

Bundesdeutsche multizentrische Beobachtungsstudie zur Substitutionstherapie mit Dosierautomaten in der Versorgung opioidabhängiger Patienten bei 28 Einrichtungen

Eine Analyse der Dokumentationsdaten mit besonderem Fokus auf die Dosierung der Substitutionsmedikamente über 24 Monate von Januar 2008 bis Dezember 2009

Sabine M. Apelt

Korrespondenzadresse: Dipl.-Psych. Sabine M. Apelt, Pfäffinger Straße 8, 84564 Oberbergkirchen; E-Mail: sma@certum-consulting.com

Zusammenfassung

Seit Anfang der 1990er Jahre werden in Deutschland opioidabhängige Patienten mit Substitutionsmitteln behandelt. Seit 2002 müssen die Substitutionspatienten an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet und ihr Therapieverlauf über eine umfangreiche Dokumentation erfasst werden. Spezielle Dienstleister liefern in Kombination mit Dosierautomaten Softwaremodule zur automatischen Erfassung der Substitutionstherapie, um den behandelnden Ärzten die fortlaufende Dokumentation zu erleichtern.

2007 wurde das Projekt zur Beobachtung der Substitutionstherapie mit Dosierautomaten gestartet. In dieser versorgungsepidemiologischen Längsschnittstudie über 24 Monate wurden die Daten zur Anzahl der Patienten, des durchschnittlichen Alters, der durchschnittlichen Dosis und der Abbruchraten stratifiziert nach Substitutionsmittel und Geschlecht aus 28 Einrichtungen erhoben.

Die Daten stammten vorwiegend aus größeren Einrichtungen, d.h. mit mehr als 50 Substitutionspatienten pro Monat. Drei Viertel der Patienten erhielten D/L-Methadon und ein Fünftel Buprenorphin bzw. Buprenorphin/Naloxon. Levo-Methadon und Diamorphin scheinen in der substitutionsgestützten Behandlung mit Dosierautomaten eine untergeordnete Rolle zu spielen. Die durchschnittlichen Dosierungen liegen mit Ausnahme von Levo-Methadon bei allen Substitutionsmitteln an den unteren Grenzen der in der Literatur dargestellten Dosisbereiche.

Die Substitutionstherapie von opioidabhängigen Patienten mit Dosierautomaten und die damit zusammenhängende exakte Datenerfassung des Therapieverlaufs über das elektronische Dokumentationssystem ist ein ideales Setting, um repräsentative Daten zur routinemäßigen Substitutionstherapie in großen Einrichtungen darstellen zu können.

Schlagwörter: Buprenorphin, Dosierautomaten, Levo-Methadon, Methadon, Naloxon, Opioidabhängige Patienten, Substitutionstherapie

Abstract

Federal German multicenter observational study on substitution therapy of opioid-dependent patients with drug dispensers in routine care at 28 sites. A data analysis with particular focus on dosing of substitution drugs for 24 months from January 2008 to December 2009

Since the beginning of the 1990s opioid dependent patients are treated with substitution drugs in Germany. Since 2002 every patient in substitution treatment has to be notified to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM) and the treating physicians must extensively document the course of treatment. Special services provide substitution therapy software modules in combination with drug dispensers for automatic recording of the ongoing documentation to facilitate the physicians.

2007, the project for monitoring substitution therapy with drug dispensers was started. In this epidemiological, longitudinal study over 24 months the number of patients, average age, average dose and discontinuation rates were collected and stratified according to substitution drug and sex from 28 sites.

The data was mainly from larger centers with more than 50 substitution patients per month. Three quarters of the patients received methadone and a fifth buprenorphine resp. buprenorphine/naloxone. Levo-methadone and diamorphine seem to play a secondary role in the substitution treatment with drug dispensers. The average dosages of all substitution drugs are at the lower limits of dose ranges shown in the literature except for levo-methadone.

The substitution therapy of opioid dependent patients with drug dispensers and its associated precise data acquisition of the course of therapy is a perfect setting to capture representative data of routine substitution therapy in large institutions.

Keywords: Buprenorphine, drug dispensers, levo-methadone, naloxone, opioid dependent patients, substitution therapy

1 EINLEITUNG

Seit Anfang der 1990er Jahre werden in Deutschland opioidabhängige Patienten mit Substitutionsmitteln behandelt, um sie körperlich, seelisch und sozial zu stabilisieren und

langfristig in eine Suchtmittelfreiheit zu überführen. In Deutschland werden aktuell vorwiegend die Substitutionsmittel Methadon (58,9%), Levo-Methadon (21,8%) und Buprenorphin bzw. Buprenorphin/Naloxon (18,6%) zur

Substitutionstherapie eingesetzt. Eine eher untergeordnete Rolle spielen Dihydrocodein (0,3%), Diamorphin (0,3%) und Codein (0,1%) bei der substituionsgestützten Behandlung der Opioidabhängigkeit (BfArM 2010).

Jeder Patient, der mit Substitutionsmitteln behandelt wird, muss seit 2002 von seinem behandelnden Arzt an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit Patientencode, Substitutionsmittel, Datum der Erstverschreibung, Datum der letzten Verschreibung, Name und Adresse des verschreibenden Arztes und ggf. des Konsiliariums unverzüglich gemeldet werden. Diese umfangreiche Dokumentation ist notwendig, um einerseits Mehrfachverschreibungen zu verhindern und andererseits sicherzustellen, dass nur Ärzte mit einer entsprechenden Qualifikation die opioidabhängigen Patienten behandeln (Fischer et al. 2010). Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer müssen die Ärzte darüber hinaus unter anderem Indikation, Diagnose, Therapieziele, Begleitmaßnahmen, Art und Ergebnisse der Beigebrauchskontrollen, Vermerke zur Aufklärung über Gefahren zusätzlich gebrauchter psychotroper Substanzen und mögliche Fahruntauglichkeit sowie Einschränkungen beim Bedienen von Maschinen, Art, Dosis und Vergabemodalitäten des Substitutionsmittels, die Begründung für eine evtl. Take-Home-Verordnung sowie die Gründe für einen Behandlungsabbruch dokumentieren (Bundesärztekammer 2010).

Von aktuell 7.233 für die Substitutionsmitteltherapie qualifizierten Ärzten sind nur 37% (n = 2.700) aktiv in der Suchtmittelmedizin tätig (BfArM 2010). Der Grund für die geringe Anzahl der aktiv in der Substitutionstherapie tätigen Ärzte ist unter anderem der hohe Dokumentationsaufwand (Bundesministerium für Gesundheit 2009). Durchschnittlich werden bundesweit 28 Patienten pro substituierenden Arzt behandelt. Bei dieser Durchschnittsberechnung pro Bundesland ist zu beachten, dass 18,1% aller substituierenden Ärzte mehr als 51 Patienten pro Monat behandeln und 1,8% sogar mehr als 150 Patienten pro Monat (BfArM 2010).

Um den Ärzten die aufwendige Dokumentation der notwendigen Daten während der substituionsgestützten Therapie der Opioidabhängigkeit zu erleichtern, liefern seit einigen Jahren verschiedene Software-Hersteller häufig in Kombination mit einer allgemeinen Praxissoftware sogenannte Zusatzmodule. CompWare Medical ist einer dieser Dienstleister und stellt seit 1996 Dosierautomaten mit der dazugehörigen Software MeDoSys zur Dokumentation der Vergabe von Methadon und Levo-Methadon zur Verfügung. 2004 wurde die Software mit dem Zusatzmodul für die Dokumentation von Buprenorphin und 2008 für Buprenorphin/Naloxon erweitert. Über eine Permanentwaage wird das Substitutionsmedikament ausgegeben. Alle Schritte der Vergabe werden automatisch als betäubungsmittelgerechte Dokumentation auf dem angeschlossenen

Computer gespeichert. Dieses System eignet sich deshalb besonders gut für eine detaillierte Analyse der in der Routinebehandlung eingesetzten Substitutionsmedikamente und ihren exakten Dosierungen.

Eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine erfolgreiche Substitutionstherapie ist, den Patienten ausreichend lange in der Behandlung zu halten. Deshalb ist die Haltequote ein markanter Marker für die Beurteilung der Qualität der Substitutionstherapie (Apelt et al. 2006a, Apelt et al. 2006b). In der bundesdeutschen, naturalistisch-epidemiologischen COBRA-Studie, in der die Substitutionstherapie opioidabhängiger Patienten in der Routinebehandlung beobachtet wurde, ergab sich eine 12-Monats-Haltequote von insgesamt 68%. Die Haltequote der Substitutionspatienten in der Routinebehandlung liegt nach den Ergebnissen dieser Studie nicht unter den in klinischen Studien ermittelten Haltequoten (Apelt et al. 2006a,b, Wittchen et al. 2008).

Um einen opioidabhängigen Patienten langfristig in der Therapie zu halten, ist die richtige Dosierung des Substitutionsmedikamentes einer der wichtigsten Faktoren. Die Dosisfindung ist ein schwieriger Prozess. Es liegen zahlreiche Studien vor, die sich unter anderem mit dem Thema der optimalen Dosierung beschäftigt haben und von denen im Folgenden auf einige Ergebnisse näher eingegangen werden soll. Bekannt ist, dass die für eine erfolgreiche Substitutionstherapie notwendige Dosierung individuell verschieden ist und von genetischen Faktoren, welche unter anderem auch die Metabolisierung des jeweiligen Substitutionsmittels steuern, abhängt. Davon besonders betroffen scheinen vor allem D/L-Methadon, Levo-Methadon, Codein bzw. Dihydrocodein und Diamorphin zu sein. Weitere Einflussgrößen auf die Dosis des Substitutionsmittels sind Geschlecht, Alter, psychiatrische Komorbidität und zusätzlich eingenommene Medikamente bzw. Substanzen (vgl. Totah et al. 2007, Gupta et al. 2007, Levran et al. 2008, Maremmani et al. 2010, Murray et al. 2008, Benkert 2010, Charkabarti et al. 2010).

Eine nicht ausreichende Dosierung des Substitutionsmittels kann dazu führen, dass der Patient den Beigebrauch von illegalen Substanzen beibehält oder gar erhöht (vgl. Heikman et al. 2009), um das Auftreten von Entzugssymptomen zu verhindern bzw. die bereits vorhandene Entzugssymptomatik auszuschalten (vgl. Courty 2009). Dabei ist nicht nur das Risiko eines Rückfalls zum Heroinkonsum (Maremmani et al. 2010), sondern auch eine versehentliche Überdosierung stark erhöht. Zahlreiche Studien zeigen, dass opioidabhängige Patienten von einer höheren Dosierung des Substitutionsmittels durchaus profitieren. Mit höheren Dosierungen können höhere Haltequoten, weniger positive Urindrogentests für Opioide, eine geringere Wahrscheinlichkeit der Abhängigkeitsdiagnose nach DSM-IV und eine generelle höhere Compliance der Patienten er-

reicht werden (Adelson et al. 2007, Epstein et al. 2009, Fareed et al. 2010, Bao et al. 2009).

Wie in ► **Tabelle 1** dargestellt, liegt die maximale Tagesdosis von Methadonhydrochlorid nach Arzneimittelfachinformation bei 120 mg (SANDOZ 2009). Nach BtMVV darf ein substituierender Arzt einem Patienten innerhalb von 30 Tagen maximal 3.000 mg verschreiben, was einer maximalen Tagesdosis von 100 mg entspricht. Individuell kann eine höhere Dosis verabreicht bzw. verschrieben werden. Diese muss auf dem Betäubungsmittelrezept mit "A" gekennzeichnet werden. Zahlreiche Studien zeigen, dass die individuell für eine erfolgreiche Behandlung der Opioidabhängigkeit geeignete Dosierung von D/L-Methadon zwischen 30-280 mg liegen kann (vgl. Bao et al. 2009, Epstein et al. 2009, Fareed et al. 2009, Fareed et al. 2010, Levran et al. 2008, Kakko et al. 2007). Methadon wirkt ca. 24 Stunden. Daher sollte das Medikament täglich eingenommen werden.

Weniger ausführlich untersucht ist die für eine erfolgreiche substituierungsgestützte Opioidbehandlung notwendige Dosierung mit Levo-Methadon. In der Fachinformation ist eine empfohlene maximale Tagesdosis von 60 mg für die Erhaltungstherapie angegeben (Sanofi-Aventis 2009), die auch der nach BtMVV maximalen Tagesdosis entspricht. In einer Untersuchung von de Vos et al. (1998) wurde am Ende der Studie eine mittlere Erhaltungsdosis von 40,5 mg pro Tag (SD 13,2 mg, Range 15,0-65,0 mg) verabreicht. Im "Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z" finden sich die Angaben zur maximalen Tagesdosis aus der Fachinformation wieder (Benkert 2010). Die Wirkdauer von Levo-Methadon liegt ebenfalls bei ca. 24 Stunden und das Medikament muss täglich eingenommen werden.

Die nach BtMVV maximal verschreibbare Tagesdosis von Buprenorphin bzw. Buprenorphin/Naloxon liegt 3 mg über der in der Fachinformation angegebenen Maximaldosis von 24 mg (Essex Pharma 2006, Essex Pharma 2008). Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass die für eine erfolgreiche Therapie notwendige Tagesdosis Buprenorphin zwischen 8 und 32 mg liegt (Konsensustext 2000, Kakko et al. 2007, Soyka et al. 2008, Kleber 2007). In einer Studie von Di Petta et al. (2005) wurden Substitutionspatienten mit Tagesdosen zwischen 24-56 mg Buprenorphin behandelt. Sie erreichten eine 30-Monats-Haltequote von 92,3% sowie einen hochsignifikant reduzierten Beigebrauch von psychotropen Substanzen. Ihrer Ansicht nach ist das Rückfallrisiko bei < 16 mg Buprenorphin pro Tag erhöht (Di Petta et al. 2005). Die Wirkdauer von Buprenorphin liegt bei mindestens 24 Stunden. Aufgrund seines pharmakologischen Profils kann Buprenorphin auch alternierend, d.h. alle zwei bis drei Tage verabreicht werden (Amass et al. 2001). Dabei nimmt der Patient die Dosis für zwei bzw. drei Tage (maximal 24 mg insgesamt) auf einmal ein. Die

se alternierende Gabe kann besonders für berufstätige Patienten, die noch nicht für eine Take-Home-Verordnung infrage kommen, eine günstige Option sein.

Codein bzw. Dihydrocodein werden in stark individuell unterschiedlichem Ausmaß zu Morphin bzw. Dihydromorphin metabolisiert. Diese Metaboliten kaschieren einen eventuellen zusätzlichen Gebrauch von Heroin. Codein bzw. Dihydrocodein werden deshalb als eher ungeeignet und Mittel der "zweiten Wahl" für die substituierungsgestützte Therapie Opioidabhängiger bezeichnet (ABDA 2009, Möller et al. 2002, BtMVV). Da die Wirkdauer von Codein bei nur ca. 6 Stunden liegt, muss der Substitutionspatient das Medikament mehrmals täglich einnehmen. Die Gesamttagesdosis liegt bei maximal 900 mg (Fischer et al. 2010).

Für Diamorphin zur Substitution liegt keine Fachinformation für ein deutsches Produkt vor. Nach BtMVV darf ein Substitutionspatient maximal 1.000 mg pro Tag erhalten. Die Studie zur heroingestützten Behandlung Opioidabhängiger ergab eine durchschnittliche Tagesdosis von 442 mg (Range 406-476 mg) Diamorphin pro Tag (Haasen et al. 2008) und liegt deutlich unter der maximalen Tagesdosis anderer Untersuchungen (MW 548 mg in van den Brink et al. 2003) bzw. eines Behandlungsmanuals (max. 600 mg in Seidenberg et al. 1998). Auch Diamorphin muss aufgrund seiner vergleichsweise kurzen Wirkdauer von ca. 4 Stunden mehrmals täglich appliziert werden.

In anderen Ländern variieren die durchschnittlichen Dosierungen der Substitutionsmittel im gesamten Spektrum der in ► **Tabelle 1** dargestellten Bereiche, liegen aber auch häufiger im mittleren und oberen Bereich (vgl. Bao et al. 2009, Fareed et al. 2010). Begründet werden die höheren Dosierungen von Substitutionsmitteln zum Teil damit, dass die Patienten aufgrund der über die Jahre ansteigenden Heroinreinheit von größeren Mengen Heroin abhängig wurden (Adelson et al. 2007). Jedoch sollte zwischen den Substitutionsmitteln differenziert werden. Während bei höheren Dosierungen der Vollagonisten D/L-Methadon, Levo-Methadon und Diamorphin unter anderem das Risiko einer Atemdepression steigt, wird Buprenorphin als Partialagonist auch im Hochdosisbereich aufgrund seines pharmakologischen Profils als relativ sicher eingestuft, sofern keine weiteren Substanzen zusätzlich konsumiert werden (Mégarbane et al. 2006). Letztendlich sollte für jeden opioidabhängigen Patienten individuell anhand seiner speziellen Charakteristik die passende Dosis des Substitutionsmittels gefunden werden, um den Patienten erfolgreich in der Substitutionstherapie zu halten (Bao et al. 2009), den Beigebrauch zu reduzieren oder besser noch gänzlich einzustellen (Fareed et al. 2009) und das große Ziel der Substitutionsbehandlung – die Suchtmittelfreiheit – langfristig erreichen zu können.

Tabelle 1: Dosierungen der Substitutionsmittel

Substitutionsmittel	Tagesdosis		
	BtMVV	Fachinformation	Literatur
D/L-Methadon	100 mg	120 mg	30-280 mg
Levo-Methadon	60 mg	60 mg	15-65 mg
Buprenorphin bzw. Buprenorphin/Naloxon	27 mg	24 mg	8-32mg
Dihydro-/Codein	1.300 mg	240 mg	700-900 mg
Diamorphin	1.000 mg	n.a.	400-600 mg*
*Einzeldosis maximal 400 mg			

2 ZIELSETZUNG

In Zusammenarbeit mit Essex Pharma GmbH wurde 2007 das Projekt zur Beobachtung der Substitutionstherapie mit Dosierautomaten gestartet. Ziel war es, den am Programm teilnehmenden Ärzten den Zugang zu den Zusatzmodulen zu erleichtern, sie bei der Optimierung der aufwendigen Dokumentation zu unterstützen und gleichzeitig versorgungs-epidemiologische Daten zu den Substitutionspatienten in Einrichtungen mit Dosierautomaten zu sammeln, um sie mit den bundesdeutschen Gesamtdaten hinsichtlich Anzahl Patienten nach Geschlecht und Substitutionsmittel, Dosierungen und Dosisschwankungen sowie Abbruchraten zu vergleichen. Weiterhin wurden die teilnehmenden Ärzte zu ihrer Zufriedenheit mit dem Dokumentationssystem befragt.

3 METHODEN UND DESIGN

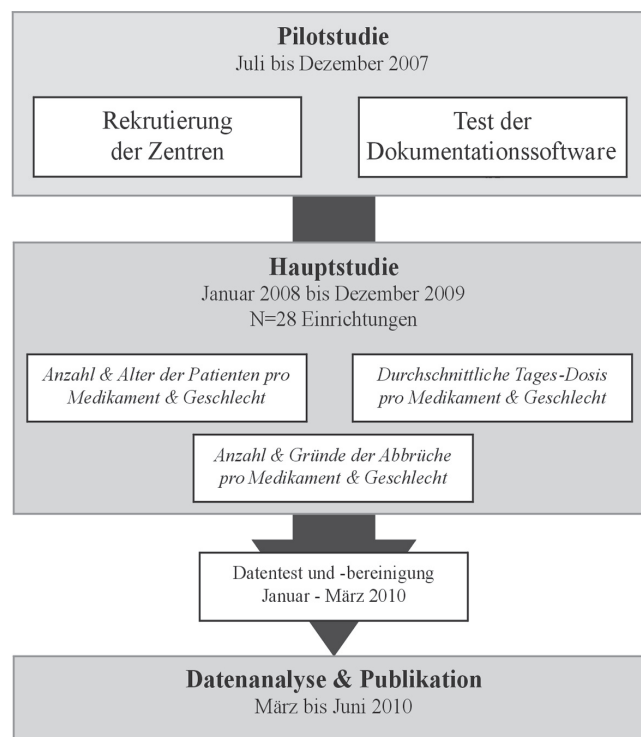
3.1 DESIGN

Die Daten der Studie wurden als Teil des Kooperationsprojektes zwischen Essex Pharma GmbH und CompWare Medical erhoben und ausgewertet. Während der Pilotstudie wurde unter anderem getestet, ob die Zusatzmodule korrekt installiert und mit der Basissoftware (Standard-Praxisprogramm) korrekt verlinkt waren, die Daten richtig übertragen wurden und die monatlich transferierten Studien-Daten in anonymisierter und vollständiger Form vorlagen. Um möglichst repräsentative Dokumentationsdaten zu erhalten, wurde von allen Ärzten in ganz Deutschland, die den Dosierautomaten von CompWare Medical für die Substitutionstherapie benutzen und alle Zusatzmodule für die softwaregestützte, betäubungsmittelgerechte Dokumentation der in der Einrichtung eingesetzten Substitutionsmittel installiert hatten, eine Zufallsauswahl getroffen. Diese Ärzte wurden von CompWare Medical angesprochen und um ihre Teilnahme an der Beobachtungsstudie

zur Substitutionstherapie mit Dosierautomaten gebeten. N = 28 Einrichtungen waren letztendlich bereit, die für die Auswertungen vorgesehenen Daten in anonymisierter Form monatlich bereitzustellen. Mit der Installation des Zusatzmoduls zur Dokumentation von Buprenorphin/Naloxon im Januar 2008 startete die Hauptstudie. Über 24 Monate wurden die mit den teilnehmenden Einrichtungen vereinbarten Daten monatlich in einer Metadatenbank in anonymisierter Form gesammelt (► **Abb. 1**).

Für die Studie wurden die Dokumentationsdaten eines Monats zusammengefasst nach:

- 1) Anzahl der Patienten,
- 2) Alter der Patienten (nach Kategorien und Mittelwert),
- 3) Durchschnittliche Tagesdosis,

**Abb. 1:** Design der Studie

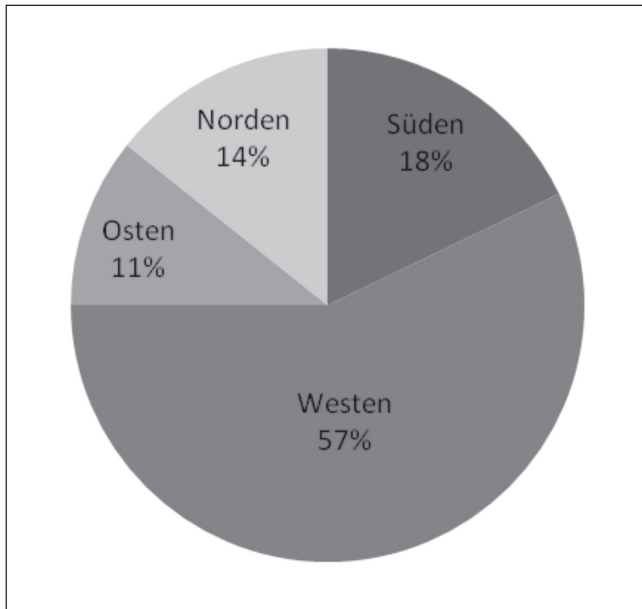


Abb. 2: Verteilung der teilnehmenden Zentren in Deutschland (N = 28). Aus Berlin, Brandenburg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Sachsen nahmen keine Einrichtungen an der Studie teil

- 4) Anzahl der Abbrüche sowie
- 5) Gründe der Abbrüche.

Alle Kriterien wurden stratifiziert nach Substitutionsmittel und Geschlecht.

Diese Daten wurden monatlich erfasst und monitoriert. Im Dezember 2009 wurden die letzten Daten im Rahmen der Studie erhoben. Als zusätzliches Kriterium sollte beim 24-Monats Follow-up die durchschnittliche Haltedauer eines Patienten analysiert werden.

3.2 STICHPROBENBESCHREIBUNG

Die Studie war eine versorgungsepidemiologische Längsschnittstudie mit 24 Beobachtungsabschnitten. Die teilnehmenden Einrichtungen konnten die monatlich aggregierten vollanonymisierten Daten von Patienten retrospektiv bereitstellen, die zum Beobachtungszeitpunkt mindestens 18 Jahre alt und in Substitutionstherapie mit D/L-Methadon, Levo-Methadon, Buprenorphin bzw. Buprenorphin/Naloxon, Diamorphin oder einem anderen Medikament waren. Mehr als die Hälfte aller teilnehmenden Zentren befanden sich im Westen Deutschlands (Hessen 17,9%, Nordrhein-Westfalen 28,6%, Rheinland-Pfalz 7,1%, Saarland 3,6%). Ein Drittel der Einrichtungen befanden sich im Süden (Baden-Württemberg 10,7%, Bayern 7,1%) bzw. Norden (Mecklenburg-Vorpommern 3,6%, Schleswig-Holstein 10,7%). Die wenigsten Studienteilnehmer befanden sich im Osten von Deutschland (Sachsen-Anhalt 3,6%, Thüringen 7,1%) (► **Abb. 2**).

Die im Mittel vom 01.01. bis 01.10.2009 bei den teilnehmenden Einrichtungen dokumentierten Substitutionspatienten verteilen sich über die Bundesländer mit einem durchschnittlichen Faktor 3,2 in Bezug auf die Durchschnittswerte des BfArMs relativ gleichmäßig. Deutlich wird, dass sich in der Stichprobe bis auf Mecklenburg-Vorpommern ausschließlich größere Zentren mit mehr als 50 Substitutionspatienten pro Monat befinden. Fast drei Viertel (74,8%) aller in diesem Zeitraum dokumentierten Patienten erhielten Methadon, 16,0% Buprenorphin, 6,3% Buprenorphin/Naloxon, 1,5% Diamorphin und 1,4% Levo-Methadon als Substitutionsmittel für die Behandlung ihrer Opioidabhängigkeit (siehe auch ► **Tab. 2**).

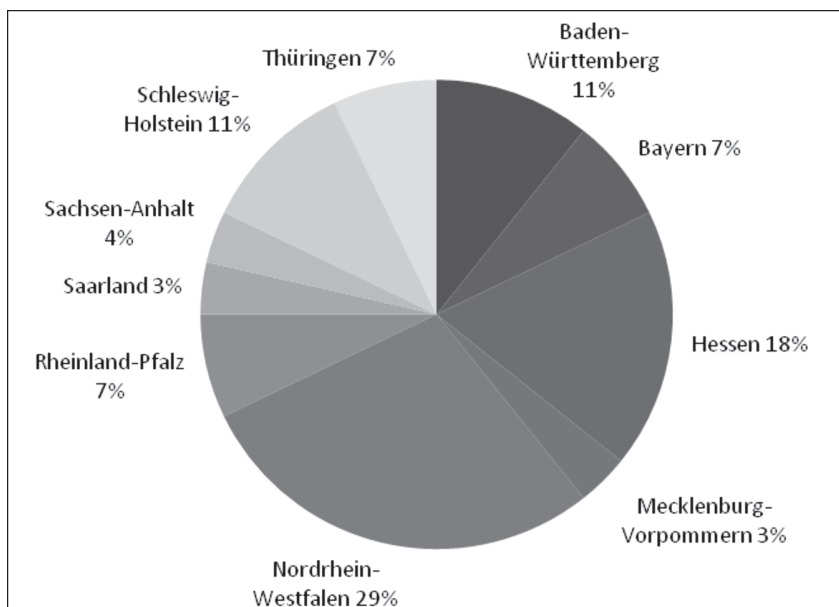


Abb. 3: Verteilung der teilnehmenden Zentren in Deutschland nach Bundesländer (N = 28)

Tabelle 2: Durchschnittliche Anzahl der vom 01.01. bis 01.10.2009 dokumentierten Substitutionspatienten im Vergleich mit den beim BfArM im gleichen Zeitraum gemeldeten Patienten (BfArM 2010)

Bundesland	Substitutionspatienten pro Arzt (Stichtag 01.10.2009)						
	BfArM	Studie					
	Total	Total	Meth	L-Meth	Bup	Bup/N	Diam
Baden-Württemberg	23,1	112,3	72,3	1,5	21,6	16,9	0,0
Bayern	27,5	129,3	94,5	0,0	27,8	7,1	0,0
Berlin	32,2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Brandenburg	7,4	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Bremen	24,6	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hamburg	49,0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hessen	29,3	88,0	77,1	0,0	4,6	6,3	0,0
Mecklenburg-Vorpommern	11,9	40,8	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0
Niedersachsen	26,4	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nordrhein-Westfalen	30,1	98,5	78,7	2,9	8,1	4,1	4,7
Rheinland-Pfalz	25,2	77,1	60,1	2,7	8,5	5,8	0,0
Saarland	37,8	58,2	55,0	1,0	0,0	2,2	0,0
Sachsen	24,9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Sachsen-Anhalt	20,0	64,4	27,6	0,0	35,6	1,3	0,0
Schleswig-Holstein	25,9	78,6	47,1	0,0	30,4	1,1	0,0
Thüringen	13,3	50,8	36,5	0,0	14,3	0,0	0,0
<i>Mittelwert gesamt</i>	<i>27,6</i>	<i>88,5</i>	<i>66,2</i>	<i>1,2</i>	<i>14,2</i>	<i>5,6</i>	<i>1,3</i>

3.3 DATENSAMMLUNG

Die für die Studie benötigten monatlich aggregierten Daten wurden

- aus der Basissoftware (Standard-Praxisprogramm) und
- aus den Pflichtangaben für die betäubungsmittelgerechte Dokumentation der jeweiligen Zusatzmodule gewonnen.
 - Standard-Praxisprogramm
 - Alter: Ermittelt aus Geburtsdatum und letzten Tag des Beobachtungsmonats
 - Geschlecht
 - Zusatzmodule
 - Art und Dosis des Substitutionsmittels
 - Abbruch (ja/nein)
 - Abbruchgrund
 - Haltequote: Ermittelt aus Datum der Erstverschreibung und Datum des Abbruchs der Behandlung mit dem jeweiligen Substitutionsmittel

3.4 STATISTIK

Da die Daten der einzelnen Erhebungszeitpunkte als Summen- bzw. Mittelwerte des gesamten Beobachtungsmonats

vorliegen, sind die statistischen Analysen der Querschnitts- und Längsschnittdaten ausschließlich deskriptiv und wurden mit dem Programmpaket STATA/SE 9.0 vorgenommen. Für ausgewählte Variablen wurden diskrete Überlebensanalysen durchgeführt. Logistische Regressionen und Unterschiedstest waren aufgrund der unterschiedlichen Patienten zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten nicht möglich.

4 ERGEBNISSE

4.1 ANZAHL DER PATIENTEN

Insgesamt konnten in der Hauptstudie zu t1 (Januar 2008) die Daten von N = 2.320 Patienten analysiert werden, die sich in Substitutionstherapie mit Methadon (76,6%), Levo-Methadon (0,8%), Buprenorphin (20,9%), Buprenorphin/Naloxon (0,4%) bzw. Diamorphin (1,3%) befanden. Davon waren 74,0% Männer (siehe auch ► **Abb. 4**).

24 Monate später, zu t24 (Dezember 2009), war die Zahl der Patienten in den teilnehmenden Einrichtungen auf N = 2.480 Patienten angestiegen. 74,2% befanden sich in Substitutionstherapie mit Methadon, 1,6% mit Levo-Me-

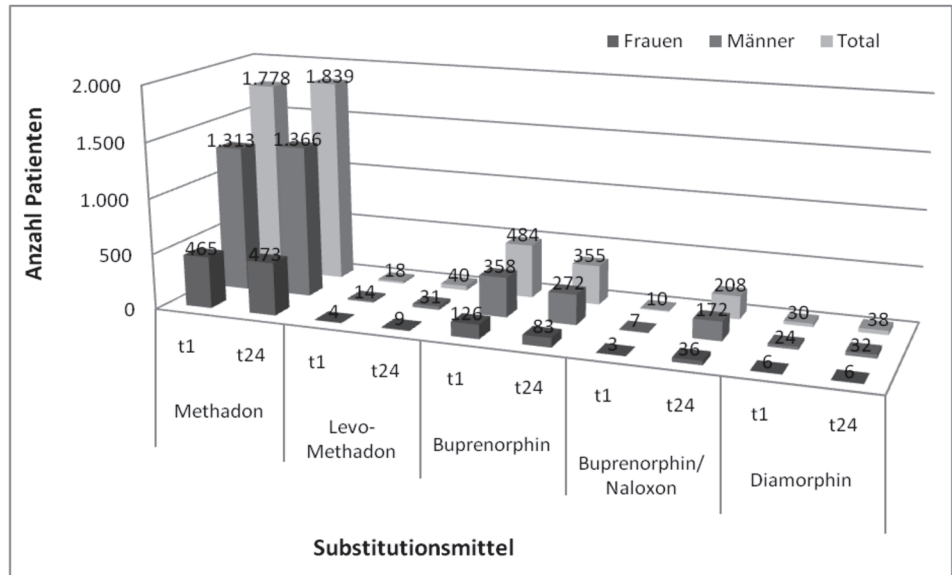


Abb. 4: Anzahl Patienten nach Substitutionsmittel zu Studienbeginn (t1: N = 2.320) und Studienende (t24: N = 2.480)

thadon, 14,3% mit Buprenorphin, 8,4% mit Buprenorphin/Naloxon und 1,5% mit Diamorphin. 75,5% der Substitutionspatienten waren Männer.

Bis auf Buprenorphin/Naloxon blieb die Anzahl der Patienten bei allen Substitutionsmitteln über den gesamten Beobachtungszeitraum weitestgehend stabil. Die Anzahl der Patienten, die mit Buprenorphin/Naloxon behandelt und über die Dokumentationssoftware erfasst wurden, nahm im zweiten Quartal 2008 deutlich zu und pendelte sich bei einem Wert von durchschnittlich n = 200 Substitutionspatienten pro Monat ein (► Abb. 5).

4.2 ALTER DER PATIENTEN

Das durchschnittliche Alter der zu Beginn der Studie dokumentierten Patienten lag bei 36,3 Jahren, wobei die Dia-

morphinpatienten deutlich (43,5 Jahre) und die Levo-Methadonpatienten etwas (39,2 Jahre) älter waren im Vergleich zu den Patienten, die mit Methadon (36,2 Jahre) oder Buprenorphin (36,1 Jahre) behandelt wurden. Die jüngsten Patienten befanden sich in der Buprenorphin/Naloxon-Gruppe (30,8 Jahre).

Die Frauen waren insgesamt etwas jünger als die Männer (35,1 vs. 36,8 Jahre). Dieser Unterschied findet sich bei allen Substitutionsmitteln mit Ausnahme von Diamorphin wieder. In der Diamorphin-Gruppe waren die Frauen im Schnitt 3,5 Jahre älter als die Männer (46,3 vs. 42,8 Jahre).

Am Ende der Beobachtungsstudie (t24) waren die Patienten insgesamt geringfügig älter. Dieses Ergebnis erscheint zunächst logisch. Da in dieser Studie jedoch nicht die gleichen Patienten über 24 Monate beobachtet werden konnten, wird eine genauere Betrachtung des Alters zum Ende

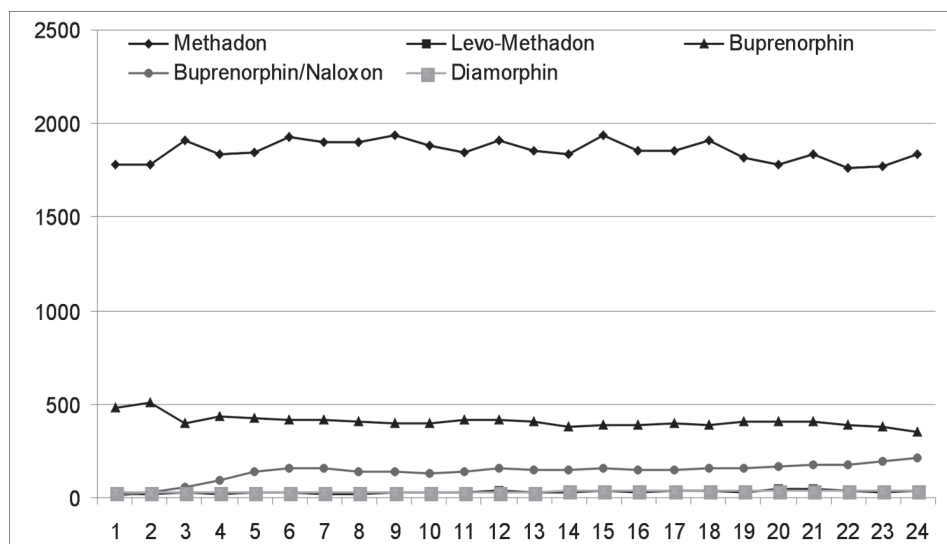


Abb. 5: Anzahl Patienten nach Substitutionsmittel im gesamten Beobachtungszeitraum Januar 2008 (t1) bis Dezember 2009 (t24)

Tabelle 3: Durchschnittliches Alter der Patienten zu Beginn (t1) und Ende (t24) der Erhebung

	Substitutionsmittel											
	Total		Methadon		Levo-Methadon		Buprenorphin		Buprenorphin/ Naloxon		Diamorphin	
Mittleres Alter der Patienten in Jahren	t1	t24	t1	t24	t1	t24	t1	t24	t1	t24	t1	t24
Frauen	35,14	34,86	35,45	34,62	36,17	39,25	33,83	34,67	29,25	34,21	46,33	45,83
Männer	36,77	36,87	36,71	36,90	39,67	37,85	36,47	36,77	31,33	37,11	42,75	42,00
Gesamt	36,28	36,34	36,21	36,25	39,16	37,71	36,12	36,59	30,76	36,69	43,47	42,61

der Beobachtungsstudie notwendig. Die Frauen waren zu t24 nun im Schnitt zwei Jahre jünger als die Männer (34,9 vs. 36,9 Jahre), d.h. es befanden sich im Dezember 2009 mehr jüngere Frauen in Substitutionstherapie als noch zwei Jahre zuvor. Diese Verjüngung ist nur bei den Methadon- und Diamorphin-Patientinnen zu finden. Bei Levo-Methadon hingegen waren zu t24 die Frauen mehr als drei Jahre älter im Vergleich zu t1 und sie waren zu t24 nun auch älter als die Männer, welche knapp zwei Jahre jünger im Vergleich zu t1 waren. Bei Buprenorphin war die geringste Veränderung zu beobachten: Die Frauen waren im Mittel zwei Jahre jünger als die Männer (34,7 vs. 36,8 Jahre), aber sowohl die Frauen als auch die Männer waren insgesamt nur geringfügig älter als zu t1 (plus 0,8 bzw. 0,3 Jahre), was ebenfalls hier für eine "Verjüngung" der Patientenpopulation spricht. In der Buprenorphin/Naloxon-Gruppe waren die Patienten im Dezember 2009 zwischen fünf bis sechs älter als zu t1, was im Vergleich zu den anderen Substitutionsmitteln eine gegenläufige Entwicklung ist. Bei Diamorphin waren die Frauen auch zu t24 älter als die Männer (45,8 vs. 42,0 Jahre), aber sowohl die Frauen als auch die Männer waren insgesamt etwas jünger als zu t1 (minus 0,5 bzw. 0,75 Jahre).

4.3 DOSIERUNG DER SUBSTITUTIONSMITTEL

Die Ergebnisse zeigen, dass die durchschnittlichen Dosierungen der Substitutionsmittel bis auf Diamorphin im Verlauf entweder stabil blieben oder leicht gesunken sind. Bei Buprenorphin/Naloxon sank die Durchschnittsdosierung von 11,9 mg (Range 7,2-20,0 mg) zu t1 auf 8,7 mg (Range 5,2-12,8 mg) zu t24. Die durchschnittliche Dosierung von Diamorphin stieg von 213,0 mg (Range 60-400 mg) im Januar 2008 (t1) auf 230,8 mg (Range 0-700 mg) im Dezember 2009 (t24) (► **Abb. 6**).

Im Vergleich zu den in der Literatur zu findenden Dosisangaben befinden sich D/L-Methadon, Buprenorphin und Buprenorphin/Naloxon im unteren Drittel des Bereiches. Diamorphin liegt sogar weit unter den mittleren Dosisangaben der zitierten Studien. Nur die mittlere Tagesdosis von Levo-Methadon liegt im oberen Drittel des in der Literatur gefundenen Dosisbereiches (s. auch ► **Tab. 1**).

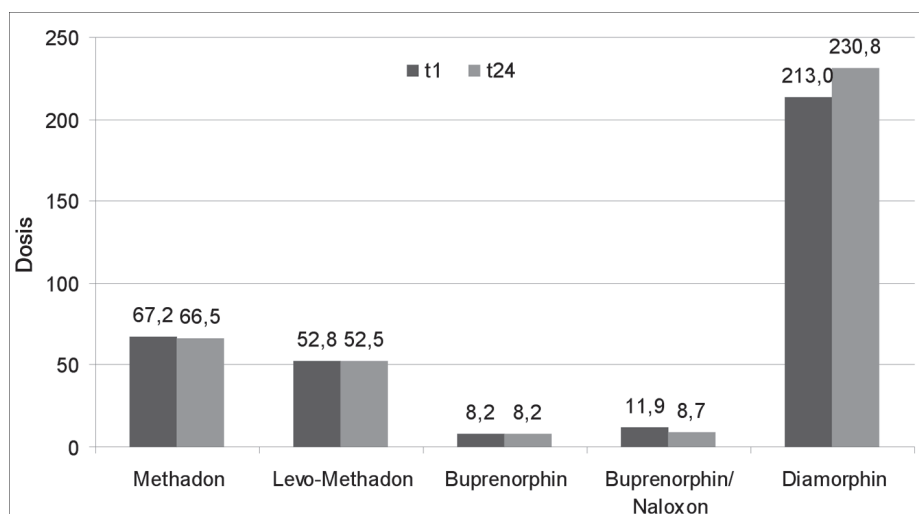


Abb. 6: Durchschnittliche Dosierung der Substitutionsmittel zu Beginn (t1) und Ende (t24) der Studie

4.4 ABBRUCHRATEN

10,6% der Patienten, die sich zum 01.01.2008 in Substitutionstherapie befanden, brachen im Laufe des Beobachtungsmontats ihre Behandlung ab (► Tab. 4). Die Abbruchquote lag bei den Levo-Methadonpatienten am höchsten (61,1%). Bei den Diamorphinpatienten gab es zu t1 keine dokumentierten Abbrüche. Methadon, Buprenorphin bzw. Buprenorphin/Naloxon unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Abbruchrate zu t1.

Insgesamt sank die Abbruchrate zu t24 auf 9,4%. Bei Methadon sank die Abbruchquote sowohl bei den Frauen (10,1 vs. 8,5%) als auch bei den Männern (10,4 vs. 7,6%). Bei allen anderen Substitutionsmitteln entwickelte sich die Abbruchrate von t1 zu t24 hinsichtlich der Geschlechter unterschiedlich. Bei den mit Diamorphin substituierten Patienten brachen weder zu t1 noch zu t24 Frauen ihre Behandlung ab. Hier ist jedoch zu beachten, dass nur ein Zentrum Diamorphin-Patienten behandelte, weshalb dieses Ergebnis nicht auf die Diamorphin-Behandlung generalisierbar ist.

4.5 ABBRUCHGRÜNDE

Die Angaben zu den Abbruchgründen waren sowohl wegen der Art der Dokumentation als auch aufgrund der von CompWare Medical gewählten Aggregierungsmethode der Daten nicht auswertbar.

4.6 24-MONATS-HALTEQUOTE

Leider war es mit den in den Datenbanken des Dokumentationssystems gespeicherten Informationen nicht möglich, die 24-Monats-Haltequote zu berechnen.

4.7 KUNDENZUFRIEDENHEIT

Nach einer jährlichen Umfrage von CompWare Medical sind die Ärzte insgesamt sehr zufrieden mit dem Dokumentationssystem. 2008 vergaben die teilnehmenden Zentren die Schulnote 1,6 und 2009 verbesserte sich die Kundenzufriedenheit auf die Schulnote 1,5.

5 DISKUSSION

Auf der Grundlage der versorgungsepidemiologischen, prospektiven Längsschnittstudie mit 24 Beobachtungsabschnitten wurde ein genereller Überblick über die Daten zur Anzahl der Patienten, des durchschnittlichen Alters, der durchschnittlichen Dosis und der Abbruchraten stratifiziert nach Substitutionsmittel und Geschlecht aus N = 28 Einrichtungen dargestellt, die mithilfe des Dosierautomaten von CompWare Medical und der damit gekoppelten Dokumentationssoftware MeDoSys die substituionsgestützte Behandlung opioidabhängiger Patienten durchführen.

Die in dieser Studie ausgewerteten Daten stammen vorwiegend aus größeren Einrichtungen, d.h. mit mehr als 50 Patienten pro Monat. Das könnte daran liegen, dass die Dosierautomaten erst ab einer bestimmten Patientenanzahl rentabel sind. Obwohl die Anzahl der über das Dokumentationssystem erfassten Patienten im Verlauf der Studie leicht anstieg, blieb die Verteilung auf die Substitutionsmittel weitestgehend stabil. Lediglich bei Buprenorphin/Naloxon zeigte sich vor allem im 2. Quartal 2008 ein deutlicher Anstieg der Substitutionspatienten, was damit zusammen hängen könnte, dass erst im Januar 2008 das Zusatzmodul zur Erfassung dieses Substitutionsmittels installiert wurde und die teilnehmenden Ärzte die Ausgabe auf den Dosierautomaten erst danach Schritt für Schritt umstellten.

Tabelle 4: Behandlungsabbrüche zu Beginn (t1) und Ende (t24) der Studie

		Substitutionsmittel											
		Total		Methadon		Levo-Methadon		Buprenorphin		Buprenorphin/Naloxon		Diamorphin	
Anzahl Abbrüche		N	%*	N	%*	N	%*	N	%*	N	%*	N	%*
Frauen	t1 (n = 604)	62	10,26	47	10,11	3	75,00	10	7,94	1	33,33	0	0,00
	t24 (n = 607)	63	10,38	40	8,46	5	55,56	10	12,05	4	11,11	0	0,00
Männer	t1 (n = 1.716)	184	10,72	136	10,36	8	57,14	40	11,17	0	0,00	0	0,00
	t24 (n = 1.873)	171	9,13	104	7,61	21	67,74	28	10,29	15	8,72	3	9,38
Gesamt	t1 (N = 2.320)	246	10,60	183	10,29	11	61,11	50	10,33	1	10,00	0	0,00
	t24 (N = 2.480)	234	9,44	144	7,83	26	65,00	38	10,70	19	9,13	3	7,89

*Von allen im Behandlungsmonat dokumentierten Patienten

Im Vergleich zur Patientencharakteristik der großen, spezialisierten Einrichtungen (> 40 Substitutionspatienten pro Tag) aus der COBRA-Studie (Wittchen et al. 2008) waren in unserer Studie deutlich mehr Männer in Behandlung (t24 75,5% vs. 66,7% COBRA). Die Patienten sind insgesamt geringfügig älter (t24 36,3 vs. 35,0 Jahre) und etwas weniger Patienten erhalten D/L-Methadon als Substitutionsmittel (t24 74,2% vs. 78,9% COBRA). Drei Viertel der Patienten erhielten D/L-Methadon und ein Fünftel Buprenorphin bzw. Buprenorphin/Naloxon. Levo-Methadon und Diamorphin spielen in der substituionsgestützten Behandlung mit Dosierautomaten eine deutlich untergeordnete Rolle.

Die durchschnittlichen Dosierungen liegen mit Ausnahme von Levo-Methadon bei allen Substitutionsmitteln an den unteren Grenzen der in der Literatur dargestellten Dosisbereiche (vgl. unter anderem Bao et al. 2009, Epstein et al. 2009, Fareed et al. 2009, Fareed et al. 2010, Levrán et al. 2008, Kakko et al. 2007, Soyka et al. 2008, Kleber 2007, Di Petta et al. 2005, Amass et al. 2001, Fischer et al. 2010, Haasen et al. 2008, van den Brink et al. 2003, Seidenberg et al. 1998). Aufgrund der Art der Datensammlung war es nicht möglich zu analysieren, inwieweit die eher niedrigen Dosierungen mit den Abbruchraten korrelieren. Dennoch sollte über die in Deutschland üblichen niedrigen Dosierungen vertiefend diskutiert werden, denn bekannt ist, dass das Risiko der Destabilisierung bei einem unterdosierten Patienten erhöht ist (vgl. Heimann et al. 2009, Courty 2009, Maremmani et al. 2010).

Die Substitutionstherapie von opioidabhängigen Patienten mit Dosierautomaten und die damit zusammenhängende exakte Datenerfassung des Therapieverlaufs über das elektronische Dokumentationssystem ist ein ideales Setting, um repräsentative Daten zur Haltquote der routinemäßigen Substitutionstherapie von opioidabhängigen Patienten in großen Einrichtungen darstellen zu können. Mit diesen Ergebnissen wäre eine erste Einschätzung der Qualität der Substitutionsbehandlung in Einrichtungen mit Dosierautomaten unter anderem durch den Vergleich mit den Daten der COBRA-Studie möglich gewesen. Aus Gründen, die hier nicht näher diskutiert werden sollen, konnten die 12- und 24-Monats-Haltequoten in unserer Studie nicht berechnet werden. Für zukünftige wissenschaftliche Analysen hinsichtlich Haltedauer, Abbruchraten und Abbruchgründe mithilfe der ausführlichen Dokumentationsdaten der Substitutionstherapie mit Dosierautomaten in der Routinebehandlung sollte unbedingt sicher gestellt werden, dass einige Aspekte des Dokumentationssystems angepasst werden. Des Weiteren muss die Art der Datensammlung und -aggregation optimiert und von für das Datenmanagement entsprechend qualifizierten Fachkräften vorgenommen werden.

Obwohl die Ergebnisse dieser bundesdeutschen multizentrischen Beobachtungsstudie zur Substitutionstherapie mit

Dosierautomaten in der Routineversorgung opioidabhängiger Patienten durchaus repräsentativ für große, spezialisierte Einrichtungen in Deutschland sind, gibt es einige Einschränkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Daten. Die Anzahl der teilnehmenden Einrichtungen ist begrenzt und es fehlen einige Bundesländer, darunter auch Schwerpunktgebiete wie Berlin und Hamburg. Aufgrund der monatlich aggregierten Daten liegen keine patientenbezogenen Informationen vor, weshalb keine Korrelationsanalysen und Unterschiedstests durchgeführt werden konnten. Ebenso konnte nur ein kleiner Ausschnitt der täglich von den substituierenden Ärzten pflichtgemäß erfassten Daten zur Substitutionstherapie analysiert werden. Besonders die Untersuchung der Ergebnisse der Beigebrauchskontrollen und deren Zusammenhang mit der Dosis des Substitutionsmittels und der Haltequote sollten in weiteren Studien genauer untersucht werden. Infolge der Art und Weise der Erfassung der Abbruchgründe, war eine sinnvolle Analyse nicht möglich. Der beim Aufruf des Menüs "Abbruchgrund" in einer Auswahlliste voreingestellte Grund war "Patient nicht mehr in Behandlung". In den meisten Fällen erfolgte keine weitere Auswahl der darunter folgenden, inhaltlich spezifischeren Abbruchgründe. Um aussagekräftige Analysen zu den Abbruchgründen durchführen und aus den Ergebnissen Empfehlungen für die Praxis formulieren zu können, sollte auch dieser Bereich im Dokumentationssystem überarbeitet werden.

Abschließend lässt sich auch aufgrund der sehr guten "Noten" der teilnehmenden Ärzte feststellen, dass ein elektronisches Dokumentationssystem den hohen Dokumentationsaufwand einer Substitutionsbehandlung erleichtern und vereinfachen kann sowie gleichzeitig die Möglichkeit bietet, repräsentative versorgungsepidemiologische Analysen der substituionsgestützten Behandlung opioidabhängiger Patienten durchzuführen, um einen Überblick über die Substitutionstherapie in Deutschland geben sowie Schlussfolgerungen und Empfehlungen für die Praxis ziehen zu können.

6 LITERATUR

- ABDA (2009): Rezepturhinweise: Substitution. Neues Rezeptur-Formularium. Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn
- Adelson M, Peles E, Bodner G, Kreek MJ (2007): Correlation Between High Methadone Doses and Methadone Serum Levels in Methadone Maintenance Treatment (MMT) Patients. *Journal Addictive Diseases* 26 (1) 15-26
- Amass L, Kamien JB, Mikulich SK (2001): Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug and Alcohol Dependence* (61) 173-181
- Apelt SM, Siebert J, Bühringer G, Soyka M, Wittchen H-U (2006a): Die Substitutionstherapie von Opiatabhängigen in der Routineversor-

- gung (COBRA): Die Haltequoten nach 12 Monaten Follow-up. *Suchtmed* 8 (2) 102
- Apelt SM, Siegert J, Bühringer G, Soyka M, Wittchen H-U (2006b): Die Substitutionstherapie von Opiatabhängigen in der Routineversorgung (COBRA): Ein Vergleich des nichts-spezialisierten Hausarztsektors mit den spezialisierten Substitutionszentren. *Suchtmed* (8) 101-102
- Bao Y-P, Liu Z-M, Epstein D, Du C, Shi J, Lu L (2009): A meta-analysis for retention in methadone maintenance by dose and dosing strategy. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* (35) 28-33
- Benkert O (2010): Levomethadon. In: Benkert O: *Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 123-126
- BfArM (2010): Bericht zum Substitutionsregister. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bundesopiumstelle
- BtMVV (2009): Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung. Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln
- Bundesärztekammer (19. März 2010): Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger. *Deutsches Ärzteblatt* (11) 511-516
- Bundesministerium für Gesundheit (Mai 2009): Drogen- und Suchtbericht 2009. Abgerufen am 2009 von www.bmg.bund.de
- Charkabarti A, Woody GE, Griffin ML, Subramaniam G, Weiss RD (2010): Predictors of buprenorphine-naloxone dosing in a 12-week treatment trial for opioid-dependent youth: Secondary analyses from a NIDA Clinical Trials Network study. *Drug and Alcohol Dependence* (107) 253-256
- Courty P (2009): Use and Abuse of High-Dose Buprenorphine (HDB) Obtained Without a Prescription: a French Survey. *Heroin Addiction & Related Clinical Problems* 11 (1) 23-30
- DiPetta G, Leonardi C (2005): Buprenorphine high-dose, broad spectrum, long-term treatment: A new clinical approach to opiate alkaloid dependency. *Heroin Add & Rel Clin Probl* (7) 21-26
- Epstein D, Schmittner J, Umbricht A, Schröder J, Moolchan E, Preston K (2009): Promoting abstinence from cocaine and heroin with a methadone dose increase and a novel contingency. *Drug and Alcohol Dependence* (101) 92-100
- Essex Pharma (2006): Fachinformation. Suboxone Sublingualtableten. Essex Pharma GmbH
- Essex Pharma (2008): Fachinformation. Subutex. Essex Pharma GmbH
- Fareed A, Casarella J, Amar R, Vayalapalli S, Drexler K (2010): Methadone Maintenance Dosing Guideline for Opioid Dependence, a Literature Review. *Journal of Addictive Diseases* (29) 1-14
- Fareed A, Casarella J, Roberts M, Sleboda M, Amar R, Vayalapalli S et al. (2009): High dose versus moderate dose methadone maintenance: Is there a better outcome? *Journal of Addictive Diseases* (28) 399-405
- Fischer M, Reimer J, Schäfer I, Haasen C (2010): Zum Stand der Substitutionstherapie in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitschutz* 4 (53) 332-339
- Gupta S, Sellers E, Angles L, Kolz K, Cutler D (2007): The effect of multiple doses of peginterferon alfa-2b on the steady-state pharmacokinetics of methadone in patients with chronic hepatitis C undergoing methadone maintenance therapy. *Journal of Clinical Pharmacology* (47) 604-612
- Haasen C, Verthein U (2008): Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger. *Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung* 1-3 (156-158)
- Heikman PK, Ojanperä IA (2009): Inadequate Dose of Opioid-agonist Medication is Related to Misuse of Benzodiazepines. *Addictive Disorders & Their Treatment* 8 (3) 145-153
- Kakko J, Grönbladh L, Dybrandt Svanborg K, von Wachenfeldt J, Rück C, Rawlings B et al. (2007): A Stepped Care Strategy Using Buprenorphine and Methadone Versus Conventional Methadone Maintenance in Heroin Dependence: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* (164) 797-803
- Kleber HD (2007): Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues in Clinical Neuroscience* (4) 455-470
- Konsensustext (2000): Empfehlungen zur Anwendung von Buprenorphin (SUBUTEX) in der Substitutionsbehandlung opiatabhängiger Patienten in der Schweiz, Österreich und Deutschland. *Suchtmedizin* (2) 43-53
- Levrin O, O'Hara K, Peles E, Li D, Barral S, Ray B et al. (2008): ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Human Molecular Genetics* (17) 2219-2227
- Maremmani I, Pacini M, Canoniero S, Deltito J, Maremmani A, Tagliamonte A (2010): Dose determination in dual diagnosed heroin addicts during methadone treatment. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* (12) 17-24
- Mégarbane B, Hreiche R, Pirnay S, Marie N, Baud FJ (2006): Does High-Dose Buprenorphine Cause Respiratory Depression? Possible Mechanisms and Therapeutic Consequences. *Toxicol Rev* 25 (2) 79-85
- Möller H, Lander C (2002): BAS München. Von www.bas-muenchen.de/fileadmin/Dokumente/zur_15_BtmAendV.pdf abgerufen
- Murray H, McHugh R, Behar E, Pratt E, Otto M (2008): Personality factors associated with methadone maintenance dose. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* (34) 634-641
- Pfeiffer-Gerschel T, Kipke I, Flöter S, Lieb C, Raiser P (2009): Bericht 2009 des nationalen REITOX-Knotenpunkts an die EBDD – Deutschland. Deutsche Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (DBDD)
- Reinbold H (2007): Wieschnell metabolisiert Ihr Patient? *MMW-Fortschr Med* 149 (42)
- SANDOZ (2009): Fachinformation (SPC): Methadone 5 mg/- 10 mg/- 40 mg Tabletten. Sandoz Pharmaceuticals GmbH
- Sanofi-Aventis (2009): Fachinformation. L-Polamidon: Lösung zur Substitution. Sanofi Aventis Deutschland GmbH
- Seidenberg A, Honegger U (1998): Methadon, Heroin und andere Opiode. *Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung*. Hans Huber, Bern
- Soyka M, Zingg C, Koller G, Küfner 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* 1-13
- Total RA, Allen KE, Sheffels P, Whittington D, Kharasch ED (2007): Enantiomeric Metabolic Interactions and Stereoselective Human Methadone Metabolism. (TA Therapeutics, Hrsg.) *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (327) 38-399
- van den Brink W, Hendriks V, Blanken P, Koeter M, van Zwielen B, van Ree J (2003): Medical Prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: Two randomised controlled trials. *British Medical Journal* 327-310
- Wittchen H-U, Apelt SM, Soyka M, Gastpar M, Backmund M, Götz J et al. (2008): Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: A naturalistic study in 2694 patients. *Drug and Alcohol Dependence* (95) 245-257