

## 4. Diskussion

Im Folgenden werden die beiden Studiengruppen bezüglich der Medikation, der soziodemographischen Charakteristika und der Suchtanamnese verglichen. Anschließend wird die Narkosemedikation diskutiert. Es werden die durch die OWS erhobenen Entzugsscores, insbesondere unter Berücksichtigung des vorherrschend konsumierten Opiats (Methadon oder Heroin), interpretiert. Die Abbruchquoten werden ebenso wie die Katamnese- und die Nebenwirkungen der UROD-Methode reflektiert. Schließlich werden die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen.

### 4.1. Vergleich der Gruppencharakteristika

#### 4.1.1. Gruppenvergleich der Medikation

Die stationär verabreichte Medikation unterschied sich in beiden Studiengruppen qualitativ darin, dass die CTD-Gruppe zu 66,7 % eine Trimipraminmedikation von  $979,7 \pm 559,9$  mg erhielt. Ansonsten wurden in beiden Gruppen Doxepin und Diazepam verabreicht.

Doxepin ist in der Lage, wie Taschner 1986 feststellte, insbesondere wirksam das Craving, die Teilnahmslosigkeit und die Depression im Rahmen des Opiatentzuges zu bekämpfen (Taschner 1986) und das Opiatentzugssyndrom für Patienten erträglicher zu gestalten.

Da die Gesamtdoxepindosis sich in der CTD- und UROD-Gruppe nicht signifikant unterschied, ist nicht davon auszugehen, dass die Doxepinmedikation relevant auf den Gruppenvergleich der Entzugsscores eingewirkt hat.

Bezüglich der Benzodiazepinanamnese war der Anteil der Patienten, die jemals mehr als 5-mal Benzodiazepine eingenommen hatten in der CTD-Gruppe signifikant höher als in der UROD-Gruppe, der Anteil an Patienten, die Diazepam einnahmen, unterschied sich in beiden Gruppen ebenso wenig signifikant wie die konsumierte Diazepamgesamtdosisverteilung in beiden Gruppen. Dies ist zu berücksichtigen, da Benzodiazepine in der Lage sind die Opiatentzugssymptomatik zu mindern (Drummond et al. 1989). Angesichts unserer Ergebnisse ist jedoch kein relevanter Einfluss der Benzodiazepinmedikation auf Unterschiede der Entzugssymptomatik in beiden Gruppen anzunehmen.

Trimipramin ist ein trizyklisches Antidepressivum, das neben seiner antidepressiven Wirkung

in der Lage ist Schlafstörungen zu lindern (Ware et al. 1989). Da sowohl deprimierte Stimmung wie auch Schlafstörungen Symptome im Opiatentzugssyndrom sind, lässt sich annehmen, dass Trimipramin einen Teil der Entzugssymptomatik mindern kann.

#### 4.1.2. Soziodemographischer Gruppenvergleich

Zur statistischen Bewertung der soziodemographischen Daten beider Gruppen untersuchten wir die Geschlechtsverteilung, Altersverteilung und Verteilung des BMI mittels statistischer Tests auf Signifikanz, während wir aufgrund der geringen Fallzahlen in den Einzelkategorien von Schulbildung, Beruf, derzeitiger Tätigkeit, nationaler Herkunft und Geburtsort und der damit verbundenen geringen Aussagekraft von statistischen Tests in diesen Kategorien auf statistische Tests zur Quantifizierung der Signifikanz des Unterschiedes verzichteten und uns auf die Deskription beschränkten.

Laut EMCDDA besteht in Europa die Mehrheit der Patienten, die eine Behandlung beginnen, aus Männern zwischen 20 und 30 Jahren. Opiatabhängige Frauen sind in der Regel jünger als Männer (EMCDDA 2001).

Was die Geschlechtsverteilung in unseren Untersuchungspopulationen anbetrifft, so war die Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen männlich. Der Anteil der Frauen war in der UROD-Gruppe höher als in der CTD-Gruppe, wobei es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied handelt, welcher die Entzugssymptomatik beeinflussen könnte, wenn man so wie Tretter et al. in einer Katamnesestudie zu UROD geschlechtsspezifische Unterschiede in der Ausprägung von Entzugssymptomatik annimmt (Tretter et al. 2001).

Sowohl die Altersverteilung der beiden Gruppen als auch die Verteilung des BMI waren ohne signifikanten Unterschied, sodass nicht anzunehmen ist, dass es sich dabei um wesentliche Einflussgrößen auf Entzugsscoreunterschiede zwischen beiden Gruppen gehandelt haben kann.

Bezüglich der Schulbildung hatte die CTD-Gruppe einen höheren Bildungsgrad, was sich nicht relevant in der Berufswahl niederschlug. Ein Grund für dieses Faktum mag der Ausbruch der Suchterkrankung gewesen sein, der nach der Schule bei beiden Patientengruppen zu einem verminderten beruflichen Fortkommen geführt haben mag. Diese These wird durch die Datenlage der Kategorie der „derzeitig ausgeübten Tätigkeit“ noch gestützt, da beide Gruppen mehrheitlich arbeitslos waren. Dennoch scheint sich bei der derzeitigen Tätigkeit, die höhere

Schulbildung der CTD-Gruppe zumindest in geringem Maße positiv auszuwirken, da ein höherer Anteil als in der UROD-Gruppe noch beruflich integriert war.

#### 4.1.3. Vergleich und statistische Bewertung der suchtanamnestischen Daten

##### 4.1.3.1. Vergleich der Opiatanamnese

Die beiden Gruppen unterscheiden sich erheblich in der Opiatanamnese. Diese deutlichen Unterschiede mögen auf die durch den Einweisungsmodus bedingte mangelnde Randomisierung bedingt sein.

Von den 24 CTD-Patienten befand sich kein Patient dieser Gruppe zum Zeitpunkt des Entzuges in einem Methadonsubstitutionsprogramm. Das zuvor konsumierte Opiat war Heroin gewesen. Demgegenüber befand sich die Mehrheit der UROD-Patienten zum Zeitpunkt der UROD-Behandlung in Methadonsubstitution. Die Art des konsumierten Opiates war damit signifikant unterschiedlich. Dies erschwert naturgemäß eine direkte Vergleichbarkeit der beiden Gruppen hinsichtlich ihres Entzuges, sodass wir innerhalb der UROD Gruppe je nach konsumierten Opiat zwei Subgruppen bildeten und nur die heroinabhängigen Patienten beider Gruppen miteinander verglichen, ferner die beiden Subgruppen (Methadon und Heroin) innerhalb der UROD Gruppe miteinander verglichen, um herauszuarbeiten, ob Veränderungen bezüglich der Entzugssymptomatik eventuell durch das konsumierte Opiat bedingt sind.

Das Erstkonsumalters war in der UROD-Gruppe signifikant früher als in der CTD-Gruppe. Dies mag die durchschnittlich bessere Schulbildung der CTD-Gruppe erklären, da zu vermuten ist, dass die Schulbildung vor Beginn der „Drogenkarriere“ ungestört verlaufen konnte. Auch mag dieser spätere Beginn ein grober Indikator für die eventuelle geringere Vulnerabilität gegenüber Suchtstoffen sein. Der regelmäßige Opiatkonsum begann in der CTD-Gruppe signifikant später als in der UROD-Gruppe. Bisher wurde kein Zusammenhang zwischen der Dauer des Opiatgebrauchs und der Schwere des Entzugssyndroms gefunden (Philips et al. 1986), sodass nicht davon auszugehen ist, dass ein späterer Konsumbeginn eine direkte Einflussgröße auf das Opiatentzugssyndrom ist.

In der CTD-Gruppe überwog der intravenöse Heroinkonsum deutlich gegenüber der

Inhalation. Die Applikationsform für Opiate spielt bei der Schwere des Opiatentzugssyndroms eine wichtige Rolle, wie Smolka und Schmidt 1999 darlegten. Sie verglichen Heroinraucher mit Personen die Heroin injizierten. Als Ergebnis ihrer Studie stellten sie fest, dass die Dauer und die Schwere von Entzugssymptomen bei Patienten, die Heroin injizierten größer war als bei Patienten die vergleichbare Dosen inhalierten. Ähnliche Stärken des Entzugssyndroms bei Rauchern wurden bei fünfmal höherer Heroindosis erreicht als bei Personen die injizierten. Die Autoren vermuteten, dass dieser Unterschied mit der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit der Applikationsformen zusammenhänge (Smolka und Schmidt 1999).

Was die genaue Opiatdosis anbetrifft, so lässt sie sich wegen der unterschiedlichen Stoffe nur schwerlich vergleichen. 63,9 mg als Mittelwert der Methadontagesdosis im letzten halben Jahr in der UROD-Gruppe ist als adäquate Dosis zu sehen, da das United States General Accounting Office angab, dass „60 mg Methadone die niedrigste wirksame Dosis sind, um Heroingebrauch zu stoppen“ und eine niedrige „Aufrechterhaltungsdosis (20 bis 40 mg)“ sei „inadäquat“ (United States General Accounting Office 1990). Die Heroindosis der Heroinkonsumenten in beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Der Heroinmittelwert in der CTD-Gruppe mit 950 mg liegt ebenso wie der Wert in der UROD-Gruppe von 1000 mg oberhalb der Werte anderer Studien (Seoane et al. 1997: 735 mg, Legarda und Gossop 1994: 242 mg). Da jedoch auch die Reinheit des Heroins variiert, sind diese Werte nur schwer vergleichbar. Nach Smolka und Schmidt gibt es einen Zusammenhang zwischen Opiatdosis und Entzugssymptomatik, der jedoch nicht linear, sondern S-kurvenförmig verläuft (Smolka und Schmidt 1999).

#### 4.1.3.2. Vergleich anderer wichtiger Suchtstoffe

Navaratnam und Foong konnten zeigen, dass bei Heroinabhängigen, Zigaretten-, Alkohol und Cannabiskonsum dem Heroinkonsum vorangehen und nach dem Beginn der Heroinabhängigkeit weiterhin fortbestehen. Der häufigste Grund, der für den zusätzlichen Gebrauch anderer Suchtstoffe von mehr als  $\frac{3}{4}$  der Abhängigen angegeben wurde, lag in der Verstärkung der Opiatwirkung. Der Versuch der Selbstmedikation von Entzugssymptomen war ein seltener genannter Grund (Navaratnam und Foong 1990). Die Konsummuster anderer wichtiger Suchtstoffe sollen auch in dieser Studie in beiden Gruppen verglichen werden.

Die Alkoholanamnese in beiden Gruppen unterscheidet sich dahingehend, dass sich in der CTD-Gruppe ein statistisch signifikant höherer Teil an Patienten zu regelmäßigem Alkoholkonsum bekannte.

Bezüglich der Cannabisanamnese zeigten unsere Daten einen statistisch signifikant höheren regelmäßigen Cannabiskonsum in der CTD Gruppe. Wie Yamaguchi et al. 2001 an Mäusen darlegen konnten, führt eine Inaktivierung des endogenen cannabinoiden Systems zu der Induktion eines Entzugssymptoms bei vorbestehender Morphinabhängigkeit, sodass davon ausgegangen werden kann, dass bei Opiatabhängigkeit eine Hochregulation des Cannabinoid CB1 Rezeptors stattfindet. Diese Erkenntnisse mögen eine Basis für die Entwicklung entzugshemmender Therapeutika legen, wie z. B. nicht psychoaktive CB1 Rezeptoragonisten oder Beschleuniger der endocannabinoiden Synthese. Darüber hinaus liefern sie jedoch auch einen Erklärungsansatz für den Beikonsum von Cannabinoiden durch Opiatabhängige im Sinne einer „Selbsttherapie“ (Yamaguchi et al. 2001).

Bezüglich Benzodiazepinen lag der Anteil der Patienten die jemals mehr als 5-mal Benzodiazepine konsumiert hatten in der CTD-Gruppe signifikant höher als in der UROD-Gruppe, das Alter des Erstkonsums und der Anteil der regelmäßigen Konsumenten unterschied sich jedoch nicht signifikant. Da Benzodiazepine in der Lage sind, Opiatentzugssymptome wirksam zu vermindern (Drummond et al. 1989) ist eine Vergleichbarkeit der Anamnese wichtig, diese ist insgesamt gegeben.

Bezüglich der Kokainanamnese war der Anteil der Patienten, die jemals Kokain mehr als 5-mal konsumiert hatten in der UROD-Gruppe signifikant höher als in der CTD-Gruppe und das Erstkonsumalter in der UROD-Gruppe war signifikant niedriger als in der CTD-Gruppe. Kokain ist ein relevanter Suchtstoff für große Teile der Untersuchungspopulationen. Der Kokainkonsum in den Gruppen überrascht nicht, da synergistische Effekte von Opiaten mit Kokain bekannt sind (Duvauchelle et al. 1998 ).

Letztere wirken über verstärkte Ausschüttung oder Wiederaufnahmehemmung von Dopamin und führen somit zu euphorisierenden Wirkungen. Abhängige spritzen häufig Heroin und Kokain gleichzeitig („Speedball“) und geben an, dass die Euphorie intensiver und befriedigender ist als bei der Injektion einer einzelnen Substanz (Jasinski und Preston 1991). Die Kokainanamnese ist wichtig, da Rosen et al. (1992) und Kosten (1990) zeigen konnten, dass akuter und chronischer Kokaingebrauch in der Lage ist, die Schwere des Opiatentzuges abzumildern (Rosen et al. 1992, Kosten 1990). Die Kokainanamnese scheint insgesamt in

beiden Gruppen vergleichbar, da sich der Anteil der regelmäßigen Kokainkonsumenten nicht signifikant unterscheidet.

#### 4.2. Begründung für die Durchführung der Narkose im UROD-Protokoll

Wesentliche Argumente für die Durchführung einer Narkose im Rahmen der UROD Behandlung ist die Vorstellung, dass durch die schlagartige Antagonisierung der Opiatrezeptoren ein starkes Entzugssyndrom ausgelöst wird, das unter Narkosebedingungen gut beherrscht werden kann. Ferner soll der initial sehr belastende Beginn des Entzugs (die ersten sechs bis acht Stunden) gleichsam „durchschlafen“ werden, was sich idealerweise positiv auf die Entzugssymptomatik nach Erwachen aus der Narkose auswirken soll und positive Effekte auf die Langzeitergebnisse der Entzugsbehandlung haben soll. Darüber hinaus ist während der Narkose sehr gut der Beginn einer Naltrexontherapie möglich.

#### 4.3. Einfluss der Narkosemedikation

Die Narkosemedikation mag einen Einfluss auf die Entzugssymptomatik der UROD-Gruppe gehabt haben. So wurde den Patienten der UROD-Gruppe Propofol verabreicht. Ferner erhielten die UROD Patienten während der Narkose zum Beherrschen der vegetativen Entzugssymptomatik Clonidin, welches in der Lage ist die Entzugssymptomatik bei Opiatentzügen zu verringern (Gold 1993, Charney et al.1982). Die Eliminationshalbwertszeit von Clonidin unterliegt erheblichen interindividuellen Schwankungen. Sie beträgt 8-15 Stunden, kann in Abhängigkeit vom Ausmaß einer bestehenden Nierenfunktionseinschränkung jedoch bis zu 30 Stunden betragen. Da die CTD-Gruppe diese entzugsmindernde Medikation nicht erhielt ist zu bedenken, dass auch nach Beendigung der Narkose die verabreichte Clonidinmedikation sich auf die nachfolgend gemessenen Entzugsscores mindernd ausgewirkt haben kann. Während der Narkose wurde Ranitidin verabreicht. Ein Einfluss von Ranitidin auf die Entzugssymptomatik bei Opiatabhängigen ist nicht bekannt. Bezüglich der im Rahmen der Vollrelaxierung verabreichten Muskelrelaxanzien Succinylbischolin und Pancuronium sind ebenfalls keine direkt entzugsmindernden Wirkungen bekannt. Pancuronium hat nach Erwachen aus der Narkose keinerlei Wirkungen, welche die im OWS gemessenen Items beeinflussen könnten. Jedoch ist zu erwägen, dass für Succinylbischolin nach Erwachen aus der Narkose Muskelschmerzen als verstärkt haben können.

#### 4.4. Interpretation der Entzugsscores

Wie ist nun unser Ergebnis zu interpretieren, dass die Patienten in der UROD-Gruppe höhere Entzugsscores zeigten als die CTD-Vergleichsgruppe? Dieses Ergebnis überrascht, hätte man doch angesichts mehrerer Studien (Loimer et al. 1989b, Legarda und Gossop 1994) und der Gabe von Clonidin während der Narkose mit niedrigeren Entzugsscores gerechnet. Darüber hinaus wurden vier UROD-Patienten mit Haloperidol behandelt, welches ebenfalls in der Lage ist Opiatentzüge zu beeinflussen (Rodriguez-Arias et al. 1999).

##### 4.4.1. Art des Opiats

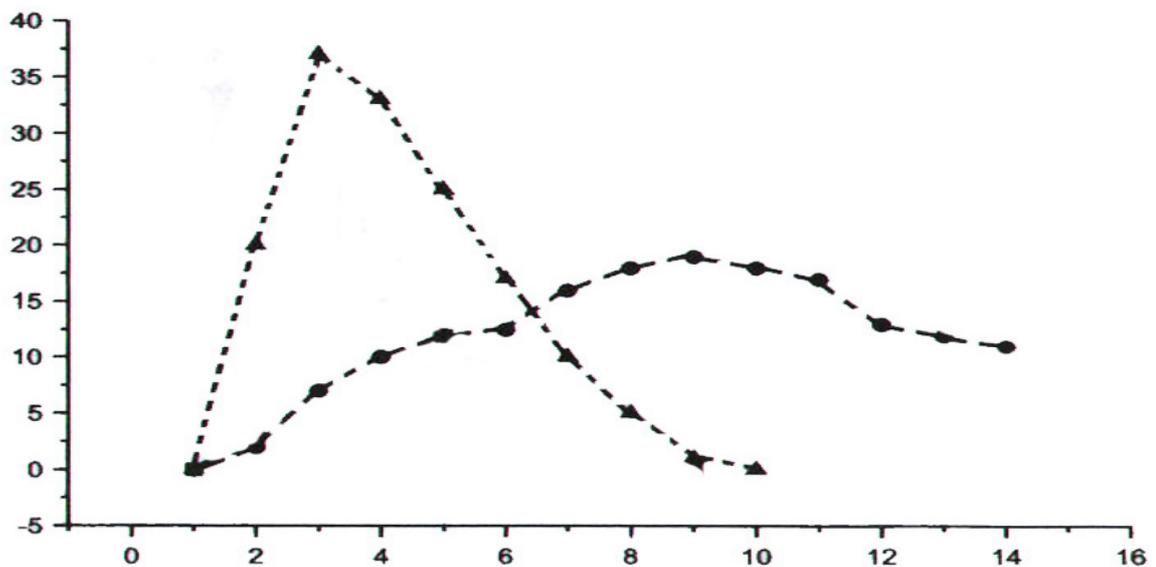
Manche UROD-Studieninitiatoren schienen die Art des zuvor eingenommenen Opiates als sekundär zu erachten. Ohne nähere Spezifizierung wurde dann von „Opiatabhängigkeit“ gesprochen (z. B. Presslich et al. 1989). Kann das genaue Opiat, welches als Suchtstoff verwendet wurde, vernachlässigt werden? Dies ist nur schwer zu glauben, insbesondere angesichts der höchst unterschiedlichen Entzugsmuster von Heroin und Methadon (Tretter et al. 2000). Auch Paetzold et al. erwähnen in ihrer Studie die „besonders quälenden“ Entzugserscheinungen bei vorbestehender Methadonabhängigkeit, die nur fraktioniert entzogen werden könne, da ansonsten die Abbruchquoten zu groß wären (Paetzold et al. 2000). Hensel und Kox berücksichtigten die Art des Opiates in ihrer UROD-Studie und kamen zu dem Ergebnis, dass methadonsubstituierte Patienten signifikant höhere Entzugsscores aufwiesen als Heroinpatienten (Hensel und Kox 2000). Daher wäre die Empfehlung von Scherbaum et al., für UROD seien am ehesten „in Methadonsubstitution stabilisierte Patienten“ geeignet, schwer verständlich (Scherbaum et al. 2000), außer man ginge davon aus, dass methadonsubstituierte Patienten in jedem Falle höhere Entzugsscores aufwiesen und im Vergleich zu anderen Entzugsverfahren dennoch profitierten.

Unsere UROD-Gruppe, die im Gegensatz zur CTD-Gruppe mehrheitlich aus Patienten in Methadonsubstitution bestand, zeigte an 2 Tagen signifikant höhere Entzugsscores als die CTD-Gruppe. In Beziehung gesetzt zu der Studie von Hensel und Kox (Hensel und Kox 2000), in der die Methadonpatienten signifikant höhere Entzugsscores als die Heroinpatienten aufwiesen, ist dieses Ergebnis verständlich. Ebenso wird durch die Ergebnisse von Hensel und Kox verständlich, dass wir beim Vergleich der Entzugssymptomatik der Methadon- und Heroinabhängigen innerhalb der UROD-Gruppe durchgängig höhere Entzugsscores in der

Methadongruppe maßen, was an Tag 3 signifikant wurde. Bei Beschränkung des Vergleichs der Entzugssymptomatik auf die heroïnabhängigen Patienten zeigte sich keinerlei statistische Signifikanz, sodass sich in unserer Studie keine der beiden verglichenen Methoden zur Minderung der Entzugssymptomatik als deutlich überlegen zeigte.

In der Literatur wird immer wieder die Annahme geäußert die Halbwertszeit eines Opiats bestimme Stärke und Dauer des Entzugs delt es sich bei der Entzugssymptomatik um einen höchst komplexen biologischen Vorgang, der bisher durch die gängigen Theorien noch nicht einmal ansatzweise verstanden wird. Die Entzugssymptomatik stehe nicht in einer simplen Dosis-Wirkungsbeziehung zum Serumspiegel der Substanz, sondern diese könne bestenfalls nur als grober Prädiktor des Entzugsverlaufs gelten. Vielmehr müsse neben der Halbwertszeit des Suchtstoffes auch die Rezeptoraffinität, die Rezeptorbindungskapazität oder die Veränderung des Rezeptoraufbaus, entsprechend der Rezeptor-Okkupations-Theorie, berücksichtigt werden. Unstrittig sei, dass das Gehirn ein komplexes, dynamisches System sei, das sich in weiten Bereichen nicht linear verhalte. Auch irritiere das Faktum, dass eine gewisse Zeit vergangen sein müsse, innerhalb derer ein bestimmter Abfall des Suchstoffspiegels aufgetreten sein müsse, bevor es zu einem Entzugssyndrom komme. Daher formuliert Tretter die Hypothese, dass nicht die Geschwindigkeit der Änderung der Serumkonzentration des Opiats allein, sondern die kumulative Menge der Minderung der Konzentration mal der Wirkzeit relevant für die Auslösung des Entzuges sein könnte, also das Integral bzw. die „Area under the curve“. Auch stellt Tretter die Hypothese auf, beim Entzug handele es sich um einen relativ autonomen Prozess, der eine Eigendynamik aufweise. Hinweise, welche diese Theorie stützten, seien, dass der zeitliche Höhepunkt des Entzugs mit Opiatkonzentrationen im Körper zusammenfalle, die sich in extrem niedrigen Dosierungen bewegten. Dies erklärt Tretter durch eine „weiche“ Kopplung des zentralen Opiatsystems mit den Symptomgeneratoren wie z. B. dem Hirnstamm oder dem vegetativen Nervensystem. Diese Kopplung erfolgt über zwischengeschaltete Neuronen, die wieder auf Opiatneurone rückkoppeln. Daher könne man keine direkte Abhängigkeit der Entzugssymptomatik von z. B. dosisbeeinflussenden Parametern wie der Halbwertszeit erwarten.

Maurer hat sehr hilfreiche Arbeiten zu dem Vergleich von Entzugsverläufen durchgeführt. Anhand einer Abbildung wird der typische „kalte“ Entzug von Morphin im Vergleich zu Methadon erläutert.



Entzugstag

**Abbildung 3: Unterschiedliche Verläufe der Entzugssymptome aufgetragen nach Summenscore bei Morphin (Dreiecke) und Methadon (Punkte) (nach Maurer 1973)**

Der Morphinentzug (der mit dem Heroinentzug vergleichbar ist, da das zerebral wirksame Agens in beiden Fällen identisch ist) zeigt vom ersten Tag an rapide anwachsende Entzugssymptome, die ein Maximum am dritten Tag nach Entzug erreichen, um dann stark abzufallen und am 10. Tag nach Entzug ihr Ausgangsniveau zu erreichen. Der Methadonentzug verläuft sehr unterschiedlich. Vom ersten Tag an nehmen die Entzugssymptome langsam zu, bis sie ein Maximum am 9. Tag erreichen. Der anschließende Rückgang erfolgt sehr langsam. Betrachtet man die beiden Entzugskurven in Abbildung 3, so wird deutlich, dass der Verlauf der Entzugssymptomatik in unseren beiden Gruppen der Morphinentzugssymptomatik ähnelt und selbst in der UROD-Gruppe, die mehrheitlich aus methadonsubstituierten Patienten bestand, der Verlauf der Entzugssymptomatik dem der Morphingruppe Maurers gleich. Dies stützt die These, dass UROD in der Lage sei, Methadonentzüge zu verkürzen und ihren typischen langwierigen Verlauf zu modifizieren. Es ist ebenfalls vorstellbar, dass Heroinpatienten während einer UROD-Prozedur möglicherweise geringere Entzugssymptome erleben, da ihr sehr starker initialer Entzug durch die Narkose im Rahmen des UROD Protokolls stärker gemindert wird.

#### 4.5. Abbruchquoten

Wie Gößling et al. schon thematisiert hatten, stellt der Behandlungsabbruch im stationären Drogenentzug ein großes Problem dar und ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Erfolges einer Entzugsmethode. So konnten homologe Entzüge mit Methadon die Frühabbruchquoten senken, jedoch blieb die Gesamtabbruchquote konstant (Gößling et al. 2001). Der häufig praktizierte methadongestützte Entzug ist daher von seiner Indikation her als kritisch zu sehen. Die Frühabbruchquote wird nachvollziehbarerweise durch die homologe Opiatverabreichung gesenkt, was kein wirklicher Vorteil der Methode ist, außer man nähme an, dieser Zeitgewinn böte eine Möglichkeit zur verstärkten Motivierung der Patienten. Gößling et al. stellten fest, dass Abbruchquoten von ca. 50 % beim Opiatentzug zu erwarten seien. Auch Raschke et al. 1985 und Esse et al. 1994 wurden zur Verifikation herangezogen, es ergaben sich Abbruchquoten, die um 50 % lagen. Mattick bezifferte die Abbruchquoten in konventionellen Entzugsprogrammen zwischen 20 und 80 % (Mattick 1996).

Überraschenderweise hatten wir sehr viel niedrigere Abbruchquoten zu verzeichnen. In der CTD-Gruppe lagen sie bei nur 12,5 %, in der UROD-Gruppe bei 38,5 %. Der Grund für diese recht niedrigen Abbruchquoten ist unklar, jedoch ist auch die im Vergleich zur CTD-Gruppe fast 3-fach erhöhte Abbruchquote kein Hinweis auf eine durch UROD verminderte Entzugssymptomatik. Positiv zu erwähnen ist die hohe Rate an Entlassungen mit Naltrexon (77 %) nach UROD.

#### 4.6. Katamnese

Uns ist bekannt, dass sechs CTD-Patienten nach  $8,83 \pm 11,11$  Tagen rückfällig wurden. Innerhalb der UROD-Gruppe hatten, bis auf zwei Patienten, alle einen Rückfall erlitten. Insgesamt haben wir keine Hinweise darauf, dass UROD signifikant bessere Katamneseergebnisse zeigt als die CTD-Methode.

Cucchia et al. berichteten bei UROD über eine Rückfallrate von 80 % nach sechs Monaten. (Cucchia et al. 1998). Unsere dokumentierte Rückfallquote von 84 % nach acht Monaten bestätigt Cucchias Ergebnisse.

#### 4.7. Einordnung der Ergebnisse anderer Studien

Bartter und Gooberman verwendeten, anders als in unserer Studie, verschiedene Sedierungsprotokolle. Die Patienten zeigten keine Entzugssymptomatik und keine schwerwiegenden Komplikationen. Es handelte sich nur um Heroinpatienten. Die von den Autoren beschriebene Abwesenheit von Entzugssymptomatik nach erfolgtem UROD lässt sich durch unsere Daten nicht bestätigen. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Ausprägung der Entzugssymptomatik in beiden Studien mag das zuvor konsumierte Opioid sein: Während unsere UROD-Patienten mehrheitlich methadonsubstituiert waren, handelte es sich bei den von Bartter und Gooberman untersuchten Patienten um Heroinabhängige. Unsere Ergebnisse zeigen, dass in der Gruppe der Methadonabhängigen die Entzugssymptomatik durchgängig über der Gruppe der Heroinabhängigen lag und dieser Unterschied am 3. Tag sogar statistische Signifikanz erreichte, sodass unter UROD von einer stärkeren Entzugssymptomatik von Methadonabhängigen im Vergleich zu Heroinabhängigen ausgegangen werden kann. Beim Vergleich der heroinabhängigen Patienten in der CTD- und UROD-Gruppe unter Aussparung der methadonabhängigen Patienten zeigte sich keine statistisch signifikante Minderung der Entzugssymptomatik durch UROD.

Die Studie von Pfab et al. 1996 zeigte ein ernüchterndes Ergebnis. Die Patienten, die Nierenprobleme entwickelten, wurden beide von Methadon entzogen, der Patient mit pulmonaler Insuffizienz von Heroin. Es wurden Midazolam und Propofol zusammen gegeben. Auch wurden hier die Opiatantagonisten Naloxon und Naltrexon kombiniert. Die Entzugssymptomatik der Patienten war deutlich, was mit der relativ großen Anzahl an Methadonpatienten zusammenhängen kann. Pfab et al. verglichen die Entzugssymptomatik der Patienten, welche zuvor Dihydrocodein verwendet hatten, mit historischen Entzugsdaten einer Dihydrocodein-abhängigen Population, die mit einem konventionellen Verfahren mit Clonidin entzogen wurden. Dabei ergaben sich keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der Entzugssymptomatik. Einschränkend ist zu sagen, dass es sich um geringe Fallzahlen handelt (vier DHC-Patienten), dennoch deutet das Ergebnis nicht auf durchschlagende positive Wirkungen der UROD-Methode hin (Pfab et al. 1999). In unserer Studie sahen wir keine schwerwiegenden Komplikationen, was wir als Argument für das von uns verwendete Narkoseprotokoll werten. Ähnlich wie durch Pfab et al. erhoben, konnten wir keine deutliche Verminderung der Entzugssymptomatik durch UROD nachweisen und ähnlich wie bei Pfab et al. beinhaltete unsere UROD-Gruppe eine relativ große Anzahl an Methadonpatienten.

Tretter et al. verwendeten wie in unserer Studie eine Propofolanästhesie. Ebenso wie in unserer Studie traten darunter keine schwerwiegenden Komplikationen auf, was wir als Argument für die Verwendung von Propofol im UROD-Protokoll werten. Tretter et al. verabreichten die Opiatantagonisten Naloxon und Naltrexon während wir ausschließlich Naltrexon gaben. Bei Tretter et al. handelte sich zum großen Teil um Methadonpatienten. Nach klinischer Einschätzung war die Entzugssymptomatik relevant und teilweise langandauernd (Tretter et al. 1998). Dieses Ergebnis entspricht auch unserem Vergleich der Entzugssymptomatik innerhalb der UROD-Gruppe aufgeschlüsselt nach zuvor verwendetem Opiat.

Seoane et al. berichteten einen Monat nach UROD über hohe Abstinenzraten, was wir mit unseren Katamnesedaten nicht bestätigen können. Jedoch muss man berücksichtigen, dass Seoane et al. ausschließlich Heroinabhängige rekrutierten. Dies stützt die Vermutung, dass UROD zum reinen Heroinentzug geeignet sein könnte (Seoane et al. 1997). Seoane et al. kombinierten Propofol und Midazolam. Sie hatten die Komplikation einer Aspirationspneumonie zu verzeichnen, dabei handelt es sich jedoch um ein allgemeines Narkoserisiko, was nicht spezifisch für diese Methode ist.

Die Studie von Spanagel et al. ist eine tierexperimentelle Studie, bei der unklar ist, inwieweit sich ihre Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen. Die Anästhesie erfolgte über Barbiturate, diese unterscheiden sich von dem beim Menschen (so auch in unserer Studie) aktuell häufig angewendeten Propofol. Als Opiatantagonist wurde Naloxon verwendet. Natürlich ließ sich bei den Ratten die Entzugssymptomatik nur über eine objektive Skala quantifizieren, was immanenterweise einen Beobachterfehler mit einschließt. Darüber hinaus ist zu bemerken, dass Spanagel et al. als Opiat Morphin verwendeten, was bei opiatabhängigen Menschen nicht das vorherrschend verwendete Opiat ist. Dies mag zu Verzerrungen in der Übertragbarkeit von Erkenntnissen aus der tierexperimentellen Studie führen. Trotz dieser Einwände ist die Studie von großer Bedeutung, da sie anschaulich darlegt, dass bei Ratten, Opiatentzugssymptomatik nicht einfach „durchschlafen“ werden kann, sodass die Anwendbarkeit eben dieser Konzeption auf den Menschen unwahrscheinlich erscheint. Spanagel et al. wiesen darauf hin, dass Loimer et al., Legarda und Gossop sowie Dettling und Tretter in ihren Studien nur geringe Fallzahlen vorzuweisen hatten. Ferner vermuteten sie, dass in diesen Arbeitsgruppen das durchgängig verwendete Clonidin den negativen Naloxoneffekt überdeckt haben könnte. Die Vermutung, die Entzugssymptomatik der Ratten habe sich möglicherweise auf den Barbituratentzug bezogen,

wurde durch Spanagel et al. erwähnt, erscheint jedoch angesichts des Versuchsaufbaus unwahrscheinlich, da die Barbituratanästhesie ebenfalls in der Vergleichsgruppe durchgeführt wurde (Spanagel et al. 1998).

Scherbaum et al. stellten in ihrer Studie fest, dass die UROD-Patienten über mehrere Tage an mittelgradigen Entzugssymptomen litten, was in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen steht. Scherbaum et al. wollten daher angesichts der Narkoserisiken und der Behandlungskosten UROD nur bei singulärer Opiatabhängigkeit oder Kontraindikationen gegenüber einer konventionellen Entzugsstrategie empfehlen. Eine derartige Einschränkung der Indikation würde den Kreis der potentiellen Patienten stark einengen, da zumindest ein Großteil unserer Patienten polytoxikomane Konsummuster aufwies. Scherbaum et al. stellten eine teilweise sehr lang andauernde Entzugssymptomatik fest, die im Widerspruch zu den Darstellungen von Loimer et al. 1989 a und Legarda und Gossop 1994 steht. Es ist zu überlegen, ob dies damit zusammenhängen könnte, dass Scherbaum et al. auch methadonsubstituierte Patienten entzogen, während in den anderen Studien vornehmlich heroinabhängige Patienten im Fokus standen. Scherbaum et al. gaben zu bedenken, dass mit UROD ein potentiell das Leben nicht bedrohender Zustand, nämlich der Opiatentzug, mit einer potentiell lebensbedrohenden Maßnahme behandelt würde. Dieser Einwand ist sicherlich bedenkenswert (Scherbaum et al. 1998).

Cucchia et al. berichteten über starken und nicht akzeptablem Vomitus bei einem Großteil ihrer Patienten. Eine derartige Beobachtung konnten wir nicht bestätigen und sie wurde auch in anderen Studien nicht erwähnt. Die Autoren beschrieben, dass es schwierig gewesen sei, anlässlich des naltrexoinduzierten Entzugs die Patienten selbst mit hohen Dosen an Midazolam zu sedieren. Dies scheint uns ein Hinweis gegen die reine Sedierung mit Midazolam im Rahmen von UROD zu sein und für die Narkose mit Propofol zu sprechen. Zu der Aussage von Seoane et al., UROD benötige nur ein geringes Maß an Sedierung (Seoane et al. 1997) scheinen die Ergebnisse von Cucchia et al. zwar im Widerspruch zu stehen. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass Seoane et al. ihr geringes Maß an Sedierung durch eine Kombination von Propofol und Midazolam erreichten, sodass die Schlussfolgerung, die alleinige Gabe von Midazolam sei für die UROD-Methode nicht ausreichend, konsistent bleibt. Cucchia et al. sahen angesichts des Vomitusproblems die Notwendigkeit ein neues UROD-Protokoll zu entwickeln, welches eine frühzeitige Umstellung der Patienten auf Buprenorphin (ca. eine Woche vor UROD) beinhalten sollte. Auch die Möglichkeit einer Vollnarkose innerhalb des UROD-Protokolls zogen sie in Betracht. Cucchia et al. konnten die positiven Darstellungen einer geringen Entzugssymptomatik

durch Loimer et al. oder Legarda und Gossop (Loimer et al. 1989, Legarda und Gossop 1994) nicht bestätigen, obwohl sie keinen fundamentalen Unterschied hinsichtlich des Behandlungsaufbaues sahen. Sie hatten ihre Untersuchungspopulation sorgfältig auf hohe Motivation geprüft und danach selektiert, es waren keine Heroinabhängige „von der Straße“ oder Patienten mit polytoxikomanen Konsummustern aufgenommen worden. Daher führten sie ihre Ergebnisse im Wesentlichen auf eine „realistischere Beobachtung“ zurück. In der Nachbetreuungsperiode von einem halben Jahr erlitten 80 % der Patienten einen Rückfall (Cucchia et al. 1998). Insgesamt stehen die Ergebnisse von Cucchia et al. in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen: Auch wir dokumentierten eine ausgeprägte Entzugssymptomatik und Rückfallhäufigkeit.

Mannelli et al. beobachteten zwar nur einen einzelnen Fall, dennoch bemerkten die Autoren, dass der von ihnen beobachtete sehr lang anhaltende Methadonentzug zu den positiveren Darstellungen von UROD (Legarda und Gossop 1994, Brewer 1997) stark in Diskrepanz stehe. Sie vermuteten, ihr Verzicht auf die Gabe von Clonidin, könne hier ein wichtiger Einfluss gewesen sein oder aber auch eine zu optimistische Beschreibung von UROD in vorangegangenen Studien. Ihrer Meinung nach sei UROD „die Mühe nicht wert“, sollte sich ihre Beobachtung der Methode bestätigen (Mannelli et al. 1999). Die Fallbeschreibung scheint zu bestätigen, dass der Methadonentzug lange protrahierte Verläufe zeigen kann (Tretter et al. 2000) und stützt die auch durch die Ergebnisse von Hensel und Kox (Hensel und Kox 2000) untermauerte These, dass Methadonpatienten unter UROD eine deutlichere Entzugssymptomatik zeigen als beispielsweise Heroinpatienten.

Bell et al. narkotisierten die Patienten nicht, sondern sedierten sie lediglich mit Flunitrazepam. Sie sahen ebenso wie wir keine schwerwiegenden Komplikationen. Sie konnten nach drei Monaten feststellen, dass ein großer Teil der Patienten rückfällig geworden war, was unseren Ergebnissen entspricht (Bell et al. 1999).

Die Studie von Albanese et al. ist insbesondere aufgrund der großen Zahl an Studienteilnehmern (120 Patienten) erwähnenswert. Es erstaunt die hohe Anzahl (55 %) von rückfallsfreien Zuständen nach einem halben Jahr (Albanese et al. 2000).

Jedoch wurde UROD in der Studie von Albanese et al. von den Patienten selbst finanziell getragen, sodass im Vergleich zu unseren Patienten sowohl eine unterschiedliche

Sozialstruktur als auch eine höhere Motivation zu vermuten ist, die das Ergebnis der Behandlung relevant beeinflusst haben könnte.

Hensel und Kox verwendeten ein ähnliches Narkoseprotokoll wie in unserer Studie, jedoch erfolgte eine Prämedikation mit Midazolam und Clonidin. Hensel und Kox sahen keine schwerwiegenden Anästhesiekomplikationen, lediglich Bradykardien, einen AV-Block ersten Grades sowie geringgradige Hypotensionen. Dies entspricht im Wesentlichen unseren Ergebnissen, da wir ebenfalls lediglich einen AV-Block zweiten Grades und geringgradige vegetative Entzugssymptome beobachteten. Hensel und Kox verglichen die Entzugssymptomatik ihrer Patienten nicht mit einer zweiten Kontrollgruppe, sondern differenzierten die Entzugssymptomatik nach der Art des zuvor eingenommenen Opiats. Dabei ergab sich die äußerst interessante Erkenntnis, dass methadonsubstituierte Patienten signifikant höhere Entzugsscores im Vergleich zu Morphin-, Codein- oder Heroinabhängigen aufwiesen. Dies steht in Übereinstimmung mit unserem Vergleich der beiden UROD-Subgruppen (Methadon und Heroin), mit an Tag 3 statistisch signifikant höheren Entzugsscores der methadonabhängigen Patienten. Die vergleichsweise hohen Abstinenzquoten in ihrer Studie, die in unserem Patientenkollektiv nicht erreicht wurden, erklären Hensel und Kox mit einer rigorosen Vorselektion hochmotivierter Patienten, die auch für eine intensive Nachbetreuung geeignet waren. Sechs Patienten waren während der Nachbetreuung nicht mehr erreicht worden. Nebenwirkungen während der Narkose wie sie z. B. Pfab et al. (Schilddrüsensuppression, Niereninsuffizienz, Lungenversagen, Pfab et al. 1999), Seoane et al. (Aspirationspneumonie, Seoane et al. 1997) oder Kienbaum et al. (kardiovaskuläre Stimulation durch 30-fach erhöhte Epinephrin Plasmakonzentrationen, Kienbaum et al. 1998) beschrieben hatten, führten Hensel und Cox auf eine mangelnde endotracheale Intubation und zu hohe Dosierung der Narkosemittel oder der Opiatantagonisten zurück. Naloxon brachten sie mit extremer sympathomimetischer Hyperaktivität ebenso wie mit Lungenödemen in Verbindung, sodass Hensel und Kox übereinstimmend mit uns Propofol empfehlen, ferner die zusätzliche Gabe von Clonidin. UROD möge für Patienten von Vorteil sein, die besonders an schweren Entzugssymptomen während des Entzuges litten und die mehrfach gescheitert seien, den konventionellen Entzug durchzustehen (Hensel und Kox 2000).

Boehle et al. sahen in ihrer Studie keinerlei Komplikationen. Die Patienten litten ebenso wie in unserer Studie unter einer deutlichen Entzugssymptomatik (Boehle et al. 2000).

Fontaine et al. kritisierten, dass es kein an Tieren getestetes Modell der Vorgehensweise von UROD gebe, wobei sie die Studie von Spanagel et al. nicht berücksichtigt zu haben schienen (Spanagel et al. 1998). Darüber hinaus kritisierten Fontaine et al., dass die UROD-Methode kaum mit anderen Vorgehensweisen des Entzuges direkt verglichen worden sei. Dieser beklagte Mangel in der UROD-Forschung stützt unser Studiensetting, in dem wir eine CTD-Vergleichsgruppe heranzogen. Fontaine et al. bemerkten, dass die verfügbare Literatur über UROD begrenzt sei und die Kosten und Risiken der Technik vergleichsweise hoch seien. In unserer Studie konnten wir einigen durch Fontaine et al. formulierten Erfordernissen Rechnung tragen, wie der Formulierung von Ein- und Ausschlusskriterien, der Darstellung der UROD-Technik selbst sowie einer Nachbetreuungsphase über 32 Wochen. In der Conclusio beurteilten die Autoren UROD als eine potenziell sichere und wirksame Behandlungsmöglichkeit für opiatabhängige Patienten, jedoch forderten sie zur weiteren Validierung der Methode verstärkte Forschungsanstrengungen (Fontaine et al. 2001). Auch in unserer Studie stellte sich UROD als sichere und wirksame Behandlungsmöglichkeit für opiatabhängige Patienten dar, jedoch zeigte sich kein deutlicher Vorteil im Vergleich zu einer konventionellen Entzugsmethode.

Die Studie von Elman et al. ist bemerkenswert, da kein Clonidin gegeben wurde und eine über drei Wochen bestehende signifikante Entzugssymptomatik beobachtet wurde, was die These einer deutlichen entzugsmindernden Wirkung Clonidins stützt. Ferner wurde Ketamin ebenso wie Nitroglyzerin eingesetzt. Elman et al. beobachteten - ebenso wie wir - keine schwerwiegenden Anästhesiekomplikationen, jedoch stiegen die ACTH und Cortisol Blutspiegel während der Anästhesie um das 15- bzw. 13-Fache an. Nach dem Entzug zeigte sich unseren Ergebnissen entsprechend eine deutliche Entzugssymptomatik. Nach 12 Wochen waren vier von sieben Patienten weiterhin nicht rückfällig, was ein besseres Langzeitergebnis ist als von uns beobachtet. In der Studie von Elman et al. waren die Patienten durch die Eingangsbedingung, dass sie die Behandlungskosten von 5500 \$ zahlen konnten, sozial vorselektiert, was Einflüsse auf Motivation und Sozialstruktur der Studiengruppe gehabt haben mag.

#### 4.8. Nebenwirkungen?

Verschiedentlich wurde über Nebenwirkungen im Zusammenhang mit UROD berichtet. San et al. berichteten 1995 über einen Fall von ungenügender Sauerstoffsättigung und Bradykardie während UROD (San et al. 1995). Pfab et al. brachen ihre Studie ab, da zwei

Patienten Nierenversagen zeigten und ein Patient bronchopulmonale Komplikationen erlitt. Seoane et al. und Hoffman et al. berichteten ebenfalls über respiratorische Störungen (Seoane et al. 1997, Hoffman et al. 1998). CG Gold et al. stellten die „erfolgreiche“ Behandlung von 20 Patienten dar, erwähnten jedoch am Rande, dass ein Patient am zweiten Tag nach der Narkose tot in seinem Bett aufgefunden wurde. Im Abstract war diese wichtige Komplikation nicht erwähnt worden, da nicht klar war, ob der Tod in Zusammenhang mit UROD gestanden habe (Gold et al. 1999). Whittington et al. kritisierten dies ausdrücklich (Whittington et al. 2000). Dyer berichtete über einen Heroinabhängigen der nach UROD gestorben war (Dyer 1998). In England starb ein Patient ebenfalls während der Behandlung (Tyaransen 1997). Cucchia et al. stellten fest, dass 2/3 ihrer Patienten unter Vomitus litten, obwohl sie mit hohen Dosen Ondansetron behandelt wurden. 3/4 der Patienten zeigten während der ersten vier Stunden Diarrhoen. Ein Patient mit einer Borderline- Persönlichkeitsstörung beging am fünften Tag einen ernstzunehmenden Suizidversuch mit Antidepressiva (Cucchia et al. 1998). Kienbaum et al. stellten erhöhten Puls und Blutdruck sowie eine Stimulierung des Nebennierenrindenmarks fest (Kienbaum et al. 1998). Dies steht im Kontrast zu Cucchia et al., die erniedrigten Puls und Blutdruck bemerkten, der auf die Clonidinprämedikation zurückzuführen sein könnte (Cucchia et al. 1998). Dettling und Tretter beschrieben eine sehr ausgeprägte Hypokaliämie trotz oraler Kaliumsubstitution, die sich in der stationären Nachsorgephase zeigte. Daher empfahlen sich tägliche Kaliumkontrollen - auch nach der Entlassung (Dettling und Tretter 1996). Elman et al. stellten fest, dass während der Narkosephase im Rahmen von UROD die Plasma ACTH und Cortisolspiegel 15- und 13-fach anstiegen. Ferner wies ein Patient im Rahmen der Narkose zwei Apnoe-Episoden auf und die Patienten zeigten nach der Narkose Akathisie-ähnliche Symptome (Elman et al. 2001).

Insgesamt wird deutlich, dass eine Reihe von Nebenwirkungen während UROD beschrieben wurden, sodass die Risiken der Methode durchaus als relevant erscheinen. Dennoch zeigten sich in unserer Studie, ebenso in Studien mit ähnlichem Anästhesieprotokoll, keine schwerwiegenden Anästhesiekomplikationen, sodass aus unserer Sicht eine Intubationsnarkose mit Propofol unter zusätzlicher Behandlung vegetativer Entzugserscheinungen mit Clonidin und Gabe von Naltrexon über einen nasogastralen Tubus durchaus zu empfehlen ist, weniger jedoch die reine Sedierung mit Midazolam oder die Gabe von Naloxon.

#### 4.9. Finanzielle Interessen

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass finanzielle Interessen bei der Darstellung von UROD in der Öffentlichkeit eine Rolle spielen mögen. Brewer warf in der Zeitschrift Lancet 1998 (Brewer et al. 1998) insbesondere der CITA Organisation, die durch Juan Legarda gegründet worden war, die „unethische Förderung“ der UROD-Methode vor. CITA behauptete, es handle sich bei UROD um eine einzigartige und erfolgreiche Methode. Durch CITA sei auch ein internationales Patent (PCT/ES94/100108) beantragt worden. CITA behauptete, die Methode sei „schmerzlos“ und vollkommen sicher, dennoch habe es schwerwiegende Komplikationen (Pfab et al. 1996), sogar mit Todesfolge (Dyer 1998, Tyaransen 1997) gegeben. Auch von anderer Seite wurde die Vermutung geäußert, dass die Schmerzlosigkeit der Behandlung über Gebühr vermarktet würde (Stephenson 1997). Brewer relativierte, dass UROD eine sinnvolle Technik sei, insbesondere für Patienten mit besonders schwerer Entzugssymptomatik, einer Entzugssphobie oder bei Einnahme besonders hoher Opiatdosen. Dennoch kritisierte er die Vermarktungsstrategie von Seiten der CITA Kliniken und bezeichnete das Verhalten der CITA Organisation als „inakzeptabel in einer offenen, internationalen und im Grunde altruistischen Profession“ (Brewer et al. 1998). Caplehorn schloss sich dieser Meinung an. Ihm zufolge, stelle die CITA Marketingkampagne eine „Entstellung des wissenschaftlichen Prozesses“ dar und sei „unethisch“ (Caplehorn 1997).

Legarda antwortete auf Brewer 1998 im Lancet und wies die Vorwürfe zurück: Kein Gesundheitsministerium habe ihm den Tod von Patienten vorgeworfen, obgleich mehr als 4000 Patienten seit 1992 behandelt worden seien. 100 % der Patienten, welche UROD begännen, beendeten diese Behandlung auch und 57 % gehe es ein bis fünf Jahre danach gut (Legarda 1998).

#### 4.10. Beurteilung der Methode

Wir stimmen mit Dettling und Tretter überein, eine Entzugsmethode sei nach den Kriterien Sicherheit und Effektivität zu beurteilen (Dettling und Tretter 1996).

Um die Sicherheit der Methode zu gewährleisten, muss angesichts berichteter Komplikationen (Pfab et al. 1999) die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den Fachdisziplinen Anästhesie, Innere Medizin, Neurologie und Psychiatrie gefordert werden. Die Narkose sollte erfahrenen Anästhesisten vorbehalten bleiben. Das in unserer Studie verwendete

Anästhesieprotokoll sehen wir aufgrund geringer Komplikationsraten als empfehlenswert an. Die Klinik, in der UROD durchgeführt wird, sollte eine Intensivstation und eine Suchtabteilung haben, sodass optimale Behandlungsmöglichkeiten gewährleistet sind. Die Methode darf nur stationär und keinesfalls ambulant durchgeführt werden (Dettling und Tretter 1996). Nach unserer Erfahrung ist UROD eine sichere Methode, was auch andere Studieninitiatoren so sehen (Dettling und Tretter 1996, Hensel und Kox 2000).

Was die Effektivität der Methode betrifft, so weist unsere Studie nicht darauf hin, dass UROD die Entzugssymptomatik relevanter abmindert als eine konventionelle Methode mit Trizyklika. Es kann vermutet werden, dass Heroinpatienten aufgrund ihres kürzeren Entzuges stärker von UROD profitieren könnten als Methadonpatienten. Hinsichtlich der Katamnese vermuten wir übereinstimmend mit anderen Studien, dass UROD sich nicht prinzipiell auf die Rückfallquoten nach Entzug auswirkt.

Einschlusskriterien hinsichtlich des Ultrakurzentszugsverfahrens (UROD) sollten eine isolierte Opiatabhängigkeit sein, d. h. es sollte keine Polytoxikomanie vorliegen. Ferner sollten eine hohe Abstinenzmotivation und eine gute soziale Integration bestehen.

Die isolierte Opiatabhängigkeit ist ideal, um Interferenzen mit dritten Substanzen, von denen ebenfalls entzogen werden muss, zu vermeiden (wie z. B. Benzodiazepinen).

Ob es sich dabei um eine realistische Forderung handelt, mag bezweifelt werden, da bekannt ist, dass ein Großteil der für einen Opiatentzug stationär aufgenommenen Patienten erheblichen Beikonsum von Benzodiazepinen und anderen Substanzen haben.

Eine hohe Abstinenzmotivation ist eine Voraussetzung, die auch von Patienten, welche von Tretter et al. katamnestisch befragt wurden, als Hauptvoraussetzung für UROD genannt (Tretter et al. 2001) wurde. Soziale Integration, insbesondere im familiären Bereich, mit guter Funktionsweise der Kommunikation und Verhaltenskontrolle verringert Abbruchquoten während des Opiatentzuges wie schon Murphy und Bentall nachweisen konnten (Murphy und Bentall 1999).

#### 4.10.1. Vorteile des Verfahrens

Ein klarer Vorteil der UROD-Methode besteht in einer Verringerung der Angst vor

Entzugserscheinungen und einer daraus resultierenden hohen Akzeptanz der Methode. Auch Cucchia et al. bestätigten, dass dies ist ein sehr wichtiges Argument für das UROD-Verfahren sei, da insbesondere Patienten, die geradezu eine „Entzugsphobie“ angesichts zuvor qualvoll erlebter Entzüge entwickelt hätten, eine Perspektive erhielten, eine Entzugsbehandlung zu beginnen, die verspreche sie „schlafend“ an den Entzug heranzuführen (Cucchia et al. 1998). Darüber hinaus wird durch UROD der Übergang zur Naltrexonmedikation erleichtert und kann zur Rückfallsverhütung direkt fortgeführt werden. Eventuell ist UROD in der Lage, eine Verkürzung des Entzugs für Methadonpatienten von ca. 3 Wochen auf eine Woche zu erreichen (Dettling und Tretter 1996). Wie auch Cucchia et al. (Cucchia et al. 1998) schon bemerkten, würde eine Beschleunigung des Entzuges zu einer kürzeren Hospitalisierungsdauer führen und somit wahrscheinlich auch niedrigere Behandlungskosten zur Folge haben.

Längere Latenzphasen bis zum Rückfall wurden sich durch UROD erhofft. Unsere Datenlage weist nicht in diese Richtung und wie Dettling und Tretter richtig sagen, gibt es „keinen guten Grund zu glauben, dass hier wesentlich günstigere Effekte als etwa beim „kalten-“ oder methadongestützten Entzug auftreten“ (Dettling und Tretter 1996).

#### 4.10.2. Nachteile des Verfahrens

Der entscheidende Nachteil des UROD Verfahrens besteht in den gesundheitlichen Risiken, die durch die bisherige Datenlage deutlich wurden. Diese können durch die Wahl eines geeigneten Narkoseprotokolls minimiert werden. Auch sind die Kosten, die mit einer Narkose und einem Aufenthalt auf der Intensivstation verbunden sind, nicht unerheblich.

#### 4.11. Schlussfolgerungen

UROD ist keine Methode mit klaren Vorteilen hinsichtlich der Entzugssymptomatik oder der Rückfallquoten, jedoch wird eine Beschleunigung des Entzugs beschrieben (Dettling und Tretter 1996). In verschiedenen Studien wird die kurze Entzugsdauer von 4-5 Tagen als Vorteil hervorgehoben (Tretter et al. 2001). UROD ist eine Methode mit wenigen, aber schwerwiegenden Risiken (Pfab et al. 1999, Dyer 1998, Tyaransen 1997, Gold et al. 1999).

UROD mag einen Wert in einer Untergruppe von Patienten haben, die als folgenden Kriterien entsprechend definiert werden kann:

- keine Polytoxikomanie, vorzugsweise reine Opiatabhängigkeit
- hohe Opiatdosis
- vorangegangene abgebrochene Entzüge
- hohe Abstinenzmotivation
- soziale Stabilität
- bestehende „Entzugsphobie“

Möglicherweise ist UROD in der Lage bei Methadonabhängigkeit den Entzug zu verkürzen. Ein Narkoseprotokoll mit Propofol, Clonidin und Bolusgabe von Naltrexon ist aufgrund niedriger Komplikationsraten empfehlenswert. Diese Kriterien bedürfen noch weiterer empirischer Bestätigung.

#### 4.12. Offene Fragen

Somit sind offene Fragen zu klären. Es ist zu untersuchen, ob es bei Methadonabhängigen zu einer deutlichen Verkürzung des Entzuges kommt und ob dies Auswirkungen auf Abbruchquoten und Rückfallquoten hat. Ferner ist zu klären, aus welchen Gründen die Komplikationen in verschiedenen Studien aufgetreten sind. Die Entzugssymptomatik und die Rückfallhäufigkeit, die unter UROD auftritt, sollte in randomisierten Studien mit bereits etablierten Methoden und mit dem aufkommenden Buprenorphinentzug verglichen werden.