

Verschreibung von oralem Heroin an Patienten/innen der heroingestützten Behandlung in der Schweiz: Überblick über die Ergebnisse einer zweijährigen prospektiven Kohortenstudie*

Miriam G. Gerlich¹, Ulrich Frick^{1,2}, Jeannine Ammann¹, Jürgen Rehm^{1,3,4}, Ambros Uchtenhagen¹,
¹Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung, Zürich, Schweiz, ²Fachhochschule Technikum Kärnten, Fachbereich Gesundheitsmanagement, Feldkirchen, Österreich, ³Center for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada, ⁴University of Toronto, Faculty of Medicine, Canada

Zusammenfassung

In einer prospektiven Kohortenstudie wurde die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Diacetylmorphin (Heroin)-Tabletten zur oralen Therapie untersucht. Die Hauptzielgrößen waren Dauer des Verbleibes in der Behandlung (Haltequote) und die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Ergebnisse des ersten Studienjahres wurden bereits publiziert (Frick et al., 2006), die Ergebnisse des zweiten Studienjahres und Auswertungen über den gesamten Zeitraum liegen in einem Forschungsbericht vor (Frick et al., 2007) und werden in diesem Beitrag zusammengefasst. Es zeigte sich, dass Patienten/innen, die Diacetylmorphin (DAM)-Tabletten erhalten haben, nach einer zweijährigen Beobachtungsphase häufiger in Behandlung verblieben als Patienten/innen mit parenteraler Anwendung (historische Kontrollen). Die ärztlich dokumentierte Rate an schwerwiegenden Ereignissen (ohne Berücksichtigung pharmakologischer Kausalität) überschritt nicht den zuvor festgelegten Sicherheitsbereich von 8%. Weitere Analysen deuteten darauf hin, dass die günstige Haltequote nicht das Ergebnis einer positiven Patientenselektion darstellt.

Eine Zulassung von DAM-Tabletten und die Erweiterung der therapeutischen Optionen im Rahmen der heroingestützten Behandlung ist von besonderer Bedeutung, da ein Verharren in der intravenösen Verabreichung von DAM bei einer nicht unerheblichen Zahl von Patienten/innen weder von den Ärzten indiziert, noch von den Patienten/innen gewollt ist. Weiterhin treten zunehmend heroinabhängige Patienten/innen in die HeGeBe ein, die den Aufnahmekriterien entsprechen, aber zuvor Heroin nicht intravenös, sondern durch Inhalation oder intranasal aufgenommen haben und für die sich das riskantere Angebot einer intravenösen Substitution aus ethischen Gründen verbietet.

1. Einleitung

In der Schweiz findet seit 1994 eine ärztliche Verschreibung von Heroin (Diacetylmorphin) an schwerstabhängige Heroinkonsumenten statt, zunächst als Forschungsprojekt, ab 1999 als reguläres Behandlungsangebot unter dem Namen heroingestützte Behandlung (HeGeBe). Zurzeit befinden sich etwa 1300 Patienten/innen in 23 Behandlungszentren in der HeGeBe. Neben der injizierbaren Form wird seit 1998, mit einer vorläufigen Genehmigung («Compassionate Use»-Regelung) dieser Applikationsform, Diacetylmorphin auch in Tablettenform abgegeben. Dabei werden sowohl Tabletten mit sofortiger Wirkung (immediate release, IR), als auch solche mit länger andauernder Wirkung (slow release, SR), verabreicht. Im Jahr 2006 (Stichtag 24. Mai) haben 22.3% der HeGeBe Patienten/innen DAM peroral allein oder in Kombination mit anderen Applikationsformen beziehungsweise Methadon konsumiert (BAG, 2006). Um die Behandlung mit Diacetylmorphin-Tabletten von der Projektphase in eine arzneimittelkonforme Behandlung überführen zu können, wurde in einer prospektiven Kohortenstudie die Vergabe über 12 Monate hinweg bis zum Januar 2005 systematisch beobachtet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden mit den bestehenden Ergebnissen der HeGeBe zur intravenösen Vergabe von Heroin verglichen (Frick et al., 2006). Die Kohortenstudie wurde um weitere 12 Monate verlängert, um die zeitliche Stabilität der vorgefundenen 1-Jahres-Resultate zu überprüfen. Die Ergebnisse des Beobachtungszeitraumes über 24 Monate hinweg wurden dem BAG berichtet (Frick et al., 2007).

Key Words

Heroin-assisted Treatment
Heroin Dependence
Oral Application

* Dieses Forschungsprojekt wurde vom Bundesamt für Gesundheit mit dem Vertrag Nr. 04.002523 unterstützt.
Abkürzungen: DAM = Diacetylmorphin, IR = immediate release, SR = slow release, HeGeBe = heroingestützte Behandlung

Die orale Vergabe von Heroin erfolgt zum grössten Teil bei Patienten/innen, bei denen durch jahrelangen intravenösen Heroinkonsum die Venenstruktur stark vernarbt ist. Die Vergabe erfolgt aber auch bei Patienten/innen, die zukünftig die Risiken der intravenösen Verabreichung vermeiden wollen. Zudem gibt es Patienten/innen, die trotz langem und intensivem Heroinkonsum nie gespritzt, sondern das Heroin über eine Folie geraucht oder intranasal konsumiert (im Szenejargon «gesniff») haben und die gleichwohl die Aufnahmekriterien der HeGeBe erfüllen. Hier verbietet es sich, diesen Patienten/innen eine intravenöse Applikation anzubieten, weil damit dem ärztlichen Prinzip des «nihil nocere» möglicherweise zuwider gehandelt werden würde.

Über die Effektivität und Sicherheit der oralen Vergabe von Diacetylmorphin in Tablettenform gibt es bislang keine wissenschaftlichen Publikationen auf der Basis von kontrollierten klinischen Studien. Die oben erwähnten Ergebnisse des ersten Studienjahres (Frick et al., 2006) sind die ersten Daten, die systematisch erhoben und veröffentlicht wurden. Auch über die Nebenwirkungen der regelmässigen oralen Einnahme von DAM ist wenig bekannt. In der Schweizerischen HeGeBe wurden erstmals im Jahr 2003 die Nebenwirkungen von oraler und intravenöser Applikation verglichen (Frick et al., 2003).

In England wurde schon früh DAM in Tablettenform verschrieben, mit dem Zweck, das Strassenheroin zu ersetzen (Stimson & Oppenheimer, 1982; Judson, 1973). Zudem wird in einigen Ländern DAM oral als Analgetikum verwendet (Gilman et al., 1991). Pharmakologische oder klinische Studien zu diesen Verschreibungen wurden aber unseres Wissens nicht publiziert. Es existieren zwar Erfahrungswerte zur oralen Vergabe von DAM, aber systematische therapeutische Studien oder evidenzbasierter Richtlinien sind nicht zu finden. Die Erfahrungen aus der HeGeBe sowie die Ergebnisse der prospektiven Kohortenstudie zur oralen Vergabe von DAM legen nahe, dass die Verschreibung von DAM-Tabletten eine wirksame Behandlung von opioidabhängigen Patienten/innen darstellt. Eine Zulassung von DAM-Tabletten als therapeutisches Adjuvans wurde bei der Arzneimittelbehörde Swissmedic beantragt, aber bislang (Oktober 2007) noch nicht ausgesprochen. Die an der Studie teilnehmenden Patienten/innen können aber weiterhin DAM-Tabletten beziehen und auf Basis einer «Compassionate Use»-Regelung (Sonderbewilligung für nicht zugelassene Präparate) können auch neue Patienten/innen mit peroraler Applikation beginnen.

2. Methodik

2.1 Studiengruppe

Die Studienpopulation bestand aus Patienten/innen aus 21 von den 23 Behandlungszentren der heroingestützten Behandlung. Die Behandlungszentren haben je nach bewilligten Behandlungsplätzen eine Kapazität von rund 20 bis 220 Plätzen. Die Studienprobanden haben zuvor entweder im Rahmen der HeGeBe DAM intravenös erhalten oder bereits DAM-Tabletten im Rahmen der «Compassionate Use»-Regelung verschrieben bekommen. Bei der Kohortenstudie gab es drei Probandengruppen:

- Die erste Probandengruppe bestand aus Personen, die Heroin nur oral in der schnell freisetzenden Form IR erhalten und keine andere Substitutionsmedikation zu sich genommen haben.
- Die zweite Probandengruppe bestand aus Personen, die Heroin oral IR und SR erhalten haben und keine weitere Substitutionsmedikation zu sich genommen haben.
- Die dritte Probandengruppe bestand aus Personen, von denen angenommen wurde, dass sie mit der ausschliesslich oralen Medikationsform von DAM nicht in der Studie hätten gehalten werden können und bei denen zusätzlich injizierbare Applikationsformen von DAM oder Methadon verschrieben wurden.

Die ersten beiden Probandengruppen umfassten zusammen 128 Patienten/innen, die dritte 237 Patienten/innen. Da der oralen Applikation eine spezifische Indikation zugrunde liegt, wurde eine Randomisierung der Patienten/innen auf die Behandlungsmodi DAM peroral versus DAM intravenös nicht durchgeführt.

2.2 Studienzeitraum

Der Beobachtungsbeginn variierte zwischen den verschiedenen Behandlungszentren je nach Eintreffen der Genehmigungen der jeweiligen kantonalen Ethikkommission. Er lag zwischen dem 1. November 2003 und dem 15. März 2004. Zur Berechnung der Haltequote mittels Kaplan-Meier Schätzung der Survival-Funktion wurde der 10. März 2006 als Beobachtungsende festgelegt. Für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse galt eine einheitliche Beobachtungsperiode vom 6. Januar 2005 (Termin des vereinheitlichten Beobachtungsendes der Vorstudie) bis zum 5. Januar 2006.

2.3 Datenquellen

Die Angaben über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der heroingestützten Behandlung erfolgten über die Ärzte der Behandlungsstellen im Rahmen des bestehenden HeGeBe-Spontanmeldesystems.

Am Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung (ISGF) wird im Rahmen des HeGeBe-Monitorings eine zentrale, personenbezogene Datenbank geführt, in der die Patienten/innen anonym und mit Informationen zum soziodemographischen Status erfasst werden. Durch den Abgleich der Daten mit den Bewilligungen zur HeGeBe Behandlung durch das Bundesamt für Gesundheit konnte eine vollständige Erfassung garantiert werden. Die ISGF Datenbank wird regelmässig aktualisiert und plausibilitätskontrolliert. Sie bildete die Grundlage für die Verlaufsbeobachtung der Patienten/innen mit peroraler DAM-Applikation im verlängerten, zweiten Studienjahr.

3. Resultate

Die Stichprobe bestand zu 77% aus Männern (n=281), wies ein durchschnittliches Alter von 37 Jahren auf und hat vor Studienbeginn durchschnittlich seit 16 Jahren Heroin konsumiert.

3.1 Erstes Hauptzielkriterium: Haltequote

In den Studiengruppen 1 und 2 (n=128) betrug die Haltequote 789 Tage nach Studienbeginn 74.2% (95% Konfidenzintervall 66.6–81.8%) und weicht nicht signifikant vom Wert der Studiengruppe 3 ab (73.0%; 95% Konfidenzintervall 67.3–78.6%). Zudem liess sich beobachten, dass im zweiten Studienjahr eine Verringerung des bedingten Risikos eines Studienabbruchs bei ausschliesslicher Tablettenmedikation stattgefunden hat: Während im ersten Studienjahr noch 19.7% der unter Risiko des Ausscheiden stehenden Patienten/innen aus der Studie ausgeschieden sind, so waren es im zweiten Studienjahr nur noch 7.6% der dann noch unter Risiko stehenden Patienten/innen. Ein ähnlich deutlicher Rückgang des (bedingten) Ausscheiderisikos bei den Patienten/innen der Gruppe drei war nicht feststellbar.

Es wurde analysiert, ob sich die Haltequote von Patienten/innen, die DAM peroral erhalten haben, von der Haltequote der Patienten/innen, die in der HeGeBe DAM intravenös appliziert haben, unterschied (historische Kontrollen). Dabei zeigte sich, dass die Patienten/innen, die DAM peroral eingenommen haben, eher in Behandlung verblieben sind als Patienten/innen, die DAM intravenös appliziert haben. Zählt

man die ununterbrochene Behandlungsdauer der in die DAM-Tablettenstudie aufgenommenen Patienten/innen ab deren erster Einnahme von DAM peroral, dann stehen mit DAM intravenösem Konsum vergleichbar lange Beobachtungszeiten zur Verfügung. Nach 6¾ Jahren (2472 Tage) lag für alle DAM peroral Patienten/innen die Haltequote bei 60.2% (95% Konfidenzintervall 49.8–70.5%). Der Vergleichswert für intravenös konsumierende Patienten/innen nach 6¾ Jahren lag deutlich niedriger bei 23.6% (95% Konfidenzintervall 21.9–25.3%).

Es wurde auch, um mögliche Selektionseffekte zu erkennen, überprüft, ob sich der Verlauf der Haltequote von Probanden, die schon vor Beginn der Studienphase DAM peroral zu sich genommen haben (75% der Studiengruppe) vom Verlauf derjenigen Probanden unterscheidet, die erstmals bei Studienbeginn DAM peroral eingenommen haben. Wenn die Studienprobanden, die zuvor bereits DAM-Tabletten eingenommen haben, eine positive Selektion unter allen jemals DAM-Tabletten einnehmenden Patienten/innen darstellen würden, dann sollte deren weiterer Verbleib in der Behandlung stabiler sein als der von Patienten/innen, die erst bei Studienbeginn auf DAM-Tabletten als Applikationsform umgestiegen sind. Dies würde aus der hypothetischen Situation resultieren, dass Patienten/innen, die vor der Studie bereits DAM-Tabletten eingenommen haben, aber nicht damit zurecht gekommen sind, bereits vor Durchführung der Studie aus der Behandlung ausgeschieden sind und sich nur noch Patienten/innen in der Studie befunden haben, die gut mit den DAM-Tabletten zurecht gekommen sind. Es zeigte sich kein solcher Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Somit fanden sich keine Hinweise auf einen möglichen positiven Selektionseffekt bei der Studienpopulation.

3.2 Zweites Hauptzielkriterium: Verträglichkeit und unerwünschte Ereignisse

Bei Prüfung der Verträglichkeit handelt es sich um so genannte Safety-Parameter der Substitutionstherapie. Diese wurden wie folgt operationalisiert: Unerwünschte Ereignisse sind bei den Studienteilnehmenden beobachtete Befindlichkeitsstörungen, die in einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, ohne dass eine pharmakologische Kausalität zwingend gegeben sein muss. Im Rahmen des Spontanmeldesystems wird auf Meldungen mit Schweregrad «serious» (schwerwiegend) Bezug genommen. Dazu gehören nach den Richtlinien der Swissmedic und den International Committee on Harmonization (ICH)-Richtlinien für klinische Studien: Todesfälle, lebensbedrohliche Ereignisse, Hospitalisierungen und Ereignisse mit bleibenden Schäden oder Behinderungen.

Im zweiten Studienjahr traten insgesamt zwei Ereignisse bei zwei Personen auf, die einem höheren Schweregrad als «keine ernsthafte Beeinträchtigung» entsprachen. Beide Ereignisse wurden von den meldenden Ärzten als in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt.

Die Wahrscheinlichkeit, binnen des zweiten Anwendungsjahres von mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betroffen zu sein (Rate betroffener Personen pro Jahr) betrug in den Gruppen 1 und 2 zusammen 0.010 (95% Konfidenzintervall 0.0–0.033). Diese Rate liegt niedriger als der im Studienprotokoll a priori definierte Erwartungswert von 8%, ab dem ein Abbruch der Studie erwogen werden sollte. In der Studiengruppe 3 liegt die jährliche Chance, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleben bei 0.005 (95% Konfidenzintervall 0.0–0.017). Auch dieser Wert liegt unter der vorab definierten Grenze von 8% pro Jahr, die auf Basis vorheriger Ergebnisse der heroingestützten Behandlung festgelegt wurde. In den Gruppen 1 und 2 zusammen waren 1% aller Patienten/innen von einem Ereignis betroffen, in der Gruppe 3 waren es 0.5%.

Im ersten Studienjahr waren in den Studiengruppen eins und zwei zusammen noch 3.8% betroffene Personen zu verzeichnen und eine Ereignisrate von 0.038 und in der Studiengruppe drei 2% betroffene Personen und eine Ereignisrate von 0.028. Damit hat sich die Ereignisdichte im zweiten Anwendungsjahr leicht verringert.

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war die Dokumentation der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der peroralen Applikation von DAM in Form von Tabletten in einer prospektiven Kohortenstudie. Hauptzielkriterien waren die Haltequote und die Rate an unerwünschten schwerwiegenden Ereignissen, die von den Ärzten der HeGeBe-Stellen an das Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung gemeldet wurden.

Die Haltequote der Patienten/innen mit rein oraler Medikation (Studiengruppen 1 und 2) lag nach 789 Tagen bei 74.2% und somit über der Haltequote nach einem Jahr für DAM intravenöser Konsum (historische Kontrollen). Zudem hat sich die Drop-out Rate, das heisst die bedingte Wahrscheinlichkeit, im zweiten Studienjahr aus der Behandlung auszuschneiden, gegenüber dem ersten Studienjahr mehr als halbiert, von 19.7% auf 7.6%. Offensichtlich ist unter oraler Substitution mit Heroin eine gute Stabilisierung der Patienten/innen entsprechend dem Therapieziel «Verbleib in der Behandlung» möglich. Letztlich bleibt methodologisch wegen der fehlenden Randomisierung unklar, ob die Vergabe in Tablettenform allein kausal für die bessere Haltequote verantwortlich ist oder ob sich lediglich diejenigen Patienten/innen mit einer deutlich günstigeren Prognose oder höheren Eigeninitiative um die Heroinvergabe in Tablettenform bemüht haben. Davon unabhängig zeigte sich, dass die geprüften galenischen Formen von DAM insgesamt mindestens ebenso effektiv eingesetzt werden können wie DAM in intravenöser Applikation.

Auch im Hinblick auf das zweite Hauptzielkriterium, die Rate an unerwünschten schwerwiegenden Ereignissen, wurde ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht: Die Raten lagen deutlich unter dem zuvor definierten Grenzwert von 8% und sind im zweiten Studienjahr gegenüber dem ersten sogar zurückgegangen.

Zur Beantwortung der Frage, ob es gelingt auch mit anderen Opiaten diese guten Ergebnisse zu wiederholen, bleibt einer randomisierten Studie, die DAM peroral mit anderen oralen Substitutionsmöglichkeiten wie zum Beispiel Morphin, Hydromorphon oder Oxycodon vergleicht, vorbehalten. Auch könnte man in einem randomisierten Versuch mit Patienten/innen, die noch nie zuvor DAM-Tabletten erhalten haben, Selektionseffekte definitiv ausschliessen. Eine solche randomisierte Studie ist aber nicht notwendig, um die Sicherheit von peroraler Abgabe von DAM zu beurteilen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen nach Meinung der Studienverantwortlichen, dass DAM in peroraler Vergabe mindestens ebenso wirksam wie DAM in intravenöser Vergabe ist und auch hinsichtlich Verträglichkeit und Sicherheit keine schlechteren Werte aufweist.

5. Referenzen

1. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Stichtagsbefragung der HeGeBe Zentren. Daten aus einer Präsentation im Mai 2006.
2. Frick U, Gerlich M, Ammann J. Applikationsformen von Diacetylmorphin und unerwünschte Arzneimittelwirkungen: April 2001 bis Oktober 2003. Forschungsbericht. Zürich: Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung, 2003.
3. Frick U, Rehm J, Kovacic S, Ammann J, Uchtenhagen A. A prospective cohort study on orally administered heroin substitution for severely addicted opioid users. *Addiction* 2006;101(11):1631–9.
4. Gilman AG, Rall T, Nies AS. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1991.
5. Hartwig C, Lerch S, Rehm J, Gschwend P. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Heroin gestützten Behandlung (HeGeBe) im Zusammenhang mit verschiedenen Applikationsformen in den Jahren 2001/2002 – Eine Auswertung der Statistik der HeGeBe Meldestelle sowie einer Befragung im Rahmen des klinischen Monitors. Zürich: Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung, 2003.
6. Judson H. Heroin addiction in Britain. New York/London: Harcourt Brace Jovanovich, 1997.
7. Stimson G, Oppenheimer E. Heroin addiction. Treatment and control in Britain. London/New York: Tavistock, 1982.
8. Frick U, Ammann J, Rehm J, Uchtenhagen A. Diacetylmorphin in peroraler Verabreichung bei opioidabhängigen Probanden: 2-Jahres Follow-up. Zürich: Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung, 2007. (Forschungsbericht Nr. 0218)

Korrespondenzadresse:
Miriam Gerlich
Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung
Konradstrasse 32, Postfach
CH 8031 Zürich
E-Mail: miriam.gerlich@isgf.uzh.ch