patientendokumentation eine aktuelle schriftliche Bestätigung beizufügen, durch welche Stelle die begleitende psychosoziale Betreuung durchgeführt wird. In Ausnahmefällen, in denen eine psychosoziale Betreuung nicht erforderlich ist, ist dies durch die psychosoziale Beratungsstelle schriftlich zu bestätigen.¹¹⁰

Diese Regelung führte in der Praxis zu Unsicherheiten, ob auch bei einer noch nicht vorliegenden Bescheinigung bereits eine Substitutionsbehandlung eingeleitet werden darf und auch in diesem Falle die Behandlungskosten durch die zuständige Krankenkasse erstattet werden.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Nutzen einer begleitenden psychosozialen Betreuung für den Behandlungserfolg haben sich in den letzten Jahren verändert, was im Folgenden anhand von Einzelstudien sowie den zum Thema verfügbaren Literatur-Reviews dargestellt werden soll.

13.1. Einzelstudien und systematische Reviews zur eigenverantwortlichen Einnahme des Substitutionsmittels

Bereits in den 90er Jahren kam die Frage auf, ob und wie intensiv substituierte Patienten eine begleitende Betreuung oder Beratung erfahren sollten.

Zur Klärung dieser Frage randomisierten McLellan et al¹¹¹ mit Methadon substituierte Opioidabhängige in drei Behandlungsgruppen mit unterschiedlicher intensiver psychosozialer Begleitung (MMS = Minimaler Methadon-Begleitservice – 1x/Monat 15-minütiger Beraterkontakt; SMS = Standard Methadon Services – regelmäßige Beratungssitzungen und verhaltensbezogene Interventionen auf der Basis eines Trainings-Manuals; EMS = Verbessertes Begleitservice, der neben der normalen Beratung auch eine medizinische und psychiatrische Begleitung sowie arbeits- und familientherapeutische Maßnahmen umfasste).

Nach 24 Wochen ließen sich in der MMS-Behandlungsgruppe nur geringfügige Veränderungen des Beikonsums feststellen, während die SMS-Behandlungsgruppe zusätzlich auch Verbesserungen im Bereich des Kokain- und Alkoholbeigebrauchs sowie hinsichtlich rechtlicher, familiärer und psychiatrischer Probleme aufwies.

¹¹⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung – Stand: 01.02.2018

¹¹¹ McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. JAMA 269 (15):1953-1959, 1993

Die EMS-Gruppe erzielte bessere Ergebnisse als die SMS-Gruppe und zeigte zudem signifikante Verbesserungen im Bereich „Erwerbstätigkeit“.

In der bereits dargestellten Studie von Sees et al¹¹² wurde die Wirkung eines Methadonsubstitutionsprogramms mit der eines intensiv psychosozial begleiteten Entgiftungsprogramms verglichen.

Während die Teilnehmer, die stabil mit Methadon substituiert wurden, während der ersten sechs Monate zum wöchentlichen Besuch einer jeweils einstündigen Gruppen- und Individualtherapie verpflichtet waren, erhielten die Teilnehmer des psychosozial begleiteten Entgiftungsprogramms wöchentlich zweistündige Gruppensitzungen und individuelle Therapiesitzungen und zudem behandlungsbegleitend 14 einstündige Unterrichtsstunden zum Drogenmissbrauch. Innerhalb des Beobachtungszeitraums wies die Substitutions- gegenüber der Entgiftungsgruppe eine wesentlich bessere Haltequote (438,5 Tage vs. 174 Tage) sowie einen um 50 % geringeren Heroinbeigebrauch (durchschnittliche Zahl an Tagen mit Heroinbeikonsum innerhalb der letzten 30 Tage) auf.

In der PREMOS-Studie ließen sich über den sechsjährigen Beobachtungszeitraum hinweg keine interpretierbaren Zusammenhänge zwischen Intensität der PSB-Nutzung und Outcome der Behandlung feststellen. Allerdings nahm mit der Intensivität der PSB-Nutzung der Beikonsum sowohl von Opioiden (hohe PSB-Intensivität: 8,5 % vs. 14,7 % bei keiner PSB; $p=.024$) wie auch von anderen relevanten Drogen (23,5 % für hohe PSB-Intensivität vs. 35,3 % für keine PSB; $p=.003$) ab. Eine hohe PSB-Nutzung war wiederum mit höheren Unterbrechungsrate der Substitutionsbehandlung assoziiert.

Auf die gesamte Studiengruppe bezogen reduzierte sich im Verlauf die Intensität der PSB-Nutzung. Für 29,2 % der Patienten gaben die behandelnden Ärzte wie auch Patienten zu t3 an, in den zurückliegenden zwölf Monaten keine PSB oder andere Hilfsangebote mehr in Anspruch genommen zu haben.

Eine hohe PSB-Inanspruchnahme war in der Studienpopulation mit schlechteren Behandlungsverläufen assoziiert. Dies interpretieren die Wissenschaftler dahingehend, dass bei Patienten mit instabilem schlechten Verlauf aufgrund klinisch-therapeutischer Gesichtspunkte die Teilnahme an einer PSB-Maßnahme eher als bei stabilen Patienten als erforderlich erachtet wurde.

Neben den Ergebnissen der PREMOS-Studie waren für die Bewertung des Stellenwerts einer psychosozialen Begleitung substituierter Patienten in den BÄK-Richtlinien insbesondere die Ergebnisse der verfügbaren systematischen Literatur-Reviews zum Thema von Bedeutung.

Während die ersten Reviews noch einen Vorteil einer begleitenden psychosozialen Betreuung für den Behandlungs-Outcome hatten feststellen können (insbesondere für das Contingency Management – siehe auch WHO-Guidelines)^{113,114}, lassen sich entsprechende Effekte in den aktuelleren Reviews nicht mehr feststellen.

¹¹² Sees KL, Delucchi KL, Masson C, Rosen A, Clark HW, Robillard H, Banys P, Hall SM. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283(10): 1303-10.

¹¹³ Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD004147.

2008 hatten Amato et al¹¹⁵ einen Cochrane Review zu der Frage publiziert, ob durch eine Substitutionsbehandlung, die psychosozial begleitet wird, bessere Ergebnisse zu erzielen seien, als durch eine alleinige Substitutionsbehandlung.

Sie hatten dazu 28 Studien mit 2.945 Teilnehmern gesichtet, in denen drei unterschiedliche Substitute und zwölf unterschiedliche psychosoziale Interventionsansätze zum Einsatz gekommen waren.

Hatte sich in einem Vorläufer-Review noch ein Vorteil der psychosozialen Begleitung hinsichtlich des Opioid-Beikonsum gezeigt, so konnten nun für die meisten Outcome-Parameter – wie Haltequote, Opioidbeikonsum oder psychiatrische Symptome – keine Unterschiede mehr zwischen Standard-Substitutionsprogrammen und psychosozial begleiteten Programmen festgestellt werden. Lediglich in fünf Studien zeigte sich durch das Begleitprogramm ein kleiner Vorteil hinsichtlich der Zahl der Patienten, die am Ende abstinent blieben.

Die Autoren aktualisierten ihren Review 2011¹¹⁶ erneut, der nun 35 Studien mit 4.319 Teilnehmern und 13 unterschiedlichen psychosozialen Interventionen umfasste (u. a. Contingency Management, kognitiv-behaviorale Therapien). Im Ergebnis konnten für eine begleitende PSB keine signifikanten Unterschiede mehr hinsichtlich der relevanten Parameter Haltequote und Opioidbeikonsum festgestellt werden – auch nicht für das Contingency Management. Die Reviewer erklären dies damit, dass die in den Studien eingesetzten psychosozialen Interventionen zu heterogen waren oder die Vergleichsgruppen ebenfalls eine Art psychosozialer Begleitung erhielten, wodurch mögliche Effekte nicht mehr signifikant wurden.

Dugosh et al¹¹⁷ berücksichtigten in ihrem aktuellen Review drei frühere Reviews sowie 27 neuere Publikationen zum Thema. Im Ergebnis stellen sie fest, dass zwar grundsätzlich eine begleitende psychosoziale Beratung nützlich sei, jedoch seien die Ergebnisse studien- und interventionsabhängig sehr heterogen, so dass weiterer Forschungsbedarf bestehe.

13.2. Regelungen zu einer begleitenden psychosozialen Betreuung in internationalen Leitlinien

In den Schweizer Behandlungsempfehlungen wird ausgeführt, dass die medikamentöse Substitutionsbehandlung erst die Grundlage schaffe, auf der weitere medizinische, soziale und persönliche Probleme in einem Prozess über längere Zeit angegangen werden könnten (entsprechend dem Terminus „Substitutionsgestützte Behandlung“ – SGB). Eine sozialarbeiterische oder sozialpädagogische Betreuung wird als begleitende

114 Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MM, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (9): CD005031.

115 siehe Literaturverweis Nr. 113.

116 Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (10): CD004147.

117 Dugosh K, Abraham A, Seymour B, McLoyd K, Chalk M, Festinger D. A Systematic Review on the Use of Psychosocial Interventions in Conjunction With Medications for the Treatment of Opioid Addiction, J Addict Med 2016; 10(2): 93 103.

Maßnahme als wichtig erachtet, jedoch bedürfe nicht jede oder jeder Opioidabhängige einer solchen Unterstützung.

Die UK-Guidelines stellen fest dass eine Substitutionsbehandlung mit Methadon oder Buprenorphin effektiver sei, wenn sie von psychosozialen Unterstützungsmaßnahmen begleitet werde. Eine Teilnahme an ihnen ist für den zu behandelnden Patienten jedoch nicht verpflichtend.

Hingegen erachten die Australischen Leitlinien psychosoziale Unterstützung als integralen Bestandteil der medizinischen Behandlung, da die meisten Abhängigen umfangreiche soziale Problemlagen aufwiesen. Allerdings solle zunächst durch die medizinische Behandlung eine Stabilisierung erreicht werden, so dass weitere Interventionen zunächst zurückgestellt werden sollten. Eine psychosoziale Begleitung könne sowohl in Form von Einzelberatungen wie auch Gruppensitzungen erfolgen (mit kognitiv-behavioralen Ansätzen oder Contingency-Management-Techniken). Sie soll allen Patienten angeboten werden. Allerdings soll denen, die sie nicht wahrnehmen möchten, die Substitutionsbehandlung nicht verwehrt werden.

Für jugendliche Opioidkonsumenten empfehlen die Australischen Guidelines die Aufstellung eines umfassenden Therapieplans, der eine psychosoziale Behandlung mit einschließt.

Die US-Guidelines empfehlen, in einem Eingangs-Assessment die medizinischen psychischen und sozialen Probleme zu erheben und auf dieser Basis einen Behandlungsplan zu erstellen.

Die psychosoziale Begleitung soll intensiv und anhaltend genug sein, damit sie in jeder Behandlungsphase wirksam sein kann. Das Angebot einer psychosozialen Begleitung soll auch über die medizinische Behandlung hinaus bestehen und nutzbar sein. In der Regel wird aber der begleitende Beratungsbedarf in der Anfangsphase besonders groß sein.

In Kanada soll die Substitutionsbehandlung in einem spezialisierten multi-disziplinären Behandlungszentrum erfolgen, in dem auch begleitende Beratungsangebote, entweder als Einzel-, Gruppen- oder Familienberatung, verfügbar sind.

Die WHO stellte in ihren 2009 publizierten Guidelines fest, dass durch eine psychosoziale Begleitung der Heroinbeigebrauch reduziert werden könne. International lägen positive Befunde v. a. für das sog. „Contingency Management“ (Belohnungssysteme) vor, das auf einem behavioralen Therapieansatz beruht.

Im Ergebnis solle der psychosoziale Beratungsbedarf immer erhoben und psychosoziale Begleitung allen Patienten angeboten werden. Allerdings solle Patienten nicht die medikamentöse Behandlung verweigert werden, wenn diese entweder nicht verfügbar ist oder vom Patienten abgelehnt wird.

Hinsichtlich der Behandlung Jugendlicher weisen sie auf die Bedeutung sozialer und familiärer Faktoren des Opioidkonsums hin, die deshalb in der Anamnese sowie in der Behandlung besondere Berücksichtigung finden sollten. Frühe psychosoziale Intervention könne bei jugendlichen Heroin-Usern, die noch nicht abhängig sind, dazu beitragen, dass die Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung vermieden wird.

13.3. Umsetzung einer Einbeziehung psychosozialer Betreuungsmaßnahmen in der Richtlinie der Bundesärztekammer

Die BÄK-Arbeitsgruppe hat den Stellenwert einer psychosozialen Betreuung auf der Grundlage der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse intensiv diskutiert. Sie ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass der ergänzende Nutzen einer psychosozialen Betreuung im Rahmen der Substitutionsbehandlung außer Zweifel steht.

Für die Erstellung der Richtlinie waren jedoch die folgenden Fragen zu beantworten:

- 1) Ist eine begleitende PSB für jede/n Patientin/en erforderlich?
- 2) Kann eine Substitutionsbehandlung erst erfolgen, nachdem die Teilnahme an einer PSB geklärt ist?
- 3) Kann eine Richtlinie der Bundesärztekammer Regelungen zu Lasten Dritter treffen?

Hinsichtlich der Beantwortung der ersten Frage haben die hinzugezogenen wissenschaftlichen Literatur-Reviews aufgezeigt, dass die Angebote zur psychosozialen Betreuung in den Studien zu unspezifisch sind und ein klarer Wirksamkeitsnachweis nicht erkennbar ist. Auch konnten die Ergebnisse der PREMOS-Studie keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Wahrnehmung der PSB und Behandlungs-Outcome aufzeigen.

Ad 2. ist berufsrechtlich zu berücksichtigen, dass eine an sich nützliche Behandlung nicht verweigert werden kann, wenn begleitenden Maßnahmen vom Patienten nicht nachgekommen wurde.

Da es sich bei der BÄK-Richtlinie um eine Richtlinie und nicht um eine Behandlungsleitlinie handelt, waren von der Arbeitsgruppe immer auch mögliche berufsrechtliche Konsequenzen der jeweiligen Regelungen zu berücksichtigen.

Ad 3. richtet sich die Richtlinie ausschließlich an den ärztlichen Behandlungsauftrag und kann somit keine Regelungen zu Lasten anderer Berufsgruppen treffen.

Inhaltlich stellt die Richtlinie in Kapitel 3 („Therapiekonzept“) einleitend fest, dass

„eine Opioidabhängigkeit ... in der Regel von psychischen und somatischen Erkrankungen sowie psychosozialen Problemlagen begleitet [wird]. Um der Vielfältigkeit der mit der Erkrankung einhergehenden medizinischen, psychiatrischen und psychosozialen Problemlagen gerecht zu werden, ist die substitions-gestützte Behandlung in ein umfassendes individuelles Therapiekonzept einzubinden, das im Verlauf der Behandlung einer ständigen Überprüfung und Anpassung bedarf.“

Bei Einleitung und während einer Substitutionsbehandlung ist daher seitens des behandelnden Arztes

„die Abklärung der aktuellen Lebenssituation und ggf. vorliegender psychosozialer Belastungen unter Hinzuziehung der ggf. vorhandenen psychosozialen Betreuung“

erforderlich (BÄK-RL, Kap. 3.1.).

Bei Jugendlichen und Heranwachsenden sowie bei erst kürzer abhängigen Patienten sollte „eine psychosoziale Betreuung ... regelhaft mit einbezogen werden.“ (BÄK-RL, Kap. 2)

Bei der „Festlegung patientenbezogener Therapieziele“ (BÄK-RL, Kap. 3.2.) soll auch eine „Vermittlung in bedarfsgerechte psychosoziale Betreuungsmaßnahmen“ mit berücksichtigt werden.

In Kapitel 3.4. stellt die Richtlinie darüber hinaus fest, dass

„eine psychosoziale Betreuung soll dem Patienten regelhaft empfohlen werden [soll]. Auswahl, Art und Umfang der Maßnahmen richten sich nach der individuellen Situation

und dem Krankheitsverlauf des Patienten. Dies erfordert die Einbeziehung weiterer Einrichtungen und Professionen.“

Anlage 1:

Expertenkommission

für die Novellierung der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger – 2009/2010

Institution	Vertreter/in
Mitglieder des Ausschusses „Sucht und Drogen“ der BÄK	Prof. Dr. Frieder Hessenauer Dr. Christoph von Ascheraden Dr. Constanze Jacobowski Prof. Dr. Götz Mundle
Rechtsabteilung BÄK/KBV	Annabel Seebohm
Vertreter/innen der Landesärztekammern	Dr. Klaus Behrendt (Ärztekammer Hamburg) Anke Follmann (Ärztekammer Westfalen-Lippe) Dr. Manfred Nowak (LÄK Rheinland-Pfalz)
Vertreter KBV	Dr. Paul Rheinberger
Konferenz der KV-QS-Kommissionen	Inge Hönekopp
Vertreter AkdÄ	Prof. Dr. Markus Gastpar
Vertreter medizinische Fachgesellschaften	Dr. Klaus Behrendt (Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin) Prof. Dr. Andreas Heinz (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) Dr. Greif Sander (Berufsverband Deutscher Psychiater)
Vertreter/innen anderer in der Substitution tätiger Fachverbände	Inge Hönekopp (akzept) Dr. Bernd Westermann (Fachverband Drogen und Rauschmittel)
Vertreter Wissenschaft	Prof. Dr. Norbert Scherbaum (Rheinische Kliniken Essen - Klinik für abhängiges Verhalten)
Vertreterin ambulante medizinische Versorgung	Maja Böhm (Berlin)
Expertin Diamorphin-Vergabe	Dr. Karin Bonorden-Kleij
Geschäftsführung	Dr. Justina Engelbrecht Dr. Wilfried Kunstmann

Anlage 2:

Mitglieder der Arbeitsgruppe der Bundesärztekammer zur Novellierung der BÄK-Richtlinie 2016/2017:

- Erik Bodendieck,
Vorstandsmitglied der Bundesärztekammer, Präsident der Sächsischen Landesärztekammer, Dresden
- San.-Rat Dr. med. Josef Mischo,
Vorstandsmitglied der Bundesärztekammer, Präsident der Ärztekammer des Saarlandes, Saarbrücken
- Prof. Dr. med. Götz Mundle,
Leiter des Zentrums für Seelische Gesundheit – Oberberg City Berlin
Kurfürstendamm, Berlin
- Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum,
Ärztlicher Direktor des LVR-Klinikums Essen, Direktor der Klinik für abhängiges Verhalten und Suchtmedizin, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Essen
- Prof. Dr. med. Norbert Wodarz,
Chefarzt Zentrum für Suchtmedizin, Stv. Ärztlicher Direktor Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum, Regensburg

Geschäftsführung:

- Dr. rer. medic. Wilfried Kunstmann
Bereichsleiter Sucht und Drogen
im Dezernat 1 der Bundesärztekammer
- Versorgung und Bevölkerungsmedizin -

Anlage 3:

Cochrane Reviews

- Amato L, Davoli M, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (2): CD003409.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Combined psychosocial and agonist maintenance interventions for treatment of opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (10): CD004147.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (10): CD004147.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD004147.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MM, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (9): CD005031.
- Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (3): CD002208.
- Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (8): CD004145.
- Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Sullivan L, Ali R. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. Cochrane Database Systematic Review 2008; (2): CD004145.
- Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (2): CD002207.
- Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD002209.
- Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Davoli M. Maintenance treatments for opiate-dependent adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (6): CD007210.
- Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance treatments for opiate-dependent pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (12): CD006318.
- Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; (5): CD011117.

- Perry AE, Neilson M, Martyn-St James M, Glanville JM, Woodhouse R, Godfrey C, Hewitt C. Pharmacological interventions for drug-using offenders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; (6): CD010862.
- Saulle R, Vecchi S, Gowing L. Supervised dosing with a long-acting opioid medication in the management of opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 27;4:CD011983.

Weitere Reviews:

- Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A Systematic Review of the Cardiotoxicity of Methadone. EXCLI Journal 2015;14:577-600 – ISSN 1611-2156
- Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. J Subst Abuse Treat 2005; 28(4): 321-9.
- Bargagli A, Davoli M, Minozzi S, Vecchi S and Perucci C. A Systematic Review of Observational Studies on Treatment of Opioid Dependence. Background Document Prepared for 3rd Meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO “Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence”. Geneva: 2007. (Accessed 09 July 2008).
- Baxter LE Sr, Campbell A, Deshields M, Levounis P, Martin JA, McNicholas L, Payte JT, Salsitz EA, Taylor T, Wilford BB. Safe methadone induction and stabilization: report of an expert panel. J Addict Med. 2013;7(6):377-86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24189172>
- Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M, McLaren J. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Addiction. 2011 Jan;106(1):32-51.
- DIMDI (Hg.). Langzeitsubstitution Opioidabhängiger. HTA-Bericht (53). Medizinwissen. Köln: 2007.
- Dugosh K, Abraham A, Seymour B, McLoyd K, Chalk M, Festinger D. A Systematic Review on the Use of Psychosocial Interventions in Conjunction with Medications for the Treatment of Opioid Addiction, J Addict Med 2016; 10(2): 93-103.
- Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson GV, des Jarlais D, Gossop M, Strang J. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. BMJ 1994; 309 (6960): 997-1001.
- Fischer G, Kopf N. Review of the literature on pregnancy and psychosocially assisted pharmacotherapy of opioid dependence (including withdrawal management, agonist and antagonist maintenance therapy and adjuvant pharmacotherapy). Background Document Prepared for the third Meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO “Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence”. Geneva: 2007.
- Kornør H, Waal H. From opioid maintenance to abstinence: a literature review. Drug Alcohol Rev 2005; 24(3): 267-74.
- Pani PP, Trogu E, Maremmani I, Pacini M. QTc interval screening for cardiac risk in methadone treatment of opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (6): CD008939

- Saia KA, Schiff D, Wachman EM, Mehta P, Vilkins A, Sia M, Price J, Samura T, DeAngelis J, Jackson CV, Sawyer F, Emmer SF, Shaw D, Bagley S. Caring for Pregnant Women with Opioid Use Disorder in the USA: Expanding and Improving Treatment. *Curr Obstet Gynecol Rep* (2016) 5:257–263.
- Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017; 357: j1550.
- Sorensen JL, Copeland AL. Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. *Drug and Alcohol Dependence* 2000; 59(1): 17-31

Anlage 4:

Hinzugezogene internationale Leitlinien:

Schweiz:

- Bundesamt für Gesundheit (Hg.). Substitutionsgestützte Behandlung bei Opioidabhängigkeit. Empfehlungen Revision 2013 des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM) der Vereinigung der Kantonsärztinnen und Kantonsärzte Schweiz (VKS). Bern: 2013.

Österreich:

- nicht verfügbar – bzw. in Überarbeitung

Australien:

- Department of Health (Hg.). National Guidelines for Medication-assisted Treatment of Opioid Dependence. Canberra: 2014.

Kanada:

- Health and Welfare Canada (Hg.). The use of opioids in the management of opioid dependence. Ottawa: 1992.
- Health Canada (Hg.). Best Practices Methadone Maintenance Treatment. Ottawa: 2002.

United Kingdom:

- Royal College of General Practitioners (Hg.). Guidance for the use of substitute prescribing in the treatment of opioid dependence in primary care. London: 1st Edition 2011.

USA:

- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (Hg.). Federal Guidelines for opioid treatment Programms. Rockville: 2015.

WHO:

- Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: 2009.

Anlage 5:

Strukturiertes Konsultationsverfahren der Bundesärztekammer zur Novellierung der BÄK-Richtlinie

Beteiligte Landesärztekammern

- Landesärztekammer Baden-Württemberg
- Bayerische Landesärztekammer
- Ärztekammer Berlin
- Landesärztekammer Brandenburg
- Ärztekammer Bremen
- Ärztekammer Hamburg
- Landesärztekammer Hessen
- Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern
- Ärztekammer Niedersachsen
- Ärztekammer Nordrhein
- Landesärztekammer Rheinland-Pfalz
- Ärztekammer des Saarlandes
- Sächsische Landesärztekammer
- Ärztekammer Sachsen-Anhalt
- Ärztekammer Schleswig-Holstein
- Landesärztekammer Thüringen
- Ärztekammer Westfalen-Lippe

Beteiligte Fachgesellschaften

- ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.
- akzept e. V. Bundesverband für akzeptierende Drogenarbeit und humane Drogenpolitik
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Bayerische Akademie für Sucht- und Gesundheitsfragen (BAS)
- Berufsverband Deutscher Psychiater e. V. (BVDP)
- Bundesarbeitsgemeinschaft der Freien Wohlfahrtspflege e. V. (BAGFW)
- Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK)
- Dachverband substituierender Ärzte Deutschlands e. V. (DSÄ)
- Deutsche AIDS-Hilfe e. V. (DAH)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)
- Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e. V. (DG-Sucht)

- Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin e. V. (DGS)
- Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e. V. (DHS)
- Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)
- Fachverband Drogen- und Suchthilfe e. V. (fdr)
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
- GKV-Spitzenverband
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)
- Konferenz der KV-Qualitätssicherungskommissionen „Substitution“