



Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's GRAVENHAGE

Utrecht, 4 februari 2002

Onderwerp: aanbieding rapport

Mevrouw de Minister,

De Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden (CCBH) is door u ingesteld met als taak u op basis van uit te voeren wetenschappelijk onderzoek te rapporteren over de gewenste en ongewenste effecten van het op medische indicatie voorschrijven en verstrekken van heroïne ten behoeve van de verbetering van de gezondheidstoestand en het sociaal functioneren van verslaafden aan heroïne bij wie de bestaande behandelingen onvoldoende resultaat hebben opgeleverd. De commissie dient hierbij tevens te betrekken de ethische aspecten van de verstrekking en van het mogelijk staken van die verstrekking na de onderzoeksfase (Besluit Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden 17 december 1996/nr. GVM/Vz/965074 en Besluit hernieuwde instelling Centrale commissie behandeling heroïneverslaafden 26 september 2001/ GVM/22/3937).

Hierbij mag ik u de eerste rapportage van de CCBH aanbieden, waarin tevens conclusies en aanbevelingen zijn opgenomen. De rapportage bestaat uit een volledig rapport in de Engelse taal en een verkorte weergave in de Nederlandse taal. De inhoud van de rapportage is besproken met de internationale adviseurs van de CCBH.

Nadat de CCBH landelijke onderzoeksprotocollen had opgesteld en deze goedgekeurd waren door de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek werd het onderzoek in goede samenwerking met de gemeenten geïmplementeerd in een zestal gemeenten in Nederland. Het onderzoek vond plaats in de periode juli 1998 - december 2001. Uit de rapportage blijkt dat het onderzoek voorspoedig verlopen is, ondanks de hoge eisen van zorgvuldigheid die aan het onderzoek gesteld waren en de innoverende aspecten die inherent waren aan onderzoek naar het medisch voorschrijven en verstrekken van heroïne.

De CCBH concludeert dat de gecontroleerde behandeling met heroïne in combinatie met methadon van chronisch, therapie-resistente verslaafden aan heroïne die reeds behandeld worden met methadon effectiever is dan de continuering van behandeling met uitsluitend methadon. Door deze additionele behandeling met heroïne kunnen de patiënten in een betere gezondheidstoestand geraken en kan hun sociaal functioneren verbeteren. Deze conclusie geldt zowel voor de intraveneuze als de inhalatie toedieningsvorm van de heroïne.

Voortzetting van de behandeling lijkt voor een aantal patiënten geïndiceerd, vooral omdat de gezondheidstoestand van de meeste patiënten die baat bij de behandeling hadden aanzienlijk verslechterd was twee maanden na het staken van de behandeling. Ongewenste gevolgen voor de gezondheid van de patiënten en problemen betreffende de beheersbaarheid van de behandeling waren beperkt, hetgeen ook de bevindingen zijn van de Landelijke Veiligheidscommissie en de Landelijke Commissie Beheersaspecten. Op grond hiervan concludeert de CCBH dat de behandeling met heroïne uitvoerbaar is, althans onder de condities beschreven in de protocollen van de CCBH.

De kosten van de behandeling zijn in kaart gebracht. Naar de balans van kosten en effecten en van kosten en baten wordt nog onderzoek gedaan.

De CCBH vindt dat heroïne in combinatie met methadon op medische indicatie en onder toezicht een zinvolle aanvulling kan zijn op het reeds bestaande behandelaanbod voor chronisch verslaafden aan heroïne.

De CCBH adviseert u te faciliteren dat heroïne in Nederland beschikbaar komt als een laatste farmacotherapeutische interventie voor chronisch, therapieresistente verslaafden aan heroïne die reeds

behandeld werden met methadon. De meest geëigende wijze om dit te bereiken, lijkt het registreren van heroïne als geneesmiddel (beide toedieningsvormen) en een goede kwaliteitsbewaking bij het invoeren en uitvoeren van de behandeling. Met nadruk wijst de CCBH erop dat de behandeling met heroïne uitsluitend plaats mag vinden indien aan een aantal stringente voorwaarden wordt voldaan, zoals een toegankelijk en met de meest recente inzichten rekening houdend methadon onderhoudsprogramma en dat de behandeling onder toezicht plaatsvindt in separate behandelruimtes met een adequaat en state-of-the-art medisch en psychosociaal behandel-aanbod.

Aandacht voor de financiering van de behandeling is gewenst. De toekomst van de huidige behandelunits in aanmerking nemende, ligt een snelle besluitvorming in de rede.

De CCBH is bereid u bij te staan bij de uitwerking van deze adviezen.

De Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden,

Jan M. van Ree, voorzitter

HEROÏNE OP MEDISCH VOORSCHRIFT

VERKORTE WEERGAVE VAN DE RAPPORTAGE

CENTRALE COMMISSIE BEHANDELING HEROÏNEVERSLAAFDEN

Dit rapport werd voorbereid door:

Wim van den Brink
Vincent M. Hendriks
Peter Blanken
Ineke A. Huijsman
Jan M. van Ree

© 2002 Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden
(CCBH)
Stratenum (5de verdieping)
Universiteitsweg 100
3584 CG Utrecht

ISBN 90-806932-1-9
NUGI 746

Dit rapport is tevens beschikbaar via internet: www.ccbh.nl

Alle rechten voorbehouden. Dit rapport of een deel van dit rapport mag gereproduceerd worden, voor zover de reproductie bestemd is voor niet commerciële doeleinden en de bron duidelijk wordt vermeld.

Inhoudsopgave

Aanbiedingsbrief		i
Toelichting voor de lezer		x
DEEL I	INLEIDING	
Hoofdstuk 1	Achtergrond, rationale en doel van de studie	13
1.1	Inleiding	13
1.2	Gebruik van illegale heroïne in Nederland	13
1.3	Behandeling van heroïneverslaafden in Nederland	14
1.4	Ervaringen met heroïne op medisch voorschrift	15
1.5	Rationale en doel van het onderzoek	17
DEEL II	ONDERZOEKSOPZET EN METHODEN	
Hoofdstuk 2	Methode van onderzoek	21
2.1	Doelgroep en selectiecriteria	21
2.2	Onderzoeksopzet	23
2.3	Medicatie en behandeling	26
2.4	Meetinstrumenten, meetmomenten en uitkomstmaat	27
2.5	Medische veiligheid, openbare orde en beheers- baarheid	31
2.6	Organisatie van het onderzoek	32
Hoofdstuk 3	Analyse van de gegevens	35
3.1	Uitgangspunten bij de statistische analyse	35
3.2	Verificatie van de zelfrapportage	37
Hoofdstuk 4	Amendementen op de onderzoeksopzet	41
DEEL III	RESULTATEN	
Hoofdstuk 5	Selectie en deelname van de patiënten	45
5.1	Het selectie proces	45
5.2	Deelname aan en voltooiing van de behandeling	51
5.3	Deelname aan de twee-maandelijkse onderzoeks- metingen	54

Hoofdstuk 6	Patiëntkenmerken bij aanvang van de studie	57
6.1	<i>Intention-to-treat</i> onderzoekspopulatie	57
6.2	Patiënten die de behandeling voltooiden	62
Hoofdstuk 7 ^A	Effectiviteit van de behandeling met injecteerbare heroïne	65
7 ^A .1	Respons na 12 maanden	65
7 ^A .2	Respons na 6 maanden	68
7 ^A .3	Exploratieve analyses van de effectiviteit	68
7 ^A .4	Effect van beëindiging van de heroïnebehandeling	75
Hoofdstuk 8 ^A	Veiligheid van de behandeling met injecteerbare heroïne	77
8 ^A .1	Ernstige <i>adverse events</i> gedurende de experimentele onderzoeksfase	77
8 ^A .2	Drug overdoseringen, psychoses en epileptische insulten gedurende de experimentele onderzoeksfase	79
8 ^A .3	SAEs, overdoseringen, psychoses en epileptische insulten na beëindiging van de heroïnebehandeling	79
Hoofdstuk 7 ^B	Effectiviteit van de behandeling met inhaleerbare heroïne	81
7 ^B .1	Respons na 12 maanden	81
7 ^B .2	Respons na 6 maanden	84
7 ^B .3	Exploratieve analyses van de effectiviteit	84
7 ^B .4	Effect van beëindiging van de heroïnebehandeling	92
Hoofdstuk 8 ^B	Veiligheid van de behandeling met inhaleerbare heroïne	95
8 ^B .1	Ernstige <i>adverse events</i> gedurende de experimentele onderzoeksfase	95
8 ^B .2	Drug overdoseringen, psychoses en epileptische insulten gedurende de experimentele onderzoeksfase	97
8 ^B .3	SAEs, overdoseringen, psychoses en epileptische insulten na beëindiging van de heroïnebehandeling	98
DEEL IV	UITVOERBAARHEID	
Hoofdstuk 9	Openbare orde en beheersbaarheid	101

Hoofdstuk 9	vervolg	
9.1	Gebeurtenissen die niet aan personen konden worden toegeschreven	101
9.2	Persoonsgebonden gebeurtenissen gedurende de experimentele onderzoeksfase	102
9.3	Persoonsgebonden gebeurtenissen na beëindiging van de heroïnebehandeling	104
Hoofdstuk 10	Contact dermatitis	105
Hoofdstuk 11	Kosten van de behandeling met heroïne	107
DEEL V	CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	
Hoofdstuk 12	Conclusies	113
Hoofdstuk 13	Aanbevelingen	125
DEEL VI	LITERATUUROVERZICHT	
DEEL VII	APPENDICES	
1	Besluit Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden	
2	Besluit hernieuwde instelling Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden	
3	Leden van de Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden en Waarnemers en adviseurs van de Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden	
4	Leden van de Directie Onderzoek van de Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden	
5	Leden van de Landelijke Veiligheidscommissie, en Leden van de Landelijke Commissie Beheersaspecten	
6	Internationale adviseurs	
7	Verklaring van de Landelijke Veiligheidscommissie	
8	Verklaring van de Landelijke Commissie Beheersaspecten	
9	Onderzoeksprojecten gerelateerd aan het onderzoek 'Heroïne op medisch voorschrift'	
10	Publicaties	

Toelichting voor de lezer

Dit rapport is onderverdeeld in zeven delen. Na de inleiding (deel I) en de beschrijving van de onderzoeksopzet en methode (deel II) worden in deel III in twee aparte secties de resultaten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne en het onderzoek naar inhaleerbare heroïne beschreven. De nummering van de hoofdstukken en paragrafen in de sectie over injecteerbare heroïne (gemarkeerd met een "A") correspondeert met die in de sectie over inhaleerbare heroïne (gemarkeerd met een "B"). Om de lezer verder behulpzaam te zijn bij het onderscheiden van de twee studies, is een afwijkende markering geplaatst in de bovenhoek van de sectie over injecteerbare heroïne (korte groene markering) en inhaleerbare heroïne (lange groene markering). In de daaropvolgende delen wordt voor beide studies gezamenlijk de uitvoerbaarheid van de gecombineerde behandeling met heroïne en methadon beschreven (deel IV) en worden de conclusies en aanbevelingen geformuleerd (deel V). Deel VI bevat een literatuuroverzicht en in deel VII zijn de appendices opgenomen.

DEEL I

INLEIDING

Hoofdstuk 1

Achtergrond, rationale en doel van de studie

1.1 Inleiding

Op verzoek van de toenmalige Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur bracht de Gezondheidsraad in 1995 een deeladvies uit aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), over het verstrekken van heroïne op medisch voorschrift aan heroïneverslaafden (Gezondheidsraad, 1995). In dit deeladvies werd voorgesteld om in Nederland met behulp van een medisch-wetenschappelijke studie de effectiviteit en schadelijkheid te onderzoeken van het voorschrijven van heroïne aan ernstig heroïneverslaafden die niet of nauwelijks reageren op de thans ter beschikking staande medicamenteuze interventies.

Deze conclusie van de Gezondheidsraad werd door de Nederlandse regering en het parlement onderschreven (Ministerie van VWS, 1995). In december 1996 installeerde de Minister van VWS de Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden (CCBH), met als taak het onderzoek te ontwikkelen en uit te voeren en te rapporteren over de gewenste en ongewenste effecten van medische behandeling met heroïne.

Het onderzoeksprotocol (CCBH, 1997) werd – na goedkeuring door de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek (KEMO) – in augustus 1997 aangeboden aan de Minister van VWS en in september 1997 ging de Tweede Kamer der Staten-Generaal akkoord met de uitvoering van een testperiode van het onderzoek, waarin aan een beperkte groep patiënten in Amsterdam en Rotterdam heroïne voorgeschreven zou worden. Begin 1999, na een positieve evaluatie van de medische veiligheid en openbare orde en beheersbaarheid van het onderzoek door twee onafhankelijke commissies, ging de Tweede Kamer akkoord met voortzetting van het onderzoek in Amsterdam en Rotterdam en uitbreiding van het onderzoek naar de gemeenten Den Haag, Groningen, Heerlen en Utrecht.

1.2 Gebruik van illegale heroïne in Nederland

Heroïne werd als straatdrug in Nederland in 1972 voor het eerst gesignaleerd. Gedurende de eerste jaren bleef het gebruik van heroïne grotendeels beperkt tot autochtone Nederlanders, die de

heroïne voornamelijk injecteerden. Rond 1975, het jaar waarin Suriname onafhankelijk werd, was sprake van een aanzienlijke toename van het aantal heroïnegebruikers in Nederland. In deze periode emigreerde bijna de helft van de Surinaamse populatie naar Nederland. Jonge Surinaamse mannen gingen een belangrijke rol spelen in de straathandel van heroïne en een aanzienlijk aantal begon zelf heroïne te gebruiken. Zij deden dit niet door middel van injectie maar door heroïne te verhitten op een stukje aluminiumfolie en de verdamppte heroïne vervolgens te inhaleren via een pijpje, het zogenoemde "chasing the dragon" of "chinezen" (Korf, 1995). Deze methode van inhalatie van heroïne werd overgenomen door de autochtone Nederlandse heroïnegebruikers. Momenteel is deze vorm van inhalatie verreweg de meest gebruikte toedieningswijze van heroïne in Nederland.

Vanaf het midden van de jaren zeventig van de vorige eeuw nam het geschatte aantal heroïnegebruikers in Nederland toe van 10.000 in 1977 tot 20.000 in 1979 en 30.000 in 1983. Het aantal heroïneverslaafden wordt momenteel geschat op 25.000 (Schreuder en Broex, 1998). In vergelijking met het buitenland betreft het een stabiele populatie met weinig nieuwe aanwas. Zo nam de gemiddelde leeftijd van de cliënten van het Amsterdamse methadon onderhoudsprogramma van 1984 tot 1997 toe van 28,2 jaar tot 38,8 jaar: een toename van gemiddeld 10 maanden per jaar (Buster en Reurs, 1997). Ook is de sterfte waarbij drugsverslaving de primaire of secundaire doodsoorzaak vormde, in Nederland relatief laag (NDM, 2001). Bijna alle heroïneverslaafden gebruiken naast heroïne één of meerdere andere middelen, waaronder met name cocaïne, benzodiazepinen en/of alcohol.

1.3 Behandeling van heroïneverslaafden in Nederland

Voor de stabiele, gaandeweg ouder wordende populatie van heroïneverslaafden is in Nederland een breed aanbod van zorgvoorzieningen beschikbaar. Dit aanbod varieert van abstinenterichte behandeling (waaronder residentiële en ambulante detoxificatie door middel van methadon afbouw of snelle detoxificatie met naltrexon, en therapeutische gemeenschappen) tot laagdrempelige voorzieningen, gericht op stabilisatie en – indien mogelijk – verbetering van de gezondheidstoestand en het psychosociaal functioneren van de persoon (waaronder methadon onderhoudsprogramma's, spuitomruilprogramma's, gebruikersruimten en maatschappelijke opvangprojecten). Geschat wordt dat, afhankelijk van lokale omstandigheden, 65-85%

van de heroïneverslaafden in Nederland in de loop van een jaar in contact komt met de verslavingzorg. Van deze groep neemt ongeveer 25% deel aan een behandeling die op abstinentie is gericht en heeft 75% regelmatig contact met een methadon onderhoudsprogramma.

De resultaten van methadon onderhoudsbehandeling zijn uiteenlopend. Uit een onderzoek onder ambulante methadonprogramma's kwam naar voren dat ongeveer 35% van de patiënten in deze programma's beschouwd kon worden als geïntegreerd, met nauwelijks of geen gebruik van illegale drugs en een redelijke mate van maatschappelijke integratie, 40% als niet-geïntegreerd, met regelmatig gebruik van illegale middelen en een beperkte mate van maatschappelijke integratie, en 25% als extreem problematisch, met intensief druggebruik, ernstige gezondheidsproblemen, slecht maatschappelijk functioneren en veel crimineel gedrag (Driessen, 1990, 1992; Driessen e.a., 1999). Geconcludeerd kan worden dat er bij een aanzienlijk aantal heroïneverslaafden, ondanks vaak meerdere afkickpogingen en veelal jarenlange deelname aan een methadon onderhoudsprogramma, onvoldoende sprake is van stabilisatie of verbetering van de gezondheid of het psychosociaal functioneren.

Om tegemoet te komen aan de zorgbehoefte van deze groep slecht functionerende patiënten, voor wie eerdere behandeling geen of onvoldoende resultaat opleverde, zijn aanvullende vormen van behandeling nodig. In het verleden is in Nederland op beperkte schaal geëxperimenteerd met onder andere het voorschrijven van injecteerbare morfine, injecteerbare methadon en orale dexamoramide (Palfium®). Deze interventies leverden echter inconsistente resultaten op, terwijl de evaluatie ervan in wetenschappelijk opzicht tekort schoot (CCBH, 1997).

1.4 Ervaringen met heroïne op medisch voorschrift

In de afgelopen 40 jaar is in verschillende landen ervaring opgedaan met het voorschrijven van heroïne. In de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw begonnen artsen in Groot-Brittannië met het voorschrijven van heroïne op onderhoudsbasis aan verslaafden die niet wilden of konden stoppen met hun gebruik (Strang e.a., 1994). In 1968 werd de verstrekking van heroïne van individuele artsen overgenomen door speciale verslavingsklinieken. In deze klinieken werd injecteerbare heroïne als onderhoudsmedicatie in de jaren zestig en zeventig gaandeweg vervangen door injecteerbare methadon en vervolgens – in de tweede helft van de jaren zeventig – door orale methadon

(Mitcheson, 1994). In deze periode vond in Engeland een gecontroleerde studie plaats naar de effectiviteit van behandeling met injecteerbare heroïne (Hartnoll e.a., 1980). In dit onderzoek werd de standaardbehandeling met injecteerbare heroïne vergeleken met orale methadon, in een groep relatief jonge heroïneverslaafden met een korte verslavingsgeschiedenis. Uit dit onderzoek kwam noch de behandeling met heroïne, noch de methadonbehandeling overtuigend als meest effectieve behandelvorm naar voren. In beide behandelvormen was sprake van positieve resultaten op sommige gebieden, die echter ten koste gingen van negatieve resultaten op andere gebieden.

Ondanks deze uiteenlopende resultaten werden de uitkomsten van het onderzoek in Groot-Brittannië door velen gebruikt om te betogen dat behandeling met methadon superieur was aan die met heroïne (Mitcheson, 1994). In 1994 werd nog maar aan 1-2% van de geschatte 75.000-150.000 heroïnegebruikers in Engeland heroïne verstrekt (Strang e.a., 1994). In het jaar 2000 werd geschat dat nog slechts 400 personen heroïne verstrekt kregen (Metrebian, 2000).

In zowel Groot-Brittannië als andere landen in Europa en Noord Amerika zijn in de afgelopen decennia veel heroïneverslaafden met succes behandeld met orale methadon (Ward e.a., 1999). Er is echter ook een aanzienlijk deel dat onvoldoende baat heeft bij de bestaande behandeling in methadon onderhoudsprogramma's en drugvrije programma's. Vanwege deze beperkte resultaten bij een deel van de verslaafden werd in Zwitserland in 1994 begonnen met een grootschalige studie naar de haalbaarheid, de veiligheid en het effect van het voorschrijven van verschillende opiaten, waaronder injecteerbare en inhaleerbare heroïne aan heroïneverslaafden (Uchtenhagen e.a., 1999).

Tussen januari 1994 en december 2000 namen in totaal 1.969 patiënten aan de behandeling met heroïne deel. Van deze deelnemers bleef meer dan 70% ten minste één jaar in behandeling. Uit het onderzoek bleek dat heroïne op medisch voorschrift haalbaar is en op een veilige wijze kan worden uitgevoerd. Heroïneverstrekking leidde niet tot onverwachte negatieve effecten of verhoogde mortaliteit ten gevolge van fatale overdoseringen met heroïne. Uit een "pre-post" vergelijking van de situatie vóór behandeling en na 18 maanden, onder 237 patiënten die deze behandelperiode hadden voltooid, kwam naar voren dat de patiënten aanzienlijk waren verbeterd op het gebied van hun lichamelijke en geestelijke gezondheidstoestand, sociaal-maatschappelijk functioneren (waaronder huisvestingssituatie, arbeids-

situatie en criminaliteit) en hun gebruik van illegale drugs (cocaine, heroïne) (Rehm e.a., 2001).

In wetenschappelijk opzicht is het Zwitserse onderzoek echter minder overtuigend. In het onderzoek was geen (gerandomiseerde) controlegroep opgenomen, de pre-post vergelijking was beperkt tot patiënten die de behandeling hadden voltooid, en de patiënten waren verplicht deel te nemen aan een uitgebreid aanbod van psychosociale ondersteuning. Hierdoor kan het niet uitgesloten worden dat de geobserveerde resultaten ten minste deels het gevolg waren van het natuurlijk beloop van de verslaving, vertekening ten gevolge van selectieve uitval uit behandeling, en/of de verplichte psychosociale interventies (Wereld Gezondheidsorganisatie, 1999). Tot slot is van belang dat de in het Zwitserse onderzoek toegepaste heroïnesigaretten een biologische beschikbaarheid opleverden van slechts 10-15% (Seidenberg en Honegger, 1998). Op grond hiervan konden geen conclusie getrokken worden over de effectiviteit van behandeling met inhaleerbare heroïne.

1.5 Rationale en doel van het onderzoek

Uit de beschikbare informatie over de resultaten van methadon onderhoudsbehandeling in Nederland komt naar voren dat er – ondanks de beschikbaarheid van een breed aanbod van voorzieningen, intensieve deelname aan deze voorzieningen en gunstige behandelresultaten bij een deel van de verslaafden – bij een aanzienlijke groep heroïneverslaafden onvoldoende sprake is van stabilisatie of verbetering. Geschat wordt dat het hierbij in Nederland gaat om ongeveer 8.000 heroïneverslaafden (Driessen, 1990).

Deze zogenoemde therapieresistente heroïneverslaafden, die niet of nauwelijks baat hadden bij de bestaande behandelingen, vormden de doelgroep van het onderhavige onderzoek naar de effectiviteit van heroïne op medisch voorschrift.

Het primaire doel van het onderzoek was de effectiviteit te evalueren van het gedurende 12 maanden voorschrijven van orale methadon in combinatie met heroïne, in vergelijking met de standaardbehandeling in Nederland, orale methadon alleen, bij chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden. De effecten van de behandeling met heroïne werden geëvalueerd in termen van (1) verbeteringen in de lichamelijke gezondheidstoestand en het psychisch functioneren, (2) verbeteringen in het sociaal functioneren en de sociale integratie, en (3) veranderingen in het illegale druggebruik van de patiënten.

De secundaire onderzoeksdoelen waren (a) het vergelijken van de effectiviteit van het voorschrijven van heroïne in combinatie met methadon gedurende 6 en 12 maanden, (b) het evalueren van het effect van beëindiging van het gecombineerd voorschrijven van heroïne en methadon na een periode van 12 maanden, (c) het evalueren van het effect van behandeling op de satisfactie van de patiënten, en (d) het genereren van hypothesen ten aanzien van de indicatiestelling voor een behandeling met heroïne op medisch voorschrift.

In dit rapport worden de bevindingen gepresenteerd met betrekking tot het primaire doel en de eerste twee secundaire doelen van het onderzoek. In volgende rapporten zullen de bevindingen ten aanzien van de twee laatste secundaire doelen beschreven worden.

DEEL II

ONDERZOEKSOPZET EN METHODEN

Hoofdstuk 2

Methode van onderzoek

2.1 Doelgroep en selectiecriteria

De doelgroep van het onderzoek bestond uit chronisch verslaafden aan heroïne, die eerder zonder succes hadden deelgenomen aan één of meerdere methadon onderhoudsbehandelingen ("therapie-resistent"). Om deze doelgroep te kunnen identificeren, werd voorafgaand aan het onderzoek in het registratiesysteem van de methadonprogramma's in de zes deelnemende gemeenten nagegaan welke personen in eerste instantie leken te voldoen aan de hierboven genoemde omschrijving van de doelgroep. Deze zogenoemde bronpopulatie vormde het uitgangspunt voor de verdere selectie (zie hoofdstuk 5). Bij de personen in de bronpopulatie werd vervolgens in de kwalificatieperiode van het onderzoek door middel van uitgebreide metingen nagegaan of men voldeed aan alle selectiecriteria. In Tabel 1 wordt een overzicht van de inclusie- en exclusiecriteria gegeven.

Tabel 1. Selectiecriteria voor deelname aan het onderzoek

<i>Inclusiecriteria</i>	<i>Exclusiecriteria</i>
1 therapieresistentie, blijkend uit: <ul style="list-style-type: none"> a. ≥ 5 jaar heroïne-afhankelijkheid, én b. ten minste 1 maand aaneengesloten dagelijkse methadondosis ≥ 50 mg (inhalerende verslaafden) of ≥ 60 mg (injecterende verslaafden) in voorafgaande 5 jaar, én c. regelmatig onder behandeling in een methadonprogramma in de voorafgaande zes maanden, én d. chronische verslaving aan heroïne en zonder succes eerder behandeld in methadonbehandeling, én e. (bijna) dagelijks gebruik van illegale heroïne, én f. slechte lichamelijke en/of geestelijke gezondheid en/of slecht sociaal functioneren/integratie 	1 personen die niet aan alle inclusiecriteria voldoen; <p style="text-align: right;"><i>wordt vervolgd</i></p>

Tabel 1. Selectiecriteria voor deelname aan het onderzoek
(vervolg)

<i>Inclusiecriteria</i>	<i>Exclusiecriteria</i>
2 heroïne-toediening voornamelijk door middel van intraveneuze injectie of inhalatie;	2 ernstige medische, psychiatrische of psychosociale problemen die een contra-indicatie vormen voor deelname;
3 leeftijd ten minste 25 jaar;	3 ernstige problemen die de uitvoering of interpretatie van het onderzoek kunnen verstoren;
4 Nederlandse nationaliteit of legaal verblijvend in Nederland;	4 geschiedenis van agressief gedrag, die de uitvoering van het onderzoek en/of deelname van andere personen kan verstoren;
5 ten minste 3 jaar geregistreerd als inwoner van de gemeente;	5 zwanger of blijvend borstvoeding gevend;
6 bereid en in staat om in de deelnemende behandelinstelling mee te werken aan de vereiste metingen en overige procedures in het onderzoek;	6 niet in staat of bereid om regelmatig naar het behandelcentrum te komen voor de vereiste metingen (inclusief personen die gedurende de onderzoeksperiode drie maanden of langer in detentie zullen verblijven);
7 bereid ten minste 3 dagen per week de behandelinstelling te bezoeken;	7 een levensverwachting korter dan de onderzoeksperiode;
8 schriftelijke toestemmingsverklaring ondertekend.	8 de heroïneverslaving is ondergeschikt aan een niet-opiaatverslaving;
	9 niet bereid de voorgeschreven heroïne in de behandelinstelling te gebruiken;
	10 een periode van vrijwillige heroïne-abstinentie van ten minste 2 maanden in het voorafgaande jaar;
	11 methadondosering ≥ 150 mg per dag;
	12 heroïnedosering ≥ 1.000 mg per dag;
	13 deelname aan andere klinische studie gericht op verslavingsbehandeling;
	14 Nederlandse taal niet machtig zijn.

Centraal in de inclusiecriteria (linkerkolom) staat het begrip "therapie-resistentie". In het onderzoek was er sprake van therapieresistentie, indien de kandidaat-deelnemer ten minste vijf jaar heroïne-afhankelijk (DSM-IV; APA, 1994) was, een adequate methadon onderhoudsbehandeling had ontvangen (verstrekke dagdoseringen van ten minste 60 mg (injecterende verslaafden) of 50 mg (inhalerende verslaafden) gedurende ten minste vier weken aaneengesloten in de voorafgaande vijf jaar), frequent in contact was geweest met het methadon onderhoudsprogramma (ten minste 30-50 keer in het voorafgaande halfjaar) en desondanks dagelijks of bijna dagelijks illegale heroïne gebruikte en slecht functioneerde op lichamelijk, psychisch en/of sociaal gebied. Patiënten werden uitgesloten van deelname (rechterkolom), indien er sprake was van dermate ernstige medische, psychiatrische of sociale problemen, dat deze een contra-indicatie zouden vormen voor deelname aan het onderzoek, dan wel de uitvoering van het onderzoek zouden kunnen belemmeren. Tevens werden zwangere of borstvoeding gevende vrouwen uitgesloten van deelname, alsmede personen die recent nog gedurende langere tijd abtinent waren geweest van heroïne.

De selectie van de deelnemers en instroom in het onderzoek vond plaats tussen 15 juli 1998 en 1 oktober 2000. De deelnemers werden gerekruteerd uit de bestaande methadon onderhoudsprogramma's in de gemeenten Amsterdam, Den Haag, Groningen, Heerlen, Rotterdam en Utrecht. Door middel van randomisatie werden de patiënten toegewezen aan het methadonprogramma waaraan zij reeds deelnamen (controleconditie), dan wel de nieuwe behandeling met heroïne op medisch voorschrift (experimentele conditie).

Het onderzoek werd uitgevoerd volgens de principes die vastgelegd werden in de *Declaration of Helsinki* (Hong Kong, 1989). Het onderzoek werd goedgekeurd door de KEMO. Uitvoering van het onderzoek vond plaats in overeenstemming met de richtlijnen voor *Good Clinical Practice* (ICH, 1998). Alle patiënten gaven voorafgaand aan het onderzoek, na uitgebreid schriftelijk en mondeling te zijn geïnformeerd, schriftelijk toestemming voor deelname (*informed consent*).

2.2 Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestond uit twee gerandomiseerde multicenter studies, die parallel werden uitgevoerd: een studie bij (intraveneus) injecterende heroïneverslaafden ($n=174$) en een studie bij inhaleren-

de heroïneverslaafden ($n=375$). Het onderzoek werd als een *open-label* studie, zonder blinding van de medicatie, uitgevoerd. In het onderzoek werd gebruik gemaakt van een gerandomiseerde wachtlijstopzet, waarbij alle deelnemende patiënten op een bepaald moment in het onderzoek heroïne in combinatie met methadon aangeboden werd voor de duur van ten minste zes maanden (zie Figuur 1).

Figuur 1. Onderzoeksopzet

Kwalificatieperiode			Experimentele periode		Follow-up periode
Toediening	Fase I 4-8 wkn	Groep	Fase IIa 6 mnd	Fase IIb 6 mnd	Fase III 6 mnd
INHALATIE	M *	A	M	M	M + H
		B	M + H	M + H	Meest geschikte zorg **
		C	M	M + H	Meest geschikte zorg **
INJECTIE	M *	A	M	M	M + H
		B	M + H	M + H	Meest geschikte zorg **

* M = behandeling met methadon alleen; M+H = gecombineerde behandeling met methadon en heroïne.

** Meest geschikte zorg, m.u.v. heroïne op medisch voorschrift. Twee maanden na het staken van de heroïnebehandeling kon deze behandeling onder bepaalde voorwaarden worden herstart op individuele, medische indicatie.

Gedurende de kwalificatieperiode van maximaal acht weken werd – op grond van de heroïne-toedieningswijze en gezondheidstoestand van de betrokkene – bepaald of de persoon voor injecteerbare, dan wel inhaleerbare heroïne in aanmerking kwam. In het onderzoek naar inhaleerbare heroïne werden drie groepen onderscheiden. In het onderzoek naar injecteerbare heroïne was in de oorspronkelijke opzet eveneens sprake van een drie-armige studie, maar kwam de derde arm, vanwege de lage prevalentie van injecterende heroïneverslaafden in Nederland, te vervallen (zie hoofdstuk 4).

Aan het einde van de kwalificatieperiode werden de deelnemers die nog steeds aan de selectiecriteria voldeden en van wie definitief *informed consent* werd verkregen, gerandomiseerd naar één van de drie of twee behandelgroepen. Deelnemers in groep A kregen na

randomisatie gedurende 12 maanden alleen methadon verstrekt. In groep B werd gedurende 12 maanden heroïne in combinatie met methadon voorgeschreven. Vervolgens werd de heroïnebehandeling in deze groep gestaakt. Groep C was aan het onderzoeksprotocol toegevoegd om de effectiviteit van zes maanden behandeling met heroïne te kunnen evalueren. In groep C (alleen in de studie bij inhalerende verslaafden) kregen de deelnemers gedurende de eerste zes maanden alleen methadon verstrekt en vervolgens zes maanden heroïne in combinatie met methadon. Ook in deze groep werd de heroïnebehandeling na afloop van de experimentele onderzoeksperiode gestaakt.

De belangrijkste uitkomstmetingen vonden plaats na zes (einde van fase IIa) en na 12 (einde van fase IIb; primaire uitkomstmeting) maanden na randomisatie.

Follow-up periode

Na afloop van de experimentele onderzoeksperiode kwamen alle deelnemers in een naturalistische follow-up periode (Fase III). Deelnemers in groep A kregen in deze fase de mogelijkheid gedurende zes maanden heroïne in combinatie met methadon verstrekt te krijgen. In groep B werd de deelnemers in fase III de mogelijkheid geboden terug te keren naar hun methadon onderhoudsprogramma of een ander geschikt programma ("meest geschikte zorg"), met uitzondering van heroïne op medisch voorschrift. Dit zorgaanbod was voorhanden voor zowel deelnemers die gunstig hadden gereageerd op de heroïnebehandeling ("responders"; zie paragraaf 2.2) als deelnemers die geen baat hadden gehad bij deze behandeling ("non-responders"). Voor de non-responders was de beëindiging van de heroïnebehandeling definitief. Dit was eveneens het geval voor responders bij wie twee maanden na beëindiging van de heroïnebehandeling geen sprake was van verslechtering in het functioneren. De behandeling met heroïne kon in fase III alleen worden herstart bij responders die twee maanden na het staken van de heroïnebehandeling aanzienlijk waren verslechterd. Hiervan was sprake indien de mate van verslechtering 20% of meer bedroeg van de ernst van de situatie van de patiënt ten tijde van de baseline-meting. Indien aan deze voorwaarden was voldaan, kon de arts van het behandelcentrum besluiten de behandeling met heroïne bij de patiënt op individuele, medische indicatie te herstarten.

Uitvoering in twee stadia

Het onderzoek werd in twee stadia uitgevoerd. Het eerste stadium betrof een testperiode waarin aan een beperkte groep patiënten in

Amsterdam en Rotterdam heroïne en/of methadon werd voorgeschreven. Na positieve evaluatie van de medische veiligheidsaspecten en openbare orde en beheersaspecten van het onderzoek door respectievelijk de Landelijke Veiligheidscommissie (LVC; zie paragraaf 2.5) en Landelijke Commissie Beheersaspecten (LCB; zie paragraaf 2.5), werd het onderzoek in het tweede stadium uitgebreid naar de zes gemeenten die eerder werden beschreven.

2.3 Medicatie en behandeling

Doel van de behandeling

Het op medische indicatie voorschrijven van heroïne aan heroïneverslaafden wordt gezien als een uitbreiding van de huidige medische en sociale zorg aan heroïneverslaafden. Het doel van het voorschrijven van heroïne is verbonden aan één van de belangrijkste doelen van de huidige zorg: het voorkomen van verdere schade en het verbeteren van de gezondheid en het psychosociaal functioneren van verslaafden die niet of onvoldoende baat hebben bij het huidige zorgaanbod. Door verslaafden, door middel van het voorschrijven van heroïne, in staat te stellen terug te keren naar hun oorspronkelijke verslaving, zou het gebruik van andere illegale drugs dan heroïne kunnen afnemen (Uchtenhagen e.a., 1997; Perneger e.a., 1998; Rehm e.a., 2001). Door middel van het voorschrijven van heroïne kan tevens medische en sociale zorg worden gestart en kan worden begonnen met het reguleren en structureren van het bestaan en – voor sommige verslaafden – het bewerkstelligen van abstinentie. Zo verliet in de Zwitserse studie naar de effecten van heroïneverstrekking 10% van de patiënten het onderzoek om een op abstinentie gerichte behandeling te beginnen (Rehm e.a., 2001).

Medicatie

De medicaties in het onderzoek betroffen methadon (controleconditie) en heroïne in combinatie met methadon (experimentele conditie). De methadon werd – afhankelijk van het aantal dagen dat de persoon methadon meekreeg – twee tot zeven maal per week in orale vorm verstrekt, zoals gebruikelijk in methadonprogramma's in Nederland. De individuele methadondosering werd gedurende de kwalificatieperiode door de arts vastgesteld. In fase II van het onderzoek werd ernaar gestreefd de methadondosering op dit aanvangsniveau te handhaven, waarbij een minimale methadondosis van 30-50 mg per dag werd aanbevolen. De maximale dagdosering methadon bedroeg 150 mg.

Heroïne werd drie keer per dag en zeven dagen per week verstrekt. De methadon werd aan patiënten in de experimentele conditie dagelijks – meestal tijdens de ochtendverstrekking – verstrekt. De patiënt diende de voorgeschreven heroïne in het behandelcentrum, onder toezicht van verpleegkundigen, te gebruiken. De individuele dosering heroïne werd door de arts vastgesteld. Per verstrekkingmoment bedroeg de maximale dosering farmaceutisch zuivere heroïne 400 mg en per dag 1000 mg.

Patiënten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne kregen heroïne hydrochloride voorgeschreven en patiënten in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne base. In een flankerende studie werd aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van heroïne, na inhalatie door middel van "chinezen", 35-45% bedroeg (Hendriks e.a., 2001). In het onderzoek naar injecteerbare heroïne bestond voor patiënten onder bepaalde voorwaarden de mogelijkheid over te gaan van injecteerbare naar inhaleerbare heroïne. Voor patiënten die van aanvang af deelnamen aan het onderzoek naar inhaleerbare heroïne bestond daarentegen geen mogelijkheid in het onderzoek over te gaan naar injecteerbare heroïne.

Additionele medische en psychosociale behandeling

Naast de verstrekking van methadon en heroïne hadden patiënten in de experimentele conditie toegang tot hetzelfde aanbod van medische en psychosociale hulp als patiënten in de controleconditie. Geen van deze additionele behandelmogelijkheden was verplicht, noch in de experimentele conditie, noch in de controleconditie. Uit een flankerende studie, die vóór aanvang van het onderhavige onderzoek werd uitgevoerd, bleek dat de omvang en diversiteit van de aanwezige medische en psychosociale zorgvoorzieningen voldoende was om tegemoet te kunnen komen aan een eventuele toename in hulpvraag gedurende de uitvoering van het onderzoek (Van der Lelij en Driessen, 1998).

2.4 Meetinstrumenten, meetmomenten en uitkomstmaat

2.4.1 Meetinstrumenten

Zoals in hoofdstuk 1 is beschreven, werden de effecten van de behandeling met heroïne geëvalueerd op het gebied van de lichamelijke gezondheidstoestand, het psychisch functioneren, het sociaal functioneren en het illegale druggebruik van de patiënten. Hiertoe werden in het onderzoek twee-maandelijks metingen bij de deelnemers verricht. De metingen werden uitgevoerd door onderzoeksassistenten die

onafhankelijk waren van de behandelmedewerkers. Er werd in het onderzoek gebruik gemaakt van gestandaardiseerde meetinstrumenten en evaluatieprocedures. Ter wille van het verkrijgen van betrouwbare gegevens werden de onderzoeksassistenten uitgebreid en herhaaldelijk getraind in de afname van de meetinstrumenten. De kwaliteit van de dataverzameling, ten slotte, werd gemonitord door een onafhankelijke monitoring organisatie.

Als basisinstrument werd de Europese versie van de *Addiction Severity Index* gebruikt (ASI; McLellan e.a., 1980; Hendriks e.a., 1989; Blanken e.a., 1994; Kokkevi en Hartgers, 1995), aangevuld met supplementen op gebieden waar meer uitgebreide informatie gewenst was. Met de ASI werd de aard en ernst van de problemen in kaart gebracht op het gebied van lichamelijke gezondheid, arbeidssituatie, alcohol- en druggebruik, criminaliteit, sociaal functioneren en psychische functioneren. Aan de ASI werd een supplement over sociaal functioneren toegevoegd, dat extra vragen bevatte over illegale activiteiten, inkomstenbronnen, huisvestings-situatie en contacten buiten de drugscene.

Voor het vaststellen van de lichamelijke gezondheidstoestand werd de *Maudsley Addiction Profile-Health Symptom Scale* (MAP-HSS; Marsden e.a., 1998) gebruikt. De MAP-HSS is een gestructureerd interview van 10 items. De totaalscore van de MAP-HSS varieert van 0-40. In het kader van een flankerende studie werd de MAP-HSS afgenomen in een steekproef ($n=808$) van de algemene Nederlandse bevolking, gematched op leeftijd en geslacht met de onderzoekspopulatie van het huidige onderzoek. In de algemene bevolking bedroeg de gemiddelde score op de MAP-HSS 4,8 en in het huidige onderzoek 11,4. Om op grond van een slechte lichamelijke gezondheidstoestand voor het onderzoek in aanmerking te komen, diende de MAP-HSS score op de baseline-meting ten minste 8 te bedragen.

Het psychisch functioneren van de patiënten werd vastgesteld met behulp van de *Symptom Checklist* (SCL-90; Derogatis, 1983; Arrindell en Ettema, 1986). De SCL-90 is een zelfbeoordelingsvragenlijst, bestaande uit 90 vragen. De totaalscore varieert van 0-360. In de algemene Nederlandse bevolking bedraagt de gemiddelde SCL-90 totaalscore voor mannen 27,2 en voor vrouwen 38,9. In de onderzoekspopulatie van het huidige onderzoek was de gemiddelde SCL-90 score voor mannen 67,7 en voor vrouwen 95,8. Om op grond van slecht psychisch functioneren voor het onderzoek in aanmerking te komen, diende de SCL-90 totaalscore op de base-

line-meting voor mannen ten minste 41 en voor vrouwen ten minste 60 te bedragen.

Voor het vaststellen van een psychiatrische diagnose volgens DSM-IV werd het *Composite International Diagnostic Interview* gebruikt (CIDI; WHO, 1996).

Voor het vaststellen van het sociaal functioneren van de patiënten werd een tweetal items uit de ASI met supplementen gebruikt. Eén item betrof het aantal dagen in de voorafgaande maand waarin sprake was geweest van illegale activiteiten. Het andere item informeerde naar het aantal dagen in de voorafgaande maand waarin de patiënt persoonlijk contact had gehad (van ten minste een half uur) met een niet-druggebruiker. De gemiddelde waarden op deze items bedroegen in de onderzoekspopulatie respectievelijk 10,9 en 14,7 dagen. Om op grond van slecht sociaal functioneren voor het onderzoek in aanmerking te komen, diende er in de maand voorafgaand aan de baseline-meting sprake te zijn geweest van ten minste zes dagen illegale activiteiten, of ten minste zes dagen ontbreken van contact met een niet-druggebruiker. Binnen het sociale domein werden de door de deelnemers gerapporteerde processen-verbaal voor delicten geverifieerd aan de hand van politiedossiers (HKS-gegevens) (zie paragraaf 3.2).

Het illegale druggebruik werd vastgesteld aan de hand van de antwoorden op de vragen in de ASI. De zelfgerapporteerde gegevens met betrekking tot het recente gebruik van illegale drugs werden geverifieerd aan de hand van uitslagen van urine-analyses. Hiertoe werd ten tijde van de twee-maandelijke metingen en op een willekeurige, onaangekondigde dag tussen twee metingen in een urinemonster bij de deelnemers verzameld (zie paragraaf 3.2).

De beschreven meetinstrumenten hadden allen direct betrekking op de evaluatie van de effectiviteit van de behandeling en werden daarom afgenomen door onafhankelijke onderzoeksassistenten. Daarnaast werd door de arts van het behandelcentrum een aantal metingen verricht die niet rechtstreeks met de effectiviteit te maken hadden. Deze metingen betroffen o.a. de medische onderzoeken en screening en de documentatie van *adverse events* en *serious adverse events* (zie paragraaf 2.5).

2.4.2 Meetmomenten

De primaire uitkomstmeting vond plaats op maand 12. Op elke twee-maandelijke meting in de experimentele onderzoeksperiode werd

de ASI afgenomen. De volledige versie van de ASI – inclusief het supplement over sociaal functioneren – werd afgenomen op de baseline-meting en 6, 10 en 12 maanden na randomisatie. Op de overige meetmomenten, na 2, 4 en 8 maanden, werden van de ASI alleen de sectie over alcohol- en druggebruik en het supplement over sociaal functioneren afgenomen. Op alle twee-maandelijke meetmomenten werd tevens de MAP-HSS en SCL-90 afgenomen. Op elk van deze metingen onderzocht de arts de gezondheidstoestand van de patiënt aan de hand van een medische screening. Het CIDI, ten slotte, werd alleen afgenomen op de baseline-meting en na 12 maanden.

Om vast te kunnen stellen of er twee maanden na het staken van de heroïnebehandeling op maand 12 sprake was van aanzienlijke verslechtering in het functioneren van de patiënt werd op maand 14 een uitgebreide meting verricht, met een volledige versie van de ASI, supplementen, MAP-HSS en SCL-90.

2.4.3 Primaire uitkomstmaat

In het onderzoek werd een dichotome, multidimensionele uitkomstmaat gehanteerd (European College of Neuropsychopharmacology, 1995; CCBH, 1997, 1999a). Op grond van deze uitkomstmaat werd onderscheid gemaakt tussen patiënten bij wie klinisch relevante verbeteringen hadden plaatsgevonden ("responders") en patiënten bij wie dit niet het geval was ("non-responders"). Volgens de uitkomstmaat werden patiënten in het onderzoek als responder beschouwd, indien zij op de maand 12 uitkomstmeting (a) ten minste 40% verbeterd waren, vergeleken met hun situatie bij aanvang van het onderzoek, op ten minste één van de domeinen waarop zij geïnccludeerd waren (lichamelijke gezondheid, psychisch functioneren, sociaal functioneren), en (b) deze verbetering niet ten koste ging van verslechtering van 40% of meer in het functioneren op één of meer van de overige uitkomst-domeinen, dan wel van een toename van meer dan zes dagen in de voorafgaande maand dat cocaïne en/of amfetamine werd gebruikt. Tevens gold dat patiënten die zich in de maand voorafgaande aan de maand 12 uitkomstmeting meer dan zeven dagen in een gecontroleerde omgeving (detentie, ziekenhuis) hadden bevonden, in het onderzoek beschouwd werden als non-responder. In Tabel 2 wordt de operationele definitie van respons beschreven.

Tabel 2. Definitie van respons

<i>Uitkomst domein</i>	<i>Respons criterium</i>
Lichamelijke gezondheid	- bij aanvang een MAP-HSS score van ten minste 8, en - ten minste 40% verbetering op de MAP-HSS
	en / of
Psychisch functioneren	- bij aanvang een SCL-90 score van ten minste 41 (mannen) of 60 (vrouwen), en - ten minste 40% verbetering op de SCL-90
	en / of
Sociaal functioneren	- bij aanvang ten minste zes dagen illegale activiteiten in de voorafgaande maand, en/ of - bij aanvang ten minste zes dagen zonder contact met een niet-druggebruiker in de voorafgaande maand, en - ten minste 40% verbetering op het sociale item (of items) waarop de persoon geïnccludeerd was
	en
Gebruik middelen	- geen toename van meer dan zes dagen in de voorafgaande maand dat cocaïne en/ of amfetamine werd gebruikt
	en
Algemeen	- geen verslechtering van 40% of meer in de lichamelijke gezondheidstoestand, en/ of het psychisch functioneren, en/ of het sociaal functioneren, ten opzichte van de situatie bij aanvang *

* *Voor alle domeinen gold dat de verslechtering diende uit te monden in slecht functioneren, volgens de beschreven drempelwaarden. Voor het sociale domein gold bovendien dat er geen sprake mocht zijn van verslechtering van 40% of meer op één van de twee items, indien de patiënt slecht bleef functioneren op het andere sociale item.*

2.5 Medische veiligheid, openbare orde en beheersbaarheid

Medische veiligheid

De beoordeling van de medische veiligheid van de behandeling met heroïne vond plaats aan de hand van een uitgebreide registratie van alle klinisch relevante *adverse events* (AEs), ernstige *adverse events* (SAEs) en onverwachte *adverse events*. Deze werden door de arts

van het behandelcentrum op een continue basis gedocumenteerd. De *adverse events* en ernstige *adverse events* werden overeenkomstig de ICH/EU richtlijnen (ICH, 1994) gedefinieerd, geregistreerd en gerapporteerd. Daarnaast werd een aparte registratie bijgehouden van drug overdoseringen, psychoses en epileptische insulten.

De evaluatie van ongewenste neveneffecten op medisch gebied van de behandeling met heroïne werd verricht door de CCBH en separaat door de Landelijke Veiligheidscommissie (LVC), een onafhankelijke commissie bestaande uit specialisten op het gebied van geneesmiddelenonderzoek.

Openbare orde en beheersbaarheid

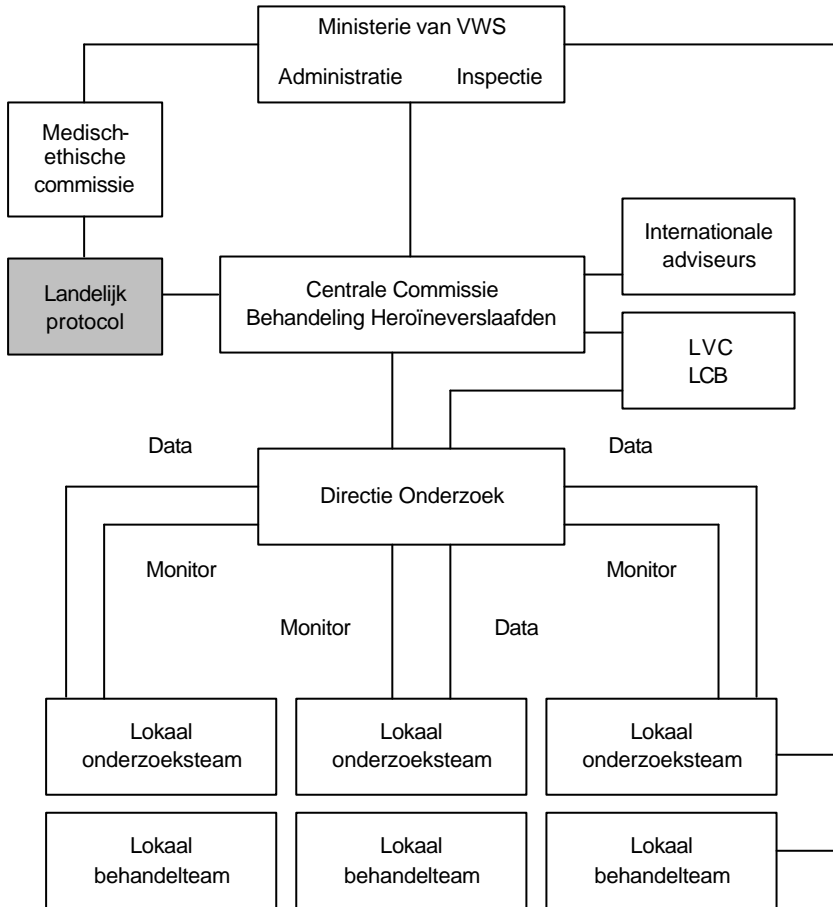
Ten behoeve van de registratie van meldingen en klachten op het gebied van de openbare orde en beheersbaarheid van het onderzoek werd in elke deelnemende gemeente een lokaal meldpunt ingesteld. Buurtbewoners in de directe omgeving van het behandelcentrum konden hun klachten melden bij het behandelcentrum. De registratie en beoordeling van de meldingen en klachten vond plaats door medewerkers van het meldpunt, die hiertoe instructies hadden ontvangen. Gebeurtenissen op het gebied van de openbare orde en beheersbaarheid die binnen het behandelcentrum plaatsvonden, werden door stafmedewerkers van het behandelcentrum geregistreerd.

De evaluatie van ongewenste neveneffecten op het gebied van de openbare orde en beheersbaarheid werd verricht door de CCBH en separaat door de Landelijke Commissie Beheersaspecten (LCB), een onafhankelijke commissie bestaande uit deskundigen op dit gebied.

2.6 Organisatie van het onderzoek

In Figuur 2 wordt de organisatie van het onderzoek schematisch weergegeven. Het onderzoek werd in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport uitgevoerd. De CCBH was verantwoordelijk voor de ontwikkeling, uitvoering, wetenschappelijke kwaliteit, en conclusies van het onderzoek. De Directie Onderzoek was verantwoordelijk voor alle technische en wetenschappelijke aspecten van het onderzoek, inclusief de analyse van de gegevens, de coördinatie van de behandelcentra, de monitoring, de data-verzameling en de rapportage van de bevindingen.

Figuur 2. Organisatieschema



De Inspectie voor de Gezondheidszorg zag toe op de kwaliteit van de verleende zorg en de *drug accountability*. In het onderzoeks-protocol (CCBH, 1997, 1999a) worden de taken en verantwoordelijkheden van de betrokken partijen uitgebreid beschreven.

Hoofdstuk 3

Analyse van de gegevens

3.1 Uitgangspunten bij de statistische analyse

De statistische analyse van de gegevens werd uitgevoerd op grond van een statistisch analyseplan (CCBH, 1999b), dat werd ontwikkeld en goedgekeurd voordat er indicaties waren over de effectiviteit van de behandelingen, in termen van percentage responders in de behandelgroepen.

Omvang van de onderzoekspopulatie

Om met voldoende statistisch onderscheidingsvermogen een verschil in percentage responders van ten minste 20% tussen de behandelgroepen te kunnen vaststellen, werd de benodigde omvang van de onderzoekspopulatie door middel van een *power* analyse bepaald op 108 personen per groep (CCBH, 1997, 1999a). Hierbij werd uitgegaan van een vergelijking tussen twee groepen, tweezijdige toetsing, een α van 0,05 en een *power* van 0,80.

Nulhypothese

De nulhypothese luidde, dat er geen significant verschil in effect van de behandeling tussen de behandelgroepen was.

Onderzoekspopulatie waarover de analyse werd verricht

De onderzoekspopulatie waarover de primaire analyse werd verricht, betrof de *intention-to-treat* (ITT) populatie. De ITT-populatie bestond uit alle personen die kennis hadden genomen van hun (gerandomiseerde) groepsindeling, ongeacht de mate waarin zij vervolgens daadwerkelijk aan de behandeling hadden deelgenomen en ongeacht of zij de behandeling hadden voltooid. Tevens werd een *completers* analyse uitgevoerd, over alle personen die de behandeling hadden voltooid.

Ontbrekende metingen

In het geval bij een patiënt een meting ontbrak, werden voor deze meting de waarden op de variabelen van de laatst beschikbare meting van de betrokken patiënt ingevoerd (*Last Observation Carried Forward*; LOCF).

Analyse van de primaire onderzoeksvraag

De primaire onderzoeksvraag, naar de effectiviteit na 12 maanden van behandeling met heroïne plus methadon, vergeleken met

behandeling met alleen methadon, werd onderzocht door het percentage responders op maand 12 in de experimentele groep (B) en controlegroep (A) te vergelijken in de ITT-populatie (zie Figuur 1 in paragraaf 2.2). Hiertoe werd een logistische regressie analyse uitgevoerd, met respons (responder vs. non-responder) als afhankelijke variabele en behandelgroep (experimentele conditie vs. controleconditie) als onafhankelijke variabele. Het effect van behandeling werd uitgedrukt als Odds-Ratio (OR), met een 95% betrouwbaarheidsinterval. Om te bepalen of het effect van behandeling homogeen was tussen de behandelcentra, werd onderzocht of de interactie tussen behandelgroep en behandelcentrum significant samenhang met respons. De variabele "behandelcentrum" werd in het logistisch regressiemodel standaard als covariabele gehanteerd.

De effecten werden op hun robuustheid getoetst door de beschreven analyse tevens uit te voeren in een *worst-case* scenario, waarin patiënten met een missende eindmeting in de heroïnegroep beschouwd werden als non-responders en personen met een missende eindmeting in de methadongroep als responders. Tevens werden de effecten onderzocht op mogelijke invloed van anticipatie-effecten ten gevolge van het besef bij deelnemers in de heroïnegroep dat de behandeling met heroïne na het staken ervan alleen herstart kon worden bij deelnemers die op maand 12 responder waren en twee maanden later aanzienlijk verslechterd (zie paragraaf 2.2). Om deze reden werd de eerder beschreven maand 12 analyse op een zelfde wijze uitgevoerd op maand 10.

Tot slot werd in het kader van de primaire onderzoeksvraag een reeks exploratieve analyses uitgevoerd, die beoogden inzicht te verschaffen in (1) de mate waarin verbeteringen bij sommige deelnemers al dan niet ten koste gingen van verslechtingen bij andere deelnemers, (2) het percentage responders op opeenvolgende meetmomenten, (3) de bijdrage van de drie uitkomst-domeinen (lichamelijke gezondheid, psychisch functioneren, sociaal functioneren) aan de totstandkoming van respons, (4) de mate waarin in de loop van het onderzoek bij patiënten sprake was van stabiele, aanhoudende respons, en (5) de mate waarin sprake was van verbeteringen die ertoe zouden leiden dat de patiënt niet meer in aanmerking zou komen voor deelname aan het huidige onderzoek volgens de gehanteerde inclusiecriteria.

Analyse van de secundaire onderzoeksvragen

Van de secundaire onderzoeksvragen worden in dit rapport alleen de vraag naar de effectiviteit van 6 maanden behandeling met heroïne en de vraag naar de effecten van beëindiging van de behandeling met heroïne behandeld.

In het onderzoek naar injecteerbare heroïne kon de 6 maanden effectiviteit – vanwege het ontbreken van groep C – alleen onderzocht worden op maand 6, halverwege de 12 maanden behandeling. Hiertoe werd op de maand 6 meting in de ITT-populatie het verschil in percentage responders bepaald tussen de experimentele groep (B) en controlegroep (A) (zie Figuur 1 in paragraaf 2.2). Het effect van behandeling werd vervolgens getoetst in een zelfde logistisch regressie model als eerder beschreven voor de maand 12 analyse.

In het onderzoek naar inhaleerbare heroïne kon de 6 maanden effectiviteit zowel bepaald worden op maand 6, tussen de groepen A en B, als op maand 12, tussen de groepen B en C. In het eerste geval werd de analyse op dezelfde wijze uitgevoerd als hierboven beschreven voor het onderzoek naar injecteerbare heroïne.

De tweede vergelijking, tussen de groepen B en C op maand 12, betrof een vergelijking van de effectiviteit van heroïnebehandeling met een *geplande* behandelduur van 12 maanden met die met een *geplande* behandelduur van 6 maanden. Hiertoe werd in de groepen B en C het percentage responders op maand 12 bepaald en het behandel-effect getoetst door middel van logistische regressie.

De secundaire onderzoeksvraag naar de effecten van beëindiging van de behandeling met heroïne werd onderzocht door bepaling van het percentage responders in groep B (en voor inhaleerbare heroïne eveneens in groep C) dat twee maanden na het staken van de heroïnebehandeling aanzienlijk (d.w.z. ten minste 20% van de baseline waarde) verslechterd was op ten minste één van de uitkomst-domeinen waarop men gerespondeerd had. Deze berekening werd uitsluitend uitgevoerd voor degenen die de behandeling met heroïne hadden voltooid.

3.2 Verificatie van de zelfrapportage

Zoals reeds beschreven in paragraaf 2.4 werd het zelfgerapporteerde druggebruik geverifieerd op grond van uitslagen van urine-analyses en werden in het sociale domein de door de deelnemers gerapporteerde processen-verbaal voor delicten geverifieerd aan de hand van politiedossiers (HKS-gegevens).

Verificatie zelfgerapporteerd druggebruik

Volgens het statistisch analyseplan had de verificatie van het illegale druggebruik betrekking op cocaïne en amfetamine, de twee middelen die onderdeel vormden van de primaire uitkomstmaat. Vanwege de lage prevalentie van het amfetaminegebruik werd alleen het cocaïnegebruik geverifieerd. Het ging hierbij om cocaïnegebruik dat in de 48 uur voorafgaand aan de meting – afname van een vragenlijst over het gebruik en verzameling van een urinemonster – had plaatsgevonden. De verificatie-analyses werden voor beide studies gezamenlijk uitgevoerd.

Uit de analyses bleek dat de mate van overeenstemming tussen het zelfgerapporteerde cocaïnegebruik en het gebruik volgens de uitslag van de urine-analyses in het algemeen acceptabel was. Op de maand 12 meting bedroeg de overeenstemming in de heroïne-groepen (B) en controlegroepen (A) van beide studies gezamenlijk 86%. Op de maand 10 meting en de onaangekondigde meting op een willekeurige dag tussen maand 10 en maand 12 was de mate van overeenstemming vergelijkbaar (respectievelijk 85% en 89%).

In beide studies was op maand 12 sprake van onderrapportage van het cocaïnegebruik. In het onderzoek naar injecteerbare heroïne bedroeg deze onderrapportage 20%. Hierbij werden geen statistisch significante verschillen aangetroffen in mate van onderrapportage tussen de heroïnegroep (24%) en de controlegroep (17%).

In het onderzoek naar inhaleerbare heroïne bedroeg de onderrapportage 16%. In dit onderzoek was wél een statistisch significant verschil in onderrapportage tussen de heroïnegroep (24%) en controlegroep (9%).¹

Samengevat kan geconcludeerd worden dat de mate van overeenstemming tussen het zelfgerapporteerde cocaïnegebruik en het gebruik volgens de urine-analyses acceptabel was, met enige differentiële onderrapportage in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne.

Verificatie zelfgerapporteerde processen-verbaal

Omdat de gegevens in de politiedossiers gewoonlijk met enige vertraging worden geregistreerd, vond de verificatie van de zelfgerapporteerde processen-verbaal plaats onder de deelnemers in de groepen A en B in de eerste instroom van het onderzoek in de gemeenten Amsterdam en Rotterdam ($n=137$).

Gedurende de vier maanden voorafgaand aan de maand 12 meting rapporteerden deze patiënten 20 processen-verbaal. In het HKS waren van deze patiënten over dezelfde periode 18 processen-verbaal geregistreerd. De mate van overeenstemming tussen beide gegevensbronnen bedroeg 90%. Deze voorlopige bevindingen suggereren een acceptabele mate van overeenstemming, waarbij geen sprake lijkt te zijn van systematische onderrapportage door de deelnemers. In toekomstige rapportages zullen meer uitgebreide analyses verricht worden.

Statistische noot

¹ Adjusted OR=3,31 (95%-CI: 1,32-8,26; p=0,01)

Hoofdstuk 4

Amendementen op de onderzoeksopzet

In de loop van de uitvoering van het onderzoek is een aantal aanpassingen aangebracht ten opzichte van de oorspronkelijke onderzoeksopzet (CCBH, 1997). Alle aanpassingen werden – voorafgaand aan implementatie – voorgelegd aan de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek en goedgekeurd door deze commissie. Bovendien werden alle aanpassingen geïmplementeerd zonder dat inzage was verkregen in de onderzoeksdata en vóórdat de onderzoeksresultaten beschikbaar kwamen.

De meeste aanpassingen aan de onderzoeksopzet betroffen een nadere explicitering of verdere operationalisering van specifieke onderzoeksprocedures. Daarnaast werden er twee belangrijke wijzigingen in de onderzoeksopzet aangebracht. De eerste betrof het laten vallen van een onderzoeksgroep in het onderzoek naar injecteerbare heroïne. De tweede belangrijke wijziging betrof het aanpassen van de omschrijving van de onderzoekspopulatie voor de primaire analyses.

Onderstaand worden de aanpassingen aan de onderzoeksopzet kort weergegeven. Een uitgebreide verantwoording is terug te vinden in de tweede, aangepaste versie van het onderzoeksprotocol (CCBH, 1999a) en het bijbehorende amendement (CCBH, 1999c)

Vervallen van onderzoeksgroep C in het onderzoek naar injecteerbare heroïne

Gezien de lage prevalentie van injecteren onder heroïneverslaafden in Nederland en op grond van de ervaringen ten tijde van de eerste instroom van cliënten in Amsterdam en Rotterdam, werd geconcludeerd dat onvoldoende verslaafden hun heroïne injecteerden om in totaal 375 patiënten te kunnen selecteren voor het onderzoek naar injecteerbare heroïne. Om de primaire onderzoeksvraag toch voldoende te kunnen beantwoorden werd besloten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne de patiënten uitsluitend nog te randomiseren naar twee groepen (de controlegroep, die gedurende 12 maanden uitsluitend methadon voorgeschreven kreeg, en de experimentele groep die gedurende 12 maanden methadon in combinatie met heroïne voorgeschreven kreeg). Daarmee kwam de groep, die de eerste zes maanden uitsluitend orale methadon

voorgeschreven kreeg, gevolgd door methadon in combinatie met heroïne gedurende de tweede zes maanden (C), te vervallen.

Aanpassing van de definitie van de 'intention-to-treat' onderzoekspopulatie

De definitie van de 'intention-to-treat' onderzoekspopulatie werd aangescherpt tot "alle patiënten die gerandomiseerd werden en kennis hadden genomen van de uitslag van randomisatie".

Definitie van respons

De definitie van respons, die globaal beschreven was in de eerste versie van het onderzoeksprotocol werd nader geëxpliciteerd (in termen van specifieke instrumenten en items, inclusiedrempels en mate van vereiste verbetering) in de tweede, herziene editie van het onderzoeksprotocol.

Randomisatie

Gegeven het maximale aantal patiënten dat in de diverse gemeentes aan het onderzoek kon deelnemen, werden de randomisatie-blokken daarop afgestemd.

Partners

Tijdens het eerste stadium van het heroïne onderzoek in Amsterdam en Rotterdam werd duidelijk dat wanneer heroïneverslaafde partners aan het onderzoek meededen en naar verschillende onderzoeksgroepen gerandomiseerd werden, dit tot grote spanningen in de relatie aanleiding kon geven. De CCBH besloot derhalve om verslaafde partners die in aanmerking kwamen voor deelname aan het heroïne onderzoek naar dezelfde onderzoeksgroep te randomiseren. Hiertoe werd de partner met het laagste patiënt identificatie nummer als 'index-partner' gerandomiseerd en kreeg de andere partner dezelfde behandeling aangeboden. De meegerandomiseerde (niet-index) partner werd echter uitgesloten van de primaire onderzoeksanalyses.

DEEL III

RESULTATEN

Hoofdstuk 5

Selectie en deelname van de patiënten

In hoofdstuk 2 is beschreven hoe de patiënten voor het onderzoek werden geworven. In dit hoofdstuk worden eerst de resultaten van dat selectieproces beschreven. Daarna wordt ingegaan op de mate waarin de patiënten aan de behandeling en de onderzoeksmetingen hebben deelgenomen.

5.1 Het selectieproces

Stap 1. Samenstelling van de bronpopulatie

De verslavingszorginstellingen in de zes deelnemende gemeenten maakten op grond van de registratiesystemen van de lokale methadon onderhoudsprogramma's een eerste selectie van potentiële deelnemers voor het heroïne onderzoek. Geregistreerde methadonpatiënten die voldeden aan de volgende inclusiecriteria werden opgenomen in de zogenaamde bronpopulatie:

- ten minste 25 jaar oud;
- ten minste drie jaar geregistreerd in de deelnemende gemeente;
- ten minste vijf jaar verslaafd aan heroïne;
- ten minste vier weken aaneengesloten een effectieve methadon-dosering ≥ 50 mg voor inhaleerders en ≥ 60 mg voor injecteerders) voorgeschreven in de afgelopen vijf jaar; en
- regelmatig contact met het methadonprogramma in het afgelopen half jaar.

Op deze wijze werden in zes steden ongeveer 3.000 potentiële deelnemers voor het heroïne onderzoek geselecteerd. De onafhankelijke monitoring organisatie kende vervolgens in willekeurige volgorde ("ad random") aan iedere kandidaat een patiënt identificatie nummer toe.

Stap 2. Het nulgesprek

In de tweede stap van het selectieproces werden de potentiële deelnemers op volgorde van het willekeurig toegewezen patiënt identificatie nummer uitgenodigd voor een eerste kennismakingsgesprek met de lokale arts, het zogenaamde nulgesprek. Op het moment van sluiten van de randomisatie van deelnemers in het onderzoek waren ongeveer 1000 potentiële kandidaten, met een hoog patiënt identificatie nummer, uit de bronpopulatie nog niet uitgenodigd voor het nulgesprek. Aangezien voor het onderzoek

naar rookbare heroïne voldoende patiënten waren gerekruteerd en gezien de lage prevalentie van injecteren onder de heroïne-verslaafden in de bronpopulatie werd niet verwacht dat voortzetting van de selectieprocedure zou leiden tot een substantiële toename van kandidaten voor het onderzoek naar injecteerbare heroïne.

Van de 2000 uitgenodigde methadonpatiënten werden ongeveer 500 personen nooit door de arts gezien (zie Figuur 3). De belangrijkste reden waarom methadonpatiënten niet naar het nulgesprek kwamen, was dat zij niet langer (bijna) dagelijks heroïne gebruikten. Andere redenen waren onder meer dat mensen niet langer stonden ingeschreven bij het methadonprogramma, waren opgenomen in een ziekenhuis, gedetineerd waren, de stad of regio hadden verlaten en in een enkel geval waren overleden.

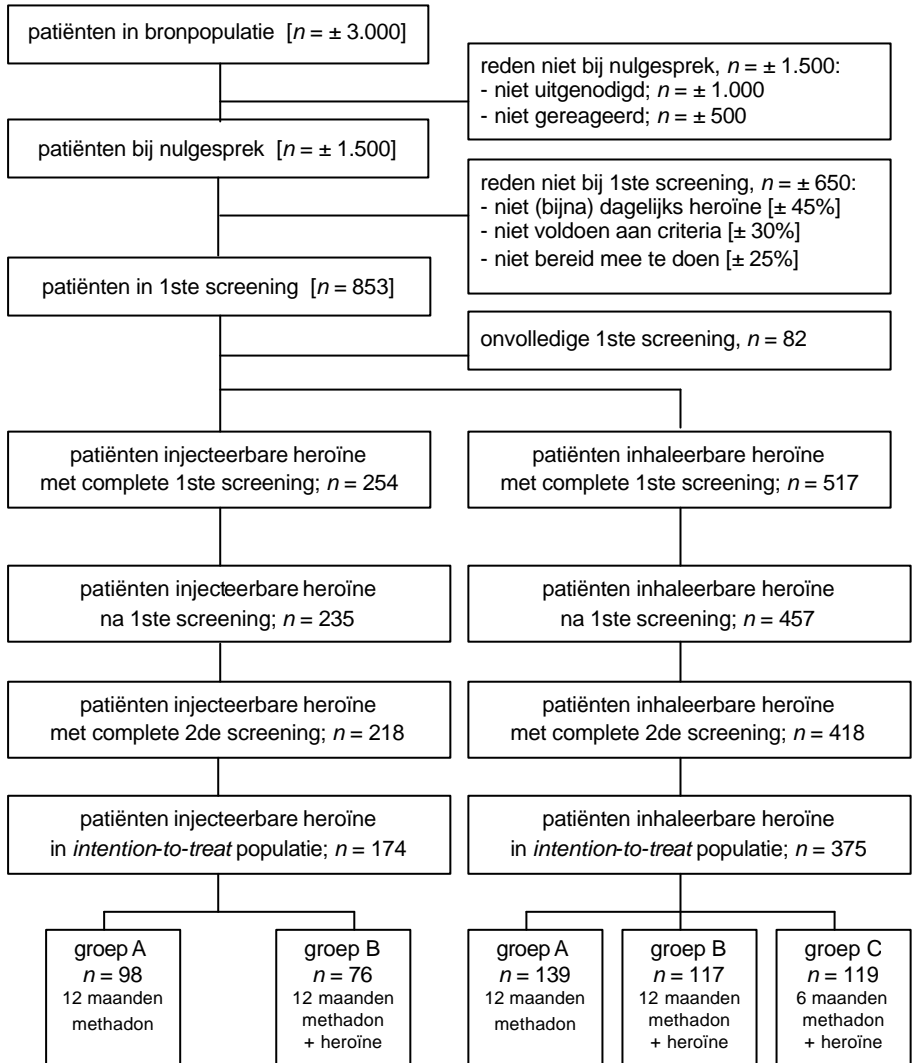
Uiteindelijk kwamen op grond van het nulgesprek 853 methadonpatiënten in aanmerking voor de volgende stap in het selectieproces. Echter, 82 methadonpatiënten werden in deze stap van het selectieproces niet meer door de lokale arts gescreend, omdat zij niet aan de inclusiecriteria van 'slecht functioneren' op het lichamelijke, psychische of sociale gebied bleken te voldoen of omdat zij zelf besloten niet verder te gaan in het selectieproces. Van hen is dan ook niet bekend of zij in aanmerking kwamen voor het onderzoek naar injecteerbare of inhaleerbare heroïne. Van de resterende kandidaten kwamen er 254 in aanmerking voor deelname aan het onderzoek naar injecteerbare heroïne en 517 voor het onderzoek naar inhaleerbare heroïne. Het verdere verloop van het selectieproces wordt in de volgende twee paragrafen separaat beschreven voor de potentiële deelnemers aan de onderzoeken naar injecteerbare en inhaleerbare heroïne.

5.1.1 Vervolg selectieproces onderzoek injecteerbare heroïne

Stap 3. De 1ste screening

Van de 254 potentiële kandidaten voor het onderzoek naar injecteerbare heroïne voldeed de meerderheid in dit stadium aan alle voorwaarden voor deelname aan het onderzoek (93%). Het meest frequent voorkomende criterium waarop methadonpatiënten in deze stap van het selectieproces werden uitgesloten van deelname aan het heroïne onderzoek, was dat zij niet voldeden aan de inclusiedrempels van 'slecht functioneren'. Uiteindelijk stroomden 235 personen door naar de kwalificatiefase van het onderzoek.

Figuur 3. Stroomdiagram van het selectieproces van de patiënten: onderzoek naar injecteerbare en inhaleerbare heroïne



Stap 4. De 2de screening

Vier tot acht weken na de eerste screening werden de potentiële deelnemers uitgenodigd voor de tweede en definitieve screening, welke tevens de baseline-meting voor het onderzoek vormde. Zestien kandidaten kwamen niet opdagen bij deze tweede screening en één persoon heeft de tweede screening niet afgerond. Van de resterende 218 kandidaten voldeed de meerderheid aan alle voorwaarden voor deelname aan het heroïne onderzoek (93%).

Uiteindelijk werden 29 geschikte patiënten uitgesloten van de *intention-to-treat* (ITT) populatie (d.w.z., alle personen die kennis hebben genomen van de uitslag van hun gerandomiseerde groepsindeling). De meerderheid van hen (23 patiënten) was toegewezen aan de groep die eerst zes maanden met uitsluitend methadon en aansluitend zes maanden met methadon in combinatie met heroïne behandeld werd. Zoals in hoofdstuk 4 is beschreven, werd deze onderzoeksgroep uit het onderzoek verwijderd, omdat de prevalentie van injecteren onder heroïnegebruikers in Nederland zeer laag is. Vijf patiënten hadden een partner die reeds gerandomiseerd was in het onderzoek. Om redenen die eveneens zijn beschreven in hoofdstuk 4, werden deze vijf geschikte kandidaten niet gerandomiseerd, maar werd hen dezelfde behandeling als hun gerandomiseerde partner aangeboden. Eén deelnemer, ten slotte, was het land uitgezet voor kennisname van de uitslag van randomisatie en werd daarom uitgesloten van de ITT-populatie.

De ITT-populatie bestond derhalve uit 174 verslaafden die aan alle criteria voor deelname aan het onderzoek naar injecteerbare heroïne voldeden.

Stap 5. Randomisatie

Bij de randomisatie door de onafhankelijke monitoring organisatie zijn in het onderzoek naar injecteerbare heroïne 98 patiënten ingedeeld in de controlegroep (A), die een aanbod kreeg van (voortzetting van) de standaard behandeling met orale methadon voor de duur van 12 maanden. De overige 76 patiënten werden gerandomiseerd in de experimentele groep (B), die een aanbod kreeg van een 12 maanden durende behandeling met voorgeschreven heroïne in combinatie met orale methadon. In Tabel 3 staat het resultaat van de randomisatie per stad weergegeven.

Tabel 3. ITT onderzoeksgroep en aantal gerandomiseerde patiënten per onderzoekslocatie (injecteerbare heroïne)

Groep	Amsterdam*		Rotterdam*		Den Haag	Groningen	Heerlen	Utrecht	Totaal
	I	II	I	II					
A	18	11	18	11	7	12	12	9	98
B	11	8	15	8	6	11	9	8	76
Totaal	29	19	33	19	13	23	21	17	174

* In Amsterdam en Rotterdam namen twee groepen patiënten deel aan het onderzoek. Aangezien het onderzoek in twee stadia werd uitgevoerd (zie paragraaf 2.2), konden deze beide groepen in de reeds bestaande behandelcentra worden behandeld.

5.1.2 Vervolg selectieproces onderzoek inhaleerbare heroïne

Stap 3. De 1ste screening

In het onderzoek naar inhaleerbare heroïne voldeed de meerderheid van de 517 potentiële kandidaten in dit stadium aan alle voorwaarden voor deelname aan het onderzoek (88%). Het meest frequent voorkomende criterium waarop methadonpatiënten in deze stap van het selectieproces werden uitgesloten van deelname aan het heroïne onderzoek was dat zij niet voldeden aan de inclusiedrempels van 'slecht functioneren'. Uiteindelijk stroomden 457 personen door naar de kwalificatiefase van het onderzoek.

Stap 4. De 2de screening

De potentiële deelnemers voor het onderzoek naar inhaleerbare heroïne werden vier tot acht weken na de eerste screening, uitgenodigd voor de tweede en definitieve screening, die – zoals gezegd – tevens de baseline-meting voor het onderzoek vormde. Dertig kandidaten kwamen niet opdagen bij deze tweede screening en negen personen hebben de tweede screening niet voltooid. Van de resterende 418 kandidaten voldeed de meerderheid aan alle voorwaarden voor deelname aan het heroïne onderzoek (93%).

In totaal werden 15 geschikte kandidaten uitgesloten van de ITT-populatie. Om bij aanvang van het onderzoek voldoende patiënten te kunnen behandelen met heroïne in combinatie met methadon, werden vier patiënten overgezet van de controlegroep (A) naar de experimentele groep (B). De resterende 11 patiënten hadden een reeds in het onderzoek gerandomiseerde partner en kregen – zoals eerder vermeld – dezelfde behandeling aangeboden als hun partner.

De ITT-populatie bestond derhalve uit 375 verslaafden die aan alle criteria voor deelname aan het onderzoek naar inhaleerbare heroïne voldeden.

Stap 5. Randomisatie

In het onderzoek naar inhaleerbare heroïne zijn de patiënten door de onafhankelijke monitoring organisatie naar drie groepen gerandomiseerd. In de controlegroep (A) werden 139 patiënten gerandomiseerd; zij kregen een aanbod van (voortzetting van) de standaard behandeling met orale methadon voor de duur van 12 maanden. Honderd-en-zeventien patiënten werden gerandomiseerd in de experimentele groep (B) en kregen een aanbod van een 12 maanden durende behandeling met heroïne in combinatie met orale methadon. De resterende 119 patiënten werden gerandomiseerd naar groep C, waarin zij eerst zes maanden uitsluitend orale methadon en vervolgens zes maanden heroïne in combinatie met methadon kregen voorgeschreven.^a In Tabel 4 staat het resultaat van de randomisatie per stad weergegeven.

Tabel 4. ITT onderzoeksgroep en aantal gerandomiseerde patiënten per onderzoekslocatie (inhaleerbare heroïne)

Groep	Amsterdam*		Rotterdam *		Den Haag	Groningen	Heerlen	Utrecht	Totaal
	I	II	I	II					
A	22	16	18	13	21	13	18	18	139
B	19	13	16	13	17	11	14	14	117
C	16	14	18	10	20	12	15	14	119
Totaal	57	43	52	36	58	36	47	46	375

* *In Amsterdam en Rotterdam namen twee groepen patiënten deel aan het onderzoek. Aangezien het onderzoek in twee stadia werd uitgevoerd (zie paragraaf 2.2), konden deze beide groepen in de reeds bestaande behandelcentra worden behandeld.*

^a Omwille van de leesbaarheid wordt in het vervolg van dit rapport de term "heroïne-groep" gebruikt om te verwijzen naar de behandelgroep, waarin heroïne in combinatie met methadon werd aangeboden. Wanneer, in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne, onderscheid gemaakt moet worden tussen groep B, die voor de duur van 12 maanden, en groep C, die voor de duur van 6 maanden, heroïne in combinatie met methadon werd aangeboden, wordt gesproken over respectievelijk "12 maanden heroïne-groep" en "6 maanden heroïne-groep". Ten slotte verwijst de term "methadongroep" naar de controlegroep die gedurende 12 maanden uitsluitend orale methadon kreeg voorgeschreven.

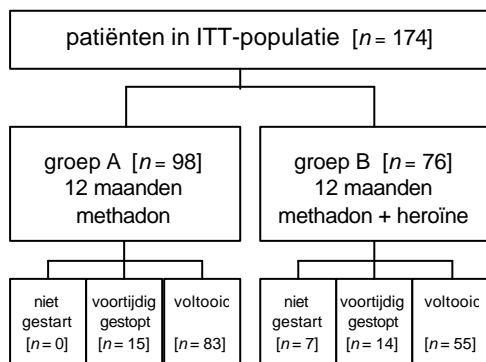
5.2 Deelname aan en voltooiing van de behandeling

Na randomisatie gingen de deelnemers uit de controlegroep door met hun behandeling met orale methadon. De deelnemers uit de experimentele groep werden uitgenodigd zich te melden bij de lokale heroïne verstrekking post voor de start van de behandeling. In deze paragraaf wordt – op grond van de in het kader van de 'drug accountability' geregistreeerde methadon- en heroïneverstrekkingen – een kort overzicht gegeven van de deelname aan de behandeling en de voltooiing van de behandeling ('*treatment completion*'). Er was sprake van voltooiing van de behandeling wanneer patiënten in maand 12 nog steeds werden behandeld in de behandelgroep waarin zij gerandomiseerd waren. Dus, patiënten uit de controlegroep hadden de behandeling voltooid wanneer zij in maand 12 nog steeds methadon voorgeschreven kregen en patiënten uit de experimentele groep hadden de behandeling voltooid wanneer zij in maand 12 nog steeds heroïne voorgeschreven kregen.

5.2.1 Behandeldeelname van patiënten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne

Uit Figuur 4 blijkt dat de meerderheid van de patiënten uit de controlegroep in de 12de maand na randomisatie nog steeds met methadon werd behandeld. In de methadongroep voltooide bijna 85% van de patiënten de behandeling.

Figuur 4. Deelname aan de behandeling; patiënten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne ($n = 174$)



In de experimentele groep waren niet alle patiënten de combinatie behandeling met heroïne en methadon begonnen.^a Daarnaast stopten 14 patiënten de heroïnebehandeling voortijdig. Voor de meerderheid van de patiënten betrof dit een gedwongen beëindiging van de behandeling. Vijf patiënten werden door de behandelstaf terugverwezen naar het methadonprogramma, één patiënt raakte gedetineerd, één patiënt moest om medische redenen de behandeling beëindigen en één patiënt was overleden (zie paragraaf 8.2). De resterende vijf patiënten stopten op eigen initiatief en om uiteenlopende redenen met de heroïnebehandeling. Uiteindelijk voltooiden 55 patiënten uit de heroïne-groep (72%) de behandeling. Het verschil tussen de methadongroep en de heroïne-groep in het aantal patiënten dat de behandeling voltooide, was statistisch niet significant.¹

Voorgeschreven methadon- en heroïnedoseringen

De controlegroep patiënten die de behandeling voltooiden, kregen op 336 dagen (mediaan) methadon voorgeschreven. De gemiddeld voorgeschreven methadondosering bedroeg 71 mg. Voor patiënten in de experimentele groep die de behandeling voltooiden, bedroeg de voorgeschreven methadondosering statistisch significant minder: gemiddeld 60 mg.² Naast methadon kregen de patiënten uit de experimentele groep die de behandeling voltooiden op 352 dagen (mediaan) heroïne voorgeschreven. Gemiddeld bezochten de patiënten de heroïne verstrekking post iets meer dan 2 keer per dag. De voorgeschreven heroïnedosering bedroeg gemiddeld 254 mg per verstrekking en de totaal voorgeschreven dosering per dag was gemiddeld 549 mg.

Patiënten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne hadden de mogelijkheid om gedurende het onderzoek over te stappen op inhaleerbare heroïne (zie paragraaf 2.3).^b Aan het eind van de experimentele onderzoeksfase van 12 maanden was bijna éénderde van de patiënten die de behandeling met heroïne voltooiden, overgestapt van injecteren op het inhaleren (chinezes) van heroïne. De spuiters die overstapten op het inhaleren van heroïne verschilden niet van de patiënten die aan het eind van de experimentele fase hun heroïne nog steeds injecteerden in de frequentie van bezoek

^a De behandeling met heroïne in combinatie met methadon wordt in het vervolg van dit rapport kortweg "heroïnebehandeling" genoemd.

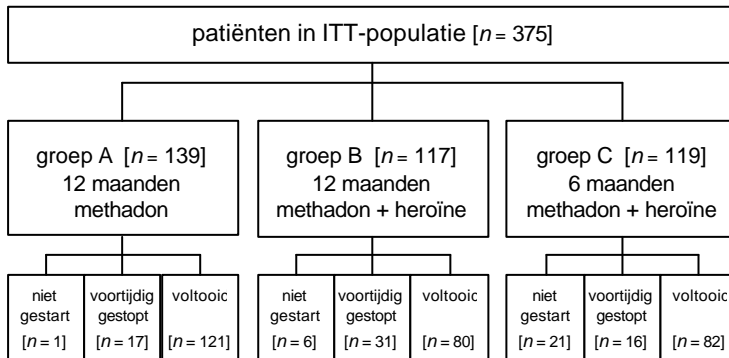
^b Hierbij dient te worden opgemerkt dat patiënten deel bleven nemen aan het onderzoek waarin zij gerandomiseerd werden. Patiënten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne bleven dus bij analyse, ook als zij inhaleerbare heroïne voorgeschreven kregen, deel uitmaken van het onderzoek naar injecteerbare heroïne.

aan de verstrekking post of in voorgeschreven heroïnedosering (respectievelijk 2,1 vs 2,2 verstrekkingen en 575 vs 536 mg per dag).

5.2.2 Behandeldeelname van patiënten in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne

In de 12de maand na randomisatie werd de meerderheid van de patiënten in de controlegroep nog steeds met methadon behandeld; 87% van de patiënten voltooide de behandeling (zie Figuur 5). In de twee heroïne groepen, die een behandel aanbod van voorgeschreven heroïne in combinatie met methadon kregen voor de duur van 12 maanden (groep B) of 6 maanden (groep C), waren niet alle patiënten de behandeling met heroïne begonnen. Daarnaast stopten diverse patiënten de heroïnebehandeling voortijdig. Net als bij de patiënten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne, betrof dit veelal een gedwongen beëindiging van de behandeling, omdat patiënten door de behandelstaf werden terugverwezen naar het methadonprogramma, gedetineerd raakten of de heroïnebehandeling om medische redenen moesten beëindigen. De resterende patiënten stopten de heroïnebehandeling om uiteenlopende redenen op eigen initiatief. Uiteindelijk leidde dit ertoe dat 80 patiënten uit de 12 maanden heroïne groep (68%) en 82 patiënten uit de 6 maanden heroïne groep (69%) de behandeling voltooiden. Het verschil tussen de controlegroep en de beide experimentele groepen in het aantal patiënten dat de behandeling voltooide, was statistisch significant.³

Figuur 5. Deelname aan de behandeling; patiënten in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne ($n = 375$)



Voorgeschreven methadon- en heroïnedoseringen

De patiënten in de methadongroep die de behandeling voltooiden, kregen op 330 dagen (mediaan) methadon voorgeschreven. Gemiddeld was de voorgeschreven dosering 67 mg methadon per dag. De methadondosering voor patiënten die de behandeling van 12 maanden met methadon plus heroïne voltooiden, bedroeg statistisch significant minder: gemiddeld 57 mg.⁴ Naast methadon kregen deze patiënten uit de 12 maanden heroïnegroep op 353 dagen (mediaan) tevens heroïne voorgeschreven. Evenals de patiënten uit het onderzoek naar injecteerbare heroïne, bezochten zij de heroïne verstrekking post iets meer dan 2 keer per dag. De heroïnedosering die per verstrekking aan de inhalerende patiënten werd voorgeschreven, bedroeg 263 mg en per dag werd een totaal dosering van gemiddeld 547 mg voorgeschreven.

Voor de patiënten die de behandeling van zes maanden methadon in combinatie met heroïne voltooiden, werden vergelijkbare behandelgegevens geregistreerd. Zij kregen, in de periode waarin heroïne werd voorgeschreven, gemiddeld 66 mg methadon, hetgeen vergelijkbaar is met de methadondosering van de controlegroep.⁵ Tijdens de zes maanden durende heroïnebehandeling bezochten zij de behandelpost op 169 dagen (mediaan) iets meer dan 2 keer per dag. De heroïnedosering bedroeg gemiddeld 252 mg per verstrekking en de totale dagdosering was gemiddeld 539 mg.

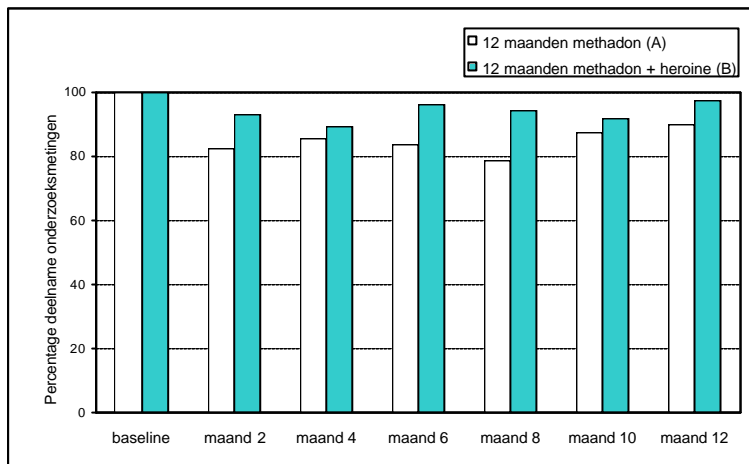
5.3 Deelname aan de twee-maandelijke onderzoeksmetingen

Gedurende het onderzoek werden de deelnemers iedere twee maanden onderzocht door de behandelend arts en de lokale onderzoekers. Vanaf randomisatie tot en met de uitkomstmeting op maand 12 vonden derhalve zes metingen plaats.

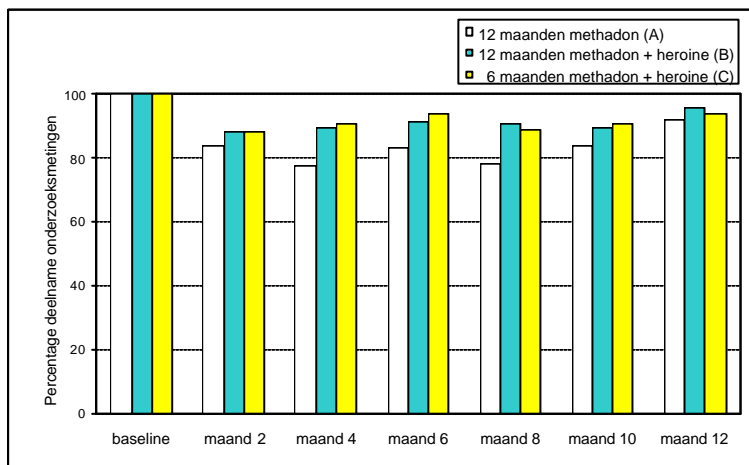
Onderzoek naar injecteerbare heroïne

Zowel in de methadon- als in de heroïnegroep namen de meeste patiënten aan alle metingen deel (resp. 61% en 76%). Het aantal patiënten dat na randomisatie aan geen enkele meting deelnam, bedroeg twee in de methadongroep (2%) en nul in de heroïnegroep. De uitkomstmeting op maand 12 werd afgenomen bij 90% van de methadonpatiënten en bij 97% van de heroïnepatiënten. Dit betekent dat de *Last Observation Carried Forward* procedure werd toegepast voor 10 patiënten uit de methadongroep en voor twee patiënten uit de heroïnegroep. In Figuur 6 is de deelname aan de onderzoeksmetingen weergegeven.

Figuur 6. Deelname aan onderzoeksmetingen (injecteerbare heroïne)



Figuur 7. Deelname aan onderzoeksmetingen (inhaleerbare heroïne)



Onderzoek naar inhaleerbare heroïne

De deelname aan de onderzoeksmetingen door de patiënten in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne was in grote lijnen vergelijk-

baar met de deelname door de patiënten van het onderzoek naar injecteerbare heroïne (zie Figuur 7). Zowel in de methadongroep als in de 6 en 12 maanden heroïne groep namen de meeste patiënten aan alle metingen deel (resp. 61%, 78% en 74%). Het aantal patiënten dat na randomisatie aan geen enkele meting deelnam, bedroeg vijf in de methadongroep (4%) en drie (3%) en één patiënt (1%) in de twee respectievelijke heroïne groepen. De uitkomstmeting op maand 12 werd afgenomen bij 92% van de methadonpatiënten, bij 96% van de patiënten die 12 maanden heroïne aangeboden kregen en bij 94% van de patiënten die zes maanden heroïne aangeboden kregen. Dit betekent dat de *Last Observation Carried Forward* procedure is toegepast voor 11 patiënten uit de methadongroep en voor vijf en zeven patiënten uit respectievelijk de 12 en 6 maanden heroïne groep.

Statistische noten

¹ Adjusted OR=0,48 (95%-CI: 0,22-1,02; p=0,0575)

² T-waarde=3,12; df=135; p=0,002.

³ Groep A vs B: Adjusted OR =0,32 (95%-CI: 0,17-0,60; p=0,0004) en groep A vs groep C: Adjusted OR =0,33 (95%-CI: 0,17-0,61; p=0,0005)

⁴ T-waarde=3,23; df=193; p=0,001.

⁵ T-waarde=0,26; df=201; p=0,80.

Hoofdstuk 6

Patiëntkenmerken bij aanvang van de studie

In het vorige hoofdstuk werd beschreven hoe de ITT-populaties van het onderzoek naar injecteerbare (n=174) en inhaleerbare (n=375) heroïne geselecteerd werden. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste kenmerken van beide onderzoeksgroepen gepresenteerd. Vervolgens wordt ingegaan op de vergelijkbaarheid van de controle en experimentele onderzoekscondities en de overeenkomsten en verschillen tussen de patiënten in de zes gemeenten. Ten slotte worden de patiënten die de behandeling – met methadon of met methadon in combinatie met heroïne – voltooiden, vergeleken met de patiënten die de behandeling niet startten of voortijdig beëindigden. Aangezien de patiënten uit het onderzoek naar injecteerbare heroïne sterk overeenkomen met de patiënten uit het onderzoek naar inhaleerbare heroïne worden beide ITT-populaties in dit hoofdstuk gezamenlijk besproken.

6.1 *Intention-to-treat* onderzoekspopulatie

6.1.1 Patiëntkenmerken bij aanvang

In Tabel 5 staan de belangrijkste kenmerken van de patiënten weergegeven. Zoals blijkt gaat het om een groep overwegend 'westerse', mannelijke heroïneverslaafden met een gemiddelde leeftijd van rond de 40 jaar. Het enige significante verschil is dat in het onderzoek naar injecteerbare heroïne minder 'niet-westerse' patiënten deelnemen (5%) dan in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne (19%). Over het algemeen hadden de deelnemers een opleiding op lager niveau en leefden zij alleen (50%-60%) of met een partner of kinderen (20%-25%) (niet weergegeven in de tabel).

Lichamelijke gezondheid

Ongeveer tweederde van de patiënten had een totaalscore op de MAP-HSS van 8 of hoger, hetgeen de score was waarop patiënten in de studie geïncludeerd werden. Ruim éénvijfde van de injecterende patiënten en éénkwart van de inhalerende patiënten kreeg medicijnen voorgeschreven voor lichamelijke klachten en rond éénderde van de patiënten gaf te kennen behoefte te hebben aan aanvullende behandeling voor lichamelijke gezondheidsproblemen.

Tabel 5. Patiëntkenmerken in de ITT-populatie bij aanvang; onderzoeken naar injecteerbare en inhaleerbare heroïne (n=549)

<i>Variabelen</i>	<i>Onderzoek injecteerbare heroïne (n = 174)</i>	<i>Onderzoek inhaleerbare heroïne (n = 375)</i>
- geslacht: man	82 %	80 %
- leeftijd	39 jaar	40 jaar
- <u>culturele herkomst</u> autocht./westers	95 %	81 %
- MAP-HSS totaal score (0 – 40)	12	11
- SCL-90 totaal score (0 – 360)	74	73
- dagen illegale activiteiten, in de voorafgaande maand	12 dagen	10 dagen
- dagen contact met niet-druggebruikers, in voorafgaande maand	13 dagen	16 dagen

* *Onderstreept zijn variabelen waarop de injecterende patiënten significant verschilden van de inhalerende patiënten. Hierbij is een Bonferroni correctie toegepast (14 toetsen), en gebruik gemaakt van een overall p-waarde van $p < 0,10$.*

Psychische gezondheid

Zo'n 60% van de patiënten had een totaalscore op de SCL-90 boven de inclusiedrempel voor het onderzoek (voor mannen ≥ 41 en voor vrouwen ≥ 60). Ruim éénderde van de patiënten kreeg medicijnen voorgeschreven voor psychische klachten. Onder de injecterende patiënten had ruim éénderde ooit een suïcidepoging ondernomen en onder de inhalerende patiënten was dit éénkwart. Ruim éénderde van de patiënten voldeed aan de DSM-IV diagnose voor stemmings- en/of angststoornissen. Een klein aantal patiënten rapporteerde psychotische stoornissen (injecteerders: 3%; inhaleerders: 5%). In de zes maanden voorafgaand aan de baseline-meting voldeed éénderde van de deelnemers aan ten minste één DSM-IV diagnose (uitgezonderd drugafhankelijkheid). Ten slotte gaf rond de 30% van de patiënten te kennen behoefte te hebben aan aanvullende behandeling voor hun psychische klachten.

Sociaal functioneren

Ongeveer één op de tien patiënten was dakloos en sliep over het algemeen in een van de lokale nachtopvangprojecten, buiten of in openbare gebouwen. Zo'n driekwart van de deelnemers was in de

drie jaar voorafgaande aan de baseline-meting werkloos geweest en voor ongeveer 60% van de patiënten was een bijstandsuitkering de belangrijkste bron van inkomsten. Illegale activiteiten vormden voor éénkwart van de patiënten de belangrijkste inkomstenbron en voor één op de twaalf patiënten was inkomsten uit werk de belangrijkste inkomstenbron. Ongeveer tweederde van de deelnemers had schulden, voor de helft van hen bedroeg dit €2.750 of meer.

Tegen de meerderheid van de patiënten in de onderzoeken naar injecteerbare heroïne (87%) en naar inhaleerbare heroïne (81%) was ooit één of meerdere processen verbaal opgemaakt vanwege vermogensdelicten (mediaan=15). Daarnaast was de meerderheid van de patiënten ooit gedetineerd geweest (resp. 88% voor de patiënten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne en 82% voor de patiënten in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne) (de mediaan detentie-duur was bijna 2 jaar).

In de maand voorafgaand aan het baseline-meting had meer dan de helft van de patiënten zich op zes of meer dagen beziggehouden met illegale activiteiten (respectievelijk 58% en 52% voor deelnemers aan de onderzoeken naar injecteerbare en inhaleerbare heroïne), één van de twee inclusiedrempels in het sociale domein.

Ten slotte had – eveneens in de maand voorafgaand aan de aanvang van het onderzoek – 48% van de patiënten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne en 38% van de patiënten in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne op minder dan zes dagen persoonlijk contact (van ten minste een half uur) gehad met niet-druggebruikers (exclusief behandelstaf); de tweede inclusiedrempel in het sociale domein.

Alcohol- en druggebruik

Naast heroïne en methadon (beiden 100%) hadden de meeste patiënten in hun leven regelmatig (d.w.z. op drie of meer dagen in een week) cocaïne gebruikt. Daarnaast had rond tweederde regelmatig grote hoeveelheden alcohol (ten minste vijf glazen per dag) en benzodiazepinen gebruikt. De helft van de patiënten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne en één derde van de patiënten in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne had ooit regelmatig amfetamine gebruikt. In Tabel 6 staat het gemiddelde aantal jaren regelmatig gebruik weergegeven voor de gebruikers. Gemiddeld gebruikten de patiënten 16 tot 17 jaar regelmatig heroïne. De patiënten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne die ooit regelmatig cocaïne gebruikten (94%), deden dat gemiddeld 11 jaar en de patiënten in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne die ooit regelmatig cocaïne gebruikten (91%)

Tabel 6. Patiëntkenmerken betreffende druggebruik in de ITT-populatie bij aanvang: onderzoeken naar injecteerbare en inhaleerbare heroïne (n = 549)

Variabelen		Onderzoek injecteerbare heroïne (n = 174)	Onderzoek inhaleerbare heroïne (n = 375)
- jaren regelmatig gebruik: *	heroïne	16 jaren	17 jaren
	methadon	12 jaren	12 jaren
	cocaïne	11 jaren	9 jaren
	amfetamine	6 jaren	5 jaren
- dagen druggebruik, vooraf- gaande maand: *	heroïne	26 dagen	26 dagen
	methadon	29 dagen	29 dagen
	cocaïne	19 dagen	17 dagen

* *Het gemiddelde aantal jaren regelmatig gebruik en aantal dagen gebruik van de diverse middelen is berekend voor uitsluitend de patiënten die de betreffende middelen ooit regelmatig gebruikten, respectievelijk de betreffende middelen in de voorafgaande maand gebruikten.*

deden dat gemiddeld 9 jaar. Alle patiënten hadden ten minste één keer in hun leven (mediaan=2) aan een ambulante, substitutiebehandeling met methadon deelgenomen. De gemiddelde duur van regelmatig methadongebruik lag op 12 jaar. Rond tweederde van de patiënten had ten minste éénmaal deelgenomen aan een klinische – op abstinentie gerichte – drugvrije behandeling.

In de maand voorafgaand aan randomisatie gebruikten alle patiënten heroïne en methadon en de meerderheid gebruikte ook cocaïne. Het aantal dagen waarop heroïne werd gebruikt was 26 en methadon werd op 29 dagen gebruikt. Cocaïne werd op rond de 18 dagen gebruikt. Onder de patiënten uit het onderzoek naar injecteerbare heroïne die cocaïne gebruikten (90%), werd de cocaïne vaker geïnjecteerd dan gerookt (chinezzen) (resp. 57% en 44%), terwijl onder de patiënten uit het onderzoek naar injecteerbare heroïne de cocaïne overwegend werd gerookt (95%) en nauwelijks geïnjecteerd (5%). De patiënten uit het onderzoek naar injecteerbare heroïne hadden in de voorafgaande maand € 995 aan drugs uitgegeven en de patiënten uit het inhaleeronderzoek € 871. Aan alcohol werd respectievelijk € 56 en € 68 uitgegeven. Ten slotte gaf rond tweederde van de patiënten ten tijde

van de baseline-meting te kennen dat zij behoefte had aan aanvullende hulp voor hun drugproblemen.

6.1.2 Inclusie-profielen

Patiënten werden geïncludeerd in de onderzoeken als zij 'slecht functioneerden' op het gebied van lichamelijke gezondheid, psychische gezondheid en/of sociaal functioneren. Tweederde van de patiënten werd geïncludeerd op grond van lichamelijke gezondheidsproblemen, ongeveer 60% op grond van psychische gezondheidsproblematiek en rond de driekwart op grond van sociale problematiek. Deze drie domeinen kunnen worden gecombineerd tot zeven unieke, wederzijds uitsluitende inclusie-profielen en iedere patiënt werd op één van deze inclusie-profielen geïncludeerd in de studie (zie Tabel 7).

Tabel 7. Inclusie-profiel van de patiënten in de onderzoeken naar injecteerbare en inhaleerbare heroïne ($n = 549$)

<i>Inclusie-profiel</i>	<i>Onderzoek injecteerbare heroïne (n = 174)</i>	<i>Onderzoek inhaleerbare heroïne (n = 375)</i>
Lichamelijke gezondheid ⁺	66 %	66 %
Psychische gezondheid ⁺	60 %	60 %
Sociaal functioneren ⁺	75 %	70 %
Lichamelijk ⁺ Psychisch ⁺ Sociaal ⁺	35 %	29 %
Lichamelijk ⁺ Psychisch ⁺ Sociaal ⁻	13 %	18 %
Lichamelijk ⁺ Psychisch ⁻ Sociaal ⁺	9 %	11 %
Lichamelijk ⁺ Psychisch ⁻ Sociaal ⁻	9 %	8 %
Lichamelijk ⁻ Psychisch ⁺ Sociaal ⁺	10 %	10 %
Lichamelijk ⁻ Psychisch ⁺ Sociaal ⁻	2 %	4 %
Lichamelijk ⁻ Psychisch ⁻ Sociaal ⁺	22 %	21 %

Noot Een ⁺ verwijst naar een score boven de inclusiedrempel en een ⁻ naar een score onder de inclusiedrempel

Zoals uit de tabel blijkt, werd rond één derde van de patiënten geïnccludeerd met problemen op alle drie de inclusie-domeinen en één op de vijf patiënten met uitsluitend problemen in sociaal functioneren. Weinig patiënten werden geïnccludeerd met uitsluitend lichamelijke of psychische gezondheidsproblemen.

6.1.3 Vergelijkbaarheid van de behandelgroepen

Zowel in het onderzoek naar injecteerbare heroïne als in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne zijn de belangrijkste patiëntkenmerken vergeleken tussen de methadongroep en de heroïnegroep(en). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de patiënten in de controle en experimentele condities.¹

6.1.4 Patiëntkenmerken vergeleken voor de zes deelnemende gemeenten

Onderzoek naar injecteerbare heroïne

Tussen de patiënten in de deelnemende steden werden geen significante verschillen gevonden.¹

Onderzoek naar inhaleerbare heroïne

In het onderzoek naar inhaleerbare heroïne, werd tussen de patiënten in de deelnemende gemeenten, na Bonferroni correctie,¹ wel een aantal significante verschillen gevonden, hoewel de omvang van de verschillen in het algemeen gering was. Zo was het aantal patiënten met een niet-autochtoon/westerse culturele herkomst het hoogst in Rotterdam en Den Haag (beiden 26%) en relatief laag in Heerlen (2%). De overige verschillen hadden betrekking op middelengebruik. In Den Haag werd relatief het langst regelmatig methadon gebruikt (15 jaar), terwijl in Amsterdam de duur van regelmatig cocaïnegebruik het hoogst was: bijna 11 jaar. Met betrekking tot het druggebruik in de maand voorafgaand aan de baseline-meting bleek het aantal dagen heroïnegebruik in Groningen (22 dagen) lager te zijn dan in de andere gemeenten (25-28 dagen), terwijl cocaïne minder frequent werd gebruikt in Heerlen en Den Haag (beiden rond de 13 dagen, tegenover 19-21 dagen in de overige steden).

6.2 Patiënten die de behandeling voltooiden

In hoofdstuk 5 is beschreven dat 138 patiënten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne (79%) en 283 patiënten in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne (76%) de behandeling voltooiden. Bij vergelijking van de deelnemers die de behandeling (met methadon al dan niet in

combinatie met heroïne) wel voltooiden met de deelnemers die de behandeling niet startten of voortijdig beëindigden, bleken geen verschillen te bestaan voor zover het variabelen betrof uit het demografische, gezondheids- of sociale domein.² Uitsluitend op het gebied van alcohol- en druggebruik werd, onder de deelnemers aan het onderzoek naar injecteerbare heroïne, één verschil gevonden. In de maand voorafgaand aan de baseline-meting gebruikten patiënten die de behandeling voltooiden minder cocaïne dan patiënten die de behandeling niet voltooiden (resp. 17 en 24 dagen).³

Statistische noten

- ¹ Hierbij is een Bonferroni correctie toegepast (14 toetsen) en gebruik gemaakt van een overall p-waarde van $p < 0,10$.
- ² Hierbij is een Bonferroni correctie toegepast, waarbij gebruik is gemaakt van een overall p-waarde van $p < 0,10$ per domein.
- ³ T-waarde=3,32; df=155; $p=0,0011$.

Hoofdstuk 7^A

Effectiviteit van de behandeling met injecteerbare heroïne

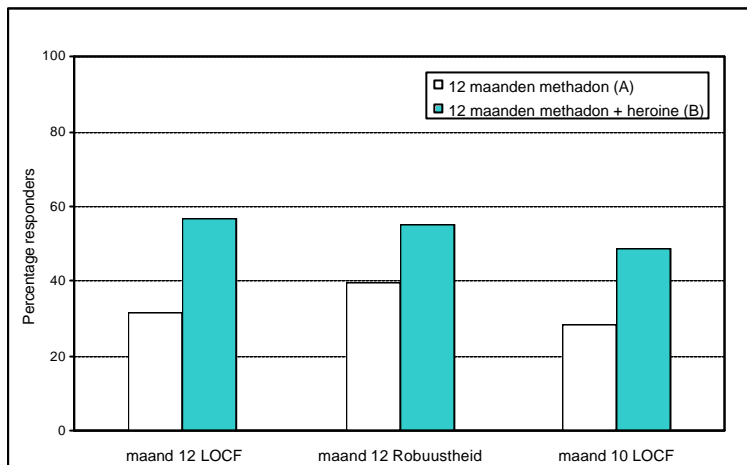
7^A.1 Respons na 12 maanden

Zoals vermeld in paragraaf 2.4.3, werden patiënten als responder beschouwd, indien zij op de maand 12 uitkomstmeting ten minste 40% verbeterd waren ten opzichte van hun situatie bij aanvang van het onderzoek. De verbetering diende plaats te vinden op ten minste één van de domeinen waarop de persoon bij aanvang slecht functioneerde (d.w.z. op basis waarvan de patiënt geïncludeerd was) en mocht niet ten koste gaan van verslechtering (van 40% of meer) in het functioneren op een ander leefgebied. De primaire onderzoeksvraag, naar de effectiviteit na 12 maanden van behandeling met heroïne plus methadon, vergeleken met behandeling met alleen methadon, werd onderzocht door het percentage responders in de experimentele groep en controlegroep te vergelijken in de *intention-to-treat* (ITT) populatie, bestaande uit alle personen in het onderzoek die kennis hadden genomen van de uitslag van hun (gerandomiseerde) groepsindeling. Het verschil in percentage responders werd statistisch getoetst in een logistisch regressiemodel met "respons" als afhankelijke variabele, "behandelgroep" als onafhankelijke variabele en "behandelcentrum" als enige covariabele. Missende metingen werden gehanteerd door middel van de zogenoemde *Last Observation Carried Forward* (LOCF) methode.

In de heroïnegroep^a bedroeg het percentage responders 57%, vergeleken met 32% in de methadongroep (linkerkolommen in Figuur 8). Het verschil in percentage responders van 25% tussen beide groepen was statistisch significant.¹ Ook bleek dat het verschil in respons onafhankelijk was van het behandelcentrum waar de behandeling werd uitgevoerd.

^a Omwille van de leesbaarheid wordt in dit hoofdstuk de term "heroïnegroep" gebruikt om te verwijzen naar de behandelgroep waarin heroïne in combinatie met methadon werd voorgeschreven. De term "methadongroep" verwijst naar de groep die alleen methadon voorgeschreven kreeg. Om dezelfde reden verwijst de zinsnede "behandeling met heroïne" naar het gecombineerd voorschrijven van heroïne en methadon en de zinsnede "behandeling met methadon" naar de behandeling met alleen methadon.

Figuur 8. Effectiviteit van behandeling met injecteerbare heroïne vs. methadon ($n=174$)



Noot: LOCF = Last Observation Carried Forward

De klinische betekenis van het waargenomen percentage respons wordt geïllustreerd in Tabel 8. In de tabel worden de veranderingen in gemiddelde scores weergegeven vanaf de aanvang van het onderzoek tot maand 12 op de schalen en items die onderdeel vormden van de primaire uitkomstmaat in het onderzoek.

Onder de responders (rechter kolom) was tussen aanvang en maand 12 sprake van een aanzienlijke daling op de meeste schalen en items. Op zowel de MAP-HSS als de SCL-90 waren de scores op maand 12 gedaald naar waarden die ook in de algemene bevolking in Nederland worden aangetroffen (voor de MAP-HSS: 4,8; voor de SCL-90: 27,2 voor mannen en 38,9 voor vrouwen). Onder de non-responders (middelste kolom) was daarentegen geen sprake van dergelijke afnames. De enige uitzondering hierop betrof het aantal dagen illegale activiteiten in de voorafgaande maand. Dit nam in de heroïnegroep af onder zowel de responders als non-responders.

De beschreven resultaten werden op hun robuustheid getoetst door de patiënten met een missende eindmeting in de heroïnegroep te beschouwen als non-responders en de personen met een missende eindmeting in de methadongroep als responders. In dit *worst-case* scenario bleef het percentage responders in de heroïnegroep groten-

Tabel 8. Verandering in status van de patiënten vanaf baseline tot maand 12 (gemiddelde scores)

Uitkomst domein	groep	ITT populatie (n = 174)		Non-responders (n = 100)		Responders (n = 74)	
		base-line	maand 12	base-line	maand 12	base-line	maand 12
MAP-HSS (0-40)	A *	11,1	10,5	10,2	11,8	13,0	7,6
	B *	12,1	8,6	11,6	12,0	12,5	5,9
SCL-90 (0-360)	A	72,7	62,1	69,4	72,1	79,7	40,3
	B	76,3	55,1	74,4	76,4	77,8	38,8
Dagen illegale activiteiten (0-30)	A	11,5	8,7	10,3	9,6	14,1	6,8
	B	12,9	2,9	10,6	3,9	14,7	2,1
Dagen zonder persoonlijk contact niet-druggebruikers (0-30)	A	16,3	12,7	17,7	14,8	13,1	8,2
	B	17,9	14,0	18,8	17,1	17,2	11,6
Dagen cocaïnegebruik (0-30)	A	18,0	15,4	16,7	14,6	20,7	17,1
	B	15,5	12,8	13,4	13,7	17,0	12,1
Dagen amfetaminegebruik (0-30)	A	1,2	0,6	1,6	0,9	0,3	0,0
	B	0,9	0,4	1,9	1,0	0,1	0,0
Dagen in gecontroleerde omgeving **	A		4,1		5,8		0,3
	B		1,0		1,9		0,3

* Groep A: ITT-populatie n=98; non-responders n=67; responders n=31; Groep B: ITT-populatie n=76; non-responders n=33; responders n=43.

** Omdat patiënten die meer dan zeven dagen in de voorafgaande maand in een gecontroleerde omgeving verbleven, uitgesloten waren van de baseline metingen, worden geen baseline gegevens weergegeven.

deels ongewijzigd (55%) en steeg het respons percentage in de methadongroep naar 40%. Het verschil in respons van 15% bleef niettemin statistisch significant.²

Het beschreven resultaat werd tevens onderzocht op mogelijke invloed van anticipatie-effecten ten tijde van de maand 12 meting ten gevolge van het besef bij deelnemers in de heroïne groep dat de behandeling met heroïne na het staken ervan alleen herstart kon worden bij deelnemers die op maand 12 responder waren en twee maanden later aanzienlijk verslechterd (zie paragraaf 2.2). De maand 12 analyse werd daarom op eenzelfde wijze uitgevoerd op het maand 10 meetmoment. Ten tijde van de maand 10 meting was 49% van de deelnemers in de heroïne groep responder, tegenover

29% in de methadongroep. Het verschil van 20% was statistisch significant.³ Ook op maand 10 was het gevonden verschil in respons onafhankelijk van het behandelcentrum.

Tot slot werden de respons percentages op maand 12 bepaald voor de patiënten die de behandeling met heroïne of methadon hadden voltooid (zie hoofdstuk 5: 55 personen in de heroïnegroep en 83 personen in de methadongroep). De respons percentages van 58% (heroïnegroep) en 35% (methadongroep) in deze deelpopulatie waren significant verschillend,⁴ zoals ook het geval was in de ITT-populatie.

7^A.2 Respons na 6 maanden

In het onderzoek naar injecteerbare heroïne werd de 6 maanden effectiviteit onderzocht door het percentage responders te vergelijken tussen de heroïnegroep en methadongroep op het maand 6 meetmoment, d.w.z. halverwege de behandeling van 12 maanden.

Op het maand 6 meetmoment bedroeg het respons percentage in de heroïnegroep 43% en in de methadongroep 28%. Het verschil in respons tussen beide groepen was statistisch significant⁵ en onafhankelijk van het behandelcentrum waar de behandeling werd uitgevoerd. Vergeleken met het verschil in respons dat eerder gerapporteerd werd voor maand 12 (25%), vond tussen maand 6 en maand 12 nog een toename van het verschil in respons plaats van bijna 10%.

7^A.3 Exploratieve analyses van de effectiviteit

7^A.3.1 Verbetering en verslechtering als onderdelen van de uitkomstmaat

In het licht van de gehanteerde definitie van respons (zie paragraaf 2.4.3) konden non-responders bestaan uit (1) personen die weliswaar op één of meerdere domeinen 40% of meer verbeterd waren, maar tevens op ten minste één domein (40% of meer) verslechterd waren, (2) personen die noch verbeterd en noch verslechterd waren, en (3) personen die niet verbeterd, maar wel 40% of meer verslechterd waren. In Tabel 9 wordt een overzicht gegeven van het percentage deelnemers in de heroïnegroep en methadongroep in elk van de drie non-respons categorieën.

Tabel 9. Type non-responder in termen van verbetering en verslechtering ($n=174$)

<i>Behandelgroep</i>	<i>Responders (%)</i>	<i>Non-responders (%)</i>		
	Verbeterd + niet verslechterd	Verbeterd + verslechterd	Niet verbeterd + niet verslechterd	Niet verbeterd + verslechterd
12 maanden methadon (A)	31,6 %	15,3 %	22,5 %	30,6 %
12 maanden methadon + heroïne (B)	56,6 %	10,5 %	18,4 %	14,5 %

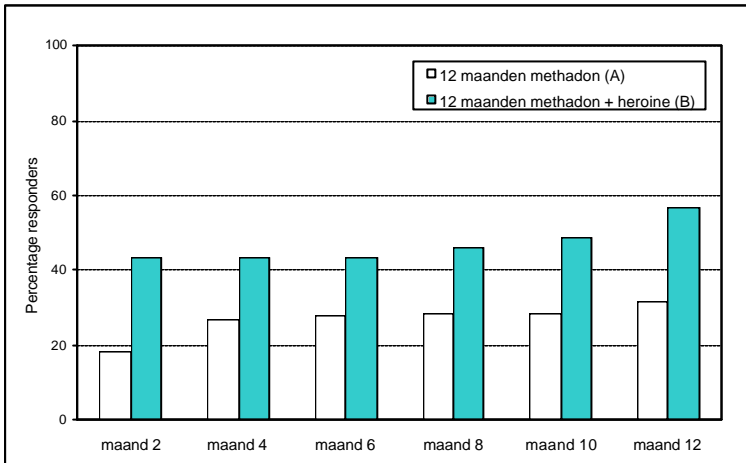
Uit de tabel blijkt, dat het geobserveerde effect in termen van percentage responders in de heroïnegroep (57% vs. 32% in de methadongroep) niet ten koste ging van een toegenomen percentage non-responders die niet verbeterd, maar wel 40% of meer verslechterd waren (15% vs. 31% in de methadongroep).

7^A.3.2 Respons op opeenvolgende meetmomenten

Om inzicht te krijgen in het optreden van respons in de loop van de experimentele fase van het onderzoek werd het percentage responders in de ITT-populatie bepaald op elk meetmoment, met gebruikmaking van LOCF. De resultaten worden weergegeven in Figuur 9.

Twee maanden na aanvang van het onderzoek, op het eerste meetmoment, bedroeg de respons in de heroïnegroep 43% en in de methadongroep 18%. In de heroïnegroep bleef het respons percentage in de daaropvolgende vier maanden grotendeels onveranderd en steeg het respons percentage vervolgens van 46% op maand 8 naar 57% op maand 12. In de methadongroep was daarentegen na een initiële toename naar 27% op maand 4 vervolgens sprake van grotendeels ongewijzigde respons percentages tot maand 12.

Figuur 9. Percentage responders op opeenvolgende meetmomenten

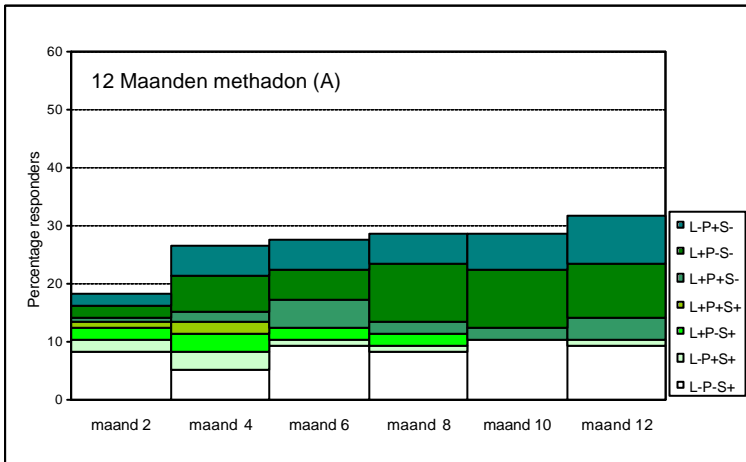
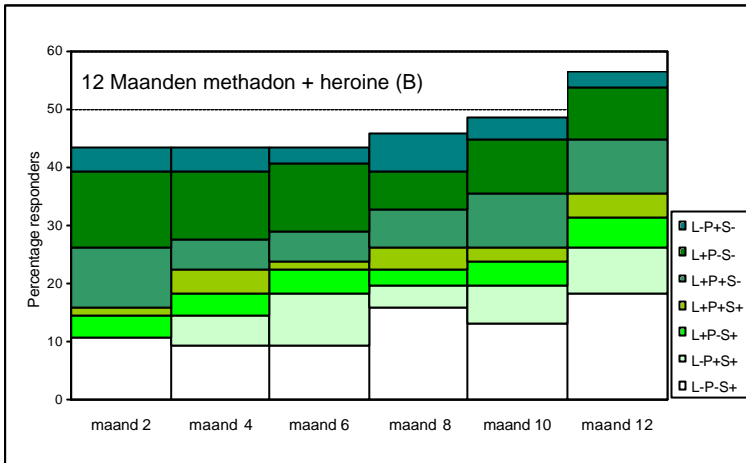


7^A.3.3 Relatieve bijdrage van de uitkomstdomeinen aan respons

Gegeven de respons in de loop van het onderzoek en met name het aanzienlijke percentage responders op maand 2, werd in exploratieve analyses gekeken naar de relatieve bijdrage van de uitkomstdomeinen aan respons op elk van de opeenvolgende meetmomenten. Ten eerste werden – analoog aan de inclusieprofielen die eerder in paragraaf 6.1.2 beschreven werden – op grond van de drie uitkomstdomeinen lichamelijke gezondheid, psychisch functioneren en sociaal functioneren zeven responsprofielen onderscheiden. Elk van deze responsprofielen vertegenwoordigde een unieke combinatie van respons op de drie uitkomstdomeinen. In Figuur 10 worden de resultaten van deze categorisering weergegeven. Ter toelichting wordt opgemerkt, dat de totaalwaarden van de kolommen overeenkomen met de responspercentages op de corresponderende meetmomenten in Figuur 9.

Zoals blijkt uit de bovenste grafiek was respons in de heroïnegroep vanaf aanvang tot maand 12 gebaseerd op bijdragen van elk uitkomstdomein. Op maand 12, bijvoorbeeld, bedroeg het percentage responders op grond van sociaal functioneren, lichamelijke gezondheid en psychisch functioneren respectievelijk 36%, 28% en 24%. Uit het percentage patiënten dat op maand 12 reageerde op uit-

Figuur 10. Bijdrage van de uitkomstdomeinen aan respons op opeenvolgende meetmomenten

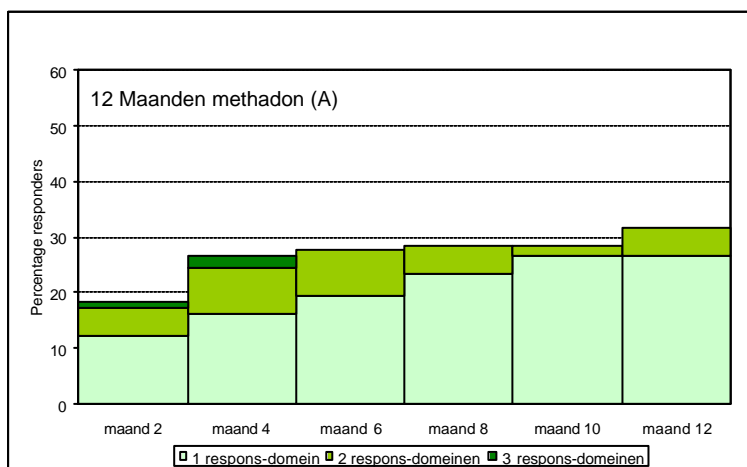
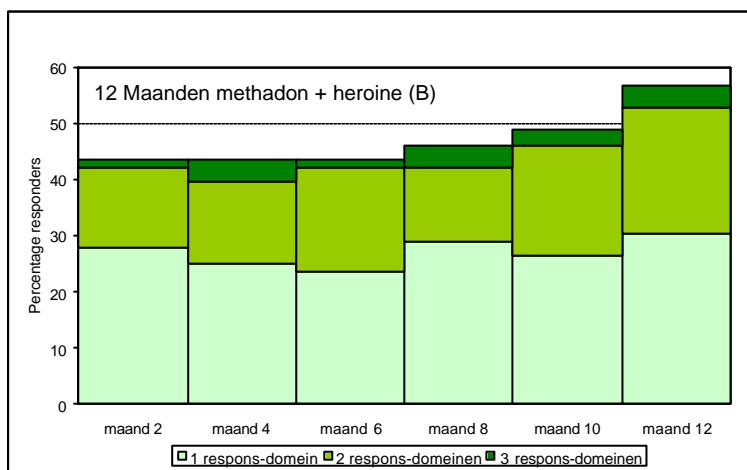


Noot: L=lichamelijke gezondheid; P=psychisch functioneren; S=sociaal functioneren

sluitend het sociale domein (18%) blijkt dat de totstandkoming van respons in de heroïnegroep niet toegeschreven kon worden aan een dominerende invloed van afname van illegale activiteiten onder de deelnemers.

Deze beperkte invloed van respons op grond van alleen het sociale domein blijkt eveneens, indien personen die uitsluitend op grond van disfunctioneren in het sociale domein in het onderzoek geïncludeerd werden (22% van de ITT-populatie), uit de analyse worden gelaten (niet weergegeven in Figuur 10). In dit geval bedroeg het respons percentage in de heroïnegroep nog steeds 57% en steeg het respons percentage in de methadongroep van 32% naar 40%. Het verschil in percentage responders bleef statistisch significant.⁶

Figuur 11. Reikwijdte van respons op opeenvolgende meetmomenten



In de methadongroep daarentegen, kwam respons veelal tot stand op grond van uitsluitend het sociale domein (9%), lichamelijke gezondheidsdomein (9%), of psychische domein (8%). In de methadongroep was respons dus veel vaker gebaseerd op verbeteringen binnen één domein.

Het verschil in de reikwijdte van respons tussen de heroïnegroep en de methadongroep wordt eveneens geïllustreerd in Figuur 11, waarin voor beide groepen het percentage patiënten dat op één, twee of drie domeinen respondeerde, wordt weergegeven.

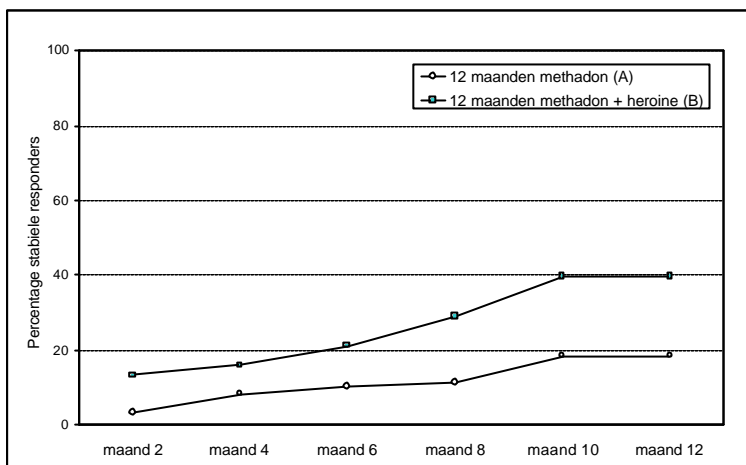
Op maand 12 repondeerde in de heroïnegroep 30% van de personen op één domein, 22% op twee domeinen en 4% op drie domeinen. Onder de responders was in 47% van de gevallen sprake van respons op meerdere domeinen. In de methadongroep was het aandeel van dergelijke multidomein responders 16%. Het verschil in percentage multidomein responders tussen de twee groepen was statistisch significant.⁷

7^A.3.4 Stabiele responders

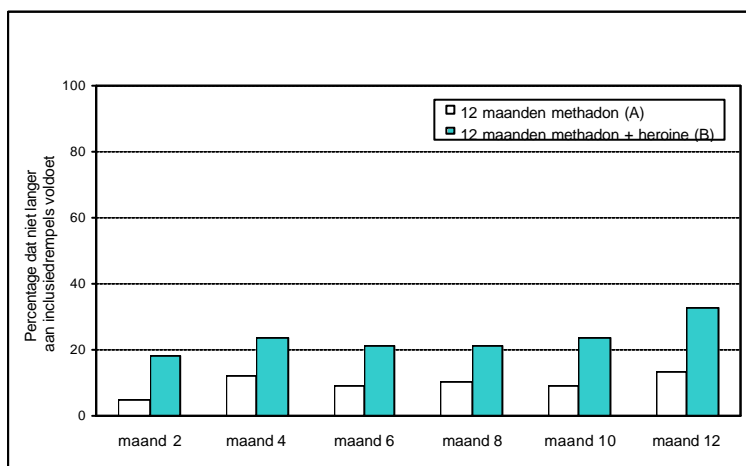
Om meer inzicht te krijgen in de ontwikkeling van respons gedurende het onderzoek werd op elk meetmoment het percentage stabiele of aanhoudende responders bepaald. Stabiele responders werden gedefinieerd als personen die (1) responder werden vóór maand 12, en (2) responder bleven vanaf het moment dat zij voor het eerst responder werden. Deze definitie impliceert dat personen, die voor het eerst respondeerden op maand 12, beschouwd werden als niet-stabiele responder. Eveneens werden personen die op een bepaald meetmoment respondeerden, maar op een later meetmoment niet meer, op alle meetmomenten beschouwd als niet-stabiele responder. De analyse dient dan ook beschouwd te worden als een zeer conservatieve benadering van respons.

Na 12 maanden bedroeg het percentage stabiele responders 40% in de heroïnegroep, tegenover 18% in de methadongroep (zie Figuur 12). Het verschil in percentage stabiele responders op maand 12 was statistisch significant.⁸ Op maand 2 was het percentage stabiele responders in de heroïnegroep en methadongroep respectievelijk 13% en 3%. Deze initiële respons percentages voor stabiele responders zijn aanmerkelijk lager dan die voor responders (respectievelijk 43% en 18%; zie paragraaf 7^A.3.2).

Figuur 12. Percentage stabiele responders op opeenvolgende meetmomenten



Figuur 13. Percentage patiënten dat niet langer voldeed aan de inclusiedrempels voor het onderzoek



7^A.3.5 Patiënten die niet langer voldoen aan de inclusiedrempels voor het onderzoek

Om voor deelname aan het onderzoek in aanmerking te komen, diende er sprake te zijn van slecht functioneren op ten minste één van de drie domeinen lichamelijke gezondheid, psychisch functioneren en sociaal functioneren. In Figuur 13 wordt voor elk meetmoment het percentage patiënten weergegeven dat aan geen van deze inclusiedrempels meer voldeed. Deze patiënten waren dermate verbeterd dat men op het moment van meting niet meer in aanmerking zou komen voor inclusie in het onderzoek volgens de gehanteerde criteria.

Twee maanden na aanvang van het onderzoek voldeed 18% van de personen in de heroïne-groep en 5% van degenen in de methadon-groep niet meer aan de criteria voor slecht functioneren op de drie uitkomst-domeinen. Na 12 maanden bedroegen deze percentages respectievelijk 33% en 13%. Het verschil in percentage "herstelde patiënten" (20%) tussen beide groepen was statistisch significant.⁹

7^A.4 Effect van beëindiging van de heroïnebehandeling

De effecten van beëindiging van de behandeling met heroïne werden onderzocht aan de hand van het percentage responders in de heroïne-groep dat twee maanden na beëindiging van deze behandeling op maand 12 aanzienlijk – d.w.z. ten minste 20% van de baseline waarde – verslechterd was op ten minste één van de domeinen waarop men gerespondeerd had. Deze analyse werd uitsluitend verricht over degenen die op maand 12 responder waren en die de behandeling met heroïne hadden voltooid.

Onder de 55 patiënten die de behandeling in de heroïne-groep hadden voltooid, bevonden zich 32 responders. Het percentage personen dat twee maanden na de beëindiging van de behandeling met heroïne aanzienlijk verslechterd was, bedroeg onder deze responders 84%. In Tabel 10 wordt de klinische betekenis van de verslechtering na beëindiging van de heroïnebehandeling geïllustreerd.

Op de meeste variabelen was tussen maand 12 en maand 14 sprake van aanzienlijke verschillen. De gemiddelde score op de MAP-HSS nam toe van 4,3 op maand 12 naar 13,2 op maand 14 en de gemiddelde SCL-90 score van 30,6 naar 62,1. Het gemiddelde aantal dagen waarin in de voorafgaande maand sprake was van illegale activiteiten, steeg van minder dan één dag naar 16 dagen. Op alle

Tabel 10. Verandering in status van de patiënten van maand 12 tot maand 14 (gemiddelde scores)

Uitkomst domein	Verslechterde responders groep B (n = 27)		
	base- line	maand 12	maand 14
MAP-HSS (0-40)	12,0	4,3	13,2
SCL-90 (0-360)	74,2	30,6	62,1
Dagen illegale activiteiten (0-30)	13,5	0,3	16,0
Dagen zonder persoonlijk contact niet-druggebruikers (0-30)	17,3	11,9	19,5
Dagen cocaïnegebruik (0-30)	12,6	8,1	12,8
Dagen amfetaminegebruik (0-30)	0,1	0,0	0,7
Dagen in gecontroleerde omgeving (0-30) *		0,1	0,1

* Omdat patiënten die meer dan zeven dagen in de voorafgaande maand in een gecontroleerde omgeving verbleven, uitgesloten waren van de baseline metingen, worden geen baseline gegevens weergegeven.

variabelen impliceerden de veranderingen van maand 12 naar maand 14 een terugkeer naar de baseline waarden die bij aanvang van het onderzoek werden geobserveerd.

Statistische noten

- ¹ Adjusted OR=2,99 (95%-CI: 1,58-5,65; p=0,0008)
- ² Adjusted OR=1,93 (95%-CI: 1,04-3,58; p=0,037)
- ³ Adjusted OR=2,46 (95%-CI: 1,30-4,65; p=0,0056)
- ⁴ Adjusted OR=2,95 (95%-CI: 1,41-6,18; p=0,0004)
- ⁵ Adjusted OR=2,03 (95%-CI: 1,07-3,85; p=0,0296)
- ⁶ Adjusted OR=2,18 (95%-CI: 1,06-4,45; p=0,0333)
- ⁷ Adjusted OR=4,80 (95%-CI: 1,48-15,59; p=0,009)
- ⁸ Adjusted OR=2,94 (95%-CI: 1,47-5,87; p=0,002)
- ⁹ Adjusted OR=3,27 (95%-CI: 1,52-7,03; p=0,0024)

Hoofdstuk 8^A

Veiligheid van de behandeling met injecteerbare heroïne

Voor de beoordeling van de medische veiligheid van behandeling met injecteerbare heroïne in het onderzoek werden alle klinisch relevante *adverse events* (AEs), *ernstige adverse events* (SAEs) en onverwachte *adverse events* door de arts op een continue basis gedocumenteerd. *Adverse events* en ernstige *adverse events* werden overeenkomstig de ICH/EU richtlijnen gedefinieerd, geregistreerd en gerapporteerd. Tevens werd een separate registratie bijgehouden van drug overdoseringen, psychoses en epileptische insulten.

In het onderhavige rapport wordt ingegaan op de SAEs, overdoseringen, psychoses en epileptische insulten. Andere AEs blijven in deze rapportage buiten beschouwing. De observatieperiode betrof de experimentele fase van het onderzoek, d.w.z. de eerste 12 maanden na randomisatie. De evaluatie vond plaats onder alle patiënten in de ITT-populatie.

Een bijkomend veiligheidsaspect betrof het vóórkomen van SAEs, overdoseringen, psychoses en epileptische insulten na beëindiging van de behandeling met heroïne op maand 12. De evaluatie hiervan had betrekking op de deelnemers in de heroïnegroep die de behandeling met heroïne hadden voltooid. De observatieperiode betrof in dit geval de twee maanden volgend op de beëindiging van de behandeling met heroïne.

8^A.1 Ernstige *adverse events* gedurende de experimentele onderzoeksfase

Een SAE werd conform de ICH/EU richtlijnen gedefinieerd als een gebeurtenis die dodelijk is, levensgevaar oplevert, blijvende invaliditeit of blijvende arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, of tot opname in een ziekenhuis of verlenging daarvan leidt, of een aangeboren afwijking/geboortefwijking is. In Tabel 11 wordt een overzicht gegeven van de SAEs.

Gedurende de experimentele onderzoeksfase werden in totaal 18 SAEs waargenomen onder de 174 deelnemers. Hiervan vonden 7 SAEs (7 patiënten; 7%) plaats in de methadongroep (A) en 11 SAEs

Tabel 11. SAEs gedurende de experimentele onderzoeksfase

<i>Behandelgroep</i>	<i># SAEs</i>	<i># Patiënten met SAE(s)</i>
A (12 maanden methadon; <i>n</i> = 98) - dodelijk - levensbedreigend - (verlenging van) ziekenhuisopname	1 2 4	1 2 4
B (12 maanden methadon + heroïne; <i>n</i> = 76) - dodelijk - levensbedreigend - (verlenging van) ziekenhuisopname	1 2 8	1 * 2 * 8 *
Totaal (<i>n</i> = 174)	18	16

* *De 11 SAEs in groep B betroffen negen personen. Eén patiënt had drie SAEs: één in elk van de beschreven categorieën.*

(9 patiënten; 12%) in de heroïnegroep (B). Er was geen significant verschil in percentage patiënten met ten minste één SAE tussen de groepen A en B.¹

In de methadongroep (A) was sprake van één fatale SAE. De patiënt overleed na een verkeersongeval. Omdat de patiënt zich in de controlegroep bevond (waarin alleen methadon werd voorgeschreven) was deze SAE niet gerelateerd aan de experimentele medicatie.

In de heroïnegroep (B) was bij één patiënt sprake van drie SAEs. Eén van deze SAEs betrof een ziekenhuisopname voor een epileptisch insult. Deze SAE werd mogelijk gerelateerd geacht aan de experimentele medicatie (heroïne). De tweede SAE was een levensbedreigend grand mal insult, dat eveneens mogelijk gerelateerd werd geacht aan de experimentele medicatie. De derde SAE was wederom een ziekenhuisopname voor een epileptisch insult. De patiënt werd in het ziekenhuis de opiaatantagonist naloxon toegediend en werd vervolgens ontslagen. Enkele uren later overleed de patiënt. Tijdens de autopsie werd geen specifieke doodsoorzaak gevonden, waarna een natuurlijke doodsoorzaak werd vastgesteld. Deze fatale SAE werd niet gerelateerd geacht aan de experimentele medicatie.

Van de 18 SAEs in beide onderzoeksgroepen werden vier SAEs als mogelijk gerelateerd aan de experimentele medicatie beoordeeld. Deze vier mogelijk gerelateerde SAEs betroffen de twee eerder beschreven SAEs van één persoon, alsmede een drug overdosis (levens-

bedreigend) en een pneumonie (ziekenhuisopname). Geen van de SAEs werd waarschijnlijk of zeker gerelateerd geacht aan de voorgeschreven heroïne.

Context van de SAEs

De 11 geobserveerde SAEs in de heroïnegroep, waarvan vier mogelijk gerelateerd, vonden plaats onder 69 patiënten in de ITT-populatie die de behandeling met heroïne aangevangen hadden (zie hoofdstuk 5). Gemiddeld was er per patiënt in de heroïnegroep dus sprake van 0,16 SAE per behandeljaar. In de methadongroep bedroeg dit 0,07 SAE per patiënt per behandeljaar. Tot slot is van belang dat de SAEs plaatsvonden in een context waarin ongeveer 45.000 keer heroïne was verstrekt.

8^A.2 Drug overdoseringen, psychoses en epileptische insul- ten gedurende de experimentele onderzoeksfase

In de loop van de 12 maanden experimentele fase van het onderzoek werden vier drug overdoseringen waargenomen, allen in de heroïnegroep. De ernst van één overdosering werd beoordeeld als mild en van drie overdoseringen als matig. Eén van deze drie overdoseringen werd beoordeeld als SAE, die niet gerelateerd was aan de experimentele medicatie. De andere twee overdoseringen werden beoordeeld als zeker gerelateerd aan de experimentele medicatie.

Gedurende de experimentele onderzoeksfase was bij één patiënt sprake van een psychose. Deze psychose vond plaats bij een patiënt in de methadongroep en was dus niet gerelateerd aan de experimentele medicatie.

In totaal werden gedurende de experimentele fase bij vijf patiënten acht epileptische insul-ten waargenomen. Vier insul-ten (drie patiënten) vonden plaats in de methadongroep. Van de vier insul-ten in de heroïnegroep (twee patiënten met elk twee insul-ten) werden twee insul-ten beoordeeld als SAE. Geen van de insul-ten werd zeker gerelateerd geacht aan de experimentele medicatie.

8^A.3 SAEs, overdoseringen, psychoses en epileptische in- sul-ten na beëindiging van de heroïnebehandeling

Onder de 55 patiënten die de behandeling in de heroïnegroep hadden voltooid, werd in de twee maanden na beëindiging van deze behandeling één SAE waargenomen. De SAE werd gedocumenteerd als ziekenhuisopname, die niet gerelateerd was aan de (beëindiging van de) behandeling met heroïne. In deze periode van

twee maanden werden geen overdoseringen, psychoses of insulten gerapporteerd.

Statistische noten

¹ Fisher's Exact Test; $p=0,30$

Hoofdstuk 7^B

Effectiviteit van de behandeling met inhaleerbare heroïne

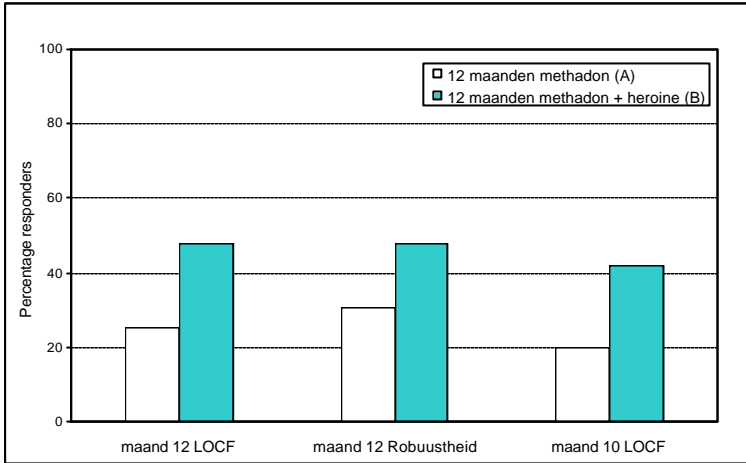
7^B.1 Respons na 12 maanden

Zoals vermeld in paragraaf 2.4.3, werden patiënten als responder beschouwd, indien zij op de maand 12 uitkomstmeting ten minste 40% verbeterd waren ten opzichte van hun situatie bij aanvang van het onderzoek. De verbetering diende plaats te vinden op ten minste één van de domeinen waarop de persoon bij aanvang slecht functioneerde (d.w.z. op basis waarvan de patiënt geïncludeerd was) en mocht niet ten koste gaan van verslechtering (van 40% of meer) in het functioneren op een ander leefgebied. De primaire onderzoeksvraag, naar de effectiviteit na 12 maanden van behandeling met heroïne plus methadon, vergeleken met behandeling met alleen methadon, werd onderzocht door het percentage responders in de experimentele groep en controlegroep te vergelijken in de *intention-to-treat* (ITT) populatie, bestaande uit alle personen in het onderzoek die kennis hadden genomen van de uitslag van hun (gerandomiseerde) groepsindeling. Het verschil in percentage responders werd statistisch getoetst in een logistisch regressiemodel met "respons" als afhankelijke variabele, "behandelgroep" als onafhankelijke variabele en "behandelcentrum" als enige covariabele. Missende metingen werden gehanteerd door middel van de zogenoemde *Last Observation Carried Forward* (LOCF) methode.

In de heroïnegroep^a bedroeg het percentage responders 48%, vergeleken met 25% in de methadongroep (linkerkolommen in Figuur 14). Het verschil in percentage responders van 23% tussen beide groepen was statistisch significant.¹ Ook bleek dat het verschil in respons onafhankelijk was van het behandelcentrum waar de behandeling werd uitgevoerd.

^a Omwille van de leesbaarheid wordt de term "heroïnegroep" gebruikt om te verwijzen naar de groep waarin heroïne in combinatie met methadon werd voorgeschreven. De term "methadongroep" verwijst naar de groep die alleen methadon voorgeschreven kreeg. Om dezelfde reden verwijst de zinsnede "behandeling met heroïne" naar het gecombineerd voorschrijven van heroïne en methadon en "behandeling met methadon" naar de behandeling met alleen methadon. Daar waar de 6 en 12 maanden heroïnegroepen worden onderscheiden, wordt dit expliciet vermeld.

Figuur 14. Effectiviteit van behandeling met inhaleerbare heroïne vs. methadon ($n=256$)



Noot: LOCF = Last Observation Carried Forward

De klinische betekenis van het waargenomen percentage respons wordt geïllustreerd in Tabel 12. In de tabel worden de veranderingen in gemiddelde scores weergegeven vanaf de aanvang van het onderzoek tot maand 12 op de schalen en items die onderdeel vormden van de primaire uitkomstmaat in het onderzoek.

Onder de responders (rechter kolom) was tussen aanvang en maand 12 sprake van een aanzienlijke daling op de meeste schalen en items. Op zowel de MAP-HSS als de SCL-90 waren de scores op maand 12 gedaald naar waarden die ook in de algemene bevolking in Nederland worden aangetroffen (voor de MAP-HSS: 4,8; voor de SCL-90: 27,2 voor mannen en 38,9 voor vrouwen). Onder de non-responders (middelste kolom) was daarentegen geen sprake van dergelijke afnames. De enige uitzondering hierop betrof het aantal dagen illegale activiteiten in de voorafgaande maand. Dit nam in de heroïnegroep af onder zowel de responders als non-responders.

De beschreven resultaten werden op hun robuustheid getoetst door de patiënten met een missende eindmeting in de heroïnegroep te beschouwen als non-responders en de personen met een missende eindmeting in de methadongroep als responders. In dit *worst-case* scenario bleef het percentage responders in de heroïnegroep grotendeels ongewijzigd (48%) en steeg het respons percentage in

Tabel 12. Verandering in status van de patiënten vanaf baseline tot maand 12 (gemiddelde scores)

Uitkomst domein	groep	ITT populatie (n = 256)		Non-responders (n = 165)		Responders (n = 91)	
		base- line	maand 12	base- line	maand 12	base- line	maand 12
MAP-HSS (0-40)	A *	11,6	11,3	10,9	12,1	13,4	9,0
	B *	10,6	9,3	10,4	12,7	10,9	5,6
SCL-90 (0-360)	A	70,7	66,7	70,3	75,7	71,6	40,0
	B	68,4	50,1	67,6	70,0	69,3	28,4
Dagen illegale activiteiten (0-30)	A	11,2	7,8	10,2	8,5	14,1	6,0
	B	11,4	3,6	11,3	4,9	11,6	2,2
Dagen zonder persoonlijk contact niet-druggebruikers (0-30)	A	13,7	12,2	14,0	14,0	12,7	6,8
	B	14,2	11,8	13,7	13,5	14,7	9,9
Dagen cocaïnegebruik (0-30)	A	15,2	16,5	14,5	17,2	17,2	14,5
	B	15,2	11,9	15,8	13,3	14,6	10,3
Dagen amfetaminegebruik (0-30)	A	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,0
	B	0,1	0,4	0,1	0,6	0,1	0,1
Dagen in gecontroleerde omgeving **	A		1,4		1,8		0,2
	B		1,9		3,5		0,3

* Groep A: ITT-populatie n=139; non-responders n=104; responders n=35; Groep B: ITT-populatie n=117; non-responders n=61; responders n=56.

** Omdat patiënten die meer dan zeven dagen in de voorafgaande maand in een gecontroleerde omgeving verbleven, uitgesloten waren van de baseline metingen, worden geen baseline gegevens weergegeven.

de methadongroep naar 31%. Het verschil in respons van 17% bleef niettemin statistisch significant.²

Het beschreven resultaat werd tevens onderzocht op mogelijke invloed van anticipatie-effecten ten tijde van de maand 12 meting ten gevolge van het besef bij deelnemers in de heroïne groep dat de behandeling met heroïne na het staken ervan alleen herstart kon worden bij deelnemers die op maand 12 responder waren en twee maanden later aanzienlijk verslechterd (zie paragraaf 2.2). De maand 12 analyse werd daarom op eenzelfde wijze uitgevoerd op het maand 10 meetmoment. Ten tijde van de maand 10 meting was 42% van de deelnemers in de heroïne groep responder, tegenover 20% in de methadongroep. Het verschil van 22% was statistisch sig-

nificant.³ Ook op maand 10 was het gevonden verschil in respons onafhankelijk van het behandelcentrum.

Tot slot werden de respons percentages op maand 12 bepaald voor de patiënten die de behandeling met heroïne of methadon hadden voltooid (zie hoofdstuk 5: 80 personen in de heroïnegroep en 121 personen in de methadongroep). De respons percentages van 51% (heroïnegroep) en 27% (methadongroep) in deze deelpopulatie waren significant verschillend,⁴ zoals ook het geval was in de ITT-populatie.

7^B.2 Respons na 6 maanden

In het onderzoek naar inhaleerbare heroïne werd de 6 maanden effectiviteit onderzocht door (1) het percentage responders te vergelijken tussen de 12 maanden heroïnegroep (B) en 12 maanden methadongroep (A) op het maand 6 meetmoment, d.w.z. halverwege de behandeling van 12 maanden, en (2) het percentage responders tussen de 12 maanden heroïnegroep (B) en 6 maanden heroïnegroep (C) te vergelijken op het maand 12 meetmoment.

Op het maand 6 meetmoment bedroeg het respons percentage in de 12 maanden heroïnegroep 39% en in de 12 maanden methadongroep 27%. Het verschil in respons tussen beide groepen was niet statistisch significant.⁵ Vergeleken met het verschil in respons op maand 12 (23%), vond tussen maand 6 en maand 12 nog een toename van het verschil in respons plaats van ruim 11%.

Op het maand 12 meetmoment bedroeg het respons percentage in de 6 maanden heroïnegroep 45%. Vergeleken met de eerder gerapporteerde 48% respons in de 12 maanden heroïnegroep was er geen statistisch significant verschil. Vergeleken met de respons in de 12 maanden methadongroep was de respons op maand 12 in zowel de 6 maanden als 12 maanden heroïnegroep significant hoger.⁶

7^B.3 Exploratieve analyses van de effectiviteit

7^B.3.1 Verbetering en verslechtering als onderdelen van de uitkomstmaat

In het licht van de definitie van respons (zie paragraaf 2.4.3) konden non-responders bestaan uit (1) personen die weliswaar op één of meerdere domeinen 40% of meer verbeterd waren, maar tevens op ten minste één domein (40% of meer) verslechterd waren, (2) personen die noch verbeterd en noch verslechterd waren, en (3)

Tabel 13. Type non-responder in termen van verbetering en verslechtering ($n=375$)

<i>Behandelgroep</i>	<i>Responders (%)</i>	<i>Non-responders (%)</i>		
	Verbeterd + niet verslechterd	Verbeterd + verslechterd	Niet verbeterd + niet verslechterd	Niet verbeterd + verslechterd
12 maanden methadon (A)	25,2 %	20,1 %	20,1 %	34,5 %
12 maanden methadon + heroïne (B)	47,9 %	14,5 %	20,5 %	17,1 %
6 maanden methadon + heroïne (B)	44,5 %	12,6 %	27,7 %	15,1 %

personen die niet verbeterd, maar wel 40% of meer verslechterd waren. In Tabel 13 wordt een overzicht gegeven van het percentage deelnemers in de 6 en 12 maanden heroïne groep en 12 maanden methadongroep in elk van de drie non-respons categorieën.

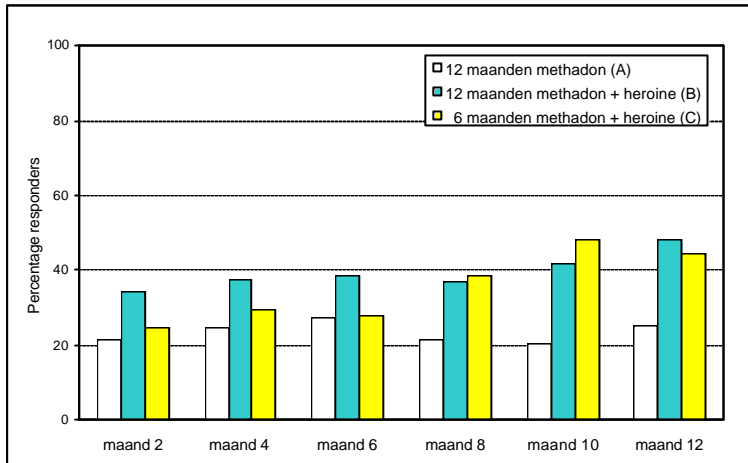
Uit de tabel blijkt, dat het geobserveerde effect in termen van percentage responders in de heroïne groepen (48% en 45% vs. 25% in de methadongroep) niet ten koste ging van een toegenomen percentage non-responders die niet verbeterd, maar wel 40% of meer verslechterd waren (17% en 15% vs. 35% in de methadongroep).

7^B.3.2 Respons op opeenvolgende meetmomenten

Om inzicht te krijgen in het optreden van respons in de loop van de experimentele fase van het onderzoek werd het percentage responders in de ITT-populatie bepaald op elk meetmoment, met gebruikmaking van LOCF. De resultaten worden weergegeven in Figuur 15.

Twee maanden na aanvang van het onderzoek, op het eerste meetmoment, bedroeg de respons in de 12 maanden heroïne groep 34% en in de 12 maanden methadongroep 22%. In de heroïne groep bleef het respons percentage in de daaropvolgende zes maanden stabiel op 34-38% en steeg het respons percentage vervolgens van

Figuur 15. Percentage responders op opeenvolgende meetmomenten



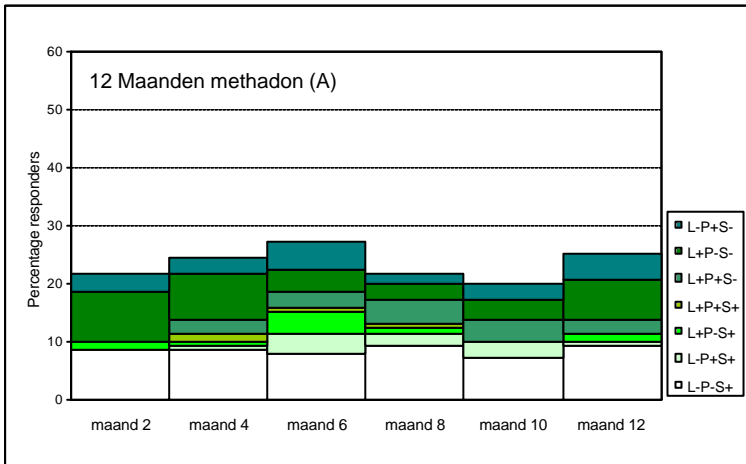
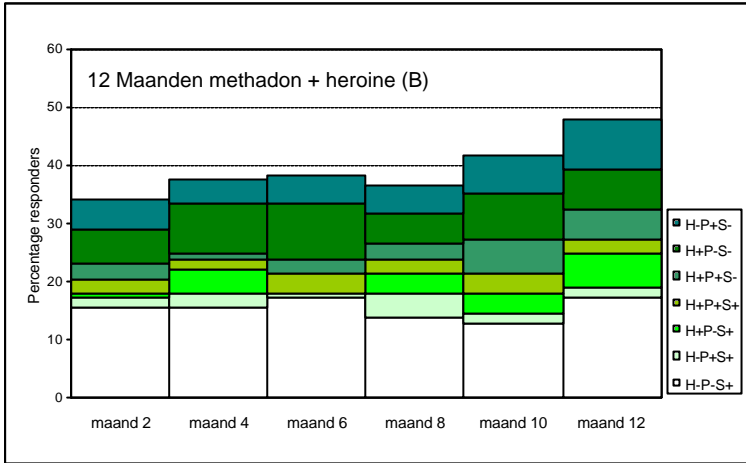
37% op maand 8 naar 48% op maand 12. In de methadongroep was daarentegen vanaf de maand 2 meting tot de maand 12 meting sprake van grotendeels ongewijzigde respons percentages.

In de 6 maanden heroïnegroep waren de respons percentages in de eerste 6 maanden (waarin methadon werd voorgeschreven) vergelijkbaar met die in groep A en in de tweede 6 maanden (waarin methadon plus heroïne werd voorgeschreven) met die in groep B.

7^B.3.3 Relatieve bijdrage van de uitkomst domeinen aan respons

Gegeven de respons in de loop van het onderzoek en met name het aanzienlijke percentage responders op maand 2, werd in exploratieve analyses gekeken naar de relatieve bijdrage van de uitkomst domeinen aan respons op elk van de opeenvolgende meetmomenten. Ten eerste werden – analoog aan de inclusieprofielen die eerder in paragraaf 6.1.2 beschreven werden – op grond van de drie uitkomst domeinen lichamelijke gezondheid, psychisch functioneren en sociaal functioneren zeven responsprofielen onderscheiden. Elk van deze responsprofielen vertegenwoordigde een unieke combinatie van respons op de drie uitkomst domeinen. In Figuur 16 worden voor de 12 maanden heroïnegroep en 12 maanden methadongroep de resultaten van deze categorisering

Figuur 16. Bijdrage van de uitkomst domeinen aan respons op opeenvolgende meetmomenten



Noot: L=lichamelijke gezondheid; P=psychisch functioneren; S=sociaal functioneren

weergegeven. Ter toelichting wordt opgemerkt, dat de totaalwaarden van de kolommen overeenkomen met de respons percentages op de corresponderende meetmomenten in Figuur 15.

Zoals blijkt uit de bovenste grafiek was respons in de 12 maanden heroïnegroep vanaf aanvang tot maand 12 gebaseerd op bijdragen van elk uitkomst domein. Op maand 12, bijvoorbeeld, bedroeg het percentage responders op grond van sociaal functioneren, lichamelijke gezondheid en psychisch functioneren respectievelijk 27%, 21% en 18%. Uit het percentage patiënten dat op maand 12 respondeerde op uitsluitend het sociale domein (17%) blijkt dat de totstandkoming van respons in de heroïnegroep niet toegeschreven kon worden aan een dominerende invloed van afname van illegale activiteiten onder de deelnemers.

Deze beperkte invloed van respons op grond van alleen het sociale domein blijkt eveneens, indien personen die uitsluitend op grond van disfunctioneren in het sociale domein in het onderzoek geïnccludeerd werden (21% van de ITT-populatie), uit de analyse worden gelaten (niet weergegeven in Figuur 16). In dit geval bedroeg het respons percentage in de heroïnegroep nog steeds 46% en steeg het respons percentage in de methadongroep van 25% naar 29%. Het verschil in percentage responders bleef statistisch significant.⁷

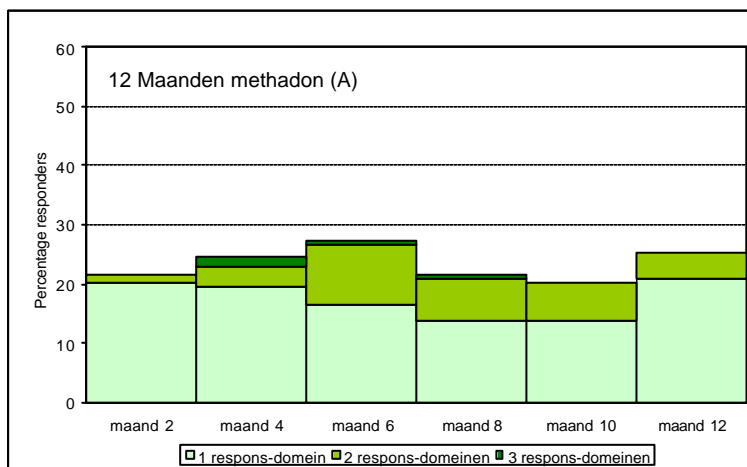
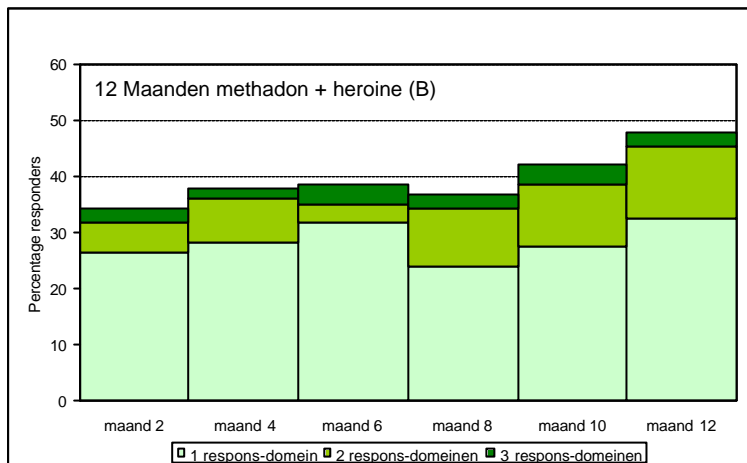
In de 12 maanden methadongroep daarentegen, kwam respons veelal tot stand op grond van uitsluitend het sociale domein (9%), lichamelijke gezondheidsdomein (7%), of psychische domein (4%). In de 12 maanden methadongroep was respons dus veel vaker gebaseerd op verbeteringen binnen één domein.

In de 6 maanden heroïnegroep (niet in Figuur 16 weergegeven) waren de bijdragen van de uitkomst domeinen aan respons vergelijkbaar met die in de 12 maanden heroïnegroep.

Het verschil in de reikwijdte van respons tussen de heroïnegroep en de methadongroep wordt eveneens geïllustreerd in Figuur 17, waarin voor beide groepen het percentage patiënten dat op één, twee of drie domeinen respondeerde, wordt weergegeven.

Op maand 12 respondeerde in de heroïnegroep 33% van de personen op één domein, 13% op twee domeinen en 3% op drie domeinen. Onder de responders was in 32% van de gevallen sprake van respons op meerdere domeinen. In de methadongroep was het aandeel van dergelijke multidomein responders 17%. Het verschil in percentage multidomein responders tussen de twee groepen was niet statistisch significant.⁸

Figuur 17 Reikwijdte van respons op opeenvolgende meetmomenten



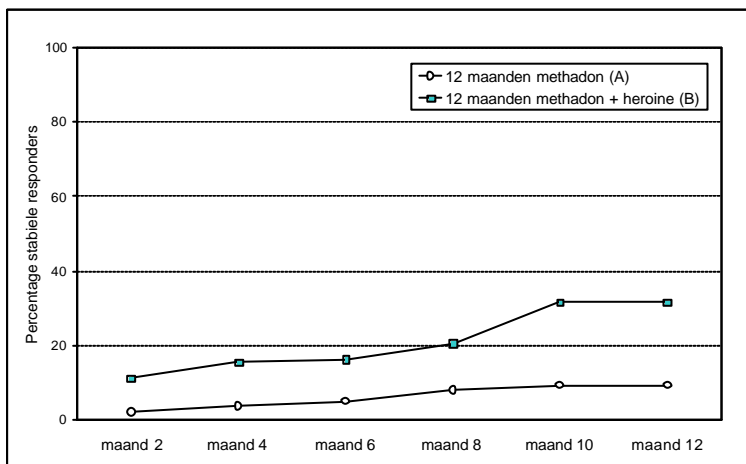
7^B.3.4 Stabiele responders

Om meer inzicht te krijgen in de ontwikkeling van respons gedurende het onderzoek werd op elk meetmoment het percentage stabiele of aanhoudende responders bepaald. Stabiele responders werden

gedefinieerd als personen die (1) responder werden vóór maand 12, en (2) responder bleven vanaf het moment dat zij voor het eerst responder werden. Deze definitie impliceert dat personen, die voor het eerst respondeerden op maand 12, beschouwd werden als niet-stabiele responder. Eveneens werden personen die op een bepaald meetmoment respondeerden, maar op een later meetmoment niet meer, op alle meetmomenten beschouwd als niet-stabiele responder. De analyse dient dan ook beschouwd te worden als een zeer conservatieve benadering van respons.

Na 12 maanden bedroeg het percentage stabiele responders 32% in de heroïnegroep, tegenover 9% in de methadongroep (zie Figuur 18). Het verschil in percentage stabiele responders op maand 12 was statistisch significant.⁹ Op maand 2 was het percentage stabiele responders in de heroïnegroep en methadongroep respectievelijk 11% en 2%. Deze initiële respons percentages voor stabiele responders zijn aanmerkelijk lager dan die voor responders (respectievelijk 34% en 22%; zie paragraaf 7^B.3.2).

Figuur 18. Percentage stabiele responders op opeenvolgende meetmomenten



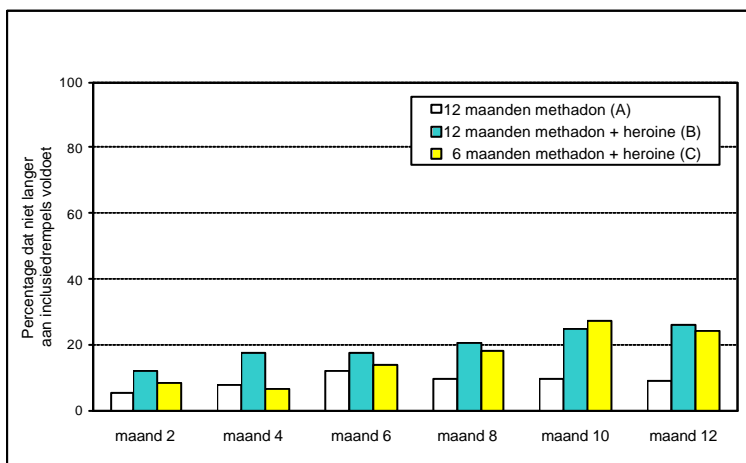
7^B.3.5 Patiënten die niet langer voldoen aan de inclusiedrempels voor het onderzoek

Om voor deelname aan het onderzoek in aanmerking te komen, diende er sprake te zijn van slecht functioneren op ten minste één van de drie domeinen lichamelijke gezondheid, psychisch functioneren en sociaal functioneren. In Figuur 19 wordt voor elke meetmoment het percentage patiënten weergegeven dat aan geen van deze inclusiedrempels meer voldeed. Deze patiënten waren dermate verbeterd dat men op het moment van meting niet meer in aanmerking zou komen voor inclusie in het onderzoek volgens de gehanteerde criteria.

Twee maanden na aanvang van het onderzoek voldeed 12% van de personen in de 12 maanden heroïnegroep en 6% van degenen in de 12 maanden methadongroep niet meer aan de criteria voor slecht functioneren op de drie uitkomst domeinen. Na 12 maanden bedroegen deze percentages respectievelijk 27% en 9%. Het verschil in percentage "herstelde patiënten" tussen beide groepen was statistisch significant.¹⁰

Zoals eerder geobserveerd voor respons, waren in groep C de percentages "herstelde patiënten" vóór maand 6 vergelijkbaar met die in groep A en na maand 6 met die in groep B.

Figuur 19. Percentage patiënten dat niet langer voldeed aan de inclusiedrempels voor het onderzoek



7^B.3.6 Onderrapportage van illegaal druggebruik en behandel-effect

In paragraaf 3.2 werd beschreven dat in het onderzoek naar in-haleerbare heroïne de mate van onderrapportage van het gebruik van cocaïne in de heroïnegroep (24%) statistisch significant verschilde van die in de methadongroep (9%). Om inzicht te krijgen in de mogelijke invloed van deze differentiële onderrapportage op de totstandkoming van het behandel-effect werd het onderdeel van de respons maat dat betrekking had op het illegale druggebruik uit de uitkomstmaat verwijderd. Het percentage responders werd in dit geval berekend zonder rekening te houden met eventuele verslechtering op het gebied van druggebruik.

In de analyse met deze variatie van de respons maat bleek het percentage responders tussen de beide behandelgroepen nog steeds significant te verschillen.¹¹

7^B.4 Effect van beëindiging van de heroïnebehandeling

De effecten van beëindiging van de behandeling met heroïne werden onderzocht aan de hand van het percentage responders in de 6 maanden en 12 maanden heroïnegroep dat twee maanden na beëindiging van deze behandeling op maand 12 aanzienlijk – d.w.z. ten minste 20% van de baseline waarde – verslechterd was op ten minste één van de domeinen waarop men gerespondeerd had. Deze analyse werd uitsluitend verricht over degenen die op maand 12 responder waren en die de behandeling met heroïne hadden voltooid.

Onder de 80 patiënten die de behandeling in de 12 maanden heroïnegroep hadden voltooid, bevonden zich 41 responders. Het percentage personen dat twee maanden na de beëindiging van de behandeling met heroïne aanzienlijk verslechterd was, bedroeg onder deze responders 83%. In de 6 maanden heroïnegroep was 81% van de responders die de behandeling voltooid hadden aanzienlijk verslechterd.

In Tabel 14 wordt de klinische betekenis van de verslechtering na beëindiging van de heroïnebehandeling geïllustreerd.

Op de meeste variabelen was tussen maand 12 en maand 14 sprake van aanzienlijke verschillen. De gemiddelde score op de MAP-HSS nam toe van 5,4 op maand 12 naar 13,0 op maand 14 en de gemiddelde SCL-90 score van 22,3 naar 75,6. Het gemiddeld aantal dagen

Tabel 14. Verandering in status van de patiënten van maand 12 tot maand 14 (gemiddelde scores)

Uitkomst domein	Verslechterde responders groep B (n = 34)			Verslechterde responders groep C (n = 33)		
	base- line	maand 12	maand 14	base- line	maand 12	maand 14
MAP-HSS (0-40)	10,9	5,4	13,0	13,6	6,9	16,2
SCL-90 (0-360)	70,0	22,3	75,6	80,8	32,7	86,0
Dagen illegale activiteiten (0-30)	11,1	0,4	15,7	10,3	0,9	14,2
Dagen zonder persoonlijk contact niet-druggebruikers (0-30)	15,2	11,2	21,2	17,3	8,8	18,7
Dagen cocaïnegebruik (0-30)	11,5	8,6	11,3	13,1	6,5	16,2
Dagen amfetaminegebruik (0-30)	0,1	0,1	0,0	0,9	0,8	0,0
Dagen in gecontroleerde omgeving (0-30) *		0,0	0,1		0,3	0,4

* Omdat patiënten die meer dan zeven dagen in de voorafgaande maand in een gecontroleerde omgeving verbleven, uitgesloten waren van de baseline metingen, worden geen baseline gegevens weergegeven.

waarin in de voorafgaande maand sprake was van illegale activiteiten, steeg van minder dan één dag naar 16 dagen. Op alle variabelen impliceerden de veranderingen van maand 12 naar maand 14 een terugkeer naar de baseline waarden die bij aanvang van het onderzoek werden geobserveerd.

Statistische noten

- ¹ Adjusted OR=2,77 (95%-CI: 1,63-4,71; p=0,0002)
- ² Adjusted OR=2,07 (95%-CI: 1,24-3,45; p=0,0056)
- ³ Adjusted OR=2,95 (95%-CI: 1,68-5,16; p=0,0002)
- ⁴ Adjusted OR=2,82 (95%-CI: 1,55-5,13; p=0,0007)
- ⁵ Adjusted OR=1,68 (95%-CI: 0,99-2,86; p=0,0547)
- ⁶ Adjusted OR=2,43 (95%-CI: 1,43-4,14; p=0,0011)
- ⁷ Adjusted OR=2,12 (95%-CI: 1,18-3,80; p=0,012)
- ⁸ Adjusted OR=2,27 (95%-CI: 0,74-6,89; p=0,1501)
- ⁹ Adjusted OR=4,74 (95%-CI: 2,34-9,58; p=0,0001)
- ¹⁰ Adjusted OR=3,50 (95%-CI: 1,73-7,09; p=0,0005)
- ¹¹ Adjusted OR=2,38 (95%-CI: 1,43-3,96; p=0,0009)

Hoofdstuk 8^B

Veiligheid van de behandeling met inhaleerbare heroïne

Voor de beoordeling van de medische veiligheid van behandeling met inhaleerbare heroïne in het onderzoek werden alle klinisch relevante *adverse events* (AEs), ernstige *adverse events* (SAEs) en onverwachte *adverse events* door de arts op een continue basis gedocumenteerd. *Adverse events* en *ernstige adverse events* werden overeenkomstig de ICH/EU richtlijnen gedefinieerd, geregistreerd en gerapporteerd. Tevens werd een separate registratie bijgehouden van drug overdoseringen, psychoses en epileptische insulpen.

In het onderhavige rapport wordt ingegaan op de SAEs, overdoseringen, psychoses en epileptische insulpen. Andere AEs blijven in deze rapportage buiten beschouwing. De observatieperiode betrof de experimentele fase van het onderzoek, d.w.z. de eerste 12 maanden na randomisatie. De evaluatie vond plaats onder alle patiënten in de ITT-populatie.

Een bijkomend veiligheidsaspect betrof het vóórkomen van SAEs, overdoseringen, psychoses en epileptische insulpen na beëindiging van de behandeling met heroïne op maand 12. De evaluatie hiervan had betrekking op de deelnemers in de twee heroïne-groepen die de behandeling met heroïne hadden voltooid. De observatieperiode betrof in dit geval de twee maanden volgend op de beëindiging van de behandeling met heroïne.

8^B.1 Ernstige *adverse events* gedurende de experimentele onderzoeksfase

Een SAE werd conform de ICH/EU richtlijnen gedefinieerd als een gebeurtenis die dodelijk is, levensgevaar oplevert, blijvende invaliditeit of blijvende arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, of tot opname in een ziekenhuis of verlenging daarvan leidt, of een aangeboren afwijking/geboortefwijking is. In Tabel 15 wordt een overzicht gegeven van de SAEs.

Gedurende de experimentele onderzoeksfase werden in totaal 40 SAEs waargenomen onder de 375 deelnemers. Hiervan vonden 14 SAEs (11 patiënten; 8%) plaats in de 12 maanden methadongroep

Tabel 15. SAEs gedurende de experimentele onderzoeksfase

<i>Behandelgroep</i>	<i># SAEs</i>	<i># Patiënten met SAE(s)</i>
A (12 maanden methadon; <i>n</i> = 139) - levensbedreigend - (verlenging van) ziekenhuisopname	2 12	2 9
B (12 maanden methadon + heroïne; <i>n</i> = 117) - levensbedreigend - (verlenging van) ziekenhuisopname	2 12	2 12
C (6 maanden methadon + heroïne; <i>n</i> = 119) - overlijden - levensbedreigend - (verlenging van) ziekenhuisopname	1 1 10	1 1 9
Totaal (<i>n</i> = 375)	40	36

(A), 14 SAEs (14 patiënten; 12%) in de 12 maanden heroïnegroep (B) en 12 SAEs (11 patiënten; 9%) in de 6 maanden heroïnegroep. Er was geen significant verschil in percentage patiënten met ten minste één SAE tussen de groepen A en B.¹

Omdat in de controleconditie alleen methadon werd voorgeschreven, was geen van de 14 SAEs in de 12 maanden methadongroep gerelateerd aan de experimentele medicatie.

In de 12 maanden heroïnegroep werden twee van de 14 SAEs gedocumenteerd als levensbedreigend, met een mogelijke relatie met de experimentele medicatie. De resterende 12 SAEs in deze groep werden geregistreerd als (verlenging van) ziekenhuisopname.

In de 6 maanden heroïnegroep vonden drie SAEs plaats in de zes maanden dat in deze groep nog geen heroïne aan de patiënten werd voorgeschreven en negen SAEs in de periode van heroïneverstrekking. In de 6 maanden heroïnegroep vond één fatale SAE plaats. De patiënt werd in een ziekenhuis opgenomen in verband met voortdurend braken. De patiënt ontwikkelde asystolie, raakte in coma, en overleed 14 dagen na opname. Omdat deze SAE plaatsvond in de onderzoeksfase waarin in groep C geen heroïne werd voorgeschreven, was de SAE niet gerelateerd aan de experimentele medicatie.

Van de 40 SAEs in de drie onderzoeksgroepen werden zes SAEs als mogelijk gerelateerd aan de experimentele medicatie beoordeeld, één

SAE als waarschijnlijk gerelateerd en één SAE als zeker gerelateerd. Deze acht ten minste mogelijk gerelateerde SAEs betroffen in zes gevallen een ziekenhuisopname (waarvan vijf in groep B en één in groep C), voor een longinfiltraat, exacerbatie van COPD, pneumonie, obstructie van de darm, drug overdosering en een verkeersongeluk. In de resterende twee van de acht ten minste mogelijk gerelateerde SAEs was sprake van een levensbedreigende SAE (beiden in groep B), waarvan één SAE een psychose betrof en één SAE een drug intoxicatie.

Context van de SAEs

De 14 geobserveerde SAEs in de 12 maanden heroïnegroep en negen SAEs in de heroïne verstrekkingsfase van de 6 maanden heroïnegroep vonden plaats onder respectievelijk 111 en 98 patiënten in de ITT-populatie die de behandeling met heroïne aangevangen hadden (zie hoofdstuk 5). Gemiddeld was er per patiënt in de 12 maanden heroïnegroep dus sprake van 0,13 SAE per behandeljaar en in de 12 maanden methadongroep 0,10 SAE per patiënt per behandeljaar. Gestandaardiseerd naar een volledig behandeljaar bedroeg het aantal SAEs in de 6 maanden heroïnegroep 0,18 SAE per patiënt. Tot slot is van belang dat de SAEs in de groepen B en C plaatsvonden in een context waarin ongeveer 95.000 keer heroïne was verstrekt.

8^B.2 Drug overdoseringen, psychoses en epileptische insul- ten gedurende de experimentele onderzoeksfase

In de loop van de 12 maanden experimentele fase van het onderzoek werden zes drug overdoseringen waargenomen, waarvan drie in de twee heroïnegroepen. De ernst van de overdoseringen werd in drie gevallen als matig beoordeeld en in drie gevallen als hevig. Vier van de zes overdoseringen werden als SAE beoordeeld, waarvan één waarschijnlijk gerelateerd aan de experimentele medicatie.

Gedurende de experimentele onderzoeksfase was bij tien patiënten sprake van een psychose. Twee van de psychoses werden als SAE beschouwd, waarvan één mogelijk gerelateerd aan de experimentele medicatie. De laatstgenoemde psychose werd als levensbedreigend gecategoriseerd, omdat de patiënt zich in verwarde toestand tussen het verkeer begaf.

In totaal werden gedurende de experimentele fase bij acht patiënten tien epileptische insul-ten waargenomen. Vier insul-ten (drie patiënten) vonden plaats in de 12 maanden methadongroep, twee insul-ten (één patiënt) in de 12 maanden heroïnegroep en vier insul-ten in de 6

maanden heroïnegroep. Geen van de insulpen werd als hevig beoordeeld. Eveneens was bij geen van de insulpen sprake van een relatie met de experimentele medicatie.

8^B.3 SAEs, overdoseringen, psychoses en epileptische insulpen na beëindiging van de heroïnebehandeling

Onder de 162 patiënten in de 6 en 12 maanden heroïnegroep die de behandeling hadden voltooid, werden in de twee maanden na beëindiging van deze behandeling zes SAEs waargenomen. Hiervan vond één SAE plaats in de 12 maanden heroïnegroep en vijf SAEs in de 6 maanden heroïnegroep.

Vijf van de zes SAEs werden gedocumenteerd als ziekenhuisopname en één SAE als levensbedreigende SAE. De laatstgenoemde SAE betrof een patiënt die in een metrostation van het perron werd geduwd en op de rails viel. De patiënt had een commotio cerebri, met kortstondig bewustzijnsverlies. Geen van de SAEs in deze onderzoeksfase werd gerelateerd geacht aan de (beëindiging van de) behandeling met heroïne.

Statistische noten

¹ Fisher's Exact Test; $p=0,30$

DEEL IV

UITVOERBAARHEID

Hoofdstuk 9

Openbare orde en beheersbaarheid

Ongewenste gebeurtenissen op het gebied van openbare orde, beheersbaarheid en veiligheid werden gedefinieerd in vergelijkbare termen als die op het gebied van medische veiligheid en werden op eenzelfde wijze geëvalueerd op hun ernst en causale relatie met de uitvoering van het onderzoek. Evenals bij de medische SAEs betrof de observatieperiode de eerste 12 maanden na randomisatie. De evaluatie vond plaats onder alle patiënten in de ITT-populatie die zich in de behandelgroepen bevonden waarin heroïne werd voorgeschreven. Dit betrof in totaal 312 personen: 76 personen in groep B van het onderzoek naar injecteerbare heroïne en 236 personen in de groepen B en C van het onderzoek naar inhaleerbare heroïne.

Tevens vond een evaluatie plaats van gebeurtenissen op het gebied van openbare orde en beheersbaarheid in de twee maanden na beëindiging van de behandeling met heroïne op maand 12. Deze evaluatie had betrekking op de deelnemers in de heroïne-groepen die de behandeling met heroïne hadden voltooid.

9.1 Gebeurtenissen die niet aan personen konden worden toegeschreven

In de loop van de studies vonden in totaal 28 gebeurtenissen plaats die niet aan individuele deelnemers aan het onderzoek konden worden toegeschreven. Twintig gebeurtenissen betroffen klachten van buurtbewoners in de omgeving van het behandelcentrum. De overige acht gebeurtenissen vonden binnen het behandelcentrum plaats.

De 20 gebeurtenissen buiten het behandelcentrum hadden betrekking op druggebruik in de omgeving van het centrum (vijf gebeurtenissen), personen die buiten sliepen of in de straat urineerden (drie gebeurtenissen), (pogingen tot) inbraak (vier gebeurtenissen), personen die op straat rondhingen (zes gebeurtenissen), het lek steken van autobanden (één gebeurtenis), en een combinatie van druggebruik en auto-inbraak (één gebeurtenis).

De acht gebeurtenissen binnen het behandelcentrum betroffen kleine balanstekorten op de drug (heroïne) *accountability* formulieren (zes gebeurtenissen), een sleutel van een behandelcentrum die af-

wezig was (doordat een medewerker de sleutel abusievelijk had meegenomen) (één gebeurtenis) en verdwijning van geld uit een afgesloten lade in het behandelcentrum (één gebeurtenis).

De ernst van de gebeurtenissen werd in 13 gevallen als mild beoordeeld, in zes gevallen als matig en in drie gevallen als ernstig. De ernst van de resterende zes gebeurtenissen kon niet worden vastgesteld.

9.2 Persoonsgebonden gebeurtenissen gedurende de experimentele onderzoeksfase

In beide onderzoeken gezamenlijk werden in de loop van de 12 maanden experimentele onderzoeksfase in totaal 191 persoonsgebonden gebeurtenissen op het gebied van openbare orde en beheersbaarheid gemeld. Hiervan waren 56 gebeurtenissen toe te schrijven aan 28 patiënten in het onderzoek naar injecteerbare heroïne en 135 gebeurtenissen aan 81 personen in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne.

Van de 191 gebeurtenissen was 50 keer sprake van (pogingen tot) smokkel van voorgeschreven heroïne uit het behandelcentrum, 45 keer van bedreiging of verbale agressie, 26 keer van fysieke bedreiging, 38 keer van gebruik van illegale of anderszins verboden middelen en/of dealen en 32 keer van andere overtredingen van de huisregels van het behandelcentrum.

In beide studies gezamenlijk vonden 28 van de 191 gebeurtenissen plaats buiten het behandelcentrum. Hierbij waren in totaal 23 deelnemers betrokken. Deze gebeurtenissen betroffen onder andere een deelnemer die op de stoep bij het behandelcentrum in slaap was gevallen, een deelnemer die om geld bedelde, een deelnemer die cannabis rookte in de directe omgeving van de behandelunit en een deelnemer die in de tram (illegale) heroïne rookte. Eén van de 28 gebeurtenissen werd als ernstig aangemerkt, 13 als matig en 14 als mild.

In Tabel 16 wordt een overzicht gegeven van de ernst van de gebeurtenis en de causale relatie met de uitvoering van het onderzoek. Van de 191 gebeurtenissen waren 25 gebeurtenissen niet gerelateerd aan de uitvoering van het onderzoek, 29 mogelijk gerelateerd, 10 waarschijnlijk gerelateerd en 113 zeker gerelateerd. Van de resterende 14 gebeurtenissen kon de relatie met de uitvoering van het onderzoek niet vastgesteld worden.

Tabel 16. Gebeurtenissen gedurende de experimentele onderzoeksfase

<i>Relatie met de uitvoering van het onderzoek</i>	<i>Beoordeling</i>			
	<i>mild</i>	<i>matig</i>	<i>ernstig</i>	<i>totaal</i>
niet gerelateerd	16	6	3	25
mogelijk gerelateerd	14	7	8	29
waarschijnlijk gerelateerd	8	1	1	10
zeker gerelateerd	83	23	7	113
onbekend	9	5	0	14
totaal	130	42	19	191

De 16 gebeurtenissen die zowel ernstig waren als ten minste mogelijk gerelateerd aan het onderzoek, betroffen negen gevallen van verbale agressie (twee mogelijk, één waarschijnlijk en zes zeker gerelateerd), vier gevallen van fysieke agressie (drie mogelijk en één zeker gerelateerd), één geval van illegaal druggebruik en/of dealen (mogelijk gerelateerd), één poging heroïne buiten het behandelcentrum te smokkelen (mogelijk gerelateerd) en één geval van herhaaldelijke overtreding van de huisregels (mogelijk gerelateerd). Hoewel de poging tot smokkel een hoeveelheid heroïne betrof die kleiner was dan de dagdosis van de betreffende deelnemer, werd de gebeurtenis toch als ernstig aangemerkt, omdat de persoon sterk geagiteerd op de beschuldiging reageerde.

Met betrekking tot de overige (49) pogingen heroïne buiten het behandelcentrum te smokkelen, werd de ernst van zes pogingen als matig beoordeeld en de ernst van de resterende 43 pogingen als mild. In al deze gevallen betrof de poging tot smokkel een kleinere hoeveelheid heroïne dan de dagdosis van de deelnemer.

Context van de gebeurtenissen

Het geobserveerde totaal van 191 gebeurtenissen op het gebied van openbare orde en beheersbaarheid (waarvan 152 gebeurtenissen ten minste mogelijk gerelateerd werden geacht aan de uitvoering van het onderzoek) vond plaats door toedoen van 109 deelnemers. De

gebeurtenissen dienen gezien te worden in een context waarin ongeveer 140.000 heroïneverstrekkingen plaatsvonden.

9.3 Persoonsgebonden gebeurtenissen na beëindiging van de heroïnebehandeling

In de twee studies te zamen maakten 217 patiënten hun behandeling met heroïne af. Onder deze 217 personen vonden gedurende de twee maanden na beëindiging van de heroïnebehandeling zes persoonsgebonden gebeurtenissen op het gebied van openbare orde en beheersbaarheid plaats. De ernst van drie van de zes gebeurtenissen werd beoordeeld als mild en van de overige drie als ernstig (waarvan twee mogelijk en één waarschijnlijk gerelateerd aan de uitvoering van het onderzoek). In beide onderzoeken gezamenlijk vonden gedurende de twee maanden na beëindiging van de heroïnebehandeling twee gebeurtenissen plaats buiten het behandelcentrum.

Hoofdstuk 10

Contact dermatitis

In de loop van het onderzoek ontving de CCBH signalen van diverse behandelcentra dat sommige stafmedewerkers – met name verpleegkundigen die belast waren met de verstrekking van heroïne aan de patiënten – in de behandelcentra contact dermatitis hadden ontwikkeld, waarschijnlijk ten gevolge van huidcontact met heroïne base. Een eerste inventarisatieronde langs de behandelcentra – waarbij vooral gelet werd op de verstrekingsprocedures – suggereerde dat de geobserveerde allergische huidreacties mogelijk veroorzaakt werden door huidcontact met kleine hoeveelheden heroïne base op de buitenkant van de medicatiecapsules. Deze capsules werden gedurende de eerste jaren van het onderzoek toegepast als farmaceutische verpakking van het heroïne base poeder. In sommige behandelcentra bereidden de verpleegkundigen de verstrekking en toediening van de inhaleerbare heroïne voor door zelf de capsules te openen en de inhoud van de capsule te legen in een medicijnbakje. Bij deze handelingen bestond een reële kans dat zij met kleine hoeveelheden heroïne base in contact kwamen.

In de loop van het jaar 2001 werden de capsules in alle behandelcentra vervangen door sachets als farmaceutische verpakking van de heroïne base. Parallel aan de introductie van sachets ontwikkelde en implementeerde de CCBH een zogenoemde "no-touch" procedure, die gericht was op het minimaliseren van het huidcontact met de heroïne base. Volgens de no-touch procedure overhandigde de verpleegkundige de sachet in gesloten toestand aan de patiënt. Na de zelftoediening van de inhaleerbare heroïne door de patiënt diende deze het materiaal dat bij de inhalatie gebruikt was – waaronder de lege sachet, het aluminiumfolie en het pijpje – in een plastic zakje te deponeren en het zakje met een strip af te sluiten.

Naast toepassing van de no-touch procedure werd specifiek aandacht geschonken aan de afzuigapparatuur die gebruikt werd om in de gebruiksruijme voor de inhaleerbare heroïne negatieve luchtdruk te creëren, om daarmee passieve inhalatie van heroïnerook door stafmedewerkers te voorkomen. In sommige behandelcentra werd de afzuigapparatuur aangepast.

Na de introductie van de no-touch procedure en het vervangen van capsules door sachets nam de incidentie van contact dermatitis af. Om meer informatie te verkrijgen over de incidentie en ernst van contact dermatitis onder stafmedewerkers en patiënten wordt ten tijde van het schrijven van dit rapport een flankerend onderzoek verricht.

Hoofdstuk 11

Kosten van de behandeling met heroïne

Tegenwoordig worden (medicamenteuze) behandelingen niet langer uitsluitend geëvalueerd in termen van effectiviteit en schadelijkheid, maar ook in termen van de balans tussen kosten en effecten. Een evaluatie van de kosten en effecten van een medische behandeling met methadon in combinatie met heroïne is dan ook op zijn plaats. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat, net als bij andere nieuwe behandelingen, de behandeling met heroïne in combinatie met methadon, in aanvang hoge kosten met zich brengt, welke wellicht worden gecompenseerd door een reductie van kosten die buiten het kader van de initiële behandeling vallen. Bovendien dienen, evenals bij andere interventies, de totale kosten te worden beoordeeld in de context van de opgetreden verbetering in lichamelijke en psychische gezondheid en het sociaal functioneren van de betrokken patiënten.

In dit hoofdstuk worden de resultaten van een financiële analyse van de kosten van een behandeling, waarbij heroïne in combinatie met methadon wordt voorgeschreven, gepresenteerd. Deze analyse richtte zich uitsluitend op de direct medische kosten van de behandeling. Mogelijke kostenbesparingen die voortvloeien uit de heroïne-behandeling en nader onderzoek van de balans tussen kosten en effectiviteit worden later gepresenteerd.

De resultaten in dit hoofdstuk werden gebaseerd op een analyse van de kosten zoals deze werden gemaakt in drie behandelcentra. In deze centra werden interviews gehouden met de verantwoordelijke arts en de lokale functionaris die verantwoordelijk was voor het financiële management. Hoewel het aantal behandelde patiënten in de drie centra verschilde, werd de kostenraming gebaseerd op de bestaande stafbezetting, die nodig was om het maximaal aantal beoogde patiënten (50) tegelijkertijd te kunnen behandelen.

De relatie tussen het aantal patiënten en de kosten is afhankelijk van het soort kosten. Zo zijn de totale kosten van de heroïnemedicatie sterk gerelateerd aan het aantal behandelde patiënten, terwijl dit voor de bewakingskosten slechts in zeer beperkte mate geldt. Als gevolg hiervan, zijn de behandelkosten per patiënt mede afhankelijk van de omvang van de totale patiëntgroep per behandelcentrum. Om beter inzicht te krijgen in de samenhang tussen de kosten en de omvang van het behandelcentrum, werden de kosten geraamd voor

een heroïne verstrekking post met dagelijks 25, 50 of 75 patiënten. Bij de analyse werden de kosten onderscheiden naar personeels- en materiële kosten. De 'overheadkosten' van de lokale (verslavingszorg-) instelling waaronder de heroïne verstrekking post ressorteert, werden niet in de analyse opgenomen.

In Tabel 17 wordt een overzicht gegeven van alle direct medische kosten die in de analyse werden betrokken.

Personeelskosten

De personeelskosten betroffen de voor de behandeling verantwoordelijke arts, een projectcoördinator, verpleegkundig personeel, een administratief medewerker, beveiligingspersoneel en een toezichthoudend apotheker. Afhankelijk van het aantal patiënten werd de aanstelling van de arts ingeschat op 16 uur per week bij een behandelcentrum met 25 patiënten, 24 uur bij 50 patiënten en 32 uur bij 75 patiënten. Op vergelijkbare wijze werd ingeschat dat – afhankelijk van het aantal patiënten – 0,5 fte, 0,75 fte en 1,0 fte coördinator nodig was. Uitgaande van gelijktijdige aanwezigheid van ten minste twee verpleegkundigen gedurende de openingstijden van het behandelcentrum – van 7.30 uur 's ochtends tot 8.30 uur 's avonds, zeven dagen per week – dienen ten minst zeven fulltime verpleegkundigen aangesteld te worden, zelfs in centra met relatief weinig patiënten. Zodra er meer dan 40 patiënten op dezelfde dag heroïne krijgen voorgeschreven, dienen er drie in plaats van twee verpleegkundigen tegelijk aanwezig te zijn, waarmee het aantal verpleegkundigen op 10,5 fte komt. De project-administratie werd ingeschat op 0,5 fte, 0,75, fte en 1,0 fte bij respectievelijk 25, 50 en 75 patiënten. Beveiligingspersoneel dient zeven dagen per week van opening tot sluiting van het centrum aanwezig te zijn, maar het aantal beveiligingsbeambten is echter nauwelijks afhankelijk van het aantal behandelde patiënten. De werkzaamheden van de toezichthoudend apotheker zijn eveneens relatief onafhankelijk van het aantal patiënten.

Materiële kosten

In alle behandelcentra vonden aanzienlijke verbouwingen plaats om de bestaande locaties geschikt te maken voor de behandeling met heroïne op medisch voorschrift. Er werd een wachtruimte gecreëerd, er moest een verstrekkingruimte komen van waaruit het personeel de medicatie aan de patiënten kon verstrekken en van waaruit toezicht kon worden gehouden op de toedieningsruimten voor het injecteren en inhaleren van de verstrekte heroïne. Een speciaal beveiligde ruimte diende voor opslag van de medicatie. Gemiddeld

Tabel 17. Geschatte kosten behandeling met heroïne per behandelcentrum (op jaarbasis)

	<i>Kosten per jaar (in €)</i>		
	<i>behandelcentrum 25 patiënten</i>	<i>behandelcentrum 50 patiënten</i>	<i>behandelcentrum 75 patiënten</i>
<i>Personele lasten:</i>			
Projectcoördinator	25.000	37.500	50.000
Arts	22.000	33.000	44.000
Verpleegkundigen	210.000	315.000	315.000
Administratief personeel	12.500	18.750	25.000
Beveiligingspersoneel	90.000	110.000	130.000
Apotheker	5.718	5.718	5.718
Sub-totaal	365.218	519.968	569.718
Sociale lasten	113.217	161.190	176.612
Ziekteverzuim	21.913	31.198	34.183
Sub-totaal	500.348	712.356	780.513
<i>Materiële lasten:</i>			
Afschrijving verbouwing	28.000	37.000	46.000
Overige investeringen	6.000	7.500	9.000
Huur	45.000	60.000	75.000
Schoonmaak	6.000	8.000	10.000
Energie, verwarming	7.500	10.000	12.500
Onderhoud	12.000	16.000	20.000
Sub-totaal	104.500	138.500	172.500
<i>Patiëntgebonden materiële kosten:</i>			
Heroïne	45.000	90.000	135.000
Overige medische materialen	20.000	40.000	60.000
Sub-totaal	65.000	130.000	195.000
Totaal kosten	669.848	980.856	1.148.013
Totaal kosten per patiënt	26.794	19.617	15.307

bedroegen de kosten voor deze bouwkundige aanpassingen € 1.500 per m². Bij de berekening van de totale verbouwkosten werd er van uitgegaan dat een centrum waar 25 patiënten worden behandeld een oppervlak van ongeveer 300 m² dient te hebben, terwijl de oppervlakte voor centra waar 50 en 75 patiënten worden behandeld op 400 m², respectievelijk 500 m² werd gesteld. Bij de kostenraming werd tevens rekening gehouden met een afschrijvingstermijn van 30 jaar en rente. Andere investeringen, zoals computer hard- en software, werden afgeschreven over 10 jaar, inclusief rente. Ten slotte werden de kosten voor huur (€ 150 per m²), energie en verwarming (€ 25 per m²), schoonmaak (€ 20 per m²) en onderhoud (€ 40 per m²) berekend voor behandelcentra van verschillende oppervlakte.

Patiëntgebonden materiële kosten

Ten slotte werden de patiëntgebonden kosten bepaald. Voor het vaststellen van de kosten van de verstrekte heroïne werd uitgegaan van een gemiddelde dosering van 500 mg per patiënt per dag, verdeeld over drie verstrekkingen gedurende 365 dagen per jaar. De kosten van voorgeschreven heroïne werden berekend op € 1.800 per patiënt per jaar. Hierbij werd rekening gehouden met het feit dat het aantal patiënten dat de voorgeschreven heroïne inhaleert, groter is dan het aantal patiënten dat injecteert. De overige medische kosten (waaronder injectiespuiten en ontsmettingsdoekjes voor injecterende en aluminiumfolie en rietjes voor inhalerende patiënten) werden geraamd op € 800 per patiënt per jaar.

In totaal bedroegen de personele, materiële en patiëntgebonden materiële kosten bijna € 670.000 voor een behandelcentrum met 25 patiënten, ongeveer € 980.000 voor een centrum met 50 patiënten en bijna € 1.150.000 voor een centrum met 75 patiënten. Per patiënt per jaar kwamen de kosten van de behandeling met heroïne daarmee op bijna € 27.000 voor een centrum met 25 patiënten, bijna € 20.000 voor een centrum met 50 patiënten en ruim € 15.000 voor een centrum met 75 patiënten.

DEEL V

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Hoofdstuk 12

Conclusies

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste conclusies van het onderzoek samengevat en besproken. De conclusies zijn gebaseerd op de resultaten van de studies die in de voorgaande hoofdstukken zijn gepresenteerd. Het ging daarbij om twee gerandomiseerde en gecontroleerde studies, waarin het effect van een gecontroleerde behandeling van 12 maanden met een combinatie van methadon en heroïne werd vergeleken met een behandeling van 12 maanden met methadon alleen. Er werd daarbij onderscheid gemaakt tussen een behandeling waarbij methadon werd gecombineerd met injecteerbare heroïne en een behandeling waarbij methadon werd gecombineerd met inhaleerbare heroïne. Tevens werd in het onderzoek gekeken naar eventuele verschillen tussen een behandeling met een combinatie van methadon en heroïne gedurende 6 en 12 maanden. Ten slotte werd in het onderzoek aandacht besteed aan de gevolgen van een vooraf vastgelegde beëindiging van de behandeling met heroïne.

Conclusie 1

De uitvoering van de studie en de analyse van de gegevens zijn goed verlopen

Met deze conclusie wil de CCBH tot uitdrukking brengen dat de gegevens die in de voorafgaande hoofdstukken zijn gepresenteerd het resultaat zijn van een succesvolle rekrutering van patiënten, methodologisch verantwoorde procedures en robuuste statistische analysestrategieën.

Het succes van de rekrutering kan worden afgeleid uit het feit dat voldoende patiënten hebben meegedaan aan de studie (174 personen in het onderzoek naar injecteerbare heroïne ("spuiters"), verdeeld over twee groepen; 375 personen in het onderzoek naar inhaleerbare heroïne ("rokers"), verdeelde over drie groepen), het geringe percentage patiënten dat wel geschikt was maar ten slotte niet aan de studie meedeed (<15%) en de kenmerken van de deelnemers. Uit de beschrijving van de deelnemers bij aanvang van de studie blijkt dat er inderdaad sprake was van een groep chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden met een gemiddel-

de leeftijd van 39 jaar, 16 jaar heroïnegebruik, 12 jaar deelname aan een methadonprogramma en met aanzienlijke lichamelijke, psychische en sociale problemen. Meer dan 90% van de deelnemers gebruikte al vele jaren aanzienlijke hoeveelheden cocaïne. De cocaïne werd voornamelijk "gebased" en gespoten; snuiven was zeldzaam. Uit deze gegevens komt naar voren dat het gelukt is om voldoende patiënten uit de doelpopulatie bereid te vinden voor deelname aan het onderzoek.

Opgemerkt dient te worden dat het niet gelukt is om voldoende injecterende gebruikers bij de studie te betrekken. Daarom werd besloten de studie naar de effectiviteit van injecteerbare heroïne tot twee groepen te beperken. De oorzaak van het kleine aantal beschikbare spuiters moet gezocht worden in het feit dat het aantal intraveneuze druggebruikers in Nederland de laatste jaren sterk is gedaald, doordat veel gebruikers van spuiten naar inhaleren zijn overgestapt. Op dit moment behoort in Nederland nog maar 15% van de gebruikers tot de groep die de heroïne voornamelijk of uitsluitend intraveneus injecteert.

De methodologische kwaliteit van de studie kan het best geïllustreerd worden aan de hand van de resultaten van de randomisatie en het hoge percentage patiënten dat deelnam aan de metingen. De randomisatie werd op effectieve wijze uitgevoerd door een *Contract Research Organisation* (CRO), die onafhankelijk was van zowel onderzoekers als behandelstaf. De randomisatie resulteerde in goed vergelijkbare onderzoeksgroepen bij de aanvang van de studie. Aan de maand 12 uitkomstmeting werd meegedaan door 91% van de patiënten in groep A (12 maanden methadon), 96% van de patiënten in groep B (12 maanden methadon en heroïne) en 94% van de patiënten in groep C (6 maanden methadon, gevolgd door 6 maanden methadon en heroïne). Op basis van deze resultaten kan vertekening van de resultaten door selectie (selectie bias) vrijwel uitgesloten worden geacht.

Dat is niet zonder meer het geval ten aanzien van vertekening door verschillen in de kwaliteit van de gegevens tussen de behandelingscondities (informatie bias). In het onderzoeksprotocol is uiteengezet waarom een dubbelblinde studieopzet in dit geval niet mogelijk was. Bovendien waren alle effectparameters gebaseerd op zelfrapportage, waardoor de kans op informatie bias toeneemt. Uit de onderzoeksliteratuur komt echter naar voren dat dergelijke gegevens, indien verzameld door een niet direct bij de behandeling betrokken onderzoeker, wel betrouwbaar en valide kunnen zijn mits

de betrouwbaarheid voldoende is gegarandeerd en er geen sancties staan op de antwoorden (o.a. Rounsaville, 1993). In de onderhavige studie werden alle gegevens ten behoeve van de centrale uitkomstmaat verzameld door onderzoeksassistenten die onafhankelijk van de behandelstaf functioneerden en bovendien uitvoerig getraind waren in de afname van de gestructureerde onderzoeksinstrumenten. Bij een vergelijking van de gegevens over criminele activiteiten (aantal processen-verbaal voor delicten) en illegaal druggebruik (cocaïne) verkregen via zelfrapportage met vergelijkbare gegevens verkregen via de politie en urine-analyses bleken deze gegevens in het algemeen goed met elkaar overeen te komen. Op basis van deze en andere analyses kan worden geconcludeerd dat vertekening van de resultaten van de studie door verschillen in de kwaliteit van de gegevens in de experimentele en de controlegroep (informatie bias) vrijwel uitgesloten moet worden geacht.

Een laatste methodologische opmerking betreft de verschillen in behandelsetting tussen de experimentele en controleconditie. De behandeling met alleen methadon vond plaats in bestaande methadonprogramma's, door de daar reeds aanwezige behandelstaf, terwijl de behandeling met de combinatie van methadon en heroïne werd uitgevoerd in speciaal daarvoor gebouwde of verbouwde behandel eenheden, veelal door speciaal daarvoor aangetrokken behandelmedewerkers. Als gevolg daarvan kan niet op voorhand worden uitgesloten dat de verschillen in effect ten minste voor een deel verklaard kunnen worden uit verschillen in behandelsetting. Een belangrijk aspect daarbij is de eventuele grotere motivatie en meer enthousiasme bij de nieuwe staf van de nieuwe heroïne verstrekkingsposten. Meestal zijn dergelijke verschillen echter maar van korte duur. Bij een vergelijking van de eerste en de tweede instroom van patiënten in Amsterdam en Rotterdam (1998 en 2000), bleek er geen verschil aanwezig in de grootte van het effect van de behandeling. Dit betekent dat dergelijke verschillen in motivatie en enthousiasme van de behandelaars in de verschillende behandelcondities waarschijnlijk geen doorslaggevende rol hebben gespeeld.

Om een indruk te krijgen van de robuustheid van de bevindingen werden bij de analyse van de gegevens verschillende statistische benaderingen gebruikt. Bij ontbrekende gegevens werd bijvoorbeeld zowel gebruik gemaakt van een standaard procedure (LOCF) als van een zogenaamd 'worst-case scenario'. Bovendien werd er zowel een *intention-to-treat* (ITT) analyse uitgevoerd – met verschillende variaties van de primaire uitkomstmaat – als een *completers*

analyse. Het feit dat alle benaderingen vergelijkbare resultaten opleverden, vormt een duidelijke aanwijzing voor de validiteit van de resultaten van de studie.

Het percentage patiënten dat de beoogde behandeling had afgemaakt, was in beide condities tamelijk hoog, maar wat hoger in de controleconditie (86%) dan in de experimentele conditie (70%). Het wat lagere percentage in de groep die naast methadon ook heroïne kreeg voorgeschreven, is overigens identiek aan het percentage patiënten dat in de grootschalige Zwitserse studie na 12 maanden nog in behandeling was en heroïne kreeg voorgeschreven (Rehm e.a., 2001). Er is een aantal redenen aan te wijzen voor het iets lagere percentage patiënten in de experimentele conditie dat de behandeling voltooide. Een aantal patiënten was nooit gestart met de experimentele conditie en had nooit heroïne op medisch voorschrift gebruikt (7%), een aantal patiënten bevond zich in detentie, of werd na herhaaldelijke overtreding van de huisregels uit het programma verwijderd (11%) en een aantal patiënten verliet de experimentele behandeling op eigen initiatief (12%). Veel van deze patiënten continueerden hun behandeling bij een methadonprogramma of keerden daar na verloop van tijd naar terug. Patiënten in de controleconditie hadden daarentegen geen behandelalternatief, omdat deelname aan een methadon onderhoudsprogramma in het algemeen wordt gezien als de laatste behandelmogelijkheid. De verschillen in de voltooiing van de beoogde behandeling tussen de experimentele en de controlegroep kunnen alleen op waarde worden geschat tegen deze achtergrond.

Conclusie 2

Gecontroleerde behandeling met heroïne in combinatie met methadon van chronisch, therapieresistente verslaafden aan heroïne die reeds behandeld werden met methadon is effectiever dan de continuering van behandeling met uitsluitend methadon

De belangrijkste bevinding van de studie onder chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden afkomstig uit een methadon onderhoudsprogramma is dat een gecontroleerde behandeling van 12 maanden met een combinatie van methadon en heroïne effectiever was dan voortzetting van een behandeling met alleen methadon. Bovendien bleek het effect onafhankelijk te zijn van de toedieningswijze van de heroïne, de groep die werd betrokken in de statistische

analyses (ITT versus *completers* analyse), de gebruikte uitkomstmaat (respons^a; stabiele respons; respons met als criterium het niet meer voldoen aan de inclusiedrempels) en de locatie. De grootte van het effect bedroeg bij de spuiters 25% en bij de rokers 23%. In een populatie van chronisch, therapieresistente patiënten wordt een verschil van deze omvang in het algemeen als substantieel gezien. Er was geen significant verschil tussen het effect op maand 10 en maand 12, hetgeen betekent dat anticipatie-effecten, samenhangend met de mogelijkheid om in aanmerking te komen voor een herstart van de behandeling met heroïne, geen belangrijke rol hebben gespeeld bij het behandel-effect zoals dat op de maand 12 meting werd vastgesteld.

De conclusie is dat het waargenomen effect moet worden toegeschreven aan de verschillen in behandeling en/of de verschillen in behandelsetting tussen de beide behandelcondities in het onderzoek, dat wil zeggen tussen een behandeling met een combinatie van methadon en heroïne, verstrekt in daartoe speciaal ontworpen verstrekkingsposten, door speciaal daarvoor aangestelde verpleegkundigen, tijdens 021 verstrekkingen (gemiddeld 14) per week en een behandeling met alleen methadon, verstrekt op reeds bestaande locaties, door verpleegkundigen die al langer in dienst waren, tijdens 2-7 verstrekkingen per week. Het zal duidelijk zijn dat bij de gecontroleerde verstrekking van de combinatie van methadon en heroïne sprake was van meer contacten tussen patiënten en behandelmedewerkers en dat de openingstijden van de verstrekkingspost van invloed waren op de dag- en activiteitenstructuur van de patiënten in deze behandelconditie. Deze gedragscomponenten kunnen wel onderscheiden, maar niet gescheiden worden van de farmacologische effecten van de verstrekte heroïne. Bovendien gebruikten veel patiënten in de controleconditie, naast de voorgeschreven methadon, niet zelden een hoeveelheid illegale heroïne die vergelijkbaar was met de hoeveelheid voorgeschreven heroïne in de experimentele conditie. Het is daarom waarschijnlijk dat het effect van de behandeling met een combinatie van methadon en heroïne ten opzichte van de behandeling met alleen methadon ten minste voor een deel tot stand is gekomen door gedragsveranderingen samenhangend met de voorwaarden waaronder de heroïne werd verstrekt.

^a Respons was gedefinieerd als een verbetering van 40% of meer op ten minste één van de domeinen (lichamelijk, psychisch, sociaal) waarop de patiënt geïncorporeerd was, maar deze verbetering mocht niet ten koste gaan van verslechtering (van 40% of meer) op een ander domein en/of van een aanzienlijke toename in het gebruik van cocaïne of amfetamine.

Ten aanzien van de effectiviteit is ten slotte van belang, dat er sprake was van relatief hoge (placebo) respons in de controlegroep, dat wil zeggen in de groep chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden met 12 maanden voortgezette behandeling met alleen methadon (spuiters: 32%; rokers: 25%). Bij deze relatief hoge respons dient men zich te realiseren dat er in de controleconditie minder patiënten waren die op meerdere gezondheidsdomeinen respondeerden dan in de experimentele conditie. Ook voldeed slechts een klein deel van de responders in de controleconditie na 12 maanden niet meer aan de inclusiedrempels (spuiters: 13%; rokers: 9%), terwijl eveneens het percentage stabiele responders in deze behandelconditie relatief laag was (spuiters: 18%; rokers: 9%).

Mogelijke verklaringen voor de relatief hoge respons in de controlegroep zijn onder andere (1) het potentieel therapeutische effect van de frequente metingen ten behoeve van de studie, (2) de kans op spontane verbeteringen bij patiënten die in de studie zijn geïncludeerd vanwege hun slechte toestand ten tijde van de start van de studie en (3) de drempelwaarde van het responscriterium. Ten aanzien van het responscriterium zijn in het voorgaande al enige opmerkingen gemaakt. De conclusie lijkt te zijn dat de hoge placebo respons ten minste voor een deel moet worden toegeschreven aan de kenmerken van het gekozen responscriterium. Metingen ten behoeve van het onderzoek zullen – gezien de geringe intensiteit ervan (4-6 uur in een periode van 12 maanden) – waarschijnlijk nauwelijks effect hebben gehad, maar de selectie van patiënten, die bij de start van de studie slecht functioneerden, kan wel degelijk van invloed zijn geweest op de relatief snelle verbeteringen in de controlegroep. Op basis van deze overwegingen kan worden geconcludeerd dat het percentage stabiele responders, met verbeteringen op verschillende gezondheidsterreinen, in de controlegroep beperkt in omvang was. Op grond hiervan zijn er geen aanwijzingen om te veronderstellen dat de onderzochte populatie niet therapieresistent zou zijn.

Conclusie 3

Gecontroleerde behandeling met heroïne in combinatie met methadon van chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden levert klinisch relevante gezondheidsvoordelen op

De resultaten van de studies toonden aan dat een gecontroleerde medische verstrekking van heroïne in combinatie met methadon leidde tot verbeteringen in zowel de lichamelijke en geestelijke

gezondheid als het sociaal functioneren van de onderzochte groep chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden. De experimentele behandeling met heroïne in combinatie met methadon resulteerde niet alleen in meer responders dan de behandeling met alleen methadon, maar leidde ook tot meer patiënten die aanzienlijk verbeterden op twee of zelfs alle drie gezondheidsdomeinen. In deze groep van multidomein responders is er altijd sprake van een substantiële verbetering op ten minste één medisch domein in engere zin: lichamelijke of psychische gezondheid.

De klinische relevantie van de waargenomen effecten kan nader worden geïllustreerd aan de hand van de vastgestelde omvang van de verbeteringen in de verschillende domeinen bij de responders in de groep die naast methadon ook heroïne kreeg voorgeschreven. Bij deze groep werden aanzienlijke verbeteringen in de lichamelijke en psychische toestand vastgesteld ten opzichte van de aanvang van de studie. De gemiddelde scores op de twee gezondheidsindicatoren, de MAP-HSS en de SCL-90, waren op de maand 12 uitkomstmeting vrijwel gelijk aan die in de algemene bevolking. Tevens was er in deze groep sprake van een sterke daling in illegale activiteiten, enige verbetering in de sociale contacten buiten de "drugscene" en enige vermindering in het gebruik van cocaïne. Hierbij is het van belang dat ook onder de non-responders in de experimentele groep sprake was van een duidelijke afname van illegale activiteiten. Bij hen ging deze afname echter niet gepaard met verbeteringen in de lichamelijk of psychische toestand of met een toename van het aantal sociale contacten met niet-gebruikers. Ten slotte is van belang dat de reeds genoemde verbeteringen bij de responders in de experimentele groep niet ten koste gingen van vaker optredende verslechtingen bij de resterende groep van non-responders in de experimentele conditie.

Uit het onderzoek kwam ten slotte naar voren dat het percentage patiënten dat op de maand 12 meting aan geen van de inclusiedrempels meer voldeed significant hoger was in de experimentele conditie dan in de controleconditie (spuiters: 33% versus 13%; rokers: 27% versus 9%). Vergelijkbare verschillen werden tussen beide behandelgroepen gevonden voor het percentage patiënten bij wie sprake was van stabiele, aanhoudende responsen.

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat de gunstige effecten van het voorschrijven van heroïne in combinatie met methadon bij deze groep patiënten tamelijk stabiel waren, niet beperkt bleven tot afname van de criminaliteit en dat er sprake was van verbeteringen

in zowel het sociaal functioneren als de lichamelijke en psychische gezondheidstoestand.

Conclusie 4

De gunstige effecten van de gecontroleerde behandeling met heroïne in combinatie met methadon zijn gekoppeld aan de voortzetting van deze behandeling

In beide studies werden de eerste effecten van de voorgeschreven combinatie van heroïne en methadon reeds na twee maanden waargenomen. Met de toenemende duur van de behandeling nam echter ook het aantal responders en het aantal domeinen waarop gerespondeerd werd geleidelijk toe. Deze toename in de (kwaliteit van de) respons zette zich door tot het einde van de experimentele onderzoeksfase. In het onderzoek naar injecteerbare heroïne leek het maximale effect, in termen van het percentage responders, weliswaar na twee maanden reeds bereikt, maar nam in de daaropvolgende maanden de kwaliteit van de respons verder toe. In het onderzoek naar inhaleerbare heroïne nam het percentage responders in de experimentele conditie gedurende de gehele behandelperiode gestaag toe en leek de kwaliteit van de respons ten tijde van de maand 12 meting nog niet maximaal. Het relatieve percentage multidomein responders in de experimentele groep was na 12 maanden bij de spuiters namelijk 47% en bij de rokers 32%.

Hoewel het effect van de gecombineerde behandeling met methadon en heroïne gedurende 6 maanden niet sterk verschilde van dat gedurende 12 maanden, zijn er argumenten om aan te nemen dat dit vooral een gevolg was van de vooraf meegedeelde duur van de behandeling.

In het onderzoek bleek verder dat de meerderheid (81%-87%) van de responders in de experimentele conditie na de beëindiging van de behandeling met heroïne ernstig verslechterden. Bij de meting die twee maanden na het stoppen van de experimentele behandeling plaatsvond, was de verslechtering al zo ernstig dat de patiënten weer even slecht functioneerden als bij de start van de behandeling. Met andere woorden: alle gezondheidswinst die in de 12 maanden behandeling was opgebouwd in deze groep was in twee maanden weer volledig tenietgedaan.

Deze bevindingen suggereren dat de gunstige effecten van de behandeling met de combinatie van methadon en heroïne gekoppeld zijn aan de voortzetting van deze behandeling. De grootte van het

effect nam toe met de duur van de behandeling en de opgebouwde gezondheidswinst was snel verdwenen na het stoppen met de behandeling. Men dient zich daarbij te realiseren dat extra psychosociale interventies in de groep die met een combinatie van methadon en heroïne behandeld werd gedurende de studie niet waren toegestaan. De vraag doet zich hierbij voor of een aanvullend hulpaanbod bij patiënten die reeds enige verbetering vertoonden – en daardoor mogelijk meer ontvankelijk waren geworden voor dergelijke interventies – niet zou hebben kunnen voorkomen dat vrijwel alle patiënten na het staken van de experimentele behandeling ernstig verslechterden. Deze mogelijkheid dient in de toekomst nader onderzocht te worden.

Conclusie 5

Gecontroleerde behandeling met heroïne in combinatie met methadon is praktisch uitvoerbaar, leidt niet tot meer ernstige medische gebeurtenissen en veroorzaakt slechts een beperkt aantal, beheersbare, openbare orde problemen

In de periode van 12 maanden waarin de behandeling van de patiënten nauwgezet werd gevolgd deed zich in de ITT-populatie bij 9,5% van de patiënten ten minste 1 ernstige medische gebeurtenis voor. Het ging daarbij om 58 gebeurtenissen: 47 ziekenhuisopnames, 8 levensbedreigende gebeurtenissen en 3 gebeurtenissen met een dodelijke afloop. Rekening houdend met de totale behandelduur komen drie fatale incidenten neer op een sterfte van 5,5 per 1000 persoonsjaren (experimentele condities: 4,0/1000; controlecondities 6,8/1000). Dit is lager dan de sterfte in de populatie heroïneverslaafden die deelnemen aan het laagdrempelige Amsterdamse methadon onderhoudsprogramma (14,2/1000) en ook lager dan de sterftcijfers die gevonden worden bij heroïneverslaafden in behandeling in andere landen van Europa (Buster e.a., 2002).

In het onderzoek was er geen statistisch significant verschil tussen het voorkomen van ernstige medische gebeurtenissen in de experimentele en controlecondities: 12% versus 7-8%. Voor een beter begrip dient verder opgemerkt te worden dat de 34 ernstige medische gebeurtenissen in de experimentele condities optraden tegen de achtergrond van ongeveer 140.000 verstrekkingen van heroïne bij een populatie van chronisch, therapieresistente drugverslaafden. Bovendien bleken slechts 10 van de 58 (17%) ernstige medische gebeurtenissen mogelijk gerelateerd te zijn aan de ver-

strekking van heroïne en waren slechts 2 van deze gebeurtenissen (3,5%) waarschijnlijk of zeker gerelateerd aan deze verstrekking. Geen van de 3 medische incidenten met een dodelijke afloop was mogelijk, waarschijnlijk of zeker gerelateerd aan de medische verstrekking van heroïne. Ten slotte dient nog gemeld te worden dat zich in de 2 maanden volgend op de beëindiging van de medische verstrekking van heroïne in totaal 7 ernstige medische gebeurtenissen hebben voorgedaan, maar dat geen van deze gebeurtenissen gerelateerd was aan (de beëindiging van) de experimentele behandeling. Bovendien deden zich (ook) in deze fase van de studie geen ernstige problemen voor tussen patiënten en behandelaars.

Samenvattend kan geconcludeerd worden, dat gecontroleerde medische verstrekking van een combinatie van methadon en heroïne aan chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden mogelijk is zonder een toename van ernstige medische gebeurtenissen bij de patiënten en zonder ernstige risico's voor het personeel.

Gedurende de eerste 12 maanden van de studie waren 109 patiënten uit de groep van 312 patiënten in de experimentele conditie (35%) verantwoordelijk voor 191 openbare orde incidenten. Het ging daarbij om 50 pogingen tot smokkel van heroïne, 45 gevallen van verbale en 26 gevallen van fysieke agressie, 38 gevallen van illegaal druggebruik of illegale drughandel op of rond de verstrekkingspost en om 32 gevallen van overtredingen van de huisregels. Van deze incidenten bleken er slechts 16 (8%) als ernstig beoordeeld te zijn. Ook hier dient men zich te realiseren dat de genoemde 191 incidenten zich afspeelden tegen de achtergrond van ongeveer 140.000 heroïneverstrekkingen. In de 2 maanden volgend op de beëindiging van de experimentele behandeling deden zich onder de 217 patiënten die deze behandeling hadden voltooid in totaal zes openbare orde incidenten voor. Hiervan werden er 3 als ernstig beschouwd. Het ging daarbij in alle gevallen om fysieke agressie.

Tijdens de studie deden zich 28 openbare orde incidenten voor die niet toegeschreven konden worden aan individuele patiënten. Het ging daarbij om 20 klachten uit de buurt, 6 gevallen waarbij er een klein tekort werd vastgesteld bij de administratie van de heroïne, 1 keer werd er geld uit een kluisje gemist en 1 keer was op onjuiste wijze omgegaan met de voordeursleutel van de verstrekkingspost. Van deze 28 incidenten werden er slechts 3 als ernstig beoordeeld.

Uit deze resultaten komt naar voren dat het verstrekken van heroïne op medisch voorschrift aan chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden in de studie niet geheel zonder problemen is verlopen.

De resultaten tonen echter ook aan dat de meeste problemen niet ernstig waren en binnen de verstrekking post konden worden opgelost zonder gevaar voor behandelmedewerkers en zonder toename van de overlast voor de buurt. Het lijkt daarom gerechtvaardigd te concluderen dat gecontroleerde verstrekking van heroïne op medisch voorschrift goed beheersbaar is en geen ernstige of blijvende openbare orde problemen veroorzaakt. Tegelijkertijd heeft de studie duidelijk gemaakt dat er bij de inrichting en uitvoering van de medische verstrekking van heroïne voldoende controlemaatregelen en adequate veiligheidsvoorzieningen moeten worden genomen. Bij het ontwerpen van toekomstige verstrekking posten dient daarmee rekening te worden gehouden.

Conclusie 6

De kosten van het verstrekken van heroïne op medisch voorschrift zijn mede afhankelijk van de manier waarop de verstrekking wordt geïmplementeerd

Uit het onderzoek blijkt dat de kosten van het verstrekken van heroïne op medisch voorschrift sterk afhankelijk zijn van de capaciteit en bezettingsgraad van de verstrekking post: € 15.000 per patiënt per jaar bij een capaciteit van 75 patiënten, € 20.000 bij een capaciteit van 50 patiënten en € 27.000 bij een capaciteit van 25 patiënten. In het onderhavige onderzoek bleek het mogelijk per verstrekking post zonder problemen 50 tot 75 patiënten per dag te behandelen. De kosten van de productie en distributie van heroïne bedroegen bijna € 2.000 per behandeljaar per patiënt. Afhankelijk van de capaciteit van de verstrekking post was dit 7%-12% van de totale behandelkosten.

De vraag of heroïne op medisch voorschrift duur of niet duur is, kan op dit moment nog niet beantwoord worden. Om deze vraag op verantwoorde wijze te kunnen beantwoorden, moeten er eerst nauwkeurige kosten-effectiviteitsanalyses en weloverwogen kosten-batenanalyses worden uitgevoerd. In het huidige onderzoek werden gegevens verzameld die voor dergelijke analyses nodig zijn. Ten tijde van het schrijven van dit rapport waren de resultaten van deze analyses echter nog niet beschikbaar.

Hoofdstuk 13

Aanbevelingen

Op basis van het huidige onderzoek en de resultaten van andere studies naar de effectiviteit van heroïne op medisch voorschrift bij chronisch heroïneverslaafden (Uchtenhagen e.a., 1997; Perneger e.a., 1998; Rehm e.a., 2001) concludeert de CCBH dat gecontroleerde verstrekking van heroïne op medisch voorschrift een nuttige aanvulling kan zijn op het bestaande behandelaanbod. Een voorwaarde daarbij is dat het bestaande behandelaanbod een toegankelijk en goed ontwikkeld methadon onderhoudsprogramma omvat, dat voldoet aan alle eisen die daaraan op basis van de meest recente inzichten kunnen worden gesteld. Op grond van deze conclusie en rekeninghoudend met de ervaringen die tijdens de huidige studie zijn opgedaan, doet de CCBH de volgende 5 aanbevelingen voor de Nederlandse situatie.

Aanbeveling 1

Introduceer in Nederland onder stringente voorwaarden en als laatste farmacotherapeutische interventie gecontroleerde, medische verstrekking van heroïne in combinatie met methadon voor chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden, die zonder voldoende resultaat zijn behandeld in een methadon onderhoudsprogramma

De consistentie van de resultaten binnen het Nederlandse onderzoek en de overeenstemming tussen de resultaten van de Nederlandse en Zwitserse studies zijn voor de CCBH een voldoende wetenschappelijke basis voor de aanbeveling om in Nederland van start te gaan met de ontwikkeling van een behandelaanbod met de combinatie van methadon en heroïne op medisch voorschrift aan chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden als een laatste farmacotherapeutische behandelmogelijkheid. Om de kwaliteit van deze behandeling veilig te stellen, dient er een aantal acties te worden ondernomen.

Een eerste actie is de ontwikkeling van specifieke behandelrichtlijnen en protocollen. Bij de ontwikkeling daarvan kan onder andere gebruik gemaakt worden van de handleiding die ten behoeve van de Nederlandse studie is gemaakt (CCBH, 2000) en van reeds bestaande

behandelrichtlijnen die ontwikkeld zijn in opdracht van het Zwitserse Ministerie van Gezondheid (Bundesamt für Gesundheit, 2000). De CCBH hecht eraan te benadrukken dat het bij de verstrekking van heroïne op medisch voorschrift als laatste farmacotherapeutische behandelmogelijkheid gaat om een geïntegreerde behandeling, die bestaat uit een geprotocolleerde farmacologische interventie en een psychosociaal behandelaanbod dat gebaseerd is op meest recente wetenschappelijke inzichten. Met een goed geoutilleerd en geïntegreerd behandelaanbod kunnen wellicht nog betere resultaten worden bereikt dan in de huidige studie, waar geen extra psychosociale interventies mochten worden aangeboden aan patiënten in de experimentele behandelconditie. Bovendien zou de beschikbaarheid van meer psychosociale hulpverlening verdere stabilisering en een betere maatschappelijke reïntegratie van bepaalde patiënten kunnen bewerkstelligen, waardoor de beëindiging van het voorschrijven van heroïne wellicht minder vaak zal leiden tot ernstige verslechtering en waardoor bepaalde patiënten niet langdurig aangewezen hoeven te zijn op behandeling met heroïne op medisch voorschrift.

Een andere belangrijke actie is het definiëren van de doelpopulatie en de daaruit voortvloeiende criteria voor indicatiestelling voor de behandeling met heroïne op medisch voorschrift. Naar de mening van de CCBH kunnen de criteria die golden voor deelname aan het onderhavige onderzoek voor een belangrijke deel overgenomen worden bij de definiëring van de doelpopulatie voor een behandeling met heroïne op medisch voorschrift. Een uitzondering kan daarbij gemaakt worden voor criteria die speciaal van belang waren voor de uitvoering van het onderzoek, zoals de minimum leeftijd van 25 jaar, registratie in een methadon onderhoudsprogramma, een korte levensverwachting, goede beheersing van de Nederlandse taal en de maximale dosis orale methadon. De CCBH wijst er met nadruk op dat de operationalisering van het criterium "therapieresistentie" kan veranderen als gevolg van nieuwe wetenschappelijke en klinische inzichten ten aanzien van de behandeling van heroïneverslaafden. De uitkomsten van de gerandomiseerde studies die thans in Nederland worden uitgevoerd naar de effectiviteit van ontgifting met behulp van naltrexon met en zonder narcose en naar de effectiviteit van hogere doseringen methadon, kunnen bijdragen aan nieuwe inzichten die kunnen leiden tot bijstelling van de operationalisering van het criterium "therapieresistentie". In het algemeen kan echter gesteld worden dat de diagnose "therapieresistente heroïneverslaving" pas definitief gesteld kan worden nadat langdurige deelname aan een goed geoutilleerd methadon onder-

houdsprogramma, gebaseerd op de meest recente wetenschappelijke inzichten, geen of onvoldoende verbetering in de gezondheid en het sociaal functioneren van de patiënt heeft bewerkstelligd. De aanwezigheid van een kwalitatief hoogstaand en goed functionerend methadon onderhoudsprogramma is daarom een *conditio sine qua non* voor de start van een aanbod van heroïne op medisch voorschrift.

De derde actie is het vaststellen van de medische en psychosociale randvoorwaarden voor de verstrekking van heroïne op medisch voorschrift. De gecontroleerde verstrekking van methadon en heroïne aan chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden is een complexe vorm van behandeling, waarin potente farmacologische substanties worden voorgeschreven aan patiënten met veelal ernstige lichamelijke en psychiatrische aandoeningen. Een verantwoorde behandeling vereist daarom een goed opgeleide en getrainde medische staf van voldoende omvang. Het gaat daarbij zowel om artsen als verpleegkundigen. Bovendien moeten er maatregelen genomen worden om de inkomende en uitgaande opiaten – via een goede opiaatboekhouding – inzichtelijk en controleerbaar te houden. Ten slotte moet er voldoende psychosociale hulp beschikbaar zijn.

De laatste actie is consolidering van de productie en distributie van de farmaceutisch zuivere heroïne voor zowel injectie (heroïne hydrochloride) als inhalatie (heroïne base). Het beschikbare productie- en distributieproces is nog relatief nieuw en verdient de nodige aandacht.

Aanbeveling 2

Neem spoedig een besluit over de introductie van gecontroleerde verstrekking van heroïne op medisch voorschrift als een laatste farmacotherapeutische interventie

Er is een aantal redenen waarom het goed zou zijn indien de beslissing te komen tot een aanbod van heroïne op medisch voorschrift als een laatste farmacotherapeutische behandelmogelijkheid voor chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden snel zou worden genomen. Een snelle beslissing is bijvoorbeeld van groot belang voor patiënten die tijdens de studie veel baat bleken te hebben bij de gecombineerde behandeling met methadon en heroïne. Op dit moment krijgen deze patiënten nog voor onbepaalde tijd heroïne voorgeschreven, in afwachting van de uitkomst van de

studie en het besluit tot eventuele voortzetting van deze behandeloptie. Een snelle beslissing is ook nodig om open plaatsen in de huidige heroïne verstrekkingen op te kunnen vullen. Naast patiënten die duidelijk baat hebben gehad bij de gecombineerde behandeling met methadon en heroïne zijn er tijdens de studie ook patiënten geweest die geen baat bleken te hebben bij deze nieuwe behandeloptie. Voor deze laatste groep patiënten was een voortzetting van de behandeling met heroïne niet geïndiceerd en werd de behandeling met heroïne gestaakt. Ten gevolge hiervan zijn er bij de bestaande plaatsen behandelplaatsen opengevallen, met als bijkomend effect een verhoging van de behandelkosten per patiënt. Tegelijkertijd lijken er voldoende kandidaten te zijn die in aanmerking wensen te komen voor opvulling van deze open plaatsen. Door instroom van nieuwe patiënten kunnen de kosten per patiënt weer naar het oude niveau worden teruggebracht en kan aan de wens tot deelname aan een heroïne verstrekkingprogramma van een aantal chronisch verslaafden met ernstige gezondheidsproblemen tegemoet gekomen worden. Een snelle beslissing is ook van belang voor de vraag of er een procedure moet worden geïnitieerd die moet leiden tot registratie van heroïne als geneesmiddel, dat vervolgens als zodanig op de markt kan worden gebracht. Ten slotte is een snelle beslissing van groot belang voor een nadere uitwerking van de details ten aanzien van de financiering van deze nieuwe behandeloptie.

Aanbeveling 3

Bevorder de aanvraag voor registratie van heroïne als geneesmiddel

Heroïne is in Nederland niet geregistreerd als geneesmiddel voor de behandeling van (chronisch, therapieresistente) heroïneverslaafden en de productie en distributie van heroïne zijn op dit moment nog gebonden aan formele toezeggingen, die alleen geldig zijn in het kader van het wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van deze behandeling. Registratie van zowel injecteerbare heroïne hydrochloride als inhaleerbare heroïne base als geneesmiddel vormt een belangrijke voorwaarde om het voor artsen, werkzaam in speciaal daartoe aangewezen behandelplaatsen, mogelijk te maken om heroïne *lege artis* voor te schrijven. Bovendien garandeert registratie ook een adequate langdurige controle op de veiligheid van het middel. Alvorens registratie kan worden aangevraagd, dienen er

enkele aanvullende studies verricht te worden en moet er een organisatie aangezocht en bereid gevonden worden het beoogde geneesmiddel aan te melden voor registratie.

Aanbeveling 4

Ontwikkel een kwaliteitssysteem voor heroïne op medisch voorschrift

Deze aanbeveling heeft als belangrijkste doel nogmaals de noodzaak van een goede implementatie van de verstrekking van heroïne op medisch voorschrift onder de aandacht te brengen. Recent hebben de verenigde instellingen voor verslavingszorg in Nederland het initiatief genomen bij de ontwikkeling van een wetenschappelijk gefundeerd hulpaanbod voor alcohol-, drug en gokverslaafden ("Resultaten Scoren"). De belangrijkste elementen van dit ontwikkelingsproces zijn het selecteren van bewezen effectieve interventies, het ontwerpen van behandelprotocollen en het beschrijven en implementeren van daarop aansluitende procedures voor indicatiestelling om de beoogde doelpopulaties op efficiënte wijze te voorzien van de meest geëigende zorg. Dit proces is van groot belang om bij de behandeling van chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden met heroïne op medisch voorschrift vergelijkbare resultaten te kunnen behalen als in de hier besproken studies.

Onderzoek toont aan dat de uitkomst van een onderhoudsbehandeling met methadon in sterke mate wordt bepaald door de beschikbare psychosociale interventies (Woody e.a., 1984; McLellan e.a., 1993; Arndt e.a., 1997) en er is geen reden om te veronderstellen dat dit bij het verstrekken van heroïne op medisch voorschrift anders zou zijn. Bij de ontwikkeling van een behandeling met heroïne moet daarom, naast een farmacotherapeutisch protocol, ook een protocol worden gerealiseerd ten aanzien van de noodzakelijke psychosociale interventies, met daarin een goede beschrijving van de essentiële elementen, de juiste fasering en de lange termijn doelstellingen. Daarbij kan ook aandacht besteed worden aan de mogelijkheid om de verbetering die optreedt tijdens de behandeling met heroïne te versterken door psychosociale en reïntegratie strategieën.

Ten slotte dient er vanaf de introductie van deze nieuwe behandeloptie een monitorsysteem aanwezig te zijn, waarin de kwaliteit van zowel de bestaande methadonprogramma's als de kwaliteit van de nieuwe heroïne verstrekkingprogramma's regelmatig getoetst

worden. In dit monitorsysteem dient bijzondere aandacht besteed te worden aan de mogelijke interacties tussen beide programma's, in termen van deelname, wederzijdse verwijzingen en de uitkomsten van beide interventietypen.

Aanbeveling 5

Implementeer een vervolgtraject

Om de resultaten van de studie en de aanvullende onderzoeken onder de aandacht te brengen van wetenschappers, behandelaars, beleidsmakers en het brede publiek wil de CCBH de resultaten publiceren in zowel Engelstalige als Nederlandstalige wetenschappelijke tijdschriften, in Nederlandstalige vaktijdschriften en in Engelstalige en Nederlandstalige rapporten.

De huidige studie geeft een gedetailleerde beschrijving van de situatie van chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden voorafgaand aan, tijdens en (gedurende een korte periode) na afloop van de behandeling met heroïne. De patiënten in het onderzoek lijden echter allemaal aan een chronische aandoening, waarvan het beloop na het 40ste jaar nog grotendeels onbekend is. Het is daarom van belang om zowel de responders als non-responders uit deze studie gedurende langere tijd te volgen, om inzicht te krijgen in het lange termijn beloop van de aandoening en de lange termijn effecten van een voortgezette behandeling met heroïne op medisch voorschrift.

Ten slotte wil de CCBH benadrukken dat er na de publicatie van deze eerste rapportage een organisatie beschikbaar moet zijn met voldoende wetenschappelijke expertise en gedetailleerde kennis van de uitgevoerde studie om vragen van de pers, beleidsmakers en wetenschappers te kunnen beantwoorden. Deze organisatie is ook van belang bij de ontwikkeling van een kwaliteitssysteem (inclusief behandelprotocollen), bij de initiatie van het proces van registratie en bij de begeleiding van de nog lopende aanvullende onderzoeken (appendix 9).

DEEL VI

LITERATUUROVERZICHT

Literatuuroverzicht

- Alterman AI; McDermott PA; Cook TG; Cacciola JS; McKay JR; McLellan AT; Rutherford MJ (2000). Generalizability of the clinical dimensions of the Addiction Severity Index to nonopioid-dependent patients. *Psychol Addict Behav*, 14 (3): 287-294.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of the mental disorders (fourth edition)*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Armitage P; Berry G (1987, 1990). *Statistical methods in medical research*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Arndt IO, McLellan AT, Metzger D, Woodey G, O'Brien C (1997). Substitution treatment and psychological services. In: Rihs-Middel, M (editor) *The medical prescription of narcotics: scientific foundations and practical experiences*. Bern, Hogrefe & Huber.
- Arrindel WA; Ettema H (1986). *SCL-90: Handleiding bij een multi-dimensionele psychopathologie indicator* [Manual for a multidimensional psychopathology indicator]. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Bammer G; Dobler-Mikola A; Flemming PM; Strang J; Uchtenhagen A (1999). The heroin prescribing debate: Integrating science and politics. *Science*, 284 (5418): 1277-1278.
- Barendregt C; Blanken P; Christiaanse R (1995). *De achterkant van drugs-overlast*. Rotterdam: Stichting Odyssee.
- Benschop A; Hendriks VM; Blanken P (1997). Te verwachten effecten van experimentele heroïneverstrekking op de toedieningswijze en het gebruik van middelen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141 (6): 292-295.
- Bieleman B; Snippe J; de Bie E (1995). *Drugs binnen de grenzen: Harddrugs en criminaliteit in Nederland, schattingen van de omvang*. Groningen, Rotterdam: IntraVal.
- Blanken P; Hendriks VM; Pozzi G e.a. (1994). *European Addiction Severity Index EuropASI: A guide to training and administering EuropASI interviews*. European Commission: COST-A6.
- Blanken P; Barendregt C; Hendriks VM (1996a). Het cocaïneprobleem onder gemarginaliseerde opiaatgebruikers. *Rotterdams Bulletin voor Verslavingsonderzoek*, 1 (2): 6-7.
- Blanken P; Barendregt C; Vollemans L; Hendriks VM (1996b). *Druggebruikers in Feijenoord*. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam/ Addiction Research Institute.

- Blanken P; Barendregt C; Zuidmulder L (1999). The evolution of crack and basing cocaine in the Rotterdam heroin scene. *Journal of Drug Issues*, 29 (3): 609-626.
- Bronner GM (1997). *Ontwikkeling rookvorm van heroïne: Eindrapport*. Amsterdam: Apotheek Slotervaartziekenhuis.
- Brussel GHA van; Buster MCA; van der Woude DH (1996). *Dovend vuur: Jaarbericht drugsafdeling 1994-1995*. Amsterdam: GG&GD.
- Brussel GHA van (1997a). The morphine distribution program in Amsterdam: Practical experiences. In: Rihs-Middel M (ed.). *The medical prescription of narcotics: Scientific foundations and practical experiences*, 160-166. Seattle: Hogrefe & Huber.
- Brussel GHA van (1997b). *Evaluatieverslag Palfium behandeling voor langdurig heroïneverslaafden*. Amsterdam: GG&GD.
- Bundesamt für Gesundheit (2000). *Heroingestützte Behandlung. Richtlinien, Empfehlungen, Information*. [Heroin-assisted treatment. Guidelines, recommendations, information]. Bern: Bundesamt für Gesundheit.
- Buster MCA; van Brussel GHA (1996). *Selectie van druggebruikers voor heroïne experiment: Een vooronderzoek*. Amsterdam: GG&GD.
- Buster MCA; Reurs H (1997). *Methadonverstrekking in Amsterdam 1997*. Centrale Methadon Registratie. Amsterdam: GG&GD.
- Buster MCA, Rook L, Brussel GHA van, Ree JM van, Brink W van den (2002). Chasing the dragon, related to the impaired lung function among heroin users? *Submitted for publication*.
- Buster M, Sperati A, Brink W van den (2002). Comparing mortality rates of opiate addicts in European cities: the need for an SMR with the European population of opiate addicts as the reference category. *Submitted for publication*.
- Centraal Bureau voor de Statistiek (1999). Etniciteit. (www.cbs.nl).
- Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden (1997). *Investigating the medical prescription of heroin*. Utrecht: Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden.
- Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden (1999a). *Investigating the medical prescription of heroin. Second, revised edition*. Utrecht: Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden.
- Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden (1999b). *The effectiveness of medically prescribed heroin: Statistical analysis plan*. Utrecht: Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden.
- Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden (1999c). *Onderzoek naar heroïne op medisch voorschrift: Addendum bij de tweede druk*. Utrecht: Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden.

- Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden (2000). *Manual 'Onderzoek naar heroïne op medisch voorschrift'*. Utrecht: Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden.
- Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden (2001). *Amendments to the Statistical analysis plan*. Utrecht: Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden.
- Cohen J (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Academic Press.
- Cook CE; Jeffcoat AR (1990). Pyrolytic degradation of heroin, phencyclidine, and cocaine: Identification of products and some observations on their metabolism. In: Chiang CN; Hawks RL (eds.). *Research findings on smoking of abused substances*, 97-120. NIDA Research Monograph 99. Baltimore MD: National Institute on Drug Abuse.
- Cramer EASM; Schippers GM (1994). *Zelfcontrole en ontwenning van harddrugs*. Nijmegen: University of Nijmegen Research Group on Addictive Behaviors.
- Cruts AAN; Ouwehand AW; van de Wijngaard GF (1997). *Trendmatig: Trendcijfers verslavingszorg 1986-1996 en prognoses voor het jaar 2006 op basis van het Landelijke Alcohol en Drugs Informatie Systeem (Ladis)*. Houten: IVV.
- Darke S; Ward J; Zador D; Swift G (1991). A scale for estimating the health status of opioid users. *British Journal of Addiction*, 86: 1317-1322.
- Darke S; Hall W; Wodak A; Heather N; Ward J (1992). Development and validation of a multi-dimensional instrument for assessing outcome of treatment among opiate users: The Opiate Treatment Index. *British Journal of Addiction*, 87: 733-742.
- D'Aunno T; Vaughn TE (1992). Variations in methadone treatment practices: Results from a national study. *Journal of the American Medical Association*, 267: 253-257.
- Derks JTM (1984). De verstrekking van injecteerbare opiaten: Doelstelling van het morfine-verstrekkingsexperiment. *Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg*, 12: 496-498.
- Derks JTM (1990). *Het Amsterdamse morfine-verstrekkingsexperiment*. Proefschrift. Utrecht: University of Utrecht.
- Derks JTM (1997). The dispensing of injectable morphine in Amsterdam: Experiences, results and implications for the Swiss project for the medical prescription of narcotics. In: Rihs-Middel M (ed.). *The medical prescription of narcotics: Scientific foundations and practical experiences*, 167-180. Seattle: Hogrefe & Huber.
- Derogatis LR (1983). SCL-90-R: *Administration, scoring and procedures. Manual II*. Clinical Psychometric Research. Towson, MD.

- Driessen FMHM (1990). *Methadonverstrekking in Nederland*. Utrecht: Bureau Driessen.
- Driessen FMHM (1992). *Methadoncliënten in Nederland*. Utrecht: Bureau Driessen.
- Driessen FMHM; Völker BGM; Kregting J; Van der Lelij B (1999). *De ontwikkeling van de situatie van methadoncliënten gedurende twee jaar*. Den Haag, Utrecht: Bureau Driessen.
- Driessen FMHM (2000). *Effecten van hoge doses methadon in Nederlandse methadon onderhoudsprogramma's: voorlopige resultaten*. Utrecht: Bureau Driessen.
- Drucker E; Vlahov D (1999). Controlled clinical evaluation of diacetyl morphine for treatment of intractable opiate dependence. *The Lancet*, 353 (9164): 1543-1544.
- Edwards G; Arif A; Hodgson R (1981). Nomenclature and classification of drug and alcohol related problems. *Bulletin of the World Health Organization*, 59: 225-242.
- Eland-Goossensen MA (1997). *Opiate addicts in and outside of treatment: Different populations?* Proefschrift. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam/ Addiction Research Institute.
- European College of Neuropsychopharmacology (1995). Clinical relevance of response and improvement in psychopharmacology: A statement from the European College of Neuropsychopharmacology. Report of consensus meeting. *European Neuropsychopharmacology*, 5: 531-533.
- Fleiss (1981). *Statistical methods for rates and proportions*. New York: Wiley.
- Franken IHA; Hendriks VM (2001). Screening and diagnosis of anxiety and mood disorders in substance abuse patients. *The American Journal on Addictions*, 10: 30-39.
- Gageldonk A van; De Zwart W; van der Stel J; Donker M (1997). *De Nederlandse verslavingszorg: Overzicht van de kennis over aanbod, vraag en effect*. Utrecht: Trimbos Instituut.
- Grönbladh L; Ohlund LS; Gunne LM (1990). Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 82: 223-227.
- Grund J-PC; Blanken P (1993). *From chasing the dragon to chinezen: The diffusion of heroin smoking in the Netherlands*. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam/ Addiction Research Institute.
- Hartnoll RL; Mitcheson MC; Battersby A (1980). Evaluation of heroin maintenance in a controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 37: 877-884.
- Health Council of the Netherlands: Committee on Pharmacological Interventions in Heroin Addicts (1995). *The prescription of heroin to*

- heroin addicts*. The Hague: Health Council of the Netherlands; publication no. 1995/12E.
- Hendriks VM; Kaplan C; Van Limbeek J; Geerlings P (1989). The Addiction Severity Index: Reliability and validity in a Dutch addict population. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 6: 133-141.
- Hendriks VM (1990a). Psychiatric disorders in a Dutch addict population: Rates and correlates of DSM-III diagnosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58 (2): 158-165.
- Hendriks VM (1990b). *Addiction and psychopathology: A multidimensional approach to clinical practice*. Proefschrift. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam/ Addiction Research Institute.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Bosman I; Van Ree JM (2001). Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': Pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *European Neuropsychopharmacology*, 11: 241-252.
- Hoekstra MJ; Derks J (1991). Verslaving, verslavingszorg en verslavingsbeleid in Nederland: Een overzicht. In: Derks J; Hoekstra MJ (eds.). *Verslavingszorg: Een vak apart*. Utrecht: NcGv.
- Hser YI; Hoffman V; Grella CE; Anglin MD (2001). A 33-year follow-up of narcotic addicts. *Archives of General Psychiatry*, 58 (5): 503-508.
- Huizer H (1987). Analytical studies on illicit heroin. V. Efficacy of volatilization during heroin smoking. *Pharmaceutisch Weekblad, Scientific Edition*, 9: 203-211.
- International Conference on Harmonisation (1994). *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*. ICH Steering Committee.
- International Conference on Harmonisation (1996). *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: Guideline for Good Clinical Practice*. ICH Steering Committee.
- International Conference on Harmonisation (1998). *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: Statistical Principles for Clinical Trials: Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials*. ICH Steering Committee.
- International Conference on Harmonisation (2000). *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: Good Manufacturing Practice Guideline for Active Pharmaceutical Ingredients*. ICH Steering Committee.

- IVV (Stichting Informatievoorziening Verslavingszorg) (2000). *Kerncijfers verslavingszorg 1999: Landelijk Alcohol en Drugs Informatiesysteem*. Houten: IVV.
- Jongerius J; Hull H; Derks J (1994). *Hoe scoort de verslavingszorg*. Utrecht: NcGv.
- Kokkevi A; Hartgers C (1995). European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependents. *European Addiction Research*, 1, 208-210.
- Korf DJ (1995). *Dutch treat: Formal control and illicit drug use in the Netherlands*. Proefschrift. Amsterdam: Thesis Publishers.
- Korf DJ; Lettink D; Bouma H (1998). *Methadondosering in Nederland: Een exploratief onderzoek onder verstrekkers en cliënten naar hoge en lage doseringen methadon*. Amsterdam: Bureau voor Onderzoek en Statistiek.
- Laar MW van; Van Ooyen-Houben M; Spruit IP (1995). *Fact sheet on hard drug policy: Opiates*. Utrecht: Netherlands Institute for Alcohol and Drugs.
- Langendam MW; van Brussel GH; Coutinho RA; van Ameijden EJ (2001). The impact of harm-reduction-based methadone treatment mortality among heroin users. *American Journal of Public Health*, 91 (5): 774-780.
- Lelij B van der; Driessen FMHM (1998). *Psychosociale hulpverlening voor de doelgroep van het heroïneverstrekkingsexperiment*. Utrecht: Bureau Driessen.
- Marsden J; Gossop M; Stewart D; Best D; Farrell M; Lehmann P; Edwards C; Strang J (1998). The Maudsley Addiction Profile (MAP): A brief instrument for assessing treatment outcome. *Addiction*, 93 (12): 1857-1867.
- Martindale (1997). *The Extra Pharmacopoeia: Incorporating squire's companion, 27th edition*.
- McCusker J; Stoddard A; Frost R; Zorn M (1996). Planned versus actual duration of drug abuse treatment. Reconciling observational and experimental evidence. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 148: 482-489.
- McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS (1993). The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA*, 269: 1953-1959.
- McLellan AT; Kushner H; Peters F; Smith I; Corse SJ; Alterman AI (1992). The Addiction Severity Index ten years later. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 9: 199-213.
- McLellan AT; Luborsky L; Cacciola J; Griffith J; McGahan P; O'Brien CP (1985). *Guide to the Addiction Severity Index: Background, administration, and field testing results* (NIDA Treatment Research Monograph Series). Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse.
- Metrebian N; Shanahan W; Wells B; Stimson GV (1998). Feasibility of prescribing injectable heroin and methadone to opiate-dependent drug

- users: Associated health gains and harm reductions. *Medical Journal of Australia*, 168 (12): 590-591.
- Metrebian N (2000). *The history of medically prescribed heroin in the United Kingdom*. Presentation held at the conference The prescription of heroin and reduction of harm: European experiences. France: Paris: November 16, 2000.
- Ministry of Health, Welfare and Sports (1995). *Drugs policy in the Netherlands: Continuity and change*. Ministry of Health, Welfare and Sports, Ministry of Foreign Affairs, Ministry of Justice, Ministry of Internal Affairs. The Hague: SDU Uitgeverij.
- Ministry of Health, Welfare and Sports (1998). *WMO: De wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*. Den Haag: Ministry of Health, Welfare, and Sports.
- Mitcheson M (1994). Drug clinics in the 1970's. In: Strang J; Gossop M (eds.). *Heroin addiction and drug policy: The British system*, 178-191. Oxford: Oxford University Press.
- Landelijke Veiligheidscommissie (1998). *Rapportage Landelijke Veiligheidscommissie*. Utrecht: November 1998.
- Landelijke Commissie Beheersaspecten (1998). *Rapportage Landelijke Commissie Beheersaspecten*. Utrecht: November 1998.
- NDM (Nationale Drug Monitor) (2001). *Jaarbericht NDM 2001*. Utrecht: Bureau NDM.
- Parino MW (Consensus Panel Chair) (1992). *State Methadone Maintenance Treatment Guidelines*. Rockville, Maryland: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Substance Abuse Treatment.
- Perneger TV; Giner F; del Rio M; Mino A (1998). Randomized trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *British Medical Journal*, 317: 13-18.
- Pocock SG (1983, 1995). *Clinical trials: A practical approach*. New York: Wiley.
- Prochaska JO; Diclemente CC (1983). Stages and processes of self-change and smoking: Towards a more integrative model of change. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51: 390-395.
- Rehm J; Gschwend P; Steffen T; Gutzwiller F; Dobler-Mikola A; Uchtenhagen A (2001). Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *The Lancet*, 358: 1417-1420.
- Robins LN; Wing J; Wittchen HU e.a. (1988). The Composite International Diagnostic Interview: An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Archives of General Psychiatry*, 45: 1069-1077.
- Rounsaville BJ (1993). Rationale and guidelines for using comparable measures to evaluate substance abusers: an overview. In: Rounsaville BJ, Tims FM, Horton AM, Sowder BJ (eds). *Diagnostic source book on drug*

- abuse research and treatment*. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services.
- Schreuder RF; Broex VMF (1998). *Verkenning drugsbeleid in Nederland: Feiten, opinies en scenarios*. Zoetermeer: STG.
- Seidenberg A; Honegger U (1998). *Methadon, Heroin und andere Opiode. Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Strang J; Ruben S; Farrell M; Gossop M (1994). Prescribing heroin and other injectable drugs. In: Strang J; Gossop M (eds.). *Heroin addiction and drug policy: The British system*, 192-206. Oxford: Oxford University Press.
- Strang J; Sheridan J; Barber N (1996). Prescribing injectable and oral methadone to opiate addicts: results from the 1995 national postal survey of community pharmacies in England and Wales. *British Medical Journal*, 313: 270-272.
- Strang J; Griffiths P; Gossop M (1997). Heroin smoking by 'chasing the dragon': origins and history. *Addiction*, 92 (6): 673-683.
- Bundesamt für Gesundheit (2000). *Heroingestützte Behandlung. Richtlinien, Empfehlungen, Information*. [Heroin-assisted treatment. Guideliness, recommendations, information]. Bern: Bundesamt für Gesundheit.
- Toet J (1990). *Het RODIS nader bekeken*. Rotterdam: GGD.
- Toet J (1996). *Tabellenboek RODIS: De verslavingszorg in Rotterdam van 1991 tot 1995*. Rotterdam: GGD.
- Uchtenhagen A; Gutzwiller F; Dobler-Mikola A; Blätter R (1996a). *Program for a medical prescription of narcotics: Interim report of the research representatives*. Zürich: Institut für Suchtforschung in Verbindung mit der Universität Zürich.
- Uchtenhagen A; Gutzwiller F; Dobler-Mikola A (1996b). *Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln: Zweiter Zwischenbericht der Forschungsbeauftragten*. Zürich: Institut für Suchtforschung in Verbindung mit der Universität Zürich.
- Uchtenhagen A; Gutzwiller F; Dobler-Mikola A (1997). *Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln: Abschlussbericht der Forschungsbeauftragten*. Zürich: Institut für Suchtforschung in Verbindung mit der Universität Zürich.
- Uchtenhagen A; Dobler-Mikola A; Steffen T; Gutzwiller F; Blätter R; Pfeifer S (1999). *Prescription of narcotics for heroin addicts: Main results of the Swiss national cohort study*. Karger: Basel.
- Ward J, Hall W, Mattick RP (1999). Role of maintenance treatment in opioid dependence. *The Lancet*, 352: 221-226.
- Wodak A (1998). Prescribing heroin: Nothing else to fear but fear itself? Illicit drug policy based on punitive measures has failed, and it is time to seek a health care approach. *The Medical Journal of Australia*, 168: 590-591.

- Woody GE, McLellan AT, Luborsky L (1984). Severity of psychiatric symptoms as a predictor of benefits from psychotherapy: the Veterans Administration-Penn Study. *American Journal of Psychiatry*, 141: 1172-1177.
- World Health Organization (1996). *Composite International Diagnostic Interview: Version 2.0*. Geneva: World Health Organization: Mental Health Division.
- World Health Organization (1999). *Report of the external panel on the evaluation of the Swiss scientific studies of medically prescribed narcotics to drug addicts*. Geneva: World Health Organization.
- Zador D (2001). Injectable opiate maintenance in the UK: Is it good clinical practice? *Addiction*, 96: 547-553.
- Zwart WM de; van Wamel AL (1998). *Jaarboek Verslaving 1997: Over gebruik en zorg in cijfers*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

DEEL VII
APPENDICES

Appendix 1

Besluit Centrale Commissie Behandeling Heroïne- verslaafden

Appendix 2

Besluit hernieuwde instelling Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden

Appendix 3

Leden van de Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden, en Waarnemers en adviseurs van de Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden.

Leden van de Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden

Prof. dr. J.M. van Ree, voorzitter
Dr. B.J. van Zwieten-Boot, vice-voorzitter
Prof. dr. H.F.L. Garretsen
Drs. E. Leuw
Dr. J. van Limbeek
Prof. dr. W.A. Nolen
Drs. E.A. Noorlander
Dr. A.C.A. Paalman (tot april 1999)
Dr. P.J. Roos (vanaf mei 1999)
Prof. dr. G.M. Schippers
mr. I.A. Huijsman, secretaris

Waarnemers en adviseurs van de Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden

Drs. A.F.W. Kok
Dr. R.J.J. Ch. Lousberg
Drs. A.A.M. Vloemans
Dr. J. Wakelin

Appendix 4

Leden van de Directie Onderzoek van de Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden

Prof. dr. W. van den Brink, directeur
mr. I.A. Huijsman, studie-coördinator
Dr. V.M. Hendriks, senior onderzoeker
Drs. P. Blanken, onderzoeker
H.J.F. van de Giessen-Deutschman, secretaresse

Appendix 5

Leden van de Landelijke Veiligheidscommissie, en Leden van de Landelijke Commissie Beheers- aspecten

Leden van de Landelijke Veiligheidscommissie

Prof.dr. H. Wesseling, voorzitter

Prof.dr. F. Zitman

Drs. P.J. Geerlings

Prof. R. van Strik

Dr. B.J. van Zwieten-Boot (waarnemer namens de CCBH)

Leden van de Landelijke Commissie Beheersaspecten

Drs. H.G. Ouwerkerk, voorzitter

Drs. H.J. Albert (1998-2000)

mr. N.J.A. van der Arend (2000-2001)

C.K. Bakker (2000-2001)

mr. W. Boonstra (1998-2000)

mr. T.P.L. Bot (1998-2001)

R. Houben (vanaf 2001)

L.H. Erkelens (vanaf 2001)

Drs. E. Leuw (waarnemer namens de CCBH)

Appendix 6

Internationale Adviseurs

Dr. Gabriele Bammer
National Centre for Epidemiology and Population Health
The Australian National University
Canberra, Australië

Prof.dr. Michael Gossop
National Addiction Centre
The Maudsley/Institute of Psychiatry
London, Groot-Brittannië

Prof.dr. Michael Krausz
Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung
Universität Hamburg
Hamburg, Duitsland

Prof.dr. Mary Jeanne Kreek
Laboratory of the Biology of Addictive Diseases
The Rockefeller University
New York, Verenigde Staten van Amerika

Prof.dr. Jean Pierre Lepine
Hôpital Fernand Widal
Paris, Frankrijk

Prof.dr. Charles O'Brien
Department of Psychiatry
Treatment Research Centre
University of Pennsylvania
Philadelphia, Verenigde Staten van Amerika

Prof.dr. Ulf Rydberg
Karolinska Institute
Neurotec/Psychiatry
Stockholm, Zweden

Appendix 7

Verklaring van de Landelijke Veiligheidscommissie

Appendix 8

Verklaring van de Landelijke Commissie Beheers- aspecten

Appendix 9

Onderzoeksprojecten gerelateerd aan het onderzoek 'Heroïne op medisch voorschrift'

Het veranderingsproces ten gevolge van en de acceptatie van heroïne op medisch voorschrift

In twee van de zes aan het onderzoek deelnemende gemeenten, werden ongeveer 45 patiënten geselecteerd voor deelname aan een kwalitatieve studie naar het beloop van het veranderingsproces tijdens de 12 maanden behandeling met heroïne, en tijdens de twee maanden waarin de behandeling met heroïne gestopt werd aan het eind van de experimentele fase. Met betrekking tot de acceptatie van de behandeling werden alle patiënten in het hoofdonderzoek benaderd die de behandeling niet startten of deze niet voltooiden. De resultaten van deze studie worden in toekomstige rapporten en artikelen beschreven.

Het beloop van "craving" bij deelnemers aan het onderzoek naar heroïne op medisch voorschrift.

In twee van de gemeenten die meededen aan het heroïne onderzoek, werd een parallelle kwantitatieve en kwalitatieve studie uitgevoerd naar de intensiteit en het beloop van *craving* naar heroïne onder deelnemers van het hoofdonderzoek. In de kwantitatieve studie werd de *craving* van heroïne elke twee maanden gemeten door middel van een gestructureerde "zelf-rapportage" vragenlijst en een "Visual Analog" Schaal (VAS). In de kwalitatieve studie werd een open, "focused" interview gehouden onder een geselecteerde groep deelnemers met een hoge mate van *craving* en onder een groep met een lage mate van *craving*. De resultaten van deze studie worden in toekomstige rapporten en artikelen beschreven.

Farmacodynamiek en biologische beschikbaarheid van inhaleerbare heroïne

In een gecontroleerde studie werd de biologische beschikbaarheid en de farmacodynamiek van drie doseringen (25, 50 en 100 mg) inhaleerbare heroïne geëvalueerd. Tevens werden twee toedieningswijzen vergeleken: het "chinezen" vanaf aluminiumfolie en het roken vanaf een klein warmteplaatje. Noch op de fysiologische noch op de

gedragmetingen werden verschillen gevonden tussen de twee toedieningswijzen. De deelnemers hadden een uitgesproken voorkeur voor "chinezen". Met betrekking tot de drie doseringen werd een dosisgerelateerde toename van de subjectieve waardering van de drug, lichaamstemperatuur en hartslag gemeten en een achteruitgang in reactietijd. Lineair aan de dosering gerelateerde verschillen werden gevonden in de hoeveelheid morfine die werd uitgescheiden in de urine. Gemiddeld werd 45% van de heroïne base uitgescheiden in de urine (Hendriks e.a., 2001)

Contact dermatitis

In verband met het vóórkomen van contact dermatitis bij een aantal verpleegkundigen van de behandel eenheden wordt een aanvullende studie uitgevoerd naar het vóórkomen en de ernst van contact dermatitis onder verpleegkundigen en deelnemers. In deze studie wordt speciaal aandacht besteed aan de wijze waarop de medicatie wordt aangeboden en op de farmaceutische verpakking. De resultaten van deze studie worden in toekomstige rapporten of artikelen beschreven.

Effecten van de variatie van de dosering van heroïne onder de deelnemers van het onderzoek

In een gecontroleerde klinische studie met deelnemers die heroïne injecteren en inhaleren werden – in fase III van het onderzoek – farmacokinetische parameters van heroïne en zijn metabolieten bepaald. Bovendien werden de farmacodynamische effecten (fysiologisch, cognitief en subjectief) van een "dubbelblinde" verhoging en verlaging van de heroïnedosering onderzocht, evenals de invloed van de methadondosering op de farmacodynamische effecten van heroïne. De resultaten van deze studie worden in toekomstige rapporten en artikelen beschreven.

Populatie farmacokinetiek van diacetylmorfine

In deze studie onder ongeveer 100 deelnemers in fase III van het heroïne onderzoek werd een farmacokinetiekmodel ontwikkeld van diacetylmorfine en zijn metabolieten en van methadon. Individuele verschillen in de parameters werden onderzocht door co-variabelen te implementeren in het populatie farmacokinetiekmodel. Deze co-variabelen zijn – onder andere – geslacht, leeftijd, gewicht, etniciteit, toedieningswijze, nierfunctie, leverfunctie, co-medicatie, en alcohol-

en cocaïnegebruik. De resultaten van deze studie worden in toekomstige rapporten en artikelen beschreven worden.

Psychosociale hulpverlening voor de doelgroep van het onderzoek naar heroïne op medisch voorschrift.

Om te onderzoeken of er nieuwe plaatsen gecreëerd moesten worden voor additionele hulpverlening om aan de eventuele extra vraag van patiënten uit het heroïne onderzoek te kunnen voldoen, werd er voorafgaand aan de start van het hoofdonderzoek een vooronderzoek uitgevoerd. In de gemeenten die geselecteerd waren voor deelname aan het onderzoek werd een overzicht gevraagd van de omvang, structuur en aard van het psychosociale behandel-aanbod dat beschikbaar was voor de doelgroep van het heroïne-onderzoek. Het vooronderzoek wees uit dat het aanbod en de diversiteit van het aanbod voldoende was in alle deelnemende behandel-programma's om aan een eventuele stijging in behoefte aan hulp te kunnen voldoen (Van der Lelij en Driessen, 1998).

Methadondosering in Nederland

Voorafgaand aan de start van het onderzoek werd een exploratieve studie uitgevoerd naar de wijze waarop methadondoseringen werden vastgesteld in methadon onderhoudsprogramma's in Nederland. Hiertoe werden verstrekkers, artsen en cliënten van methadon-programma's in vier gemeenten, die kandidaat gesteld waren om mee te doen met het onderzoek naar heroïne op medisch voorschrift geïnterviewd. Deze verkennende studie gaf onder meer aan dat het initiatief om de dosering van methadon van een patiënt te verhogen vaak genomen werd door de arts, terwijl een dergelijke verhoging vaak verworpen werd door de patiënt. Als reden voor de afwijzing door de patiënt, werd aangegeven om te vermijden verslaafd te raken aan methadon of omdat een hogere dosering methadon verhinderde het euforisch effect van heroïne te ervaren (Korf e.a., 1998).

Longproblemen onder heroïne gebruikers

Om het vóórkomen van longklachten onder heroïnegebruikers te onderzoeken, werd een studie uitgevoerd bij een groep van 120 injecterende en inhalerende verslaafden die gerekruteerd werden uit een methadon onderhoudsprogramma dat niet verbonden was aan het heroïne onderzoek. In deze studie werden longklachten vastgesteld op basis van zelfrapportage en door het meten van de

Forced Expiratory Volume (FEV1) door middel van spirometrie. Uit de studie bleek dat de meeste patiënten zware tabaksrokers waren en dat de inhalatie van heroïne nauwelijks een bijdrage leverde aan de objectieve en subjectieve longklachten (Buster e.a., 2000).

De longfunctie van patiënten van het heroïne-onderzoek

Een aanvullende studie werd uitgevoerd om het verband te onderzoeken tussen de inhalatie van heroïne door middel van “chinezes” en het vóórkomen van longklachten onder deelnemers aan het heroïne onderzoek. Hiertoe werden ten tijde van de baseline-meting en de maand 12 uitkomstmeting gegevens verzameld door middel van spirometrie van de longfunctie van de deelnemers in de onderzoeken naar injecteerbare en inhaleerbare heroïne, op twee behandel-eenheden. De resultaten van het onderzoek worden in toekomstige rapporten en artikelen beschreven.

De farmaceutische vorm van diacetylmorfine

Er wordt een studie uitgevoerd met betrekking tot de ontwikkeling en productie van verschillende farmaceutische vormen van diacetylmorfine. Voor de injecteerbare heroïne richt de studie zich – onder andere – op de karakter eigenschappen van heroïne hydrochloride, de ontwikkeling van het vriesdrogen en de stabiliteit van het product. Voor de inhaleerbare heroïne wordt aandacht besteed aan de eigenschappen van de heroïne base, de chemische eigenschappen van het poedermengsel, de ontwikkeling van het productieproces en de stabiliteit van het eindproduct. De resultaten van het onderzoek worden beschreven in toekomstige rapporten en artikelen.

Kosten-effectiviteit van heroïne op medisch voorschrift

In het huidige rapport wordt een analyse gepresenteerd van de kosten van de heroïne behandeling op medisch voorschrift in een behandel-eenheid met 25, 50 of 75 patiënten. In een aanvullende studie zal een kosten-effectiviteit analyse van de heroïnebehandeling worden uitgevoerd. Deze analyse zal gebaseerd worden op gegevens die verzameld zijn in het kader van het hoofdonderzoek. De resultaten van het onderzoek worden beschreven in toekomstige rapporten en artikelen.

Appendix 10

Publicaties

- Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (1997). *Investigating the medical prescription of heroin. A randomized trial to evaluate the effectiveness of medically co-prescribed heroin and oral methadone, compared to oral methadone alone, in chronic, treatment-refractory heroin addicts*. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts.
- Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (1999). *Investigating the medical prescription of heroin. A randomized trial to evaluate the effectiveness of medically co-prescribed heroin and oral methadone, compared to oral methadone alone, in chronic, treatment-refractory heroin addicts. Second, revised edition*. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Van Ree JM (1999). Het heroïne-onderzoek: Opzet en stand van zaken. In: *Nieuwsbrief Steun- en Informatiepunt*, 6, april 1999.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Bosman IJ; Van Ree JM (2000). 'Chasing the dragon': *Bioavailability and pharmacodynamic effects of inhaled heroin*. Utrecht: Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Bosman I; Van Ree JM (2001). Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': Pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *European Neuropsychopharmacology*, 11: 241-252.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Van Ree JM (2000). Heroïne op medisch voorschrift: achtergrond en opzet van het Nederlandse onderzoek naar de effectiviteit van behandeling met heroïne bij chronische, therapieresistente methadonpatiënten. *Handboek Verslaving*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Van Ree JM (2000). Heroïne op medisch voorschrift: achtergrond en opzet. *Epidemiologisch Bulletin*, 35 (1): 13-19.

- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Van Ree JM (2000). Heroïne op medisch voorschrift in Nederland. *Neuropraxis*, 4 (6): 195-199.
- Krausz M; Uchtenhagen A; Van den Brink W (1999) Medizinisch indizierte Heroïnverschreibung in der Behandlung Drogen-abhängiger: Klinische Versuche und Stand der Forschung in Europa. *Sucht*, 45, 171-186
- Van den Brink W; Hendriks VM; Van Ree JM (1999). Medical co-prescription of heroin to chronic, treatment-resistant methadone patients in the Netherlands. *Journal of Drug Issues*, 29 (3), 587-608.
- Van den Brink W; Van Ree JM; Hendriks V (1999). The medical co-prescription of heroin to chronic treatment-resistant heroin dependent patients in methadone maintenance treatment: A randomized clinical trial in The Netherlands. In: Westermann B., Bellmann, U. & Jellinek C. (Hrsg) *Heroïnverschreibung: Wirkungen und Nebenwirkungen* (pp. 31-43). Weinheim, Deutscher Studien Verlag.
- Van den Brink W; Hendriks VM; Blanken P; Van Ree JM (2000). Het Nederlandse onderzoek naar de effectiviteit van heroïne op medisch voorschrift: achtergronden, onderzoeksopzet en eerste ervaringen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 144 (3), 108-112.
- Van den Brink W; Hendriks VM; Van Ree JM (2000). Artzliche Verschreibung von Heroin an chronische, therapieresistente methadonpatienten in den Niederlanden. *Suchttherapie*, 1: 71-82.
- Van den Brink, W (2000). Die Substitutionsbehandlung mit Heroin bei therapieresistenten opiatabhängigen Patienten in Methadonbehandlungsprogrammen: Bericht über eine Niederländische Studie. *Sucht*, 46, 195-196.