

# Suchtforschung des BAG Recherches de l'OFSP en matière de dépendances 2002–03

Band 1/3: Grundlagenforschung  
Volume 1/3: Recherche fondamentale

# 1

Band  
Volume



BAG OFSP UFSP SFOPH

# **Suchtforschung des BAG Recherches de l'OFSP en matière de dépendances 2002–03**

Band 1/3: Grundlagenforschung

Volume 1/3: Recherche fondamentale



**Impressum**

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)  
Reproduktion mit Quellenangabe gestattet

**Herausgeber**

Bundesamt für Gesundheit  
Office fédéral de la santé publique  
Ufficio federale della sanità pubblica  
Uffizi federal da sanadad publica  
Swiss Federal Office of Public Health

Publikationszeitpunkt: September 2005

**Weitere Informationen**

BAG, Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit, Abteilung Nationale Präventionsprogramme,  
Sektion Grundlagen, 3003 Bern  
Telefon +41 (0)31 323 87 93, Telefax +41 (0)31 322 87 89

**Bezugsquelle**

BBL, Verkauf Bundespublikationen, CH-3003 Bern  
[www.bbl.admin.ch/bundespublikationen](http://www.bbl.admin.ch/bundespublikationen)  
Verkaufspreis/prix de vente: CHF 27.40 inkl. MwSt.

BBL-Artikelnummer: 311.820.1

BAG-Publikationsnummer: BAG OeG 9.05 1'000 kombi 24EXT05001 129919  
ISBN 3-905235-47-1

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier

# Inhaltsverzeichnis/Table des matières

Einleitung Sandra Villiger .....	V
Introduction Sandra Villiger .....	VI
Kapitel 1/Chapitre 1: Dokumentation der Entwicklung der Suchtmittelproblematik/Documentation de l'évolution de la problématique liée aux substances entraînant la dépendance	
<b>1.1 Suchtmittelkonsum von Jugendlichen/Consommation de substances par les adolescents</b>	
– Der Tabakkonsum Jugendlicher in der Schweiz Susanne Rübli, Roger Keller, Hans Krebs, Rainer Hornung .....	3
– Binge Trinken in Europa und Empfehlungen für die Schweiz Emmanuel Kuntsche, Gerhard Gmel, Jürgen Rehm .....	10
– Tägliches Rauchen, wiederholte Trunkenheit und aktueller Cannabiskonsum bei Schülerinnen und Schülern in der Schweiz: Entwicklungen, Trends und Europäischer Vergleich Holger Schmid, Marina Delgrande Jordan, Emmanuel Kuntsche, Hervé Kuendig .....	14
– Recension des écrits sur les drogues de synthèse, en Europe, avec un regard rapproché sur la Suisse et les pays voisins: pharmacologie, prévalence, profils et prévention Jean-Sébastien Fallu, Jürgen Rehm .....	25
<b>1.2 Suchtberatung und -therapie/Prise en charge et traitement</b>	
– Prises en charge des problèmes liés à l'alcool: une comparaison des profils des usagers des secteurs ambulatoire et résidentiel Marina Delgrande Jordan, Etienne Maffli .....	39
– Erhebung des Behandlungsbedarfs von Personen mit primärer Opioidabhängigkeit im Kanton Tessin Ralph Lengler, Jürgen Rehm, Ambros Uchtenhagen, Benedikt Fischer, Heidi Bolliger .....	46
– Pharmakoepidemiologische Studie zur Verschreibung von Benzodiazepinpräparaten in der Schweiz Dieter Ladewig, Sylvie Petitjean, Christoph Meier, Roman Amrein, Daniel Muscionico, Marcus Kuntze, Gerhard Wiesbeck .....	54
Kapitel 2/Chapitre 2: Substanzwirkung und Substanzgebrauch/Les substances, effets et usage	
<b>2.1 Methadon/Méthadone</b>	
– Apport de la pharmacogénétique dans le traitement médicamenteux des addictions: l'exemple de la méthadone Chin B. Eap, Pierre Baumann .....	65
<b>2.2 Heroin/Héroïne</b>	
– Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der heroingestützten Behandlung (HeGeBe) im Zusammenhang mit verschiedenen Applikationsformen in den Jahren 2001 und 2002 in der Schweiz Stefanie Lerch, Christina Hartwig, Jürgen Rehm, Patrick Gschwend .....	71
<b>2.3 Cannabis</b>	
– Entwicklung und pharmakokinetische Charakterisierung einer Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Inhalations- und -Injektionslösung Myrtha Näf, Rudolf Brenneisen .....	80

## 2.4 Partydrogen/Stimulants

- Untersuchung der Rolle des Serotonin-1A-Rezeptors im psychopharmakologischen Wirkungsprofil von MDMA beim Menschen  
Felix Hasler, Franz X. Vollenweider . . . . . 87
- Einfluss von Psilocybin auf psychologische, kardiovaskuläre, neuroendokrine und blutchemische Parameter  
Felix Hasler, Ulrike Grimberg, Franz X. Vollenweider . . . . . 101

## 2.5 Medikamente/Médicaments

- Randomisierte kontrollierte Studie zur Einsatzmöglichkeit von Methylphenidat und kognitiv-behavioraler Gruppenpsychotherapie bei Kokain konsumierenden Patienten in opioidgestützter Behandlung  
Kenneth M. Dürsteler-MacFarland, Christoph Bürki, Johannes Strasser, Manfred Buchberger, Sylvie Petitjean, Dieter Ladewig, Marcus Kuntze, Gerhard A. Wiesbeck . . . . . 115

## Kapitel 3/Chapitre 3:

### Kosten des Konsums legaler Suchtmittel/Coûts de la consommation de substances légales entraînant la dépendance

- Les coûts indirects de l'abus d'alcool en Suisse  
Claude Jeanrenaud, Sonia Pellegrini, Sarino Vitale, Hélène Chevrou-Séverac . . . . . 125
- Coûts humains des atteintes à la santé attribués à la consommation abusive d'alcool en Suisse  
France Priez, Sonia Pellegrini, Claude Jeanrenaud . . . . . 130

# Einleitung

**Sandra Villiger**, Bundesamt für Gesundheit (BAG), Bern

Substanzgebundene Abhängigkeiten stellen nach wie vor einen der grössten Kostenfaktoren im Gesundheitswesen dar. Soll es gelingen, einerseits den betroffenen Personen und ihren Angehörigen zu einem Leben mit höherer Lebensqualität zu verhelfen und andererseits einen Beitrag zur Gesundheit der Schweizer Bevölkerung zu leisten, wie dies im Leitbild des Bundesamtes für Gesundheit vorgegeben ist, bedarf es eines evidenz-gestützten Vorgehens. Was ist unter evidenz-gestütztem Vorgehen im Gesundheitsbereich zu verstehen? Der vorliegende Band gibt indirekt eine erste Antwort auf diese Frage.

Es geht darum, die Mechanismen zu verstehen, die Menschen suchtkrank machen. Dabei steht zunächst nicht das betroffene Individuum, wie es dem Sozialarbeiter, der Psychologin, der Ärztin oder dem Journalisten vor Augen steht, im Zentrum, sondern die Frage, welche Faktoren die Entwicklung des Problems begünstigen und fördern und wie sich der entstandene Schaden so gering wie möglich halten lässt.

Auf grundlagenwissenschaftliche und zum Teil auch therapeutische Fragen zu Substanzwirkung und Substanzgebrauch gibt das entsprechende Kapitel des vorliegenden Bandes eine Antwort mit Beiträgen zu Cannabis, Partydrogen, Methadon, Heroin und Kokain. Da die schädliche Wirkung des Rauchens, des problematischen Alkoholkonsums und der Alkoholabhängigkeit in nationalen und internationalen Studien bereits derart gut belegt ist, wurden grundlagenwissenschaftliche Beiträge zu Tabak oder Alkohol vom BAG nicht unterstützt. Die begrenzten Mittel wurden auf Forschungsgebiete fokalisiert, denen sich die internationale Forschung wenig oder gar nicht gewidmet hat.

Zu den Themen Tabak- und Alkoholkonsum gibt es dennoch eine Reihe von hochinteressanten Beiträgen. Diese antworten auf die zweite wichtige Frage für die Gesundheit der Bevölkerung der Schweiz, nämlich darauf, wie viele Personen betroffen sind und welche Art von Problemen verursacht werden. Hier wurde mit dem Tabakmonitoring der Forschungsgruppe um Professor Hornung ein bedeutendes Instrument entwickelt, welches es erlaubt, die Merkmale von Raucherinnen und Rauchern besser zu erfassen, aber auch die Bedürfnisse von Passivraucherinnen und -rauchern zu erheben und dies nicht nur in Bezug auf die Bevölkerung als Ganzes, sondern auch im Hinblick auf ausgewählte Zielgruppen. Hier stehen die Jugendlichen im Vordergrund, wissen wir doch, dass ein problematischer Substanzkonsum oft früh in der Adoleszenzentwicklung einsetzt und zu einer schweren Hypothek für das ganze spätere Leben werden kann. Der Beitrag der Forschergruppe der Schweizerischen Fachstelle für Alkohol- und andere Drogenprobleme SFA und des

Instituts für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF zum Binge-Trinken in Europa macht dies deutlich. Dies trifft auch für die Befragung in Schulen zu, die im Verbund mit internationalen Organisationen durchgeführt und für die Schweiz von der SFA in Lausanne in Zusammenarbeit mit dem ISGF in Zürich betreut wurde. Diese Untersuchungen geben wichtige Hinweise für die Prävention und das frühzeitige Erfassen von Entwicklungen, die sich zum Nachteil von jungen Menschen auswirken können.

Aber auch die Behandlung sollte in einer Zeit der immer knapper werdenden Ressourcen Bestandteil eines Monitoring-Systems sein. Ein solches System wurde mit der Suchthilfestatistik act-info und mit der nationalen Methadonstatistik geschaffen. Wissenschaftliche Forschung lässt sich aber auch nutzen, um eine Bedarfserhebung für neue Dienstleistungsangebote zu präsentieren, wie dies die Gruppe um Jürgen Rehm in Zürich für den Kanton Tessin in Bezug auf Dienstleistungen im Drogenbereich geleistet hat. Ein Beispiel, das nur allen Kantonen zur Nachahmung empfohlen werden kann, können doch so Ressourcen sinnvoll gebündelt werden.

Die Untersuchungen zu den sozialen Kosten des Substanzkonsums antworten auf die Frage, wie gross der durch Substanzkonsum angerichtete gesellschaftliche Schaden ist. Das Leid der Eltern eines drogenkonsumierenden Jugendlichen lässt sich sicher nicht in Zahlen fassen, ebenso wenig wie die Angst der Familie eines alkoholkranken Mannes, der im Rausch gewalttätig wird. Dennoch ist es in einer Zeit, in der viele Wertvorstellungen zu Recht oder zu Unrecht in Frage gestellt werden, wichtig, eine neue Ethik der Konsequenzen zu formulieren, die es erlaubt, Auskunft darüber zu geben, welche Wirkungen der Konsum von Substanzen hervorbringt.

Diese Wirkungen schlagen sich einerseits in gesamtgesellschaftlichen Kosten und andererseits in gesundheitlichen Problemen nieder, die wiederum Kosten verursachen.

Wenn also dieser Band, wenn auch nur teilweise, Antworten auf die Fragen zur Grösse des Problems, zu dessen Entwicklung und dazu, wer davon betroffen ist, geben kann, sowie zu den Kosten, die es verursacht, und welche Massnahmen zu dessen Reduktion sich als sinnvoll erweisen, dann ist damit ein Grundstein für evidenz-gestütztes Handeln gelegt. In diesem Sinn ist zu hoffen, dass der Grundstein genutzt wird, um darauf ein Gebäude aus sinnvollen und tragbaren gesundheitspolitischen Massnahmen zu errichten.

# Introduction

**Sandra Villiger**, Office fédéral de la santé publique (OFSP), Berne

Les dépendances liées aux substances demeurent l'un des facteurs de coûts les plus importants de la santé publique. Conformément aux principes directeurs de l'Office fédéral de la santé publique, si l'on veut, d'une part, réussir à aider les personnes concernées et leurs proches à améliorer leur qualité de vie et, d'autre part, contribuer à la santé de la population en Suisse, une procédure reposant sur des données factuelles (*evidence based*) est nécessaire. Mais qu'entend-on par une telle procédure dans le domaine de la santé? Le présent volume donne indirectement une première réponse à cette question.

Il importe de comprendre les mécanismes pouvant mener à la dépendance. Pour ce faire, ce n'est donc pas d'abord l'individu concerné – comme il est vu par l'assistant social, la psychologue, le médecin ou la journaliste – qui est au centre de l'intérêt, mais les facteurs qui favorisent et encouragent le développement du problème et la question de savoir comment limiter le plus possible les dommages occasionnés.

Dans le présent volume, les articles consacrés au cannabis, aux drogues de synthèse, à la méthadone, à l'héroïne et à la cocaïne donnent en partie une réponse aux questions scientifiques fondamentales et aussi thérapeutiques concernant les effets et les usages de ces substances. Des études nationales et internationales ayant très bien démontré les effets nocifs dus au tabac, à la consommation problématique d'alcool ou à la dépendance à l'alcool, l'OFSP n'a pas soutenu de recherches scientifiques fondamentales dans ce domaine. Les moyens limités ont donc été concentrés sur des domaines peu ou pas du tout traités par la recherche internationale.

Cependant, il existe une série de contributions du plus grand intérêt sur les thèmes du tabac et de l'alcool, qui répondent à la deuxième question primordiale pour la santé de la population en Suisse: combien de personnes sont concernées et quels sont les types de problèmes occasionnés? En réalisant un monitoring sur le tabac, le groupe de recherche réuni autour du professeur Hornung a développé un instrument significatif. Ce dernier permet de mieux identifier les caractéristiques des fumeurs et de recenser les besoins des fumeurs passifs, non seulement par rapport à l'ensemble de la population, mais également selon les groupes cibles. Le focus est sur les jeunes. Ainsi nous savons que les adolescents ont, souvent de façon précoce, une consommation problématique de substances et que cette pratique peut gravement affecter le reste de leur vie. C'est ce qu'ont clairement démontré le groupe de recherche de l'Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies (ISPA) et celui de l'Institut de recherche sur la santé publique et les addictions (ISGF) dans un article concernant

l'ivresse ponctuelle (le 'binge drinking') en Europe. Ce phénomène ressort aussi de l'enquête réalisée dans les écoles, conjointement avec des organisations internationales et encadrée, en Suisse, par l'ISPA de Lausanne, en collaboration avec l'ISGF de Zurich. Ces études donnent des indications importantes permettant de prendre des mesures de prévention et de recenser à temps des évolutions qui peuvent porter atteinte aux jeunes.

Aussi, le traitement devrait, à une époque où les ressources sont constamment réduites, faire partie intégrante d'un système de monitoring. Un tel système a été créé sous forme de la statistique en matière de dépendances act-info et de la statistique nationale des traitements avec prescription de méthadone. La recherche scientifique est aussi utile pour présenter les besoins en matière de nouvelles offres de services, comme l'a fait le groupe dirigé par Jürgen Rehm à Zurich pour le canton du Tessin concernant les prestations dans le domaine de la drogue. Cette opération, à recommander aux cantons qui veulent suivre l'exemple, permet en effet de tirer au mieux parti des ressources existantes.

Les études sur les coûts sociaux de la consommation de substances répondent à la question de savoir à quel point la société est touchée par la consommation de substances. Cependant, la souffrance des parents face à un jeune consommateur de drogues n'est pas mesurable, pas plus que la peur ressentie par une famille dont le père est alcoolique et violent lorsqu'il est en état d'ébriété. Ainsi, à une époque où de nombreuses valeurs sont, à tort ou à raison, remises en question, il est primordial de formuler une nouvelle éthique des conséquences, qui permette de donner des informations sur les effets causés par la consommation de substances.

Ces effets se retrouvent, d'une part, dans les coûts pour la société toute entière et, d'autre part, dans les problèmes sanitaires qui, à leur tour, engendrent des coûts.

Si le présent volume peut, ne serait-ce que partiellement, donner des réponses aux questions de savoir quelle est la dimension du problème, quels sont ses développements, qui est concerné, quels sont les coûts engendrés par ce problème et quelles mesures permettant sa diminution s'avèrent judicieuses, alors un premier pas important aura été fait pour agir selon des données factuelles. Ainsi, nous espérons que les contributions scientifiques réunies dans ce volume pourront être utiles dans l'élaboration de mesures judicieuses et durables de santé publique.

# **Dokumentation der Entwicklung der Suchtmittel- problematik / Documentation de l'évolution de la problé- matique liée aux substances entraînant la dépendance**



- 1.1 **Suchtmittelkonsum von Jugendlichen/Consommation de substances par les adolescents**
- 1.2 Suchtberatung und -therapie/  
Prise en charge et traitement

# Der Tabakkonsum Jugendlicher in der Schweiz\*

**Susanne Rübeli<sup>1</sup>, Roger Keller<sup>1</sup>, Hans Krebs<sup>2</sup>, Rainer Hornung<sup>1</sup>**, <sup>1</sup>Psychologisches Institut der Universität Zürich, Sozial- und Gesundheitspsychologie, <sup>2</sup>Kommunikations- und Publikumsforschung, Zürich

Durchführung der Erhebungen: LINK Institut für Markt- und Sozialforschung, Luzern

## Zusammenfassung

Diese Studie verfolgt das Ziel, das Rauchverhalten Jugendlicher sowie ausgewählte konsumassoziierte Faktoren zu erheben. Im Rahmen der Schweizerischen Umfrage zum Tabakkonsum (Tabakmonitoring) wurden 1758 Jugendliche im Alter zwischen 14 und 20 Jahren mittels telefonischer Interviews befragt. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Drittel der jungen Erwachsenen in der Schweiz raucht. Dabei ist kein statistisch gesicherter Geschlechtsunterschied festzustellen. Jedoch zeigte sich, dass der Raucherstatus der Jugendlichen mit dem Rauchverhalten der Eltern und Geschwister zusammenhängt. Obwohl eine Verkaufseinschränkung von Tabakwaren an unter 16-Jährige besteht, gibt mehr als die Hälfte der 14- bis 15-Jährigen an, sich die Zigaretten selber zu besorgen. Mehr als ein Drittel der Jugendlichen hat mindestens einmal ein Werbegeschenk eines Zigarettenherstellers erhalten. Diese Ergebnisse verweisen auf die Notwendigkeit präventiver und gesundheitsfördernder Massnahmen. Ein Verkaufsverbot ist in diesem Rahmen eine sinnvolle Präventionsmassnahme.

## 1. Einleitung

Die Schweizerische Umfrage zum Tabakkonsum, das Tabakmonitoring, erfasst seit 2001 repräsentativ und kontinuierlich den Tabakkonsum der 14- bis 65-jährigen Bevölkerung in der Schweiz. Als modulares Forschungssystem erhebt es zum einen grundlegende Daten zum Tabakkonsum (z. B. Art und Häufigkeit), zum anderen untersucht es tabakrelevante spezifische Fragestellungen wie die Konsumgewohnheiten Jugendlicher. Diese sind von zentraler Bedeutung, da der Einstieg in den Konsum überwiegend im Jugendalter stattfindet. Im Folgenden werden die Prävalenz des Tabakkonsums im Jugendalter und die Ergebnisse zu verschiedenen konsumverändernden Faktoren vorgestellt.

### 1.1 Forschungssystem

Das Tabakmonitoring besteht aus einem Basismodul sowie aus verschiedenen Zusatzmodulen (Abb. 1). Im Basismodul werden Daten zum Tabakkonsum wie die Art und Häufigkeit des Tabakkonsums erhoben.

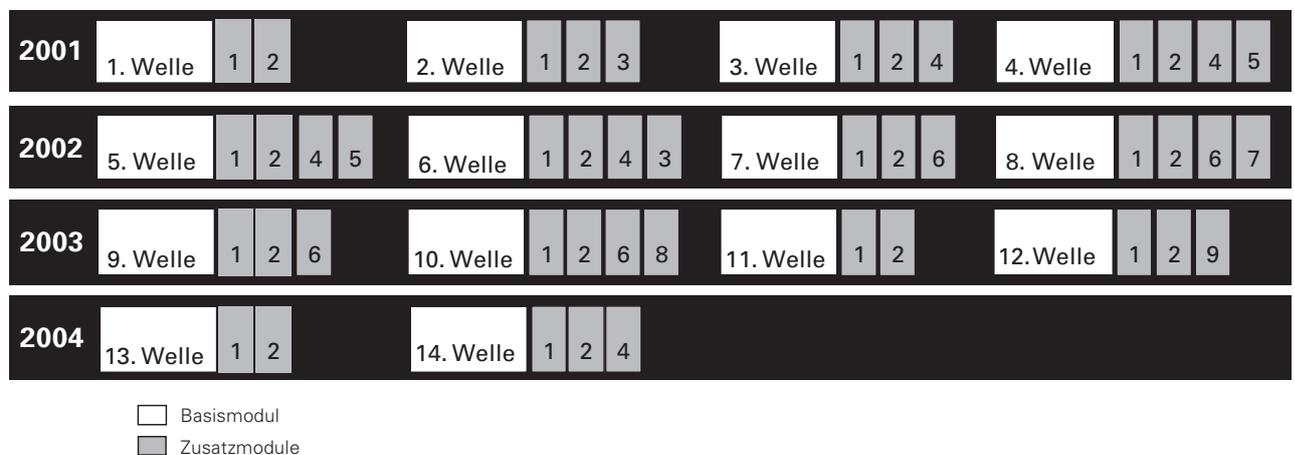
Das Basismodul wird ergänzt durch verschiedene Zusatzmodule, welche einmalig oder periodisch eingesetzt werden. Inhalte sind beispielsweise die Wahrnehmung von BAG-Kampagnen, das Passivrauchen, das Rauchverhalten Jugendlicher oder die Meinungen der Schweizer Wohnbevölkerung zum Einfluss der Tabakwerbung.

Die Erhebungen werden vierteljährlich durchgeführt, pro Welle (Quartal) werden 2500 Personen befragt.

## Key Words

Tobacco Consumption and Youth,  
Parental Influence on Smoking,  
Peer Influence on Smoking,  
Effects of Advertising on Adolescent's,  
Smoking Patterns.

\* Dieses Forschungsprojekt wurde vom Bundesamt für Gesundheit mit dem Vertrag Nr. 00.000041 unterstützt. Eine Kurzfassung des Schlussberichtes ist in deutscher, französischer und italienischer Sprache erhältlich.



**Abbildung 1: Elemente des Tabakmonitoring**

## 1.2 Zusatzmodul Jugendliche

In den Wellen 3 bis 6 wurden im Zusatzmodul Jugendliche (Modul Nr. 4) Personen im Alter zwischen 14 und 20 Jahren zu ihrem Rauchverhalten befragt. Erhoben wurden die Prävalenz des Tabakkonsums in dieser Altersgruppe sowie Fragen zu den folgenden Themenbereichen:

- Thematisierung des Rauchens in der Schule
- Rauchverhalten des sozialen Umfeldes
- Gründe für bzw. gegen das Rauchen
- Erhältlichkeit von Tabakwaren
- Einschätzung des künftigen Rauchverhaltens
- Werbung der Tabakindustrie
- Image der Raucher/innen und Nichtraucher/innen
- Cannabiskonsum
- Einschätzung der Gefährlichkeit verschiedener Substanzen

## 1.3 Rauchverhalten des sozialen Umfeldes

Kinder und Jugendliche lernen unter anderem nach dem Prinzip des *Lernens am Modell* (Bandura, 1979): Eltern, Geschwister und Freunde dienen als Vorbild und neue Verhaltensweisen werden erlernt, indem das Kind oder der Jugendliche diese Vorbilder nachahmt. Dies gilt auch für Verhaltensweisen wie den Konsum legaler und illegaler Drogen.

Diverse Studien (De Vries, Engels, Kremers, Wetzels & Mudde, 2003; Oygard, Klepp, Tell & Vellar, 1995; Simons-Morton, 2002) konnten belegen, dass das Rauchverhalten der Eltern, der Geschwister und Freunde bedeutende Einflussfaktoren des Tabakkonsums der Jugendlichen darstellen. In der vorliegenden Studie wurde deshalb der Raucherstatus der Eltern und Geschwister erhoben und der Zusam-

menhang mit dem Rauchverhalten der Jugendlichen untersucht.

## 1.4 Erhältlichkeit von Tabakwaren

Von wem und woher die Jugendlichen ihre Zigaretten erhalten, ist in Bezug auf künftige Verkaufsverbote bedeutsam. Die heutige Regelung besteht aus einer Verkaufseinschränkung an Jugendliche unter 16 Jahren, nicht jedoch aus einem Verkaufsverbot. Die Frage nach der Erhältlichkeit von Tabakwaren zeigt auf, ob diese Einschränkungen von den Verkaufsstellen eingehalten werden.

## 1.5 Werbung der Tabakindustrie

Zahlreiche Studien (Biener & Siegel, 2000; Hanewinkel & Pohl, 2001; Hastings, Ryan, Teer & MacKintosh, 1994) konnten den konsumfördernden Einfluss der Tabakwerbung belegen. Deshalb wurde erhoben, wie und wie häufig die Tabakindustrie Jugendliche anwirbt: Gefragt wurde, ob die Jugendlichen schon einmal ein Werbegeschenk eines Zigarettenherstellers erhalten haben und falls ja, um was für ein Geschenk es sich dabei gehandelt hat.

## 2. Methodik

### 2.1 Stichprobenziehung und Stichprobengröße

Die Daten wurden von Januar 2001 bis Ende Juni 2002 durch telefonische Interviews erhoben. Die Stichprobenziehung folgte einem zweistufigen Zufallsverfahren: In einem ersten Schritt wurden die Haushalte zufällig aus dem elektronischen Telefonverzeichnis ausgewählt und kontaktiert. Als zwei-

tes wurde eine Zielperson aus allen Haushaltsmitgliedern ausgewählt und befragt.

Insgesamt wurde eine repräsentative Stichprobe von 1758 Personen im Alter zwischen 14 und 20 Jahren erfasst.

## 2.2 Erhebungs- und Auswertungsmethode

Die Datenerhebung erfolgte durch computergestützte Telefoninterviews aus den Telefonlabors des LINK Instituts in Zürich und Lausanne.

Die erhobenen Daten wurden vom LINK Institut und dem Psychologischen Institut, Sozial- und Gesundheitspsychologie, auf Plausibilität geprüft. Danach folgte eine Gewichtung der Daten. Die Gewichtung dient dazu, die aus Analysegründen vorgenommenen Oversamplings in einzelnen Merkmalsgruppen

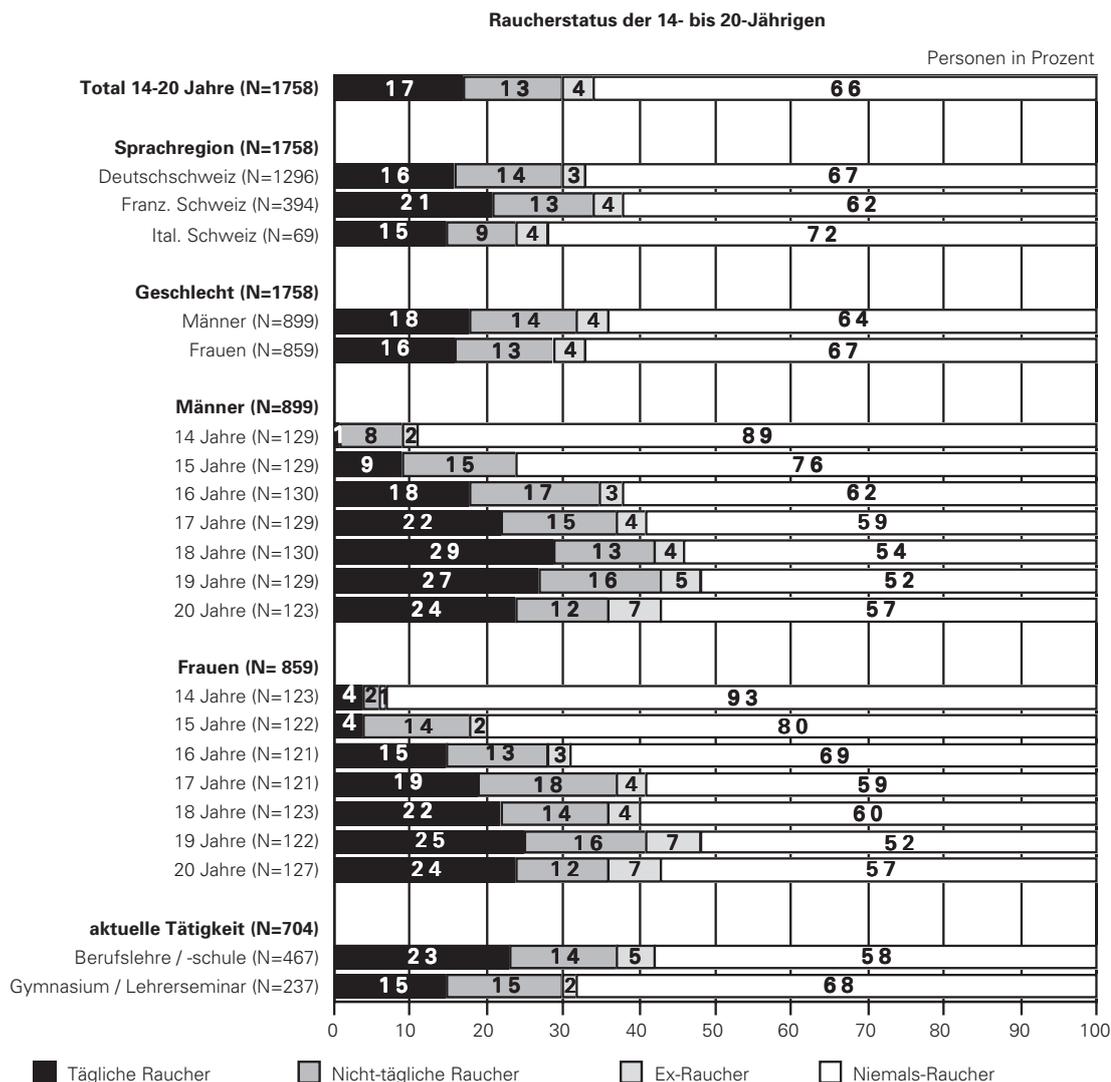
(z. B. Sprachregion) so zu korrigieren, dass die Grundgesamtheit korrekt repräsentiert wird (Keller, Krebs & Hornung, 2002a).

## 3. Resultate

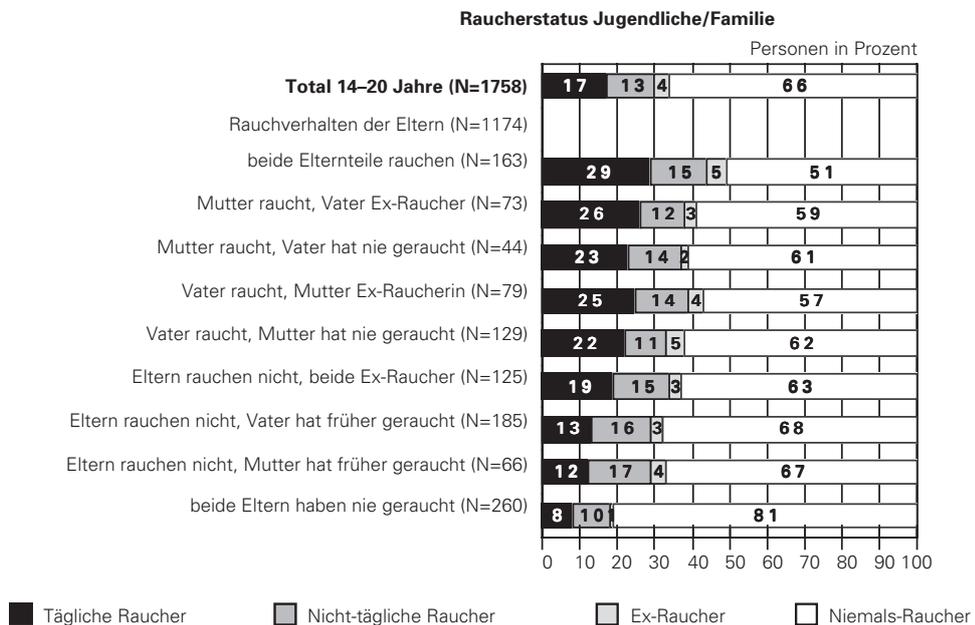
Im Folgenden werden ausgewählte Ergebnisse präsentiert. Eine detaillierte Auswertung der Ergebnisse findet sich im Bericht Jugendliche (Keller, Krebs & Hornung, 2002b).

### 3.1 Der Raucheranteil in der 14- bis 20-jährigen Bevölkerung

Abbildung 2 zeigt die Verteilung des Raucherstatus der 14- bis 20-jährigen Jugendlichen der Schweiz, differenziert nach Alter, Geschlecht, Sprachregion und aktueller Tätigkeit.



**Abbildung 2: Raucherstatus differenziert nach Sprachregion, Geschlecht, Alter und aktueller Tätigkeit**



**Abbildung 3: Raucherstatus der Jugendlichen differenziert nach dem Rauchverhalten der Eltern**

Insgesamt raucht ein Drittel (30%) der Jugendlichen. Davon sind 17% tägliche und 13% nicht-tägliche Raucherinnen und Raucher. Vergleicht man diese Prävalenzen mit denjenigen der Gesamtbevölkerung, so ergeben sich Unterschiede in den Anteilen der täglichen und nicht-täglichen Raucher/innen. Die Gesamtprävalenz unterscheidet sich jedoch nur geringfügig. In der Stichprobe der 14- bis 65-Jährigen rauchen insgesamt 32%. Davon rauchen 23% täglich und 9% nicht täglich (Rümbeli, Keller, Krebs & Hornung, 2004).

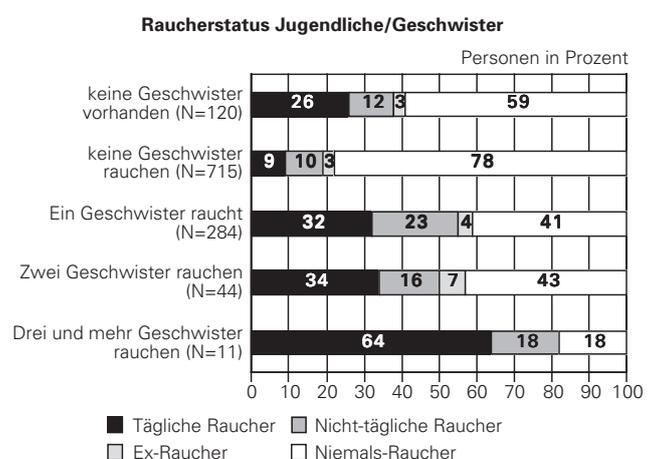
Wie erwartet, steigt der Anteil Raucherinnen und Raucher mit zunehmendem Alter, wobei ein sprunghafter Anstieg der täglichen Raucherinnen und Raucher in der Altersgruppe der 16-Jährigen stattfindet. Weiter zeigt sich, dass die Raucheranteile der 16- bis 20-jährigen Männer und der 17- bis 20-jährigen Frauen diejenigen der Gesamtbevölkerung übertreffen.

Der Anteil jugendlicher Raucher ist höher als der Anteil der Raucherinnen, allerdings ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Ebenfalls statistisch nicht gesichert sind die sprachregionalen Unterschiede. Tendenziell rauchen die Jugendlichen der italienischsprachigen Schweiz jedoch weniger als diejenigen in den deutsch- und französischsprachigen Landesteilen. Ein Vergleich des Raucherstatus in Abhängigkeit von der aktuellen Tätigkeit der Jugendlichen ergibt einen statistisch schwach signifikanten Unterschied ( $p = .016$ ). Während 30% der Gymnasiasten rauchen, sind es 37% der Berufsschüler.

### 3.2 Rauchverhalten des sozialen Umfelds

Der erwartete Zusammenhang zwischen dem Rauchverhalten der Eltern und dem Raucherstatus des Jugendlichen konnte in dieser Studie bestätigt werden. Ebenso der Zusammenhang mit dem Rauchverhalten der Geschwister.

Abbildung 3 und Abbildung 4 veranschaulichen die Ergebnisse.



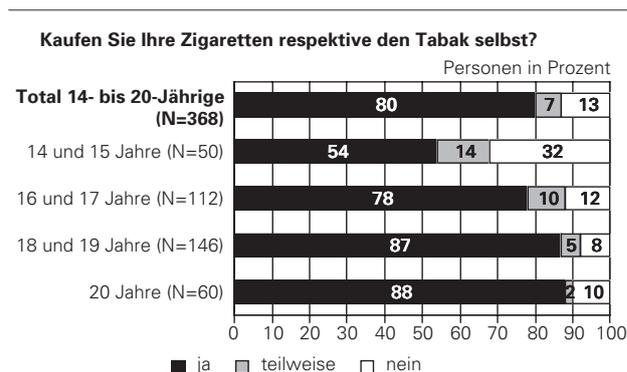
**Abbildung 4: Raucherstatus der Jugendlichen differenziert nach dem Rauchverhalten der Geschwister**

Am häufigsten (44%) rauchen Jugendliche, wenn beide Elternteile Raucher sind. Raucht nur ein Elternteil, ist der Raucheranteil der Jugendlichen geringer. Eindeutig am wenigsten (18%) rauchen diejenigen Jugendlichen, deren Eltern nie geraucht haben.

Auch der Raucherstatus allfälliger Geschwister hängt mit dem Rauchverhalten der Jugendlichen zusammen. Der Anteil der Jugendlichen, die täglich rauchen, ist mehr als dreimal so hoch, wenn eines der Geschwister ebenfalls raucht (9%, wenn kein Geschwister raucht; 32%, wenn ein Bruder oder eine Schwester raucht).

### 3.3 Erhältlichkeit von Tabakwaren

Die Erhältlichkeit von Tabakwaren wurde mit der Frage «Kaufen Sie Ihre Zigaretten respektive den Tabak selbst?» erfasst. Diejenigen Jugendlichen, die angaben, ihren Tabak immer oder teilweise selbst zu besorgen, wurden weiter gefragt, wo sie den Tabak kaufen.



**Abbildung 5: Erhältlichkeit von Tabakwaren**

Insgesamt kaufen 80% der Jugendlichen ihren Tabak selber. 7% besorgen sich den Tabak teilweise selbst und 13% ausschliesslich von anderen Personen. Interessant ist, dass trotz den Verkaufseinschränkungen an unter 16-Jährige, 54% der 14- und 15-Jährigen angeben, ihre Zigaretten selber zu kaufen. Dieser Anteil steigt mit zunehmendem Alter, wobei die älteren Jugendlichen in der Regel mehr Geld zur Verfügung haben und so auch eher in der Lage sind, sich den Tabakkonsum selbst zu finanzieren.

Diejenigen Jugendlichen, die ihren Tabak immer oder teilweise selbst besorgen, wurden weiter gefragt, wo sie den Tabak kaufen.

Weitaus am meisten Jugendliche (80%) kaufen ihre Zigaretten am Kiosk, die restlichen (20%) beziehen sie zu gleichen Teilen entweder von Automaten, auf der Strasse, am Bahnhof, in Restaurants oder Einkaufsläden sowie an nicht näher bezeichneten Orten.

### 3.4 Werbung der Tabakindustrie

Mehr als ein Drittel (37%) aller befragten Jugendlichen hat mindestens einmal ein Werbegeschenk eines Zigarettenherstellers erhalten. In der Altersgruppe der 14- bis 15-Jährigen sind dies 17%. Unter den 20-Jährigen geben zwei Drittel (58%) an, ein Geschenk bekommen zu haben.

Diejenigen Jugendlichen, welche schon einmal ein Werbegeschenk erhalten haben, wurden gefragt, was sie bekommen haben. Am häufigsten wurden Feuerzeuge/Streichhölzer (75%) verteilt, an zweiter Stelle Zigaretten (26%). Wenige erhielten auch T-Shirts (8%), Aschenbecher (4%) oder Anderes (15%). Die Kategorie «Anderes» beinhaltet Kleber, Schreibzeug, Schlüsselanhänger, Mützen und Taschen.

## 4. Diskussion

Ein Drittel der 14- bis 20-jährigen Jugendlichen in der Schweiz raucht. Mit dieser Prävalenz unterscheidet sich die Gruppe der Jugendlichen nur geringfügig von derjenigen der Gesamtbevölkerung. Betrachtet man die Verteilung der täglichen und nicht-täglichen Raucher in den einzelnen Altersgruppen, findet man zwischen 15 und 16 Jahren einen sprunghaften Anstieg der täglichen Raucherinnen und Raucher. Die Jugendlichen verändern in diesem Alter ihre Konsumgewohnheiten: vom experimentellen Konsum zum gewohnheitsmässigen Rauchen.

Die Studie belegt weiter die postulierten Zusammenhänge zwischen dem Raucherstatus der jungen Erwachsenen und dem Rauchverhalten der Familie: Rauchen beide Elternteile, sind auch die Jugendlichen häufiger tägliche Raucherinnen und Raucher. Dasselbe gilt für die Anzahl rauchender Geschwister: Je mehr Geschwister rauchen, desto eher sind die Jugendlichen tägliche Raucherinnen und Raucher.

In Bezug auf Verkaufseinschränkungen zeigte sich, dass es für viele 14- bis 15-jährige Jugendliche möglich ist, sich Zigaretten selber zu besorgen. Auch haben viele Jugendliche unter 16 Jahren schon Werbegeschenke von Zigarettenherstellern erhalten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass gesundheitsfördernde Massnahmen vor allem im Bereich der Familie weiterhin angebracht sind. Daneben sind Verkaufsverbote sinnvoll, da die Verkaufseinschränkungen nicht vollumfänglich wirksam sind. Weiter sind die Zigarettenhersteller aufgefordert, ihre Verantwortung wahrzunehmen und sich werbestrategisch nicht an Kinder und Jugendliche zu wenden.

## 5. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass präventive und gesundheitsfördernde Massnahmen im Jugendalter weiterhin notwendig sind. Da die Verkaufseinschränkungen nicht immer eingehalten werden, ist ein konsequentes Verkaufsverbot an Kinder und Jugendliche erforderlich.

## 6. Referenzen

1. Bandura, A. (1979). Sozial-kognitive Lerntheorie. Stuttgart: Cotta.
2. Biener, L. & Siegel, M. (2000). Tobacco marketing and adolescent smoking: more support for a casual inference. *American Journal of Public Health*, 90, 407–411.
3. De Vries, H., Engels, R., Kremers, S., Wetzels, J. & Mudde, A. (2003). Parents and friends' smoking status as predictors of smoking onset: Findings from six European countries. *Health Education Research*, 18 (5), 627–636.
4. Hanewinkel, R. & Pohl, J. (2001). Auswirkungen eines totalen Werbeverbots für Tabakprodukte – ein Diskussionsbeitrag. *Sucht*, 47, 104–113.
5. Hastings, G. B., Ryan, H., Teer P. & MacKintosh, A. M. (1994). Cigarette advertising and childrens smoking: why Reg was withdrawn. *British Medical Journal*, 309, 933–937.
6. Keller, R., Krebs, H. & Hornung, R. (2002a). Tabakmonitoring – Implementierung eines Forschungs- und Dokumentationssystems. Jahresbericht 2001 (kumulierte Daten der Wellen 1 bis 4 – Januar bis Dezember 2001). Im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, Facheinheit Sucht und Aids. Zürich: Psychologisches Institut der Universität Zürich, Sozialpsychologie II.
7. Keller, R., Krebs, H. & Hornung, R. (2002b). Tabakmonitoring – Implementierung eines Forschungs- und Dokumentationssystems. Bericht über den Tabakkonsum der in der Schweiz wohnhaften Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, Facheinheit Sucht und Aids. Zürich: Psychologisches Institut der Universität Zürich, Sozialpsychologie II.
8. Oygard, L., Klepp, K. I., Tell, G. S. & Vellar, O. D. (1995). Parental and peer influences on smoking among young adults: ten year follow-up of the Oslo youth study participant. *Addiction*, 90, 561–569.
9. Rübeli, S., Keller, R., Krebs, H. & Hornung, R. (2004). Tabakmonitoring - Schweizerische Umfrage zum Tabakkonsum. Jahresbericht 2001 bis 2003. Im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, Facheinheit Sucht und Aids. Zürich: Psychologisches Institut der Universität Zürich, Sozial- und Gesundheitspsychologie.
10. Simons-Morton, B. G. (2002). Prospective analysis of peer and parent influences on smoking initiation among early adolescents. *Prevention Science*, 3 (4), 275–283.

## 7. Valorisierung

1. Keller, R., Krebs, H. & Hornung, R. (2002b). Tabakmonitoring – Implementierung eines Forschungs- und Dokumentationssystems. Bericht über den Tabakkonsum der in der Schweiz wohnhaften Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, Facheinheit Sucht und Aids. Zürich: Psychologisches Institut der Universität Zürich, Sozialpsychologie II.
2. Keller, R., Krebs, H. & Hornung R. (2003). Zusammenfassung des Jugendberichts. Tabakmonitoring – Schweizerische Umfrage zum Tabakkonsum. Im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, Facheinheit Sucht und Aids. Zürich: Psychologisches Institut der Universität Zürich, Sozial- und Gesundheitspsychologie. Letztgenannter Bericht wurde auch in französischer und italienischer Sprache publiziert:
3. Keller, R., Krebs, H. & Hornung R. (2003). Résumé du rapport 2001/2002. Enquête sur la consommation du tabac en Suisse. Sur mandat de l'Office fédéral de la santé publique. Zürich: Psychologisches Institut der Universität Zürich, Sozial- und Gesundheitspsychologie.
4. Keller, R., Krebs, H. & Hornung R. (2003). Sintesi del rapporto 2001/2002. Indagine sul tabagismo in Svizzera. Su incarico dell'Ufficio federale della sanità pubblica. Zürich: Psychologisches Institut der Universität Zürich, Sozial- und Gesundheitspsychologie.

## 8. Impact

Das Tabakmonitoring ist ein Instrument, das sich sowohl für die kontinuierliche Erfassung des Tabakkonsums der Schweizer Bevölkerung als auch zur Erhebung von aktuellen tabakrelevanten Fragestellungen eignet.

Korrespondenzadressen:  
Psychologisches Institut der Universität Zürich  
Sozial- und Gesundheitspsychologie  
Prof. Dr. Rainer Hornung  
lic. phil. Susanne Rümbeli  
lic. phil. Roger Keller  
Rämistrasse 66  
CH-8001 Zürich  
E-Mail: hornung@sozpsy.unizh.ch  
susanne.ruembeli@sozpsy.unizh.ch  
rogerkel@sozpsy.unizh.ch  
Hans Krebs  
Kommunikations- und Publikumsforschung  
Geeringstrasse 93  
CH-8049 Zürich  
E-Mail: hanskrebs@bluewin.ch

# Binge Trinken in Europa und Empfehlungen für die Schweiz\*

**Emmanuel Kuntsche<sup>1</sup>, Gerhard Gmel<sup>1</sup>, Jürgen Rehm<sup>2,3,4</sup>**, <sup>1</sup>Schweizerische Fachstelle für Alkohol- und andere Drogenprobleme, Lausanne, Schweiz; <sup>2</sup>Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung, Zürich, Schweiz; <sup>3</sup>Public Health Sciences, University of Toronto, Canada; <sup>4</sup>Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada

## Zusammenfassung

Im Projekt «Binge Trinken in Europa» wurden zwei Übersichtsartikel mit besonderem Schwerpunkt auf Europa erstellt, zum einen über Definitionen, Verbreitung, Konsumententwicklungen und Folgen des Binge Trinkens, zum anderen über Charakteristiken von Personen, die zum Binge Trinken neigen. Beide Arbeiten basieren auf Ergebnissen von 358 Artikeln, die aufgrund computerunterstützter Literaturrecherche identifiziert wurden. Die Ergebnisse belegen unter anderem, dass Männer deutlich häufiger Binge trinken als Frauen. Besonders unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen finden sich Zuwachsraten. Ein frühes Einstiegsalter in das Binge Trinken ist mit generationsübergreifend problematischem Konsum in der Herkunftsfamilie assoziiert. Der Einfluss der Gleichaltrigen ist einer der stärksten Einflussfaktoren und scheint den elterlichen Einfluss zu übertreffen. Binge Trinkende wissen in der Regel nicht genug über die potenziellen Risiken dieses Konsummusters. Ausserdem ergeben sich eine Vielzahl negativer sozialer und gesundheitlicher Folgen. Da die meisten Ergebnisse jedoch von Studien an College-Studierenden in den Vereinigten Staaten stammen, sind kulturübergreifende Studien mit vereinheitlichten Definitionskriterien und europäische Forschung mit dem Schwerpunkt auf Konsequenzen und Motiven des Binge Trinkens dringlich.

## Key Words

Alcohol Consumption,  
Binge Drinking,  
Heavy Drinking Occasion,  
Prevalence,  
Risk Factors,  
Europe,  
Literature Review.

## 1. Einleitung

Das sogenannte Binge Trinken, definiert als Konsum großer Mengen Alkohol pro Anlass, ist besonders in den Vereinigten Staaten in den letzten Jahren zu einem viel diskutierten Problem der öffentlichen Gesundheit geworden. So brachten beispielsweise zwei namhafte wissenschaftliche Zeitschriften Sonderausgaben zu diesem Thema und zu entsprechenden Präventionsmassnahmen heraus<sup>1,2</sup>.

In Europa wurde ebenfalls eine ansteigende Verbreitung des Binge Trinkens beobachtet und dies besonders unter Jugendlichen. So berichteten die Hälfte der 18 Länder, die im Projekt 'The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD)' die Frage aufgenommen hatten, in der Gruppe der 15-Jährigen einen Anstieg im Binge Trinken von 1995 bis 1999<sup>3</sup>. Kein Land verzeichnete einen bedeutsamen Rückgang im Binge Trinken in dieser Studie.

Um das Ausmass von Binge Trinken in Europa adäquat einschätzen und Präventionsstrategien gezielt planen zu können, wurden zwei Übersichtsarbeiten erstellt. Die erste behandelt, jeweils aus europäischer Perspektive, verwendete Definitionen, Verbreitung, Konsumententwicklungen und Folgen des Binge Trinkens. Die zweite Arbeit gibt einen Überblick über Charakteristiken von Personen, die zum Binge Trinken neigen.

## 2. Vorgehen/Methodik

### 2.1 Definition des Binge Trinkens

Unter einer *Binge Trinkepisode* wird ein sporadisch exzessiver Konsum von Alkohol verstanden. Eine solche Episode kann subjektiv oder objektiv gemessen werden. Subjektive Masse sind Fragen wie: «Wie häufig haben Sie in den letzten 30 Tagen so viel Alkohol konsumiert, dass sie sich berauscht fühlten?» Fragen zur objektiven Messung beziehen sich entweder auf definierte Trinkmengen pro Trinkanlass, die einen Schwellenwert übersteigen und meist in Standarddrinks gemessen werden (z.B. 5 und mehr Drinks), oder auf die Blutalkoholkonzentration, die apparativ gemessen werden kann. Wenn täglich oder sehr häufig die definierte Schwelle überschritten wird, d.h. wenn häufiger als sporadisch exzessiv Alkohol konsumiert wird, so spricht man von *chronischen Vieltrinker/innen*.

\* Dieses Forschungsprojekt wurde vom Bundesamt für Gesundheit mit dem Vertrag Nr. 02.000538 unterstützt.

## 2.2 Die Literaturrecherche

Zur Identifizierung der relevanten wissenschaftlichen Studien wurde eine computergestützte Literaturrecherche durchgeführt mit den Stichwörtern 'binge drinking', 'heavy drinking', 'excessive drinking', 'episodic drinking', 'drinking patterns' und 'intoxication' oder 'drunkenness'. 'ETOH', 'PsychInfo', 'Medline', 'Swetsnet' und 'Current Contents' wurden als Datenbasen genutzt. Die Suche bezog sich hauptsächlich auf Studien, die in englischer Sprache veröffentlicht wurden. In Einzelfällen wurden aber auch Studien auf Deutsch und Französisch mit aufgenommen. Obwohl die Suche auf Studien beschränkt wurde, die seit 1995 publiziert wurden, wurden zuerst über 800 Artikel identifiziert. Danach wurden Artikel über Tierversuche, rein methodische Studien und Artikel über spezielle Konsequenzen von Binge Trinken (beispielsweise ungewollte Schwangerschaften oder Herzinfälle) ausgeschlossen.

Da unsere beiden Arbeiten speziell auf Binge Trinkende in Europa fokussierten, wurde die identifizierten Studien in einem zweiten Schritt nach den Stichworten «Europa» bzw. den einzelnen Ländern (Italien, Frankreich, Schweiz, Deutschland usw.) selektiert. Ferner wurden die Referenzlisten aller identifizierten Artikel nochmals auf europäische Studien gegengeprüft. Insgesamt basieren die beiden erstellten Übersichtsmanuskripte auf 358 Artikeln.

Die selektierten Artikel wurden von den Autoren im Hinblick auf vorher festgelegte Kriterien (Prävalenz, Inzidenz, Prädiktoren, internationale Vergleiche, Trends, Folgen, mögliche Interventionen) gelesen und qualitativ ausgewertet.

## 3. Resultate

### 3.1 Epidemiologie und Konsequenzen

In der Literaturübersicht zur Epidemiologie und zu den Konsequenzen des Binge Trinkens ergaben sich folgende Hauptergebnisse:

Männer zeigen in allen Kulturen deutlich mehr Binge Episoden als Frauen.

In den meisten Ländern sind Jugendliche und junge Erwachsene diejenigen Alterskohorten mit dem höchsten Anteil an Binge Episoden.

Wenn man den Anteil der Binge Episoden an der Gesamtzahl von Trinkanlässen über die Länder hinweg vergleicht, ergibt sich in Europa ein Nord-Süd Gefälle: In Skandinavien, Finnland und in Grossbritannien finden sich proportional mehr Binge Trinkepisoden als in traditionellen Weinländern

wie Frankreich, Griechenland, Italien, Portugal, Spanien.

Die verschiedenen Länder mit – historisch gesehen – unterschiedlichen Trinkkulturen scheinen sich bei Jugendlichen hinsichtlich des Alkoholkonsums eher anzugleichen und dies gilt insbesondere für das Binge Trinken.

Es haben sich spezifische Binge Sub-Kulturen wie z.B. bei amerikanischen College-Studierenden herausgebildet, die mit entsprechenden negativen Konsequenzen verbunden sind.

Über die zeitlichen Trends im Binge Trinken gibt es wenige methodisch saubere Arbeiten. In einer kanadischen Langzeituntersuchung fanden sich Anzeichen für eine Zunahme der Prävalenz von Binge Trinkepisoden bei Erwachsenen.

Binge Trinken hat keinerlei positive Gesundheitskonsequenzen und beinhaltet ein erhöhtes Risiko für kurzfristig eintretende Unfälle und Verletzungen einerseits, sowie kardiovaskuläre Erkrankungen auf längere Frist andererseits.

Binge Trinken ist mit negativen sozialen Folgen wie Schulproblemen oder Aggression verbunden.

### 3.2 Charakterisierung von Binge Trinkenden

Die Übersicht zu den Einflussfaktoren auf das Binge Trinken gründet sich vornehmlich auf Ergebnisse von Studien an College-Studierenden in den USA. Trotz dieser selektiven Einengung der zugrunde liegenden Studienpopulationen und trotz grosser Forschungslücken zu einzelnen Faktoren scheinen die folgenden Erkenntnisse allgemein zu gelten:

Sozio-ökonomische Faktoren haben einen Einfluss auf die Häufigkeit des Binge-Trinkens, der unabhängig von den Einflüssen auf den Durchschnittskonsum ist. Insbesondere gilt in ökonomischen Krisenzeiten, dass die Prävalenz des Binge Trinkens ansteigt.

Ein frühes Einstiegsalter in das Binge Trinken ist mit generationsübergreifend problematischem Konsum in der Herkunftsfamilie assoziiert. Die Konsequenzen für den Verlauf des Binge Trinkens über das Jugendalter hinaus, sowie die entsprechenden aufrecht erhaltenden Wirkmechanismen sind jedoch noch unklar.

Binge Trinken tritt häufig gemeinsam mit dem Gebrauch anderer legaler und illegaler Substanzen auf.

Als Motive für das Binge Trinken werden sowohl die (meist positive) Verstärkung der Stimmungslage als

auch subjektive Stressreduktion genannt. Wann welche Aspekte beim Binge Trinken dominieren, ist zur Zeit noch nicht ausreichend untersucht und belegt worden.

Binge Trinkende wissen in der Regel nicht genug über die potenziellen Risiken dieses Konsummusters.

Der Einfluss der gleichaltrigen Freunde und Mitschüler (peer pressure; Gruppendruck) ist einer der stärksten Einflussfaktoren und scheint den elterlichen Einfluss zu übertreffen.

Interventions- und Präventionsmassnahmen in Form von Medienkampagnen scheinen – wenn überhaupt – nur einen sehr geringen Einfluss zu haben. Dagegen ist die Vermittlung von Fertigkeiten (skills training), wie mit dem Gruppendruck umgegangen werden kann, insbesondere dann präventiv wirksam, wenn sie verbunden wird mit Massnahmen, die die Wahrnehmung von entsprechenden Normen beeinflussen. Ähnliches gilt für Kurzinterventionen. Interventionen, die auf eine Einschränkung der Verfügbarkeit von Alkohol abzielen, haben sich ebenfalls bewährt.

## 4. Empfehlungen

### 4.1 Monitoring von Binge Trinken in der Schweiz mit besonderem Augenmerk auf die Entwicklung bei Jugendlichen

Obwohl Studien mit guter vergleichbarer Methodologie fehlen, liegt die Schweiz hinsichtlich des Anteils an Binge Trinken in Europa vermutlich zwischen den Extremen. Besonders bedenkenswert ist, dass Binge Trinken bei Jugendlichen in den letzten vergleichbaren Umfragen zugenommen hat, obwohl sowohl der Durchschnittskonsum bei den Jugendlichen als auch in der Allgemeinbevölkerung nicht gestiegen sind. Binge Trinken in der Schweiz sollte deshalb besonders für diese Altersgruppe spezifisch durch ein Monitoring erfasst werden. Weiterhin sollten wirksame Präventionsmassnahmen auf ihre Tauglichkeit für einen Einsatz in der Schweiz erprobt werden.

Ein Monitoring von Trends und von potenziellen späteren Folgen erfordert den Vergleich mit anderen Kulturen. Derzeit fehlen Untersuchungen mit vergleichbarer Methodik bei Erwachsenen. Für Kultur übergreifende Vergleiche ist die Teilnahme eines Landes an Studien mit vereinheitlichten Massen und strikter Qualitätskontrolle unabdingbar. Deshalb sollte sich die Schweiz an einschlägigen Studien im Erwachsenenbereich ähnlich wie an Studien (z.B. ESPAD und HBSC) im Schülerbereich beteiligen. Damit werden nicht nur wichtige Daten für die Schweiz und das hiesige Ausmass an Binge Trinken gesammelt, son-

dern zugleich Daten, die eine Einordnung und Interpretation dieser Daten in einem umfassenderen kulturellen Kontext erlauben, und es ermöglichen, die Auswirkungen des Binge Trinkens im Jugendalter hinüber ins Erwachsenenalter trinkkulturübergreifend zu erfassen.

### 4.2 Implementierung von international empirisch bewährten Präventionsprogrammen

Reine Informationskampagnen, ob in Massenmedien oder in der Schule, sind wenig erfolgreich bei der Reduktion der Häufigkeit von Binge Trinken. Unter den auf die Individuen ausgerichteten Präventionsmassnahmen zeigten sich folgende Strategien erfolgreich und sollten deshalb in der Schweiz auf ihre Anwendungsmöglichkeiten geprüft werden:

- Skills Training (d.h. Vermittlung von Fertigkeiten) mit begleitenden, Norm bildenden Komponenten
- Kurzinterventionen

Im Bereich der Verhältnisprävention zeigte sich, dass die klassischen Methoden der Verfügbarkeitsbeschränkungen auf verschiedene Weisen wirksam sind zur Verringerung der Prävalenz von Binge Trinken. Belegt sind die Erfolge folgender Massnahmen: höhere Besteuerung von Alkoholika (d.h. Reduktion der ökonomischen Verfügbarkeit) und Reduktion der örtlichen Verfügbarkeit (Anzahl der Verkaufsstellen in einem Gebiet; Verfügbarkeit von grossen Mengen Alkoholika auf Parties, usw.). Es ist nicht zu erwarten, dass diese Massnahmen in der Schweiz weniger oder keine Wirkung zeitigen würden.

### 4.3 Längsschnittliche Studien zur Inzidenz und zum Verlauf von Binge Trinken

Insgesamt ist die Literatur zu Binge Trinken durch Studien an amerikanischen College-Studierenden geprägt. D.h.: wir wissen viel über Personen zwischen 18 und 24 Jahren, die vor dieser Zeit in ihrer Mehrheit fast nichts getrunken haben (Alkoholverbot) und in dieser Lebensperiode sich häufig in Binge Episoden begeben, um danach (mit Eintritt ins Berufsleben) diese Verhaltensweise drastisch zu reduzieren. Die Übertragbarkeit der dort gewonnenen Erkenntnisse ist leider unbekannt. In der Schweiz initiieren Jugendliche meistens weit vor dem 18. Geburtstag den Alkoholkonsum; der Zeitraum zwischen 18 und 24 Jahren ist in der Schweiz jedoch keineswegs die Phase mit dem stärksten Durchschnittskonsum und in den Ausbildungsstätten wie Universitäten bestehen im Allgemeinen keine ausgeprägten Rituale wie z.B. in den USA, die zum Binge Trinken animieren.

Eine schweizerische Studie zu Binge Trinken sollte deshalb Personen aus einer breiteren Altersspanne erfassen (15–50 Jahre) und längsschnittlich aufzeigen, wie und wann Personen mit Binge Trinken beginnen und welche Verläufe das Trinkverhalten dieser Personen nimmt. Um diese Erkenntnisse in absehbarer Zeit zu gewinnen, sollte eine grössere Stichprobe über 5 Jahre verfolgt werden (etwa 500 Personen pro Altersdekade). Um die Auswertbarkeit auch in umgekehrter Richtung der Zeitachse zu ermöglichen (und somit Befragungskosten zu sparen, die bei längerer Verlaufsbeobachtung anfallen würden), sollten die Methoden zur retrospektiven Befragung in einer Schweizer Studie zum Binge Trinken dringend weiter entwickelt werden.

#### **4.4 Fokussierung auf Studien, welche die Trinkmotive, Erwartungen und Einstellungen bei Binge Trinkenden denjenigen von Personen mit anderen Trinkmustern gegenüber stellen**

Wie die Literatur zu Einstieg und Verlauf des Binge Trinkens basiert auch der Grossteil der Literatur zu Motiven, Erwartungen, sozialen Einstellungen und sozialem Kontext im Zusammenhang mit Binge Trinken auf Studien an amerikanischen College-Studierenden. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass nicht nur der Alkoholkonsum allgemein, sondern speziell auch das Binge Trinken sowie die damit verbundenen Konsequenzen stark vom kulturellen Umfeld beeinflusst werden. Beispiele dafür sind das 'round buying' oder Trinkspiele, die in anderen Umfeldern als an amerikanischen Colleges in einem geringeren Ausmass stattfinden dürften.

Ebenso scheinen gesellschaftlich vermittelte Erwartungen über die Wirkung des Alkohols und auch die Normen zum Umgang mit ritualisiertem, episodischem Exzesskonsum kulturspezifisch unterschiedlich zu sein. Es deutet sich an, dass übermässiger Konsum am Wochenende in manchen Kulturen, beispielsweise in Skandinavien oder Finnland, als eine 'time out'-Situation angesehen wird, welche betrunkenes Verhalten eher entschuldigt als dies in weinkultivierenden, südlichen Regionen der Fall wäre. Unterschiedliche Normen über die anzustrebenden Effekte des Alkoholkonsums sowie unterschiedliche Akzeptanz betrunkenen Verhaltens scheinen nicht nur die Häufigkeit des Binge Trinkens durch Vorgabe dementsprechender Zechgelegenheiten zu steuern, sondern auch die mit dem Binge Trinken assoziierten Konsequenzen (wie z.B. aggressives Verhalten oder die Teilnahme an anderen risikoreichen Verhaltensweisen) mit zu beeinflussen. Insofern erweist sich die «Ausnahmesituation» des Binge Trinkens keineswegs als gesellschaftlich ungeregelter Freiraum, sondern als funktionales gesellschaftliches Ventil.

## 5. Referenzen

1. Journal of Studies on Alcohol. College Drinking, What It Is, and What To Do about It: A Review of the State of the Science. J Stud Alcohol 2002; Supplement No. 14.
2. Psychology of Addictive Behaviors. Special Issue: Understanding Binge Drinking. Psychol Addict Behav 2001; 15.
3. Hibell B, Andersson B, Ahlström S, et al. The 1999 ESPAD Report – Alcohol and Other Drug USE Among Students in 30 European Countries. Stockholm: The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs, CAN Council of Europe. Co-operation Group to Combat Drug Abuse and Illicit Trafficking in Drugs (Pompidou Group), 2000.

## 6. Wissenstransfer/Valorisierung

1. Kuntsche E, Rehm J, Gmel G. Characteristics of binge drinkers in Europe. Soc Sci Med 2004; 59:113–27.
2. Gmel G, Rehm J, Kuntsche E. Binge Drinking: Definitions, epidemiology, trends, and consequences. Sucht 2003;49:105–16.

## 7. Impact

Diese Übersichtsarbeiten zu Binge Trinken wurden trotz der kurzen Zeit seit ihrer Veröffentlichung häufig angefragt und zitiert, bzw. in Kollegenkreisen diskutiert. Hinsichtlich der Folgen in den Bereichen Forschung, Prävention und gesundheitspolitische Massnahmen in der Schweiz bleibt abzuwarten, ob die Empfehlungen aufgegriffen werden. Die Relevanz dieser Arbeiten hat auch bei für die Schweizer Alkoholpolitik relevanten Institutionen zu einem Umdenken zugunsten einer stärkeren Fokussierung auf das Binge Trinken geführt.

Korrespondenzadresse:  
Dr. Gerhard Gmel  
Schweizerische Fachstelle für Alkohol-  
und andere Drogenprobleme (SFA)  
Case postale 870  
CH-1001 Lausanne  
Tel.: 021 321 29 59  
Fax: 021 321 29 40  
E-Mail: ggmel@sfa-isp.ch

# Tägliches Rauchen, wiederholte Trunkenheit und aktueller Cannabiskonsum bei Schülerinnen und Schülern in der Schweiz: Entwicklungen, Trends und Europäischer Vergleich\*

Holger Schmid, Marina Delgrande Jordan, Emmanuel Kuntsche, Hervé Kuendig, Schweizerische Fachstelle für Alkohol- und andere Drogenprobleme, Lausanne

## Zusammenfassung

Die Befragung der Schülerinnen und Schüler in der Schweiz hat zum Ziel, mittels einer standardisierten Methodologie Trenddaten über gesundheitsschädigende und gesundheitsfördernde Verhaltensweisen von 11-, 13- und 15-jährigen Schülern und Schülerinnen in verschiedenen Ländern zu erheben. Dazu werden Klassen des 5. bis 9. Schuljahrs zufällig ausgewählt und anhand eines Fragebogens befragt. Es wurden in der Schweiz 11-, 13- und 15-Jährige aus den Untersuchungsjahren 1986 ( $n=1661$ ), 1990 ( $n=2523$ ), 1994 ( $n=8176$ ), 1998 ( $n=5082$ ) und 2002 ( $n=5629$ ) miteinander verglichen. Vergleichsdaten aus 26 europäischen Ländern mit 68'860 Schülern und 71'390 Schülerinnen liegen für 2002 vor. Hier werden die Ergebnisse zum täglichen Rauchen, zur wiederholten Trunkenheit und zum Cannabiskonsum in den letzten 12 Monaten vor der Untersuchung berichtet.

Bei den 15-Jährigen sind die Anteile derer, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren (27.8%) und die in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert haben (35.5%) relativ hoch und über den Untersuchungszeitraum angestiegen. Tägliches Rauchen hat sich auf einem hohen Niveau von 16.1% der 15-Jährigen eingependelt. Jeder bzw. jede zehnte Jugendliche zeigt alle drei Konsumverhaltensweisen zusammen. Im europäischen Vergleich ist die Schweiz an der Spitze in der Jahresprävalenz des Cannabiskonsums und im unteren Mittelfeld des täglichen Rauchens und der wiederholten Trunkenheit. Für die 11- und 13-Jährigen sind die Anteile beim Rauchen und bei der Trunkenheit relativ gering. Ansteigende Trends in der Suche nach Trunkenheitserlebnissen und im Cannabiskonsum sowie das nach wie vor hohe Niveau des Rauchens bei Jugendlichen verlangt den Einsatz wirkungsvoller Präventionsmassnahmen. Die Identifikation von Risikogruppen ist anhand der Befragung zum Konsum von Tabak, Alkohol und Cannabis möglich. Mindestens die 10% der Jugendlichen, die alle drei Konsumverhaltenweisen zusammen zeigen, sollten gezielt zu einer Verhaltensänderung motiviert werden.

## 1. Einleitung

Unter der Schirmherrschaft der WHO führt die SFA mit Unterstützung des BAG zusammen mit anderen europäischen Staaten, sowie Israel, Kanada und den USA, alle vier Jahre eine Erhebung zum Gesundheitsverhalten von Schülerinnen und Schülern durch. Ziel dieser Studien ist es erstens, mittels einer standardisierten Methodologie Trenddaten über gesundheitsschädigende und gesundheitsfördernde Verhaltensweisen von 11-, 13- und 15-jährigen Schülern und Schülerinnen in verschiedenen Ländern zu erheben. Zweitens gilt es, die erhobenen Daten vergleichend zu analysieren und die Basis für ein Informationssystem über Trends im Gesundheitsverhalten von Jugendlichen zu legen. Die Schweiz hat 1986, 1990, 1994, 1998 und 2002 erfolgreich an diesem internationalen Projekt mitgewirkt. Erhoben wurden sozioökonomische Indikatoren, Gesundheitsindikatoren, Konsumverhaltensweisen, die Situation in der Familie, in der Schule und im Freundeskreis, Sexualität, Gewalt in der Schule, Ernährung und Wohlbefinden. Im vorliegenden Bericht stehen das Rauchverhalten, der Alkoholkonsum und der Cannabiskonsum im Mittelpunkt der Analysen.

## Key Words

Adolescent,  
Daily Smoking,  
Repeated Drunkenness,  
Last Year Prevalence of Cannabis Use,  
Trend,  
International Study.

\* Dieses Forschungsprojekt wurde vom Bundesamt für Gesundheit mit dem Vertrag Nr. 00.000300 unterstützt.

Für Jugendliche entsteht die grosse Mehrzahl der Gefahren für die Gesundheit aus ihrem eigenen Verhalten. Mortalität und Morbidität resultieren hauptsächlich aus Verhaltensweisen, die mit Risikoverhalten umschrieben werden (DiClemente, et al., 1996). In diesem Lebensabschnitt spielen in erster Linie Unfälle sowie Selbstmorde und erst in zweiter Linie Krankheiten eine Rolle für die Sterblichkeit Jugendlicher.

Risikoverhalten umfasst viele Facetten, die zusammen auftreten (korrelieren), wie dies beispielsweise schon mehrfach bei Jugendlichen für Drogenkonsum nachgewiesen worden ist (Hingson et al., 1990; Kalichman et al., 1994; McCusker et al., 1990; Windle & Miller-Tutzauer, 1991). Es wird in diesem Zusammenhang von der Hypothese der *'multiple risk activity'* oder auch des *'risk syndrome'* gesprochen. Bestimmte Gruppen von Jugendlichen neigen dazu, Risikoverhalten in mehreren Bereichen zu zeigen.

Wichtiger Bestandteil des Risikoverhaltens bildet das Rauchverhalten, der Alkoholkonsum und der Cannabiskonsum. Diese bewirken Veränderungen der Befindlichkeit und/oder des Bewusstseins und/oder des Verhaltens (vgl. Uchtenhagen, 2000).

Die Weltgesundheitsorganisation sieht im Rauchen von Tabak den Hauptgrund für frühzeitige Krankheit und Tod in entwickelten Ländern (Murray & Lopez, 1996); schliesslich müssen in Europa für das Jahr 1999 dem Rauchen mehr als 14% der Todesfälle zugeschrieben werden (World Health Organization (WHO), 1999). Eine Entwicklungsstudie in der Schweiz (Schmid, 2001) konnte zeigen, dass die grosse Mehrheit der täglich rauchenden Jugendlichen auch im jungen Erwachsenenalter der Zigarette treu bleiben.

Mit Auswirkungen auf die Gesundheit Jugendlicher durch den Konsum von Alkohol ist zu rechnen, da viele alkoholbedingte Todesfälle bereits bei recht jungen Menschen auftreten (Murray & Lopez, 1997). Dabei müssen seltene Trinkgelegenheiten mit grossen Trinkmengen als problematisch für die Gesundheit angesehen werden (vgl. Schmid et al., 2003).

Neben Tabak und Alkohol ist Cannabis die am weitesten verbreitete Droge in den Europäischen Ländern und es sind ansteigende Trends im Cannabiskonsum zu verzeichnen (Hibell et al., 2000). Es gibt über die Gesundheitsrisiken des Cannabisgebrauchs wesentlich weniger Studien als zum Beispiel zu den Gesundheitsrisiken des Alkoholkonsums. Neben akuten Folgen des Konsums von Cannabis werden auch Langzeitfolgen bei starkem Konsum diskutiert.

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Beschreibung der Entwicklung verschiedenster Konsumverhaltensweisen bei Jugendlichen. Hierzu werden (1) die Altersgruppen der 11-, 13- und 15-Jährigen miteinander verglichen, um Veränderungen, die mit dem Alter einhergehen, zu beschreiben. Auf der anderen Seite erlaubt die vorliegende Studie (2) auch, Entwicklungstrends über verschiedene Erhebungswellen darzustellen. Hierzu vergleichen wir – soweit möglich – die Untersuchungsjahre 1986, 1990, 1994, 1998 und 2002. Neben der Altersentwicklung und den Entwicklungstrends über die Zeit besteht ein weiteres Ziel der vorliegenden Analyse in (3) der Positionierung der Schweiz im Vergleich zu anderen Europäischen Ländern für das Untersuchungsjahr 2002. Hierzu kann auf die Daten von 26 Ländern in Europa zurückgegriffen werden. Die letzte Fragestellung umfasst (4) die Identifikation relativ homogener Subgruppen anhand ihres Konsumverhaltens.

## 2. Vorgehen/Methodik

### 2.1 Forschungsplan

Es wurden in der Schweiz 11-, 13- und 15-Jährige aus den Untersuchungsjahren 1986 ( $n=1661$ ), 1990 ( $n=2523$ ), 1994 ( $n=8176$ ), 1998 ( $n=5082$ ) und 2002 ( $n=5629$ ) miteinander verglichen. Als Erhebungsinstrument kam ein anonymer Fragebogen zum Einsatz, der während einer Schulstunde in zufällig ausgewählten Schulklassen der 5. bis 9. Klassenstufe der öffentlichen Schulen in allen Kantonen ausgefüllt wurde. In den anderen an der Studie beteiligten Ländern kam eine vergleichbare Methodik zum Einsatz, so dass insgesamt 26 Länder (Norwegen, Finnland, Schweden, Estland, Irland, Russische Föderation, England, Dänemark, Lettland, Litauen, Niederlande, Belgien, Deutschland, Polen, Tschechische Republik, Frankreich, Ukraine, Österreich, Schweiz, Ungarn, Slowenien, Portugal, Kroatien, Spanien, Italien und Griechenland) mit 68'860 Schülern und 71'390 Schülerinnen miteinander verglichen werden können.

### 2.2 Stichprobe

Für das Erhebungsjahr 2002 wurde anhand des Verzeichnisses des Bundesamtes für Statistik (BFS) in den öffentlichen Schweizer Schulen 21938 Klassen zwischen dem 5. und 9. Schuljahr mit  $N=416822$  Schülerinnen und Schülern als Grundgesamtheit definiert. Es wurden, stratifiziert nach Kanton und Klassenstufe, 689 Klassen zufällig ausgewählt und anhand eines standardisierten Fragebogens befragt. Von diesen Klassen haben sechs (0.9%) ausdrücklich die Teilnahme verweigert. Weitere 94 Schulklassen (13.6%) haben ohne eine Angabe von Gründen nicht teilgenommen. 589 Klassen (85.5%) haben damit an der Untersuchung partizipiert. Im Mittel haben 18 Schüler/innen pro Klasse (Minimum: 3; Maximum: 34; Modalwert: 20) und damit ca. 90.4% an der Befragung teilgenommen. Die Stichprobe setzt sich bei den 11-Jährigen aus 807 Schülerinnen und 752 Schülern, bei den 13-Jährigen aus 1144 Schülerinnen und 1046 Schülern und bei den 15-Jährigen aus 915 Schülerinnen und 965 Schülern zusammen.

### 2.3 Messungen

Aus den Fragen zum Rauchen, zur Trunkenheit und zum Cannabiskonsum (zur Formulierung der Fragen und deren Skalierung vgl. Kuendig et al., 2003) wurden Indikatoren gebildet zur Erfassung des Anteils der Jugendlichen, die täglich rauchen, des Anteils der Jugendlichen, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren und des Anteils der Jugendlichen, die mindestens einmal in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert haben (wurde nur bei den 15-Jährigen erfasst).

## 2.4 Statistische Analyse

Der Entwicklungs- und Trendvergleich wurde statistisch mittels einer logistischen Regression geprüft. Dabei wird der Zusammenhang einer Reihe von unabhängigen Einflussgrößen (Prädiktoren) auf eine Zielvariable (Kriterium) untersucht, wobei das Kriterium binäres Messniveau (z.B. tägliches Rauchen nein/ja) besitzt. Als Referenz modellieren wir das Nicht Vorhanden Sein eines Problemverhaltens (z.B. tägliches Rauchen nein = 0) gegenüber dem Vorhanden Sein des Problemverhaltens (z.B. tägliches Rauchen ja = 1). Als Prädiktoren lassen wir in einem ersten Schritt Alter (Referenz 11 Jahre), Geschlecht (Referenz Schülerinnen), Nationalität (Referenz Schweiz), Sprachregion (Referenz Deutsche Sprachregion) und Untersuchungsjahr (Referenz die erste Welle, in der die Frage gestellt wurde) und Untersuchungsjahr x Geschlecht (Referenz die erste Welle, in der die Frage gestellt wurde, und Schülerinnen) einfließen. Als Ergebnis wird der Odds Ratio (OR) mit den Schranken seines Konfidenzintervalls (untere Schranke: CI-; obere Schranke: CI+) berichtet. Die «Odds» entsprechen dem Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt, zur Wahrscheinlichkeit, dass es nicht eintritt. Der Odds Ratio ist ein Quotient zum Vergleich zweier solcher Verhältnisse. Er drückt aus, wie sich die Chance des Eintretens eines Ereignisses verändert, wenn sich der Prädiktor um eine Skalenstufe erhöht. Bei einem Odds Ratio grösser als Eins ist die Eintretenschance erhöht, bei einem Odds Ratio kleiner als Eins ist sie verkleinert. Der Odds Ratio beschreibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Prädiktor und Kriterium, sobald sein Konfidenzintervall den Wert Eins ausschliesst.

Das explorative Verfahren der 'Two Step Cluster Analysis' erlaubt die Verwendung von dichotomen Variablen zur Identifikation natürlicher Gruppen. Es wurde zur Identifikation relativ homogener Subgruppen anhand des Konsumverhaltens durchgeführt.

### 3. Resultate

#### **3.1 Entwicklung und Trends im täglichen Rauchen und der mehrmaligen Trunkenheit**

Tägliches Rauchen hat in der Gruppe der 11-Jährigen mit einem Anteil von 0.5% für das Jahr 2002 noch keine Relevanz (vgl. Tabelle 1). Bei den 13-Jährigen ist dieser Anteil auf 3.3% gestiegen und bei den 15-Jährigen erreicht er 16.1%. Damit raucht fast jeder sechste 15-jährige Jugendliche in der Schweiz täglich. Diese Rate von 16.1% unterscheidet sich nur unwesentlich zwischen den Geschlechtern (vgl. Tabelle 2). Der deutliche Anstieg im täglichen Rauchen war zwischen 1994 und 1998 festzustellen. Seit 1998 haben sich die Anteile der Jugendlichen, die täglich rauchen, auf hohem Niveau eingependelt. Es zeigt sich kein Unterschied in der Nationalität, wogegen das Risiko zum täglichen Rauchen in den nicht deutschsprachigen Landesteilen der Schweiz erhöht ist.

#### **3.2 Entwicklung und Trends in der mehrmaligen Trunkenheit**

Der Anteil der Jugendlichen, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren, ist bei den 11-Jährigen mit einem Anteil von 1.4% im Jahr 2002 noch eher gering (vgl. Tabelle 1). Insgesamt 6.0% der 13-Jährigen waren bereits mehrmals in ihrem Leben betrunken. Mit einem Anteil von 27.8% ist in der Schweiz mehr als jeder vierte Jugendliche im Alter von 15 Jahren mehrmals betrunken gewesen. Deutliche Unterschiede bestehen zwischen den Geschlechtern (vgl. Tabelle 2). Die Schüler haben ein höheres Risiko, bereits mehrmals betrunken gewesen zu sein, als die Schülerinnen. Deutlich erhöht haben sich auch die Anteile der Jugendlichen, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren, über die Untersuchungsjahre. Bei den 15-Jährigen waren dies 1986 noch 14.7% und 2002 sind es bereits 27.8%. Diese Werte sind bei beiden Geschlechtern kontinuierlich angestiegen. Personen, die in nichtdeutschen Sprachregionen der Schweiz aufwachsen, haben ein höheres Risiko zur mindestens zweimaligen Trunkenheit, als dies in den entsprechenden Vergleichsgruppen der deutschsprachigen Schweiz der Fall ist. In der Schweiz lebende Jugendliche anderer Nationalitäten und Schweizer Jugendliche unterscheiden sich hingegen nicht.

#### **3.3 Trends in der Jahresprävalenz des Cannabis-Konsums bei 15-Jährigen**

Für den mindestens einmaligen Konsum von Cannabis in den letzten 12 Monaten vor der Untersuchung liegen uns nur Vergleichsdaten für die Jahre 1998 und 2002 und für die 15-Jährigen vor. Bei den Schülern ist die Jahresprävalenz zwischen 1998 und 2002 von 30.7% auf 37.7% angestiegen und bei den Schülerinnen von 22.7% auf 33.3% (vgl. Tabelle 1). In der Schweiz lebende Jugendliche anderer Nationalitäten haben geringere Jahresprävalenzen als Schweizer Jugendliche (vgl. Tabelle 2). Unterschiede zwischen den Sprachregionen zeigen sich hingegen nicht.

**Tabelle 1: Anteil der Jugendlichen, die täglich rauchen, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren und die mindestens einmal in den 12 letzten Monaten Cannabis konsumiert haben, nach Alter, Geschlecht und Untersuchungsjahr**

Jahr	Alter	Geschlecht	1986		1990		1994		1998		2002		Total	
			Anzahl	Prozent										
Anteil der Jugendlichen, die täglich rauchen	11	Schüler	1	1.1%			11	0.8%	4	0.5%	6	0.8%	22	0.8%
		Schülerinnen	1	1.3%			0	0.0%	0	0.0%	2	0.2%	4	0.1%
		Total	3	1.2%			11	0.4%	4	0.3%	8	0.5%	26	0.4%
	13	Schüler	4	2.7%			30	2.2%	26	2.8%	42	4.1%	102	2.9%
		Schülerinnen	3	2.3%			27	2.1%	32	3.4%	29	2.6%	91	2.6%
		Total	7	2.6%			57	2.1%	58	3.1%	71	3.3%	193	2.8%
	15	Schüler	26	15.2%			155	10.7%	141	16.4%	156	16.4%	479	13.9%
		Schülerinnen	35	17.8%			157	11.4%	142	16.8%	145	15.9%	479	14.4%
		Total	62	16.6%			312	11.0%	283	16.6%	301	16.1%	958	14.1%
	Total	Schüler	32	6.9%			196	4.7%	171	6.8%	204	7.5%	603	6.1%
Schülerinnen		39	9.6%			184	4.6%	174	6.9%	176	6.2%	574	5.9%	
Total		71	8.2%			380	4.7%	345	6.8%	380	6.8%	1176	6.0%	
Anteil der Jugendlichen, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren	11	Schüler	6	3.6%			46	3.6%	9	1.2%	19	2.5%	80	2.7%
		Schülerinnen	1	1.2%			15	1.2%	4	0.5%	3	0.4%	23	0.8%
		Total	7	2.6%			62	2.4%	13	0.9%	22	1.4%	104	1.8%
	13	Schüler	14	7.0%			64	4.6%	45	4.9%	79	7.6%	202	5.7%
		Schülerinnen	5	2.8%			29	2.3%	28	3.0%	51	4.5%	113	3.2%
		Total	19	5.1%			94	3.5%	73	3.9%	130	6.0%	316	4.4%
	15	Schüler	42	17.9%			321	22.2%	209	24.4%	307	32.1%	879	25.1%
		Schülerinnen	32	12.0%			171	12.4%	130	15.5%	212	23.3%	545	16.1%
		Total	74	14.7%			492	17.4%	339	20.0%	519	27.8%	1424	20.7%
	Total	Schüler	62	10.4%			432	10.5%	263	10.4%	405	14.8%	1162	11.6%
Schülerinnen		39	6.9%			216	5.5%	162	6.4%	266	9.3%	682	6.9%	
Total		100	8.7%			648	8.0%	425	8.4%	671	12.0%	1844	9.3%	
Anteil der Jugendlichen, die mindestens einmal in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert haben	15	Schüler							233	30.7%	318	37.7%	551	34.4%
		Schülerinnen							175	22.7%	271	33.3%	446	28.1%
		Total							408	26.7%	589	35.5%	997	31.3%

**Tabelle 2: Ergebnisse der logistischen Regression zur Vorhersage des Anteils der Jugendlichen, die täglich rauchen, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren und die mindestens einmal in den 12 letzten Monaten Cannabis konsumiert haben, anhand des Alters, des Geschlechts, der Nationalität, der Sprachregion, des Untersuchungsjahrs und der Wechselwirkung zwischen Untersuchungsjahr und Geschlecht**

Prädiktor	Anteil der Jugendlichen, die täglich rauchen			Anteil der Jugendlichen, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren			Anteil der Jugendlichen, die mindestens einmal in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert haben					
	OR <sup>1</sup>	CI <sup>-2</sup>	CI <sup>+3</sup>	OR <sup>1</sup>	CI <sup>-2</sup>	CI <sup>+3</sup>	OR <sup>1</sup>	CI <sup>-2</sup>	CI <sup>+3</sup>			
Alter (Referenz 11)												
Alter 13	<b>6.27</b>	4.15	9.48	***	<b>2.54</b>	2.03	3.18	***				
Alter 15	<b>37.53</b>	25.33	55.60	***	<b>15.07</b>	12.29	18.48	***				
Geschlecht: Schüler	<b>0.88</b>	0.53	1.45	n. s.	<b>1.86</b>	1.20	2.87	n. s.	<b>1.53</b>	1.21	1.92	***
Nationalität: Schweiz	<b>1.13</b>	0.97	1.31	n. s.	<b>1.11</b>	0.98	1.26	n. s.	<b>0.77</b>	0.62	0.95	*
Sprachregion: Deutsch	<b>1.34</b>	1.17	1.53	***	<b>1.28</b>	1.15	1.44	***	<b>0.92</b>	0.76	1.11	n. s.
Untersuchungsjahr (Ref 1986)												
Untersuchungsjahr 1994	<b>0.59</b>	0.41	0.86	n. s.	<b>1.01</b>	0.70	1.45	n. s.				
Untersuchungsjahr 1998	<b>0.95</b>	0.65	1.39	n. s.	<b>1.26</b>	0.86	1.82	n. s.				
Untersuchungsjahr 2002	<b>0.88</b>	0.60	1.28	n. s.	<b>2.03</b>	1.42	2.91	***	<b>1.66</b>	1.32	2.07	***
Untersuchungsjahr und Geschlecht												
1994, Schüler	<b>1.16</b>	0.67	2.00	n. s.	<b>1.15</b>	0.72	1.85	n. s.				
1998, Schüler	<b>1.11</b>	0.64	1.93	n. s.	<b>0.95</b>	0.58	1.54	n. s.				
2002, Schüler	<b>1.31</b>	0.76	2.28	n. s.	<b>0.90</b>	0.56	1.43	n. s.	<b>0.81</b>	0.60	1.11	n. s.

<sup>1</sup>OR: Odds Ratio; <sup>2</sup>CI<sup>-</sup>: untere Grenze des Konfidenzintervalls; <sup>3</sup>CI<sup>+</sup>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; CI: 'Confidence Interval' (Konfidenzintervall).

Die Odds Ratios mit den Grenzen der jeweiligen Konfidenzintervalle entsprechen dem Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt, zur Wahrscheinlichkeit, dass es nicht eintritt. Werte des Odds Ratios < 1: verminderte Eintretenswahrscheinlichkeit; Werte des Odds Ratios > 1: erhöhte Eintretenswahrscheinlichkeit. Wenn das Konfidenzintervall (CI- bis CI+) den Wert 1 einschliesst, dann ist das Ergebnis nicht signifikant.

\*: p < 0.05; \*\*: p < 0.01; \*\*\*: p < 0.001; n. s. = nicht signifikant.

### 3.4 Europäischer Vergleich für die 15-Jährigen im Jahr 2002

Für den europäischen Vergleich ziehen wir die Daten aus 26 Ländern heran und stellen die Ergebnisse für die 15-Jährigen dar.

Der Anteil der 15-jährigen Jugendlichen, die täglich rauchen, unterscheidet sich sehr stark zwischen den europäischen Ländern (vgl. Abbildung 1). Spitzenreiter ist Deutschland, gefolgt von der Ukraine. Hier liegen die Raten des täglichen Rauchens zwischen 23.0% und 27.5%. Wirklich geringe Raten von unter 14.2% sind lediglich in Schweden und in Griechenland zu verzeichnen. Die Schweiz reiht sich im unteren Mittelfeld ein, wenn es um das tägliche Rauchen bei 15-Jährigen geht.

Riesige Unterschiede zwischen den an der Studie beteiligten europäischen Ländern zeigen sich im Anteil der 15-jährigen Jugendlichen, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren (vgl. Abbildung 2). Mehr als die Hälfte der Jugendlichen waren mehrmals betrunken in Grossbritannien, Dänemark, Finnland und der Ukraine. Deutlich geringer sind diese Raten in der grossen Mehrheit der europäischen Länder und die Schweiz ist mit ihren 27.8% Bestandteil dieser Gruppe.

Zirka jeder dritte Jugendliche im Alter von 15 Jahren in der Schweiz, in Grossbritannien und in Spanien, hat in den letzten 12 Monaten vor der Untersuchung Cannabis konsumiert (vgl. Abbildung 3). Am geringsten ist die Jahresprävalenz bei den 15-Jährigen in den Ländern Schweden, Finnland, Russland, Litauen, Lettland, Österreich, Ungarn und Griechenland.

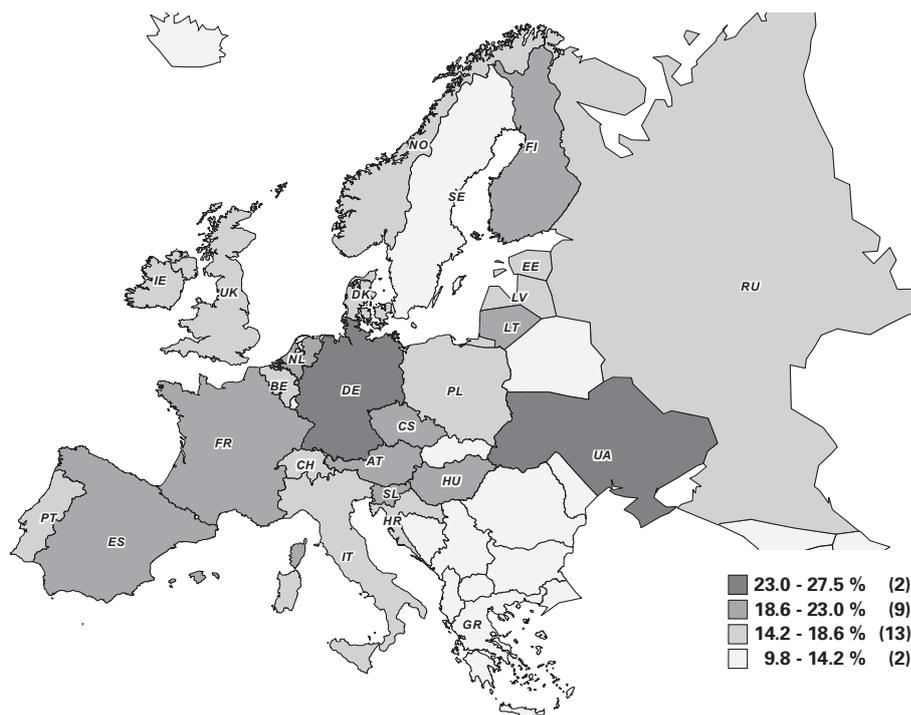


Abbildung 1: Anteil der 15-jährigen Jugendlichen, die täglich rauchen, im europäischen Vergleich

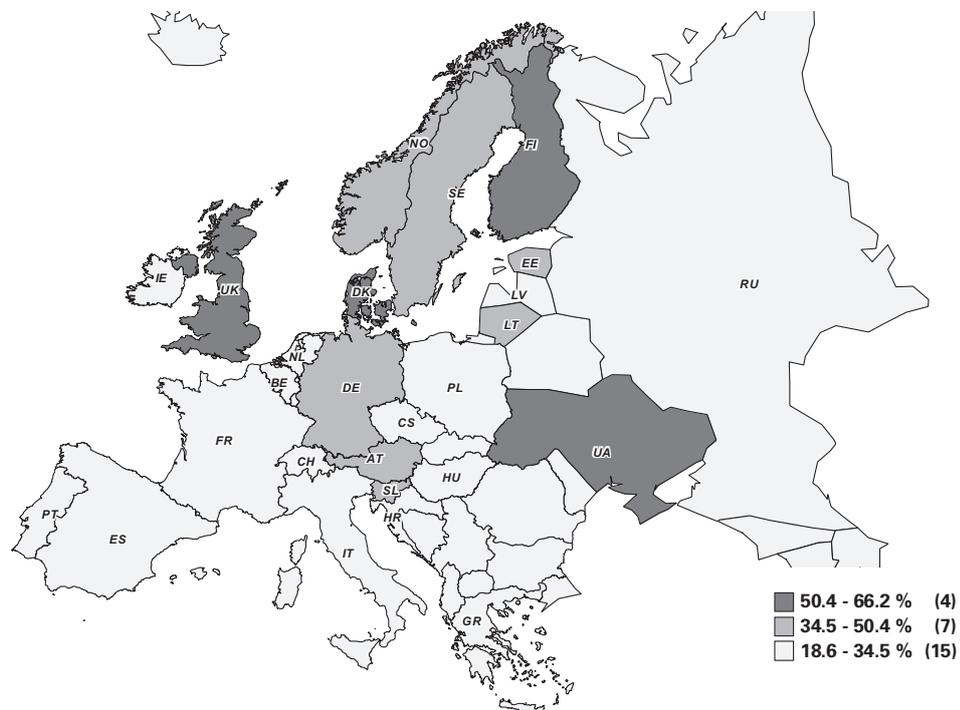


Abbildung 2: Anteil der 15-jährigen Jugendlichen, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren, im europäischen Vergleich

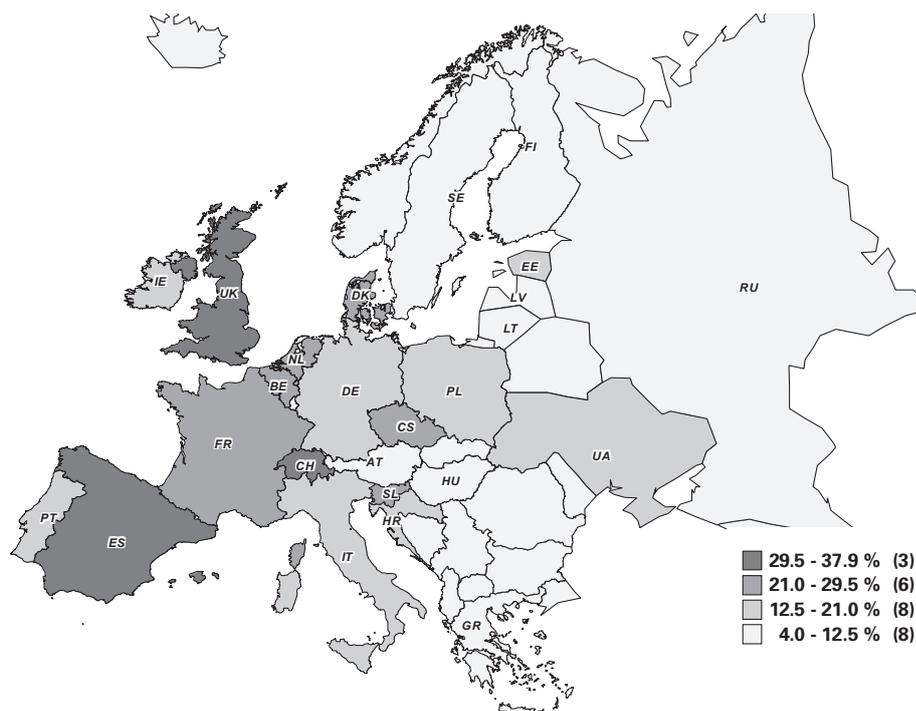


Abbildung 3: Anteil der 15-jährigen Jugendlichen, die mindestens einmal in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert haben, im europäischen Vergleich

### 3.5 Identifikation der Gruppen mit und ohne ausgeprägtes Konsumverhalten bei den 15-Jährigen im Jahr 2002

Anhand des täglichen Rauchens, des sich mehrfach Betrunkens und des Konsums von Cannabis in den letzten 12 Monaten vor der Befragung konnten durch eine Clusteranalyse zwei Gruppen von Jugendlichen identifiziert werden. Diese Gruppen können als Jugendliche mit ausgeprägtem Konsumverhalten und Jugendliche ohne ausgeprägtes Konsumverhalten bezeichnet werden. Jugendliche mit ausgeprägtem Konsumverhalten unterscheiden sich von denjenigen der Gruppe ohne ausgeprägtes Konsumverhalten im Geschlecht; erstere beinhaltet signifikant mehr Schüler als letztere (vgl. Tabelle 3). Nationalität und Sprachregion unterscheiden sich nicht zwischen den Gruppen. Die Gruppe mit ausgeprägtem Konsumverhalten enthält 35% Jugendliche, die täglich rauchen, 64% Jugendliche, die sich schon mehrmals betrunken haben, 80% Jugendliche, die im letzten Jahr Cannabis konsumiert haben und 23% Jugendliche, die alle drei Konsumverhaltensweisen zeigen. In der Gruppe ohne ausgeprägtes Konsumverhalten treten die drei Verhaltensweisen sowie deren Kombinationen nicht auf. Bezogen auf alle 15-Jährigen tritt tägliches Rauchen, mehrfache Trunkenheit und aktueller Cannabiskonsum bei jedem zehnten Jugendlichen auf.

### 4. Diskussion

Im täglichen Rauchen und bei der mehrmaligen Trunkenheit sind grosse Entwicklungssprünge zwischen den 11-, 13- und 15-Jährigen festzustellen. Bei den 11-Jährigen sind diese Verhaltensweisen noch relativ selten, während sie im Leben der 15-Jährigen relativ häufig anzutreffen sind. Bei den 15-Jährigen sind die Anteile derer, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren (27.8%) und die in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert haben (35.5%) relativ hoch. Tendenziell sind es zudem mehr Jugendliche, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren und die Cannabis konsumiert haben, während die Anteile täglichen Rauchens auf hohem Niveau konstant geblieben sind. Jugendliche mit ausgeprägtem Konsumverhalten, die täglich rauchen, sich schon mehrmals betrunken und die in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert haben, sind mit vielen Problemen auch in anderen Bereichen ihres Lebens belastet (DiClemente et al., 1996) und jeder zehnte Jugendliche zeigt alle drei Konsumverhaltensweisen zusammen.

Im Europäischen Vergleich zeigen sich grosse Unterschiede in den Verhaltensweisen zwischen den an der Studie beteiligten Ländern. Als spezifisch für bestimmte Länder sind der hohe Anteil sich betrinkender Jugendlicher in den skandinavischen Ländern

**Tabelle 3: Anzahl Jugendliche, Geschlecht, Nationalität und Konsumverhalten der Gruppe mit ausgeprägtem Konsumverhalten sowie der Gruppe ohne ausgeprägtes Konsumverhalten**

	Gruppe mit ausgeprägtem Konsumverhalten	Gruppe ohne ausgeprägtes Konsumverhalten	Total	Fehlend	Gesamttotal
- Anzahl Jugendliche (N)	727	910	1637	243	1880
- Prozent	44.4%	55.6%	100.0%		
- Prozent Geschlecht männlich	55.7%	46.4%	50.5%	Pearson Chi-Square = 14.088; Fg = 1; p < 0.001	
- Prozent andere Nationalität	15.2%	14.6%	14.9%	Pearson Chi-Square = .106; Fg = 1; n.s.	
- Prozent nichtdeutsche Sprachregion	20.2%	19.0%	19.7%	Pearson Chi-Square = .392; Fg = 1; n.s.	
- Anzahl der Jugendlichen, die täglich rauchen	258	0	15.8%		
- Anzahl der Jugendlichen, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren	467	0	28.5%		
- Anzahl der Jugendlichen, die mindestens einmal in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert haben (nur für 15-Jährige)	582	0	35.6%		
- Anzahl der Jugendlichen, die täglich rauchen und die mindestens zweimal im Leben betrunken waren	187	0	11.4%		
- Anzahl der Jugendlichen, die täglich rauchen und die mindestens einmal in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert haben	216	0	13.2%		
- Anzahl der Jugendlichen, die mindestens zweimal im Leben betrunken waren und die mindestens einmal in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert haben	342	0	20.9%		
- Anzahl der Jugendlichen, die alle drei Konsumverhaltensweisen zeigen	165	0	10.1%		

Fg: Freiheitsgrade; n.s. = nicht signifikant.

und der hohe Anteil des Cannabiskonsums in der Schweiz zu nennen. Probleme, die allen Ländern gemeinsam sind, liegen im hohen Anteil der jugendlichen Raucherinnen und Raucher und in der häufigen Suche nach Trunkenheitserlebnissen ganz allgemein.

Für die Prävention und Gesundheitsförderung sind damit wichtige Felder aufgedeckt, in denen interveniert werden sollte. Massnahmen können am Individuum selbst oder an dessen Umwelt ansetzen. Individuelle Gesundheitsförderungsmassnahmen beinhalten zum Beispiel Lebenskompetenz-Programme. Diese kombinieren Ansätze zur Erhöhung des Selbstwertes mit Ansätzen sozialen Lernens und haben ihre Wirkung zur Vorbeugung des Drogenkonsums bewiesen. Sie zielen auf die Förderung von allgemeinen Kompetenzen. Kinder und Jugendliche erlernen so genannte «life skills», wie Entscheidungen treffen, Probleme lösen, kreatives Denken, kritisches Denken, effektive Kommunikation, soziale Kompetenzen, Selbstbewusstsein, Empathie, Umgang mit Gefühlen und Stressbewältigung. Derartige Programme können schon sehr früh in der Entwicklung gewinnbringend eingesetzt werden. Massnahmen, die an der Umwelt ansetzen, beinhalten zum Beispiel die Entwicklung einer gesundheitsfördernden Gesamtpolitik, die Schaffung gesunder Lebenswelten, die Unterstützung gesundheitsbezogener Gemeinschaftsaktionen und die Neuorientierung der Gesundheitsdienste, wie sie in der Ottawa Charta der Weltgesundheitsorganisation gefordert werden (World Health Organisation, 1986).

## 5. Empfehlungen

Ansteigende Trends in der Suche nach Trunkenheitserlebnissen und im Cannabiskonsum sowie das nach wie vor hohe Niveau des Rauchens bei Jugendlichen verlangen den Einsatz wirkungsvoller Präventionsmassnahmen. Wirksamkeit versprechen Massnahmen dann, wenn sie früh in der persönlichen Entwicklung einsetzen, wenn sie auf mehreren Ebenen (Eltern, Schule und Gemeinde) ansetzen, wenn sie intensiv, häufig und kontinuierlich stattfinden, wenn sie in ihrer Gesamtheit umgesetzt werden (und nicht nur Teile eines Programms). Präventionsprogramme sollten flankiert werden durch Jugendschutzmassnahmen, durch klare Regeln mit entsprechenden Sanktionen bei Verstössen, Disziplinar- und Strafmassnahmen, durch Zugangsbeschränkungen, Werbebeschränkungen, Produktions- und Verkaufsbeschränkungen, durch Warnhinweise, Preis- und Besteuerungspolitik und vieles mehr.

Aus dem Ländervergleich wird ersichtlich, dass es sich beim Drogenkonsumverhalten um ein verbreitetes Phänomen handelt und es stellt sich die grundlegende Frage nach der Motivation zur Verhaltensänderung bei Jugendlichen. Kurzinterventionen haben

sich für die Erhöhung der Motivation zur Verhaltensänderung als wirksam erwiesen und wurden insbesondere im Alkoholbereich sehr erfolgreich eingesetzt (Monti et al., 1999). Insbesondere bei den 10% der Jugendlichen, die täglich rauchen, sich mehrfach betrinken und aktuell Cannabis konsumieren, scheint dies angezeigt.

## 6. Referenzen

1. DiClemente RJ, Hansen WB, Ponton LE. Handbook of adolescent health risk behavior. New York/London: Plenum Press, 1996.
2. Hingson R, Strunin L, Berlin B, Heeren T. Beliefs about AIDS, use of alcohol and drugs, and unprotected sex among Massachusetts adolescents. *American Journal of Public Health* 1990;80:295–9.
3. Kalichman SC, Johnson JR, Adair V, Rompa D, Multhauf K, Kelly JA. Sexual sensation seeking: Scale development and predicting AIDS-risk behavior among homosexually active men. *Journal of Personality Assessment* 1994;62(3):385–97.
4. McCusker J, Westenhouse J, Stoddard A, Zapka J, Zorn M, Mayer K. Use of drugs and alcohol by homosexually active men in relation to sexual practices. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 1990;3:729–36.
5. Windle M, Miller-Tutzauer C. Antecedents and correlates of alcohol, cocaine, and alcohol-cocaine abuse in early adulthood. *Journal of Drug Education* 1991;21:133–48.
6. Uchtenhagen A. Definition und Begriffe. In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. Suchtmedizin. Konzepte, Strategien und therapeutisches Management. München: Urban & Fischer, 2000:1–3.
7. Murray CJL, Lopez A. The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard School of Public Health, 1996.
8. World Health Organization (WHO). Health21: The health for all policy framework for the WHO European Region. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 1999.
9. Schmid H. Predictors of cigarette smoking by young adults and readiness to change. *Substance Use and Misuse* 2001;36(11):1519–42.
10. Murray CJL, Lopez A. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436–42.
11. Schmid H, ter Bogt T, Godeau E, Hublet A, Ferreira Dias S, Fotiou A. Drunkenness among young people: A cross-national comparison. *Journal of Studies on Alcohol* 2003;64:650–61.

12. Hibell B, Andersson B, Ahlström S, et al. The 1999 ESPAD report – Alcohol and other drugs among students in 30 European countries. Stockholm: The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN), The Pompidou Group at the Council of Europe, 2000.
13. Kuendig H, Kuntsche EN, Delgrande Jordan M, Schmid H. Befragung zum Gesundheitsverhalten von 11- bis 16-jährigen Schülerinnen und Schülern – Deskriptive Statistik der 2002 erhobenen Gesamtschweizer Daten. Lausanne: Schweizerische Fachstelle für Alkohol- und andere Drogenprobleme, 2003.
14. DiClemente RJ, Ponton LE, Hansen WB. New directions for adolescent risk prevention and health promotion research and interventions. In: DiClemente RJ, Hansen WB, Ponton LE, eds. Handbook of adolescent health-risk behaviour. New York: Plenum Press, 1996:413–20.
15. World Health Organisation. Charta der I. Internationalen Konferenz für Gesundheitsförderung. Ottawa: WHO, 1986.
16. Monti PM, Colby SM, Barnett NP, et al. Brief intervention for harm reduction with alcohol-positive older adolescents in a hospital emergency department. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1999; 67(6):989–94.
6. Kuntsche EN, Wicki M. Wenn Eltern ihre Kinder schlagen – Veränderungen elterlicher Gewaltanwendung und Zusammenhänge mit dem Gewaltverhalten Jugendlicher von 1998 bis 2002 in der Schweiz. *Psychologie in Erziehung und Unterricht* 2004;3(51):189–200.
7. Schmid H. Drunkenness and preference for spirits in different countries. In: Müller R, Klingemann H, eds. From science to action? 100 years later – Alcohol politics revisited. Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers, 2004:131–40.
8. Schmid H, Nic Gabhainn S. Alcohol use. In: Currie C, Roberts C, Morgan A, et al, eds. Young people's health in context – Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: International report from the 2001/2002 survey. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2004:73–83.
9. Schmid H, ter Bogt T. Cross national comparison of cannabis use among adolescents – Does context make a difference? [Abstract]. *Psychology & Health* 2004;19(Supplement):153–4.
10. Schmid H, Gaume J, Kuntsche EN, Annaheim B, Kuendig H, Delgrande Jordan M. Gesundheit und Gesundheitsverhalten von Schülerinnen und Schülern. Entwicklungen, Trends und internationale Vergleiche. Lausanne: Schweizerische Fachstelle für Alkohol- und andere Drogenprobleme, in Vorbereitung.

## 7. Wissenstransfer/Valorisierung

### 7.1 Publikationen 2004

1. Currie C, Roberts C, Morgan A, et al. (eds). Young people's health in context – Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: International report from the 2001/2002 survey. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2004.
2. Kuntsche EN. Hostility among adolescents in Switzerland? Multivariate relations between excessive media use and forms of violence. *Journal of Adolescent Health* 2004; 34(3):230–6.
3. Kuntsche EN. Progression of a general substance use pattern among adolescents in Switzerland? Investigating the relationship between alcohol, tobacco, and cannabis use over a 12-year period. *European Addiction Research* 2004;10(3):118–25.
4. Kuntsche EN, Gmel G. Emotional well-being and violence among social and solitary risky single occasion drinkers in adolescence. *Addiction* 2004; 99:331–9.
5. Kuntsche EN, Silbereisen RK. Parental closeness and adolescent substance use in single and two-parent families in Switzerland. *Swiss Journal of Psychology* 2004;63(2):85–92.
11. Seiler R, Mehr A, Schmid H, et al. Fakten zur Bedeutung des Sports zur Suchtprävention, insbesondere im Jugendalter. Gemeinsame Stellungnahme aus wissenschaftlicher Sicht. *Schweizerische Zeitschrift für «Sportmedizin und Sporttraumatologie»* 2004; 52(2):86–96.
12. Vereecken C, Ojala K, Delgrande Jordan M. Eating habits. In: Currie C, Roberts C, Morgan A, et al, eds. Young people's health in context – Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: International report from the 2001/2002 survey. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2004:110–9.

### 7.2 Vorträge 2004

1. Kuntsche EN. Adolescent alcohol use – Who is at risk and what should we do? Symposium at the 9<sup>th</sup> Biennial Conference of the European Association for Research on Adolescence (EARA), Porto, Portugal, May 2004.
2. Kuntsche EN. Substanzkonsum Jugendlicher. Tagung «Wohlbefinden in der Schule». Bern, April 2004.

3. Kuntsche EN, Gmel G. Emotional well-being and violence among social and solitary risky single occasion drinkers in adolescence. 9<sup>th</sup> Biennial Conference of the European Association for Research on Adolescence (EARA), Porto, Portugal, May 2004.
4. Kuntsche EN, Kuendig H. What is worse? A hierarchy of family-related risk factors predicting alcohol use in adolescence. 9<sup>th</sup> Biennial Conference of the European Association for Research on Adolescence (EARA), Porto, Portugal, May 2004.
5. Kuntsche EN, Kuendig H. Does alcohol outlet density shift the perception of adolescent drinking in public? Higher level predictors of adolescent alcohol use in Switzerland. 9<sup>th</sup> Biennial Conference of the European Association for Research on Adolescence (EARA), Porto, Portugal, May 2004.
6. Kuntsche EN, Woynarowska B, Overpeck M, Torsheim T. Hostility through the screen? Television viewing and classmate perception in 35 countries and regions. HBSC Spring Meeting, St Petersburg, Russia, May 2004.
7. Schmid H. Evolution des comportements de santé des écolières et des écoliers (HBSC). Commission cantonale de promotion de la santé, Sion (VS), Suisse, janvier 2004.
8. Schmid H. Psychosoziale Gesundheit von Schülerinnen und Schülern. Nachdiplomkurs Prävention und Gesundheitsförderung, Pädagogische Hochschule Zürich, Beckenhof, Zürich, April 2004.
9. Schmid H. Trends in der Gesundheit und im Gesundheitsverhalten bei 11- bis 15-Jährigen (HBSC). Schweizerisches Gesundheitsobservatorium OBSAN, Neuchâtel, Mai 2004.
10. Schmid H, Grob A. Kinder aus alkoholbelasteten Familien in der Schweiz. Tagung der Schweizerischen Fachstelle für Alkohol- und andere Drogenprobleme: «Privatsache? Kinder aus alkoholbelasteten Familien in unserer Gesellschaft». Lausanne, Mai 2004.
11. Schmid H. Epidemiologie des Kokain- und Designerdrogenkonsums in der Schweiz/Epidémiologie de la consommation de cocaïne et de drogues synthétiques en Suisse. Nationale Designerdrogen- und Kokainkonferenz/Conférence nationale sur les drogues synthétiques et la cocaïne, Bern, Juni/juin 2004.
12. Schmid H, ter Bogt T. Cross-national differences in cannabis use in 31 countries in Europe and North America. HBSC Spring Meeting, St Petersburg, Russia, May 2004.
13. Schmid H, ter Bogt T. Cross-national comparison of cannabis use among adolescents – Does context makes a difference? Health Psychology Congress, Helsinki, Finland, June 2004.

## 8. Impact

Die Forschungsergebnisse der vorliegenden Studie haben eine breite Öffentlichkeit erreicht. Themen wie «Kilogramm und Nikotin: Gewichtsprobleme und Rauchen bei jungen Mädchen» wurden durch Pressemeldungen verbreitet. Die Ergebnisse waren auch Grundlage für Vorträge und Konferenzen (siehe oben), die von der Presse aufgenommen wurden (z.B. zu den Themen «Kinder aus alkoholbelasteten Familien» und «Kokain- und Designerdrogenkonsum»). Der Kurzbericht «Trends im Alkoholkonsum von Schülerinnen und Schülern in der Schweiz» diente der Eidgenössischen Alkoholverwaltung als Argumentarium für die Einführung einer Sondersteuer auf Alcopops und wurde anlässlich einer Pressekonferenz im Februar 2003 vorgestellt. Im April 2003 fand eine Pressekonferenz «Befragung zur Gesundheit von Schülerinnen und Schülern im Jahre 2002» statt, die allein der vorliegenden Studie gewidmet war. Neben einem Forschungsbericht wurden Broschüren in deutscher, französischer und italienischer Sprache erstellt und unter anderem an die teilnehmenden Schulklassen verteilt. Eine Kooperation des Schülerprojekts mit der Studie «Swiss Multicenter Adolescent Survey - SMASH02» der «Groupe de Recherche sur la Santé des Adolescents» des «Institut universitaire de médecine sociale et préventive de l'Université de Lausanne» zur gemeinsamen Valorisierung der Ergebnisse wurde ins Leben gerufen und deren Pressekonferenz im November 2003 unterstrich die Konvergenz der Ergebnisse der Jugendstudien. Weiterhin werden die Ergebnisse gemeinsam mit Jugendlichen diskutiert (in Workshops und im Jugendparlament), kantonalen Stellen vorgestellt und es wird eine weitere Populärbroschüre erstellt werden. Auch der internationale Bericht '*Young people's health in context – Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2001/2002 survey*' wurde durch Presseaktionen einem breiten Publikum zugänglich gemacht. Die meisten der Dokumente sind über das Internet <http://www.sfa-isp.ch/Recherche/forschung.htm> verfügbar.

Korrespondenzadresse:  
 Dr. phil. Holger Schmid  
 Schweizerische Fachstelle für Alkohol-  
 und andere Drogenprobleme SFA  
 Av. Ruchonnet 14  
 Postfach 870  
 1001 Lausanne  
 Tel.: 021 321 29 53  
 Fax: 021 321 29 40  
 E-Mail: [hschmid@sfa-isp.ch](mailto:hschmid@sfa-isp.ch)

# Recension des écrits sur les drogues de synthèse, en Europe, avec un regard rapproché sur la Suisse et les pays voisins: pharmacologie, prévalence, profils et prévention\*

Jean-Sébastien Fallu<sup>1,2,4</sup>, Jürgen Rehm<sup>1,2,3</sup>, <sup>1</sup>Institut de recherche sur la santé publique et les addictions, Zürich, Suisse; <sup>2</sup>Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada; <sup>3</sup>Public Health Sciences, University of Toronto; Canada; <sup>4</sup>Ecole de psychoéducation, Université de Montréal, Montréal, Canada

## Résumé

Ce texte vise à décrire la prévalence de la consommation des drogues de synthèse, en Europe, en portant un regard particulièrement attentif à la situation qui prévaut en Suisse, en Allemagne, en Italie et en France. La prévalence de consommation de ces drogues demeure relativement faible dans la population générale (1 à 3%), mais assez élevée dans les cultures techno-rave (20 à 50%) (Bello et al., 2003; Craske et al., 2001; EMCDDA, 2002a; Hibell et al, 2000; INSERM, 1998; Janine-Jacquat & François, 1999; Lopez-Sanchez, 2001; Milroy, 1999; ODCNU, 2003; Olin & Plaisait, 2003; Perkonigg et al. 1998; Schuster et al., 1998; Siliquini et al., 2001; Simon, 2001; Tossman & Heckman, 1997; WHO 1996). De façon générale, la consommation est stable ou en augmentation et indique quelques tendances à surveiller. Enfin, il est recommandé d'éviter de «démoniser» le phénomène et de mettre en place ou de consolider les actions de réduction des méfaits et d'intervention en milieu festif, le monitoring et l'analyse de substance ainsi que de poursuivre la recherche et de traiter principalement le problème comme relevant de la santé plutôt que de la sécurité publique.

## 1. Introduction

La culture et les modes influencent les modèles de consommation de psychotropes (Paglia & Room, 1999). En Europe, la fin des années 80 et les années 90 ont vu naître un nouveau phénomène, les *raves*, dont plusieurs des adeptes consomment certains types de psychotropes appelés: «drogues de rave», «drogues de synthèse», «*designer drugs*», etc. (Pederson & Skrondal, 1999; Gauthier, 2001). Cet article vise à décrire la prévalence de la consommation des drogues de synthèse, en Europe, en portant un regard particulièrement attentif à la situation qui prévaut en Suisse, en Allemagne, en Italie et en France. L'article vise aussi à brosser un portrait des différents profils de consommations observés. Enfin, quelques brèves recommandations sont émises en guise de conclusion.

## 2. Recension des écrits

Cette étude émane d'une recension des écrits. Les bases de données Psychinfo, Medline et Embase ont été interrogées, avec l'aide de plusieurs mots-clés synonymes de «drogues de synthèse» et «prévalence». Les mots-clés exactes utilisés étaient les suivants: 'Synthetic Drug, Party Drug, Designer Drug, Rave Drug, Ecstasy, MDMA, Speed, Amphetamine, Methamphetamine, LSD, Ketamine, GHB, Nexus', 'Prevalence' et 'Pattern'. Nous nous sommes limité aux écrits en anglais et en français ainsi qu'aux recherches portant sur l'humain. Cette stratégie a produit un peu plus de 5000 inscriptions. Après avoir lu les résumés, plus de 3500 ont été éliminés. Nous en avons donc consulté un peu plus de 1000 et en avons conservé un peu plus de 300, dont environ 160 concernant l'Europe. Il faut cependant dire que ce décompte, ainsi que la description de la stratégie analytique ne reflètent qu'une partie de la réalité. En effet, plusieurs références ont été trouvées en «cascade» par le biais des articles identifiés et beaucoup des écrits sur le sujet ne sont pas publiés dans des revues scientifiques et font partie de la «littérature grise», c'est-à-dire des rapports de recherche gouvernementaux ou d'institutions parapubliques, par exemple, qui ont été identifiés par des moteurs de recherche sur Internet, tel que Google.

## Key Words

Synthetic Drugs,  
Designer Drugs,  
Europe,  
Prevalence of,  
Profiles of Consumption.

\* Ce projet a été soutenu par le contrat de recherche n° 03.001065 de l'Office fédéral de la santé publique.

### 3. Résultats

#### 3.1 Définition

Le groupe de drogues auquel les termes énoncés plus haut font référence varie dans le temps et d'une personne à l'autre (Calafat et al., 1998a; 2003). De plus, ce qui rend le portrait plus confus encore est le fait que plusieurs auteurs ne distinguent pas les amphétamines ou les méthamphétamines de l'ecstasy (MDMA) et les incluent toutes dans le terme large d'«ecstasy». Certains parlent des substances de *type* «amphétamine» (STA), d'autres emploient le terme ecstasy pour désigner n'importe quelle substance de *type* «amphétamine», manufacturée en capsules ou en comprimés. Fréquemment, les termes amphétamine ou ecstasy sont utilisés pour désigner les méthamphétamines ou encore la vaste catégorie des substances de *type* «amphétamine» et même, dans plusieurs pays, les termes amphétamines, substances de *type* «amphétamine», etc. sont utilisés sans qu'on ne dise vraiment à quoi ont fait référence (Office contre la drogue et le crime des Nations Unies (ODCNU), 2003). Particulièrement, en ce qui a trait aux effets recherchés, à la pharmacologie, aux facteurs de risque et surtout aux effets néfastes de la consommation, cette agrégation ne fait aucun sens. Dans ce chapitre, les drogues de synthèse sont considérées comme étant des substances synthétisées de toute pièce par l'humain et qui ne consistent pas en une transformation d'une molécule existant naturellement. Voici les substances que nous avons considéré comme tel: 3,4-Méthylméthylènedioxyamphétamine (MDMA, Ecstasy, X, E, Adam, Love, etc.), amphétamine et méthamphétamine (Speed, *Crystal*, *Crys*, *Jib*, *Meth*, etc.), kétamine (Kit-Kat, *Special K*, etc.), gamma-hydroxybutyrate (GHB, *G*, *Liquid ecstasy*, *Griveous Bodily Harm*, etc.), 2-CB (Nexus), 4-PMA, LSD, PCP et Rohypnol.

#### 3.2 Prévalence en Europe et regard rapproché sur la Suisse, l'Allemagne, la France et l'Italie

La consommation de drogues de synthèse est devenue un phénomène planétaire, tel que le démontre l'augmentation des saisies, par un facteur de 10, dans la dernière décennie (World Health Organisation (WHO), 1996; ODCNU, 2003). Tenter de déterminer ou même d'estimer la prévalence de consommation des drogues de synthèse est une tâche difficile et ardue. D'abord, les informations épidémiologiques sur l'ecstasy sont quasi-absentes (Gowing, Henry-Edwards, Irvine & Ali, 2001). Ensuite, plusieurs embûches, souvent méthodologiques, se dressent devant cette tentative: l'évolution des drogues de synthèse à travers le temps, la difficulté de dégager un consensus au niveau des définitions des drogues de synthèse, la difficulté d'accès à des échantillons

représentatifs, la rareté de l'utilisation de critères pour définir l'usage et la variation des méthodes d'une étude à l'autre, en sont des exemples (Griffiths, Vingoos & Jansen, 1997; EMCDDA, 2002a; Fischer, 2000; Gowing et al., 2001; Green et al., 1995; Jansen, 1999; McGuire et al., 1994; Schifano, 2000; Thomasius, 2000; Sydow et al., 2002). Néanmoins, certaines estimations sont possibles.

On estime la production mondiale d'amphétamines/méthamphétamines à 410 tonnes annuellement et celle d'ecstasy à 100–125 tonnes (ODCNU, 2003). Les méthamphétamines sont les plus accessibles, mais l'ecstasy a montré les plus importantes augmentations de consommation durant les cinq dernières années (ODCNU, 2003). Selon un rapport récent de l'ODCNU (2003), la consommation à vie des Substances de *type* «amphétamine» STA, en 2000–2001, concerne environ 1% de la population mondiale de 15 ans et plus, ce qui représente environ 40 millions de personnes<sup>1</sup>. Plus précisément, la consommation d'amphétamines (amphétamines et méthamphétamines) est estimée à 0,8%, c'est-à-dire environ 34 millions de personnes, tandis que la consommation d'ecstasy toucherait 0,2% ou 8 millions de personnes. Dans les dernières années, cette consommation a continué d'augmenter sans égard à l'âge, au genre, à la nationalité ou au revenu et ce surtout dans les pays où les substances de *type* «amphétamine» sont facilement accessibles (ODCNU, 2003). La tendance mondiale est à la hausse, et ce fut particulièrement le cas entre 1998 et 2000 (Rosenbaum, 2002). De 1995–1997 à 2000–2001, la consommation d'amphétamines a augmenté de 40%, alors que celle d'ecstasy a augmenté de 70% (ODCNU, 2003). Ainsi, dans le monde et en Europe, l'usage de ces drogues surpasse les niveaux de consommation d'héroïne et de cocaïne, mais est moins élevé que celui de cannabis (Observatoire Français de la Drogue et des Toxicomanies (OFDT), 2002; Pope et al., 2001; Cole & Sumnall, 2003a; ODCNU, 2003; Heilig, 2002; Gowing et al., 2001). En général, les données suggèrent que l'usage d'ecstasy existe dans pratiquement tous les pays de l'Union Européenne. Les pays où la fréquence de consommation d'ecstasy est la plus élevée sont l'Angleterre, les Pays-Bas et l'Espagne (Griffiths et al., 1997; ODCNU, 2003). Bien que la consommation d'ecstasy et de substances de *type* «amphétamine» ait continué d'augmenter presque partout, il existe des différences, parfois importantes, d'un pays à l'autre. Ces différences représentent parfois de vraies variations, mais il est probable que la majeure partie de cette variation soit due à des fluctuations au niveau de la collecte des données.

En Europe, la consommation d'ecstasy et des drogues apparentées est apparue dans les clubs londoniens. Il y a quelques années, un rapport du EMCDDA (1998) montrait qu'entre 0,5% et 3%

de la population générale Européenne avait consommé de l'ecstasy au moins une fois au cours de sa vie (principalement des jeunes de 15 à 25 ans et ceux fréquentant les clubs/*raves*; Christophersen, 2000). Chez les 15–75 ans, cette prévalence de consommation varie maintenant entre 1 et plus de 3% et de 1 à 10% chez les 15–25 ans (Gowing et al., 2001; EMCDDA, 2003). Chez les 18–25 ans, en Angleterre, cette prévalence atteint même 13 à 18%. La consommation d'ecstasy, dans la population générale âgée de plus de 15 ans, est d'environ 0,6% en Europe de l'Ouest et de 0,1% en Europe de l'Est (ODCNU, 2000; tel que cité dans Landry, 2002). Selon le rapport ESPAD (*European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*), la population des 15–16 ans a expérimenté **l'ecstasy** dans une proportion d'environ 0,4% en 1995 et 2,7% en 1999 en Europe de l'Est et de 2,7% et 2,1% en Europe de l'Ouest, pour les mêmes années (ODCNU, 2003). Ainsi, l'augmentation en Europe de l'Est indique des tendances de consommations semblables à ce que l'on observe présentement en Europe de l'Ouest. En fait, sept pays de l'Europe de l'Ouest rapportent une augmentation de l'usage d'ecstasy, alors que cinq rapportent que son usage s'est stabilisé et un seul rapporte une diminution. En Europe de l'Est, aucun pays ne rapporte de diminution de l'usage alors qu'un seul rapporte une stabilisation (ODCNU, 2003). Enfin, dans les populations qui fréquentent les événements de type *techno-rave*, une récente étude Européenne a trouvé que 91% de cette population avaient déjà consommé de l'ecstasy (Milroy, 1999). Le même type de sondage, en Angleterre, a même donné lieu à une proportion de 85% d'usage actuel d'ecstasy (Craske, Stevenson, Halfin, & French, 2001).

En ce qui concerne les **amphétamines**, il est possible de constater une consommation plutôt élevée en Europe, en général, peut-être en lien avec l'histoire d'utilisation médicale de cette substance. Dans la population générale, la prévalence d'usage à vie varie maintenant entre 0,5 et 5%, ce qui est très similaire à ce qui est observé pour l'ecstasy (EMCDDA, 2003). Chez les jeunes de 15–16 ans, la proportion qui rapportent en avoir consommé au moins une fois au cours de leur vie est passée de 2% en 1995 à 2,6% en 1999 (Hibell, Andersson, Ahlstrom, Balakireva et al., 2000). Dans la population générale, pour la période 2000–2001, cinq pays ouest-européens rapportent une augmentation, six rapportent une stabilisation et deux rapportent une diminution de cet usage. En Europe de l'Est le portrait est semblable: trois pays rapportent une augmentation, quatre une stabilisation et quatre une diminution.

Quant aux **méthamphétamines**, leur production est très limitée, et par extension, leur consommation (ODCNU, 2003). En effet, moins de 1% des saisies de méthamphétamines, dans le monde, sont effec-

tuées en Europe. Les pays qui en rapportent sont la République Tchèque, la fédération Russe, mais aussi la Slovaquie, l'Allemagne, et les pays baltiques (ODCNU, 2003). Si l'on observe les saisies d'éphédrine, le principal précurseur de la méthamphétamines, de 1996 à 2001, 81% des saisies ont été effectuées en Russie, et 12% en République Tchèque. La prévalence de consommation de méthamphétamines est d'autant plus difficile à estimer puisqu'elle est faible, mais aussi parce que la consommation de ces substances est rarement mesurée spécifiquement (souvent inclus dans la catégorie «amphétamines»); ODCNU, 2003).

Enfin, selon l'enquête ESPAD, la consommation de **LSD**, chez les jeunes de 15–16 ans, serait passée de 0,4% en 1995 à 0,8% en 1999 (ODCNU, 2003).

Dans les lignes qui suivent, nous tenterons de décrire le portrait, concernant en particulier la Suisse, l'Allemagne, la France et l'Italie. En général, ces pays ne sont pas en tête de liste concernant la consommation de substances de type «amphétamine» (ODCNU, 2003).

### 3.3 Suisse

Les recherches, en Suisse, peuvent être vaguement divisées en quatre catégories: les études expérimentales biologiques et psychologiques, les études cliniques ou études de cas, les études épidémiologiques et les études dans des parties ou d'autres endroits où l'ecstasy est consommée (Fallu, Rehm, Zähringer, 2003).

Les études expérimentales en biologie et en psychologie constituent la majeure partie des études suisses, publiées, sur l'ecstasy. Ces études utilisent généralement un devis à mesures répétées et contrôle-placebo (e.g. Frei et al., 2001; Gamma et al., 2000, 2001; Liechti et al., 2000a, b; 2001a, b; Liechti & Vollenweider, 2001; Vollenweider et al., 1998, 1999, 2002). Dans l'optique de cette recension, qui se concentre sur les aspects épidémiologiques et culturels de l'usage d'ecstasy, soulignons que les auteurs ont trouvé que les effets psychoactifs du MDMA semblaient plus intenses chez la femme que chez l'homme (Liechti et al., 2001a). Les femmes présentaient des scores particulièrement élevés de changements perceptuels induits par le MDMA, de perturbation de la pensée, et de peur de perdre le contrôle du corps. La dose de MDMA consommé corrélait positivement avec l'intensité du changement perceptuel chez la femme. Les effets aigus et les conséquences désagréables étaient aussi plus fréquents chez les sujets féminins que chez les sujets masculins.

Les études épidémiologiques se sont rarement penchées spécifiquement sur l'ecstasy, mais des questions sur cette drogue et d'autres drogues de synthèse étaient incluses dans les études sur la santé générale des adolescents (Health Behaviour of School-Aged Children; e.g. Janine-Jacquat & François, 1999) ou sur la consommation spécifique de drogue (Enquête ESPAD en Suisse; propre calculs). Nous rapportons, ici, les résultats de la plus récente enquête réalisée au printemps 2003, où un échantillon représentatif de plus de 2500 étudiants suisses nés en 1987 a été interrogé dans le cadre de l'ESPAD. La très grande majorité de ces étudiants avait entendu parler de l'ecstasy (80,9% des garçons et 87,8% des filles), mais seulement une minorité l'avait déjà utilisé: 1,5% des garçons et 1,4% des filles.

En accord avec cette faible prévalence est l'image de l'ecstasy comme étant une drogue dangereuse. En terme d'accessibilité, plus de 14% des sujets croient que l'ecstasy est très ou assez facile à obtenir, ce qui représente la proportion la plus élevée après le cannabis. En somme, la plupart des étudiants âgés de 15 ou 16 ans connaissent l'ecstasy, et seule une petite minorité, soit entre 1 et 2%, l'a essayé, même s'il n'était pas très difficile de l'obtenir.

Ces chiffres ne signifient pas qu'il n'existe pas de marché de vente d'ecstasy, surtout pour les jeunes plus âgés, dans la scène *techno-rave* (Ayer et al., 1997). C'est ce qui a mené des gens à mettre en place des actions préventives, en périphérie ou à même la scène, telles que l'analyse de substance dans les parties *rave* (e.g. Eve & Rave) et d'autres efforts préventifs plus généraux en lien avec les drogues de synthèse (Messerli, 2003).

### 3.4 Allemagne

En Allemagne, les laboratoires clandestins démantelés sont très peu sophistiqués, ce qui suggère que l'ampleur et le nombre des laboratoires, aux Pays-Bas, limitent les besoins de telles installations en Allemagne. En appui à cette idée, deux des plus importantes saisies d'ecstasy effectuées en Allemagne, dans les dernières années, présentaient des liens directs avec les Pays-Bas (ODCNU, 2003).

La prévalence annuelle de consommation d'ecstasy ou d'amphétamines en 2000, chez la population âgée de 15 à environ 60 ans, est estimée à 0,6% (ODCNU, 2003). Selon les données du ministère de la santé, qui a sondé 6305 participants (EMCDDA, 2002a), la prévalence d'expérimentation d'ecstasy est passée, dans la population des 18-59 ans, de 1,4% en 1995 à 1,5% en 1997 et à 1,6% en 2000. Chez les jeunes adultes (15-34 ans), ces mêmes

proportions étaient respectivement de 3,3%, 3,6% et 3,7%. Concernant les amphétamines, chez les 18-59 ans, ces proportions étaient de 2,4%, 1,5% et 2,3%. Chez les jeunes adultes, ces proportions étaient de 4,3%, en diminution à 2,4% en 1997 et en augmentation à 3,4% en 2000. Concernant le LSD, Simon, Hoch, Hüllinghorst, Nöcker et David-Spickermann (2001) présentent des proportions de 1,8% de prévalence à vie comme annuelle, chez les 18-59 ans.

Pour ce qui est de la prévalence de consommation d'ecstasy pour les 12 derniers mois, chez les 18-59 ans, elle était de 0,8% en 1995 et en 1997 alors qu'en 2000 (15-64 ans) elle était en diminution à 0,2%. Mais le rapport de Simon et al. (2001), présentant les données de 2000, trouve une prévalence de 0,7% chez les 18-59 ans. Chez les 18-34 ans (sauf en 2000: 15-34 ans), ces proportions étaient de 2,1%, 1,9% et 0,5% en 2000. En ce qui concerne les amphétamines consommées par les 18-59 ans, les proportions étaient en baisse de 0,7% en 1995, à 0,4% en 1997 et à 0,2% en 2000. Encore une fois, les chiffres de Simon et al. (2001) indiquent une prévalence plus élevée, c'est-à-dire de 0,6% chez les 18-59 ans. Chez les jeunes adultes, ces proportions étaient aussi en diminution, respectivement de 1,7%, 1,1% et 0,4%. Ces chiffres sont cependant légèrement sous-estimés parce qu'afin de rendre comparables les résultats de différents pays, les sondages, provenant de grandes agglomérations urbaines, pour 1995, avaient été éliminés. Par exemple, un rapport (Lopez-Sanchez, 2001) estimait la proportion d'usage d'ecstasy, chez les 18-59 ans, à 1,6% plutôt qu'à 1,4%; et celle d'amphétamine à 2,8% plutôt qu'à 2,4%, tel que le rapporte le EMCDDA (2002a). Ce rapport présente d'ailleurs la prévalence de consommation dans le mois précédant l'enquête, chez les 18-59 ans, mais seulement en 1995. Les proportions étaient de 0,5% pour l'ecstasy et de 0,3% pour les amphétamines. Enfin, toujours chez les 18-59 ans, le rapport estime à 2,1% la consommation de LSD à vie et à 0,2% celle dans le dernier mois. Dans tous les cas, beaucoup plus d'individus ont consommé des amphétamines et du LSD dans leur vie que de l'ecstasy, mais cela est plutôt dû au caractère récent de cette dernière. En effet, lorsque sont comparées les estimations de prévalence, chez les jeunes, la consommation d'ecstasy est clairement plus fréquente que celle des autres substances.

Afin d'illustrer le fait que les proportions d'usage sont plus élevées dans les agglomérations urbaines, prenons l'exemple d'un sondage effectué, en 1995, auprès de 3021 adolescents (14-24 ans) à Munich (Perkonigg et al., 1998). Ce sondage estime des taux de prévalence de consommation d'ecstasy à 4% pour les garçons et à 2,3% pour les filles; ce qui est vraisemblablement plus élevé que les taux obtenus

nus en région. Ces chiffres représentent une augmentation du double depuis 1990 (Schuster et al., 1998). La prévalence de consommation d'amphétamines est, par ailleurs, estimée à 3,5% pour les garçons comparativement à 1,6% pour les filles et la prévalence de consommation de LSD est estimée à 2,8% et 1,4% pour les garçons et les filles respectivement. Fait intéressant, la comparaison de deux cohortes, de 6 ans de différence, montre très clairement que la consommation des drogues de synthèse progresse plus rapidement dans le temps, pour la cohorte la plus jeune. Lieb et al., (2002) ont suivi ce même échantillon, jusqu'à 1999, et trouvent une prévalence cumulative d'utilisation d'ecstasy à vie de 6,6% et une prévalence de consommation des substances apparentées à l'ecstasy de 2,3%.

Par ailleurs, comme c'est le cas en Europe, la prévalence de consommation était plus élevée en Allemagne de l'Ouest qu'en Allemagne de l'Est, mais récemment, cette différence s'est amenuisée, puisque la consommation à l'Ouest tend à diminuer alors que celle à l'Est augmente (Calafat et al., 1998a). En effet, la prévalence annuelle de consommation d'ecstasy est passée, de 1997 à 2000, de 0,9% à 0,6% dans les anciennes provinces, mais de 0,4% à 0,8% dans les nouvelles provinces (18–59 ans) (ODCNU, 2003). En ce qui concerne la population des gens qui fréquentent les raves, un sondage, réalisé en 1997, à Berlin (N=1674; Tossman & Heckman, 1997) et un réalisé la même année à Munich (N=447; Kröger & Kunzel, 1997, tel que cité dans Lopez-Sanchez, 2001), estiment des prévalences de consommation d'ecstasy à vie ou dans la dernière année d'environ 50%. Ces mêmes sondages estiment la consommation à vie d'amphétamines à environ 45% et d'hallucinogènes à environ 40%. En 1998, Tossman et al. (2001) ont examiné des échantillons d'environ 500 participants, dans plusieurs villes Européennes. Similairement, à Berlin, ils estiment une prévalence d'utilisation d'ecstasy à vie de 44,6% et pratiquement la même proportion pour ce qui est de la prévalence de consommation au cours de la dernière année. Le sondage estime à 46,1% la consommation d'amphétamines à vie et à 41,6% celle d'hallucinogènes. En ce qui concerne l'usage actuel ou récent (dernier mois), les participants affirment avoir consommé de l'ecstasy dans une proportion de 22,6%, des amphétamines dans une proportion de 23,6% et du LSD dans une proportion de 13,2%. Cette étude a aussi comparé les taux rapportés, par les participants, de ces événements, à ceux d'un échantillon représentatif de la population des 12–25 ans de l'Europe de l'Ouest et de l'Europe de l'Est respectivement. Les taux de la population générale sont clairement plus bas. Les jeunes de l'Europe de l'Ouest rapportent consommer de l'ecstasy, des amphétamines et du LSD dans une proportion de 5%, 3% et 2% respective-

ment, alors que ceux de l'Europe de l'Est rapportent des proportions de 4%, 5% et 2%.

### 3.5 France

En France, la consommation d'ecstasy est apparue au début des années 90. Son expérimentation et son usage actuel restent limités (OFDT, 2001). Les taux de consommation sont assez faibles (en 2001, 0,7% chez les femmes et 2,2% chez les hommes, de 18–44 ans, en ce qui concerne la prévalence à vie de consommation d'ecstasy et 1,2% et 2,3%, respectivement, en ce qui concerne les amphétamines). La proportion de consommateurs à vie d'ecstasy, chez les 15–64 ans, était stable à 0,9% en 1999, en 2000 et en 2002 (EMCDDA, 2003). Chez les 15–34 ans, ces proportions étaient respectivement de 1,7%, 1,8% et 1,9%. Concernant les amphétamines, les 15–64 ans en rapportaient une consommation dans une proportion de 0,2% en 1999, 1,5% en 2000 et 0,4% en 2002. Les 15–34 ans, quant à eux, affirmaient en consommer dans une proportion de 0,1% en 1999, 1,4% en 2000 et 0,1% en 2002. Le rapport du EMCDDA (2003) présente aussi des données, pour les mêmes groupes d'âges et les mêmes années, mais à propos de la prévalence de consommation dans les 12 derniers mois. Ces données indiquent que les 15–64 ans avaient consommé de l'ecstasy dans une proportion de 0,2%, 0,2% et 0,3% alors que les 15–34 ans rapportaient des proportions de 0,4%, 0,5% et de 0,8%. Au sujet des amphétamines, les chiffres correspondants, chez les 15–64 ans, sont de 0,1%, 0,2% et 0,0% alors que chez les 15–34 ans ces proportions étaient respectivement de 0,1%, 0,4% et 0,0%. Quand à la consommation à vie de LSD, elle est estimée en 2002 à 1,5% chez les 15–34 ans et à 1% chez les 15–75 ans (Bello et al., 2003). La consommation à vie chez les 15–75 ans plaçait, en 2000, la consommation d'ecstasy, de psilocybine et de LSD respectivement en 2<sup>ième</sup>, 3<sup>ième</sup> et 4<sup>ième</sup> position après le cannabis (OFDT, 2001).

Chez les jeunes, pour les 14–18 ans scolarisés, la consommation d'amphétamine est demeurée relativement stable, de 1995 à 1999 (1,6% pour les filles et 3% pour les garçons en 1995 et en 1999). Pour l'ecstasy, seules les données de 1999 sont disponibles et celles-ci chiffrent ces taux à 1,8% et 3,4% pour les filles et les garçons respectivement. Par ailleurs, la proportion de filles, rapportant consommer du LSD, est passée de 0,9% à 2,5%, alors que chez les garçons, cette proportion est passée de 2,6% à 5%. Le LSD est relativement peu consommés dans l'UE et l'information, issue des enquêtes de population sur le LSD en Europe, est parcellaire (OFDT, 2002). Les chiffres plus récents de l'ODCNU (2003) estiment la consommation à vie d'ecstasy à 3% et celle de LSD à 1%. Ces chiffres montrent

que, comparativement au reste de l'Europe, la consommation d'ecstasy est moyennement élevée alors que celle de LSD est relativement faible.

Chez les 15–16 ans, en milieu scolaire, la prévalence de consommation à vie d'ecstasy est passée de 2,5% en 1995 (incluant le LSD) à 3% en 1999 (sans le LSD) (EMCDDA, 2003). En 1999, la proportion de consommation de LSD a été mesurée séparément de l'ecstasy et a été estimée à environ 1%. La prévalence de consommation d'amphétamines, dans cette population, est quant à elle passée de 1,9% en 1995 à 2,3% en 1999.

Chez les jeunes, de 17 à 19 ans, selon le sexe et l'âge, l'enquête ESCAPAD 2002 révèle que l'expérimentation à vie d'ecstasy varie entre 3 et 9% alors que pour les amphétamines, elle varie entre 1 et 6% (OFDT, 2003). La consommation de LSD varie, quant à elle, entre 1 et 5%. Les prévalences à vie, annuelle et actuelle, de consommation d'ecstasy, sont d'environ 4,7%, 2,3% et 2% respectivement (Bello, Toufik, Gandilhon, Giraudon & Bonnet, 2003). Les chiffres correspondants, pour les amphétamines, sont de 2,3%, 1,6% et 0,9% alors que ceux concernant le LSD sont de 1,6%, 0,9% et 0,4%. L'enquête de 2001 révélait des taux de prévalence à vie de 5% et de 2,7% chez les garçons et les filles, de 18 ans, respectivement, alors que ces chiffres sont maintenant de 6,5% et 3,5%. Comparativement, à 20–22 ans, les chiffres du EMCDDA, pour 1995, estimaient à 1,9% la prévalence à vie chez les garçons et celle des filles à 1,1%. Le rapport de 2003 souligne d'ailleurs que la consommation de LSD, d'ecstasy et d'amphétamines continuent d'augmenter. Par exemple, la prévalence de consommation d'ecstasy est passée de 1,4%, chez les filles de 17 ans, en 2000, à 2,9% en 2002. Chez les garçons, c'est une augmentation de 2,8% à 5% qui a été enregistrée. La tendance à l'augmentation de la consommation de MDMA est subtile, dans la population générale, mais elle est plus nette dans le groupe d'âge des 18–44 ans (Olin & Plaisait, 2003). La consommation des femmes est passée de 0,7% à 1,6%, de 1991 à 1998, alors que celle des hommes est passée de 1,8% à 3,5% pour la même période. Chez les lycéens parisiens, ces proportions sont passées de 0,1% à 3% et cette tendance se maintient jusqu'en 2000, où les garçons de 19 ans ont expérimenté l'ecstasy et les amphétamines dans une proportion de 3,7% et 6,7% respectivement.

Au sein des populations marginalisées, les consommations récentes (derniers trente jours) de drogues de synthèse semblent toutefois être demeurées relativement stable, de 2001 à 2002, mais la consommation de *Rohypnol* (flunitrazépam) serait en diminution (21% dernier mois en 2001 et 14% en 2002). Cette diminution est attribuée au resserrement des

contrôles de prescription de cette substance. L'ecstasy demeure une drogue très prévalente au sein de l'espace festif, tout en poursuivant son développement à d'autres contextes d'usage. Les enquêtes, effectuées lors de soirées rave, chiffrent entre 30 et 50% la prévalence de consommation d'ecstasy (INSERM, 1998).

### 3.6 Italie

Selon les rapports de l'ODCNU (2003) et du EMCDDA (2003), la consommation d'ecstasy, en Italie, se situe à des niveaux assez faibles en comparaison au reste de l'Europe. Pourtant, ce n'est pas qu'en Italie on consomme moins de drogues illégales, car l'Italie se classe dans le peloton de tête en ce qui concerne la prévalence d'usage à vie de drogues illicites en général. L'expérimentation d'ecstasy chez les 15 ans et plus, en 1999, se situait à environ 0,3%. En 2001, cette prévalence était de 1,9% chez les 15–44 ans, 2,9% chez les 15–34 ans et chez les 15–16 ans, sondés en milieu scolaire, on estime que l'utilisation à vie d'ecstasy se situait autour de 4% en 1995, 2% en 1999, 2% en 2000, et 2,7%, en augmentation, en 2001. Pour ce qui est de l'expérimentation d'amphétamines, dans la population de 15 ans et plus, en 1999, elle était d'environ 0,1%. Celle des 15–44 ans, en 2001, était de 1,5% et chez les 15–34 ans, de 1,7%. Enfin, celle des 15–16 était d'environ 3% en 1995, 2% en 1999, 1% en 2000 et 2,6% en 2001. Mentionnons que la consommation d'ecstasy ou d'amphétamines, dans les douze derniers mois, chez les 15–44 ans, varie entre 0,1% et 0,3%. Concernant le LSD, les niveaux de consommation expérimentale, dans la population de 15 ans et plus, se situe autour de 2%; ce qui est une consommation moyenne, en comparaison à celle de l'Europe. Chez les 15–16 ans, les estimations révèlent des taux approchant les 5% en 1995, 2% en 1999, 2,2% en 2000 et 3%, encore en augmentation, en 2001. Dans aucun cas, les filles ne rapportent une consommation plus élevée que celle des garçons.

Par ailleurs, une étude de Siliquini et al. (2001), qui a sondé plus de 3000 jeunes militaires de 18 ans dans la région du Piémont, en 1998, rapporte une consommation expérimentale d'ecstasy de 4,6%. Les auteurs soulignent que malgré quelques différences d'échantillonnages (ex.: moins de filles dans cette étude, Piémont c. Italie), il semble que les résultats des enquêtes scolaires, comme ESPAD, puissent sous-estimer les taux réels de prévalence dans la population.

En ce qui concerne la clientèle qui fréquente les clubs, raves et discos, l'étude récente de Tossman et al. (2001), décrite précédemment, a trouvé, à Rome, un échantillon âgé de 12 à 49 ans qui rapporte

une expérimentation de l'ecstasy d'environ 30%, alors que 21,1% d'entre eux rapportent avoir consommé des amphétamines et du LSD également. L'usage actuel (dernier mois) serait respectivement de 16,3%, 9,9% et 8,1%.

### 3.7 Profils de consommation et profils des ravers

Les développements récents montrent une diversification des produits et des contextes d'utilisation des drogues de synthèse. Par exemple, la consommation dans les contextes privés est de plus en plus fréquente (INSERM, 1998; Lopez-Sanchez, 2001). D'ailleurs, 6% des Italiens sondés par Shifano et al. (1996) rapportent consommer de l'ecstasy à des matches de football Européens (soccer). Cette consommation existe aussi en Angleterre et en Allemagne (INSERM, 1998). La consommation des substances de *type* «amphétamine» ne se retrouve pas seulement dans les scènes *techno-rave*. En effet, Calafat et al. (2001) montrent que la consommation de ces substances est aussi présente dans les scènes «rock», «universitaire», «adolescente» et «commerciale». Et généralement, différentes sous-cultures *techno-rave* peuvent présenter différents profils de consommation (ODCNU, 2003). Par exemple, Tossman et al. (2001) remarquent une consommation plus élevée dans les petits événements, souvent plus clandestins, et attribuent cela au fait que les événements à large échelle attirent des jeunes qui ne font pas partie du profil décrit de prévalence élevée chez les participants aux soirées *techno-rave*. Cependant, même si on associe *rave* à consommation de drogue, un sondage réalisé, en 1997, en Angleterre, révèle qu'elle ne vient pas en tête des motivations à participer à un *rave*, mais plutôt en cinquième position après la musique, la socialisation, l'ambiance et la danse (Newcombe, 1997).

En moyenne, la clientèle qui fréquente les *raves* se compose, en majorité, de jeunes, et comporte plus d'hommes que de femmes (60–40%) (Newcombe, 1997; Weber, 1999). De plus, on estime que la «période de vie» d'un raver serait d'environ 2 ans (Weber, 1999; Weir, 2000). Pour Beck & Rosenbaum (1994), afin de mieux comprendre l'expérience individuelle du *rave* et de la consommation des drogues de synthèse, il est extrêmement important de comprendre la perspective de l'acteur concerné. Entre autres, ils identifient trois types de consommateurs d'ecstasy: '*The Dancer*' qui est motivé par la danse en soi, '*The Seeker*', qui est motivé par les expériences nouvelles et la spiritualité et '*The Hedonist*' qui est motivé par la quête du plaisir.

En Italie, la majorité des gens qui fréquentent les *raves* et qui consomment des drogues de synthèse sont étudiants et possèdent un emploi (Schifano et al., 1996). L'ecstasy consommée, en Italie, l'est

dans une proportion d'environ 65% dans les discos/*raves* alors que c'est le cas pour 36% de la consommation de LSD (Siliquini et al, 2001). Le profil de 1998 montrait que la consommation d'ecstasy était associée à un niveau socioéconomique faible (comparable à l'héroïne) alors que la consommation de LSD était, à l'inverse, associée à un niveau socioéconomique élevé. Cela n'est pas le cas des jeunes qui fréquentent les *raves* et consomment des drogues de synthèse, en France, qui sont fortement constitués de professionnels (Calafat et al., 1998a; Olin & Plaisait, 2003).

D'autre part, Tossman et al. (2001) ont tenté de décrire les profils des «consommateurs de rave» de plusieurs villes Européennes. Entre autre, ils ont sondé les participants à des *raves*/discos âgés en moyenne de 21,6 ans (12 à 49ans), en Italie (Rome). Le tiers fréquente l'école, 44% possèdent un emploi et presque 60% vivent chez leurs parents; alors que 46% se disent engagés dans une relation amoureuse. La distribution des âges est très similaire pour l'Italie comparativement à l'échantillon total (Europe), sauf que le groupe des plus de 25 ans y est un peu moins représenté (contrairement à Allemagne). L'échantillon de Berlin indique une beaucoup plus grande proportion d'individus vivant seuls ou en colocation et a une moyenne d'âge de 21,4 ans. En Europe, 25% de ceux qui «sortent» le font au moins une fois ou deux par semaine et 8% encore plus fréquemment. Rome se démarque, ici, en présentant une fréquence de sortie moins élevée qu'en Europe. Pour ce qui est du temps passé à «sortir» (durée entre le moment de quitter la demeure et le moment du coucher), la majorité des individus se situent entre 8 et 16 heures; 13% sortiraient pendant 16 à 24 heures et 10% pour plus de 24 heures. Ici encore, les différentes villes Européennes se ressemblent, sauf en ce qui concerne Rome où 60% des jeunes rapportent sortir pour moins de 8 heures, comparativement à des pourcentages frôlant les 30% pour les autres villes.

Généralement, les profils d'utilisation d'ecstasy tendent à montrer que celle-ci est rarement associée à une dépendance, mais que les usagers sont très souvent des polyconsommateurs et quelques-uns progressent vers un usage problématique (ODCNU, 2003; Gowing et al., 2001). Les amphétamines et les méthamphétamines, souvent indifférenciées au niveau de la rue, sont plus fréquemment associées à un usage lourd et sont souvent injectées, prisées ou fumées (pilule émietlée et chauffée sur une feuille d'aluminium). Heureusement, cette route d'administration de la drogue s'est accompagnée d'une diminution de son injection (ODCNU, 2003). En terme de polyconsommation, outre celle involontaire occasionnée par la prise de pilules adultérées, les consommateurs de drogues de synthèse sont très peu à ne pas avoir consommé d'autres

substances illégales et sont très nombreux à consommer des substances simultanément, ou en séquence, pour améliorer, contrôler ou encore compléter les effets de chacune des drogues (Parrot et al., 2001; Smit et al., 2002). Par exemple, les données de Siliquini et al. (2001) montrent, qu'en 1998, en Italie, seulement 9% des consommateurs d'ecstasy n'ont jamais consommé d'autres drogues illégales. De plus, parmi les consommateurs d'ecstasy, en Italie, 86% la consomment simultanément avec d'autres substances licites ou illicites (Schifano et al., 1996). En Allemagne, l'usage d'ecstasy est souvent accompagné de cannabis, d'autres dérivés des amphétamines, et moins souvent de cocaïne et d'hallucinogènes (Calafat et al., 1998a; données de 1996; Tossman & Heckman, 1997). Le LSD et l'ecstasy font partie des drogues les plus souvent consommées en association avec d'autres.

D'ailleurs, une tendance observée, depuis quelques années, consiste à consommer l'ecstasy et le LSD en combinaison (*Candyflipping*; Schechter, 1998). Mais d'autres utilisations conjointes sont aussi populaires. C'est notamment le cas de la consommation d'amphétamines et d'ecstasy ou encore la consommation d'ecstasy et de cocaïne (Cole & Sumnall, 2003a; Lopez-Sanchez, 2001, Smit et al., 2002). On observe aussi une consommation de sédatifs, pour faciliter la descente et la transition vers le sommeil (Lopez-Sanchez, 2001; Tossman et al., 2001). Cette consommation de sédatifs, tels que les benzodiazépines ou l'héroïne, existe d'ailleurs plus souvent chez les usagers lourds d'ecstasy et d'amphétamines (Lopez-Sanchez, 2001). Les substances les plus souvent prises avant ou après l'usage d'ecstasy sont le cannabis, l'alcool, les amphétamines, la cocaïne et les hallucinogènes. 34,5% prennent deux autres substances en plus de l'ecstasy, lors d'un épisode de consommation (INSERM, 1998; Tossman et al., 2001).

Une autre tendance alarmante, à cause des risques pour la santé qui lui sont associés, identifiée entre autre en Australie et en Angleterre, consiste à consommer l'ecstasy par voie intraveineuse (Gowing et al., 2002; Gowing et al., 2001; Humeniuk, 2000; Lopez-Sanchez, 2001; Olin & Plaisait, 2003; Topp et al., 1999). On identifie aussi une augmentation du nombre de pilules consommées, en un épisode de consommation, et une diminution de la quantité de MDMA jumelée à une augmentation d'amphétamine contenue dans les comprimés d'ecstasy ainsi qu'un déplacement de la consommation vers les amphétamines, dans certains cas, et vers le LSD et les champignons dans d'autres cas (Lopez-Sanchez, 2001; OFDT, 2002). À Modena, la consommation d'ecstasy aurait progressivement laissé sa place aux drogues douces. Les *eco-drugs* auraient entre autres gagné le marché Italien et leur popularité serait associée aux attributs qu'on leur prête et qui correspondent aux valeurs culturelles, à

savoir qu'elles augmentent la conscience (Calafat et al., 1998b). À Munich, une étude suggère que, souvent, les utilisateurs d'ecstasy se lassent de l'effet ou le trouvent trop subtile et se tournent vers les combinaisons ou vers un usage unique d'hallucinogènes (Schuster et al., 1998). Cette étude révèle qu'une importante proportion des consommateurs (63%) utilise l'ecstasy presque une fois par semaine au minimum et révèle aussi une augmentation de la consommation d'ecstasy et de LSD. Enfin, parmi les consommateurs, ceux qui le font de façon régulière forment la plus grande proportion des consommateurs de LSD (45%), comme de substances de type «amphétamine» (47%). L'étude révèle que la consommation progresse, de façon assez linéaire, jusqu'à 24 ans, dans le cas de l'ecstasy, mais que pour le LSD, la progression se stabilise autour de 22 ans.

Encore en Allemagne, une enquête réalisée auprès de 1527 étudiants universitaires (Münster) révèle un âge médian de 18 ans, en ce qui concerne l'initiation à la consommation d'ecstasy (Schonauer et al., 1999). Par ailleurs, une autre étude révèle que la majorité des consommateurs d'ecstasy ont cessé leur consommation de manière totalement spontanée, dans la vingtaine, mais 50% de ceux qui rencontraient les critères du DSM-IV pour le diagnostic de dépendance ont continué d'en consommer (Sydow et al., 2002). De plus, cette étude indique aussi que 80% des consommateurs ne présentent aucune pathologie alors que cette proportion baisse à 67% chez les consommateurs abusifs. Enfin, ceux qui ont cessé la consommation ne semblent pas la remplacer par d'autres substances psychotropes.

Une étude de Hitzler (2002) estime à 1,5 millions d'Allemands qui participent régulièrement à des événements *techno-rave* et à 2 millions qui y participent occasionnellement, mais qui rapportent écouter de la musique *techno*. Plus du 2/3 des participants sont des hommes et sont généralement âgés entre 14 et 43 ans. Selon Hitzler (2002), l'alcool était relativement absent, jusqu'ici, dans les fêtes techno en Allemagne, mais récemment on remarque que l'évitement de l'alcool n'est plus la norme, alors qu'on le retrouve sous forme de cocktail et de bière qui se consomment maintenant à l'intérieur de ce type d'événement (peut être à cause de la rareté des drogues de synthèse et de leur prix ou encore de leur impureté). On a aussi identifié, récemment, en Allemagne, une recrudescence de la consommation de champignons et de LSD. Et même si certains rapportent que la consommation d'ecstasy est en train de devenir une mode du passé, les chiffres de prévalence semblent contredire leur perception (Calafat et al., 1998b). La clientèle serait aussi de plus en plus jeune (Calafat et al., 1998b).

D'autre part, une récente étude qualitative portant sur la consommation de LSD menée auprès de 26 consommateurs, en Allemagne, entre 1999 et 2001, révèle que l'utilisation de LSD est relativement indépendante de la scène *techno* (Prepeliczay, 2002). La majorité des participants rapportent être d'abord motivés par le caractère introspectif et hédoniste de l'expérience. Certains prétendent aussi apprécier les risques encourus. Ceux qui n'ont pas apprécié une ou plusieurs expériences rapportent qu'elle leur a fait vivre trop d'insight. La majorité des participants disent consommer entre deux et quatre fois par année. La première consommation semble généralement se produire vers 16–17 ans pour les garçons et vers 20 ans, pour les filles. Presque tous les garçons, mais très peu de filles, rapportent avoir eu une période caractérisée par un usage excessif et même de polyconsommation. Enfin, habituellement, la consommation est planifiée d'avance. Les sujets affirment, généralement, en consommer dans des contextes «protégés» ou familiaux et près de la moitié de l'échantillon, surtout les plus vieux, se disent en accord avec des valeurs hippies.

En France, un nombre élevé d'usagers d'ecstasy est retrouvé chez les professionnels du milieu *techno-rave* (promoteurs, producteurs, DJ, etc.). De plus, on remarque un usage de drogues de synthèse de plus en plus fréquent chez les clientèles toxicomanes urbaines (centres de soins, rue, squats, structures d'accueil dites de bas seuil, etc.). La très grande majorité des consommateurs d'ecstasy, en France, ont entre 18 et 25 ans (moyenne de près de 23 ans; Olin & Plaisait, 2003). De plus, selon le rapport de Olin & Plaisait (2003), il se produit un rajeunissement général des consommateurs. En terme de polyconsommation, en France, les trois mélanges les plus fréquents sont la consommation d'ecstasy et de cannabis, d'ecstasy, de cannabis et d'alcool ainsi que d'ecstasy et de LSD (Bello et al., 2003). Les *ravers* consomment surtout des stimulants et des hallucinogènes, surtout par voie orale ou nasale et l'injection reste rare. Le comprimé est la forme la plus fréquente, mais les poudres et gélules semblent augmenter. Celles-ci paraissent plus pures aux yeux des consommateurs. Les usagers plus expérimentés, quant à eux, tendent à voir plus péjorativement l'ecstasy, ce qui pourrait expliquer leur désistement de la consommation. L'usage de LSD se fait pratiquement toujours par voie orale, est principalement épisodique et l'image du produit s'est améliorée. Quant à la consommation de kétamine qui est demeurée relativement stable, elle est principalement consommée par voie nasale. Ceux qui expérimentent l'usage de kétamine ont un profil d'insertion sociale très varié allant aux deux extrêmes. Ceux qui consomment la kétamine sont très souvent des polyconsommateurs (surtout hallucinogènes et stimulants) et cherchent des effets d'hallucination (43%), des sensations de décorporation

(33%) et/ou de stimulation (27%). Pour les consommateurs habitués, et du samedi soir, d'ecstasy, c'est l'exposition au speed et à la cocaïne (souvent à travers des participations, selon cette étude française, à des événements transfrontaliers où d'autres drogues sont plus consommées) qui pousse à une polyconsommation, qui est d'ailleurs en augmentation (Bello et al., 2003).

Par ailleurs, dans une perspective fonctionnelle, il peut être argumenté que l'usage d'une substance peut être motivé par les fonctions attribuées à la drogue consommée. C'est l'argumentation de Boys, Masden, & Strang (2001). Selon leurs résultats, la consommation d'amphétamines est surtout motivée par le désir d'être énergique (*keep going*), de demeurer en éveil, d'augmenter l'activité, d'être en état d'euphorie et d'apprécier la compagnie. Les femmes rapportent, plus souvent que les hommes, consommer cette drogue pour ses effets amaigrissants. Les personnes plus âgées la consommeraient davantage pour l'euphorie que leur procure la substance, contrairement aux jeunes qui la consommeraient surtout pour réduire les préoccupations et l'ennui ainsi que pour augmenter l'activité. Pour sa part, l'ecstasy est consommée, en ordre d'importance, pour être énergique, augmenter l'activité, ressentir une euphorie, demeurer éveillé et être intoxiqué. Encore, les femmes rapportent plus souvent la consommer pour maigrir. Quant aux personnes plus vieilles, elles rapportent consommer plus pour les effets euphoriques, mais moins pour se sentir mieux, plus en confiance ou pour oublier les problèmes que les plus jeunes. Le LSD serait, quant à lui, principalement consommé pour être intoxiqué, euphorique, pour augmenter l'activité, être énergique et apprécier la compagnie. Aucune différence de motivation n'a été reliée à l'âge ou au genre.

#### 4. Discussion

Bien que semblant se stabiliser dans certains pays, la consommation des drogues de synthèse semble bien ancrée dans les mœurs et les différents indices disponibles laissent présager une stabilisation et une diversification de l'usage de ces drogues. Ainsi, il apparaît essentiel d'investir adéquatement dans les systèmes de surveillance, pour continuellement se mettre à jour en ce qui concerne les nouvelles tendances. Sachant que l'ecstasy sort du *rave*, par exemple, des interventions à l'extérieur du cadre de ces événements peuvent être envisagées. Enfin, étant donné l'échec évident des mesures répressives à empêcher la croissance de la consommation, il semble peu probable que nous soyons capables d'endiguer la consommation, mais il semble tout à fait possible que nous puissions en réduire les conséquences négatives (Weir, 2000). Il faut donc investir dans les programmes de réduction des mé-

faits. Évidemment, il faudra évaluer l'efficacité de ces initiatives, mais il faudra aussi s'entendre sur les critères d'évaluation de cette efficacité. Que voulons nous prévenir au juste? Quels sont les méfaits les plus graves et comment les prévenir efficacement? Voilà d'importantes questions auxquelles il faut répondre rapidement. Ainsi, pour Grob (2002), la position politique la plus éthique est de réduire les conséquences négatives de la consommation tout en augmentant les standards nécessaires pour assurer une crédibilité aux études scientifiques.

## 5. Conclusions

En guise de conclusion, il est important de mentionner que la consommation des drogues de synthèse, bien que semblant se stabiliser dans certains pays, semble bien ancrée dans les mœurs des individus et les différents indices disponibles laissent présager une stabilisation et une diversification de l'usage de ces drogues. Ainsi, il apparaît essentiel d'investir adéquatement dans les systèmes de surveillance, pour continuellement se mettre à jour en ce qui concerne les nouvelles tendances. Comme le montre notre étude, très peu d'efforts concertés ont été mis en œuvre afin de systématiser et de standardiser la cueillette d'information, non seulement sur la prévalence, mais aussi sur l'incidence et principalement sur les nouvelles tendances. À ce sujet, le modèle proposé par Diemel & Blanken (1999) est un exemple de système qui devrait être élaboré, afin de ne pas constamment être à la remorque de ces tendances, mais plutôt demeurer à l'affût de celles-ci.

## 6. Références

1. Ayer S, Gmel G, Schmid H. Ecstasy und Techno. Eine Befragung in der französischsprachigen Schweiz. *Sucht* 1997; 43(3):182–90.
2. Beck JE, Rosenbaum M. Pursuit of Ecstasy: The MDMA Experience. New York: State University of New York Press, 1994.
3. Bello P, Toufik A, Gandilhon M, Giraudon I, Bonnet N. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2002. Observatoire français des drogues et des toxicomanies OFDT. Rapport TREND, Paris, juin 2003. [www.ofdt.fr](http://www.ofdt.fr)
4. Boys A, Marsden J, Strang J. Understanding Reasons for Drug Use Amongst Young People: A Functional Perspective. *Health Education Research Theory & Practice* 2001;16(4):457–69.
5. Calafat A, Fernández C, Juan M et al. Enjoying the Nightlife in Europe. The Role of Moderation. IREFREA & European Commission, 2003.
6. Calafat A, Stocco P, Mendes F et al. Characteristics and Social Representation of Ecstasy in Europe. IREFREA & European Commission, 1998.
7. Christophersen A.S. Amphetamine Designer Drugs – An Overview and Epidemiology. *Toxicology Letters* 2000; 112–3:127–31.
8. Cole JC, Sumnall HR. Altered States: The Clinical Effects of Ecstasy. *Pharmacology & Therapeutics* 2003; 98:35–58.
9. Craske V, Stevenson N, Halfin M, French P. The Mixmag Drugs Survey 2000. *Mixmag* 2001 (Feb.):55–62.
10. Diemel S, Blanken P. Tracking new trends in drug use. *Journal of Drug Issues* 1999;29(3):529–48.
11. EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction). Annual Report 2003. The state of the drug problems in the European Union and Norway. EMCDDA, Norvège, 2003.
12. EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction). Annual Report 2002a. Trends in Drug Use Amongst the General Population. Annual Report on the State of Drug Problems in the European Union and Norway. <http://annualreport.emcdda.eu.int/en/page24-en.html>
13. EMCDDA. Annual Report on the State of the Drug Problems in the European Union. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Lisbon, 1998.
14. Fallu J-S, Rehm J, Zähringer S. Recension des écrits sur les drogues de synthèse en Europe avec un regard de plus près en Suisse et ses pays voisins: pharmacologie, prévalence, profils, facteurs de risque, méfaits et prévention. Rapport de l'Institut de recherche sur la santé publique et les addictions à l'Office fédéral de la santé publique. Institut de recherche sur la santé publique et les addictions/Institut für Sucht- und

- Gesundheitsforschung Zürich, rapport de recherche n° 177, 2003.
15. Fischer RB. Designerdrogen im Psychiatrischen Kontext. *Psychiat Prax* 2000; 203.
  16. Frei E, Gamma A, Pascual-Marqui R, Lehmann D, Hell D, Vollenweider F. Localization of MDMA-induced Brain Activity in Healthy Volunteers Using Low Resolution Brain Electromagnet Tomography. *Human and Brain Mapping* 2001;14(3):152–65.
  17. Gamma A., Buck A, Berthold T, Vollenweider F. No Difference in Brain Activation During Cognitive Performance Between Ecstasy Users and Control Subjects: A H-sub-2-sup-50 – Positron Emission Tomography Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001; 21(1):66–71.
  18. Gamma A., Frei E, Lehmann D, Pascual-Marqui R, Hell D, Vollenweider F. Mood State and Brain Electric Activity in Ecstasy Users. *Neuroreport: For Rapid Communication of Neuroscience Research* 2000; 11(1):157–62.
  19. Gauthier F. Quelques Arpents de Nuit. *Religieuses* 2001;24:17–51.
  20. Gowing LR, Henry-Edwards SM, Irvine RJ, Ali RL. The Health Effects of Ecstasy: A Literature Review. *Drug and Alcohol Review* 2002;21:53–63.
  21. Gowing LR, Henry-Edwards SM, Irvine RJ, Ali RL. Ecstasy, MDMA and Other Ring-Substituted Amphetamines – A Global Review. Department of Health and Substance Dependence. WHO, Geneva, 2001.
  22. Green A.R, Cross AJ, Goodwin GM. 1995. Review of the Pharmacology and Clinical Pharmacology of 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA or 'Ecstasy'). *Psychopharmacology* 1995; 119(3):247–60.
  23. Griffiths P, Vingo L, Jansen K. New Trends in Synthetic Drugs in the European Union: Epidemiology and Demand Reduction Responses. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) Insights Series. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1997.
  24. Grob CS. The Politics of Ecstasy. *Journal of Psychoactive Drugs* 2002;34(2):143–4.
  25. Heilig S. Editor's Introduction. The State of Ecstasy: MDMA – Science and Policy. *Journal of Psychoactive Drugs* 2002; 34:2,129–31.
  26. Hibell B, Andersson B, Ahlstrom S, Balakireva O, Thorodur B, Kokkevi A., Morgan M. The 1999 ESPAD report (The European school survey project on alcohol and other drugs). Alcohol and Other Drug Use Among Students in 30 European Countries. Stockholm: The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN), 2000.
  27. Hitzler R. Pill Kick: The Pursuit of 'Ecstasy' at Techno-Events. *The Journal of Drug Issues* 2002; 32(2):449–66.
  28. Humeniuk R. South Australian Drug Trends 1999. Findings from the Illicit Drug Reporting System. NDARC technical report no. 88. Sydney, Australia: National Drug and Alcohol Research Centre, 2000.
  29. INSERM. Expertise Collective: Ecstasy: Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. INSERM (Action Interdisciplinaire de Recherche Santé: Information et Technologies), 1998. [www.inserm.fr/servcom.nsf](http://www.inserm.fr/servcom.nsf)
  30. Janine-Jacquat B, Francois Y. Konsum psychoaktiver Substanzen bei Schülerinnen in der Schweiz. Nationale Ergebnisse der Umfrage zum Gesundheitsverhalten von Schülerinnen und Schülern im Alter von 11 bis 15 Jahren. *Abhängigkeiten* 1999; 5(1):5–23.
  31. Jansen KLR. Ecstasy (MDMA) dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 1999; 53:121–4.
  32. Landry MJ. MDMA: A Review of Epidemiological Data. *Journal of Psychoactive Drugs* 2002; 34(2):163–9.
  33. Lieb R, Schütz CG, Pfister H, et al. Mental Disorders in Ecstasy Users: A Prospective-Longitudinal Investigation. *Drug and Alcohol Dependence* 2002; 68:195–207.
  34. Liechti F, Geyer M, Hell D, Vollenweider F. Effects of MDMA on Prepulse Inhibition and Habituation of Startle in Humans After Pretreatment with Citalopram, Haloperidol, Ketanserin. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(3):240–52.
  35. Liechti M., Vollenweider F. Which Neuroreceptors Mediate the Subjective Effects of MDMA in Humans? *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental* 2001; 16(8):589–98.
  36. Liechti M, Baumann C, Gamma A, Vollenweider F. Acute Psychological Effects of 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') are Attenuated by the Serotonin Uptake Inhibitor Citalopram. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22(5):513–21.
  37. Liechti M, Saur M, Gamma A, Hell D, Vollenweider F. Psychological and Physiological Effects of MDMA After Pretreatment with 5-HAT-sub-2 Antagonist Ketanserin in Healthy Humans. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(4):396–404.
  38. Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX. Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology* 2001; 154:161–8.
  39. Lopez- Sanchez B. Consumption Patterns and Healthcare Response. Dianova International, 2001.
  40. McGuire PK, Cope H, Fahy TA. Diversity of Psychopathology Associated with Use of 3,4-Methylenedioxyamphetamine ('Ecstasy'). *British Journal of Psychiatry* 1994; 165:391–5.

41. Messerli J. Partydrogen: Szenennahe und vernetzte Prävention ist gefragt. Schweizerische Fachstelle für Alkohol- und Andere Drogenprobleme SFA/ISPA, Lausanne. Standpunkte 2003; 4(03):3–7.
42. Milroy CM. Ten Years of 'Ecstasy'. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1999; 92(2):68–71.
43. Newcombe R. Release Drugs and Dance Survey: An Insight into the Culture. Release, London, 1997.
44. ODCNU (Office contre la drogue et le crime des Nations Unies). Ecstasy and Amphetamines. Global Survey. United Nations, New York, 2003.
45. OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies). France Drug Situation. Report to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point. OFDT, Paris, 2001.
46. OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies). Drogues et Dépendances. Indicateurs et Tendances. OFDT, Paris, 2002.
47. Olin N, Plaisait B. Drogue: L'autre cancer. Rapport d'information 321 – Tome I (2002–2003) de la commission d'enquête sur la politique nationale de lutte contre les drogues illicites, créée en vertu d'une résolution adoptée par le Sénat le 12 décembre 2002. France, 2003.
48. Paglia A., Room R. Preventing Substance Use Problems Among Youth: A Literature Review and Recommendations. *The Journal of Primary Prevention* 1999;20(1):3–50.
49. Parrott AC, Milani RM, Parmar R, Turner JJD. Recreational Ecstasy/MDMA and Other Drug Users from the UK and Italy: Psychiatric Symptoms and Psychobiological Problems. *Psychopharmacology* 2001; 159:77–82.
50. Pedersen W, Skrandal A. Ecstasy and new patterns of drug use: a normal population study. *Addiction* 1999; 94:1695–1706.
51. Perkonig A., Lieb R, Wittchen HU. Prevalence of Use, Abuse and Dependence of Illicit Drugs Among Adolescents and Young Adults in a Community Sample. *European Addiction Research* 1998; 4(1–2):58–66.
52. Pope HG, Ionescu-Pioggia M, Pope KW. 2001. Drug Use and Lifestyle Among College Undergraduates: A 30 Year Longitudinal Study. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158:1519–20.
53. Prepeliczay S. Socio-Cultural and Psychological Aspects of Contemporary LSD Use in Germany. *Journal of Drug Issues* 2002; 32(2):431–58.
54. Rosenbaum, M. Ecstasy: America's New 'Reefer Madness'. *Journal of Psychoactive Drugs* 2002; 34(2):137–42.
55. Schechter MD. Candyflipping: Synergistic Discriminative Effect of LSD and MDMA. *European Journal of Pharmacology* 1998; 34:131–4.
56. Schifano F. Potential Human Neurotoxicity of MDMA ('Ecstasy'): Subjective Self-Reports, Evidence from an Italian Drug Addiction Centre and Clinical Case Studies. *Neuropsychobiology* 2000; 42:25–33.
57. Schifano F, Di Furia L, Miconi L, Bricolo R. 1996. "MDMA (Ecstasy) et al. Amphetamino-simili, Aspetti Epidemiologici e Clinici". In: 2° Congresso Nazionale di Medicina Nelle Dipendenze 1996:97–108. Verona: G.I.C.S.
58. Schonauer K, Blass W, Erfurth A. Ecstasy, Tobacco and Alcohol consumption Among German University Freshmen, Poster, 21th AGNP Symposium, Nürnberg, October 6–9, 1999.
59. Schuster P, Lieb R, Lamertz C, Wittchen H. Is the Use of Ecstasy and Hallucinogens Increasing? Results from a Community Study. *European Addiction Research* 1998; 4:75–82.
60. Siliquini R, Faggiano F, Geninatti S, Versino E, Mitola B, Ippolito R. Patterns of Drug Use Among Young Men in Piedmont (Italy). *Drug and Alcohol Dependence* 2001; 64:329–35.
61. Simon R, Hoch E, Hüllinghorst R, Nöcker G, David-Spickermann M. Report on the drug situation in Germany 2001. Prepared on behalf of the EMCDDA and the German Ministry for Health, 2001.
62. Smit F, Monshouwer K, Verdumen J. Polydrug Use Among Secondary School Students: Combination, Prevalence and Risk Profiles. *Drugs: Education, Prevention and Policy* 2002;9(4):355–65.
63. Sydow K, Lieb R, Pfister H, Hofler M, Wittchen H. Use, Abuse and Dependence of Ecstasy and Related Drugs in Adolescents and Young Adults – a Transient Phenomenon? Results from a Longitudinal Community Study. *Drug and Alcohol Dependence* 2002; 66:147–59.
64. Thomasius R., Editor. Ecstasy. Eine Studie zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen des Missbrauchs. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2000.
65. Topp L, Hando J, Dillon P, Roche A, Solowij N. Ecstasy Use in Australia: Patterns of Use and Associated Harm. *Drug and Alcohol Dependence* 1999; 55:105–15.
66. Tossman HP, Heckman W. Drogenaffinität Jugendlicher in der Technoparty-Szene: Ergebnisbericht. Köln, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), 1997.
67. Tossmann P, Boldt S, Tensil M. The Use of Drugs within the Techno Party Scene in European Metropolitan Cities. *European Addiction Research* 2001; 7:2–23.
68. Vollenweider F, Gamma A, Liechti M, Huber T. Is a Single Dose of MDMA Harmless? *Neuropsychopharmacology* 1999; 21(4):598–600.

69. Vollenweider F, Gamma A, Liechti M, Huber T. Psychological and Cardiovascular Effects and Short-term Sequelae of MDMA in MDMA Naive Healthy Volunteers". *Neuropsychopharmacology* 1998;19(4):241–51.
70. Vollenweider F, Liechti M, Gamma A, Greer G, Geyer M. 2002. Acute Psychological and Neurophysiological Effects of MDMA in Humans. *Journal of Psychoactive Drugs* 2002; 34(2):171–84.
71. Weber T. Raving in Toronto: Peace, Love, Unity and Respect in Transition. *Journal of Youth studies* 1999; 2(3):317–36.
72. Weir E. 2000. Raves: A Review of the Culture, the Drugs and the Prevention of Harm. *Canadian Medical Association Journal CMAJ* 2000; 162(13):1843–8.
73. World Health Organization (WHO). Worldwide Amphetamine Abuse – A Particular Concern for WHO. World Health Organization press release, WHO Geneva, 13 November 1996.

## 7. Transfert de connaissances/Valorisation

### 7.1 Communications orales

1. Le contenu du rapport a été présenté dans le cadre de la Conférence Nationale Suisse sur les drogues de synthèse et la cocaïne (juin 2004, Zürich).

### 7.2 Communications écrites

1. Les résultats du rapport ont été distribués en tant que document de recherche (rapport de recherche n° 177) de l'Institut Suisse de Recherche sur la Santé Publique et les Addictions (Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF, Zürich).
2. Deux articles scientifiques sont prévus pour publication.

Adresse pour correspondance:  
 Jean-Sébastien Fallu  
 Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung  
 Konradstrasse 32  
 Postfach  
 CH-8031 Zürich  
 E-mail: isgf@isgf.unizh.ch

- 1.1 Suchtmittelkonsum von Jugendlichen/Consommation de substances par les adolescents
- 1.2 **Suchtberatung und -therapie/Prise en charge et traitement**

# Prises en charge des problèmes liés à l'alcool: une comparaison des profils des usagers des secteurs ambulatoire et résidentiel\*

Marina Delgrande Jordan, Etienne Maffli, Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies, Lausanne

## Résumé

La présente étude compare certaines caractéristiques des client(e)s des domaines ambulatoire et résidentiel de la prise en charge des problèmes liés à l'alcool. Son objectif est d'examiner si les client(e)s des secteurs ambulatoire et résidentiel correspondent à des profils distincts. Elle se base sur les données recueillies dans le cadre des statistiques SAMBAD et SAKRAM/CIRSA sur une période de deux ans (2000–2001). Des analyses bivariées ainsi qu'une régression logistique multivariée ont été effectuées. Parmi toutes les variables ayant pu être comparées, l'expérience antérieure de traitement pour problèmes de dépendance, la situation de logement, le niveau de formation et le statut professionnel apparaissent comme les plus discriminantes. Ainsi, par rapport aux services de consultation ambulatoires, les institutions résidentielles accueillent une proportion plus élevée de client(e)s ayant déjà suivi au moins un traitement par le passé, ayant une situation de logement instable ou dont le statut professionnel ou le niveau de formation est élevé. Malheureusement, les instruments de saisie des deux statistiques diffèrent en certains points; c'est pourquoi cette étude n'a pas pu prendre en considération les informations relatives à la sévérité des problèmes des client(e)s, pourtant nécessaires à l'indication d'une prise en charge ambulatoire ou résidentielle. Le Réseau de monitoring de la prise en charge et du traitement des dépendances en Suisse (act-info, [www.act-info.ch](http://www.act-info.ch)), qui a remplacé les anciennes statistiques SAMBAD et SAKRAM/CIRSA en 2004, comblera largement ces lacunes.

## 1. Introduction

Le traitement des problèmes liés à l'alcool s'effectue sous deux formes principales, la prise en charge ambulatoire d'un côté et les traitements résidentiels de l'autre. En Suisse, exception faite des soins essentiellement somatiques ou psychiatriques en lien avec l'abus d'alcool, on estime que chaque année environ 1000 personnes concernées par des problèmes liés à l'alcool commencent un traitement dans le secteur résidentiel, alors qu'elles sont environ 7000 à le faire dans le secteur ambulatoire (Gmel, 1997). Les prises en charge résidentielles marquent une césure par rapport à la vie quotidienne et se déroulent généralement dans le cadre de programmes structurés visant à une réhabilitation en profondeur des personnes concernées. A l'inverse, les accompagnements de type ambulatoire s'insèrent dans le contexte de vie habituel et nécessitent un investissement restreint en temps. Cette approche permet une certaine flexibilité et peut prendre des formes diverses en fonction des demandes ou de la situation des client(e)s (écoute, conseil, thérapie, mesures de contrôle, etc.). Bien entendu, les coûts de ces deux structures d'aide diffèrent sensiblement et de nombreuses études ont été menées pour mesurer l'efficacité de ces options dans une perspective économique (Miller et al., 1995).

Mais comment le mécanisme de sélection entre ces deux secteurs de prise en charge s'opère-t-il? Il est généralement admis qu'un traitement résidentiel est plus indiqué en présence d'un comportement extrême vis-à-vis de la consommation, en cas de troubles psychiatriques ou cognitifs, lors d'interruptions antérieures de traitements en présence d'un environnement favorisant la rechute ou encore en cas de mauvaise intégration sociale (Wetterling, 1997). En revanche, les prises en charge ambulatoires seraient plutôt appropriées lorsque les ressources personnelles et sociales sont suffisantes, en l'absence de complications médicales, pour préserver un emploi ou encore quand la personne ne peut envisager un séjour résidentiel (Uchtenhagen, 2004). Ainsi, on peut supposer que le traitement résidentiel intervient plutôt en fin de parcours thérapeutique, lorsque les autres offres d'assistance sont restées sans succès, et qu'il concerne des person-

## Key Words

Alcohol-related Problems,  
Outpatient Treatment,  
Inpatient Treatment.

\* Ce projet a été soutenu par l'Office fédéral de la santé publique, c.f. notes de bas de page, page suivante.

nes présentant des problèmes plus sévères et plus nombreux que les client(e)s du secteur ambulatoire (Gauthier, 2000). Cependant, en l'absence d'instances procédant à une orientation des patient(e)s selon des critères systématisés, on peut se demander si les client(e)s des secteurs ambulatoire et résidentiel correspondent à des profils réellement distincts et, le cas échéant, de quelle nature seraient les différences. C'est ce que nous nous proposons d'examiner en nous basant sur les informations relatives aux personnes prises en charge pour des problèmes liés à l'alcool recueillies dans le cadre de la Statistique du traitement et de l'assistance ambulatoires dans le domaine de l'alcool et de la drogue (SAMBAD<sup>1</sup>) et de la Statistique du traitement résidentiel des problèmes liés à l'alcool et aux médicaments en Suisse (SAKRAM/CIRSA<sup>2</sup>).

## 2. Déroulement de l'étude/Méthode

### 2.1 Plan de recherche

La présente étude propose de comparer les caractéristiques des client(e)s des domaines ambulatoire et résidentiel de la prise en charge des problèmes liés à l'alcool (principale substance posant problème). Dans ce but, toutes les données relatives à l'admission documentées de façon similaire dans les deux domaines de prise en charge ont été retenues. La période d'observation, choisie en fonction d'un taux de participation particulièrement favorable, porte sur les années 2000 et 2001.

### 2.2 Instruments

Les questionnaires d'entrée standardisés des statistiques SAMBAD et SAKRAM/CIRSA sont les instruments utilisés pour récolter les données analysées dans la présente étude. Ils sont généralement complétés par l'intervenant(e) avec le/la client(e) dans les jours ou semaines qui suivent le début de la prise en charge. Chacune de ces statistiques repose sur des questionnaires d'entrée et de sortie qui lui sont propres. Toutefois, ceux-ci présentent des similitudes qui permettent un certain nombre de comparaisons. Les informations relevées au moment de l'admission par la statistique SAMBAD

<sup>1</sup> L'ancienne statistique SAMBAD était réalisée par l'Office fédéral de la statistique (OFS) en collaboration avec l'Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies (ISPA) et jouissait d'un soutien financier majeur de la part de l'Office fédéral de la santé publique (contrats no 316.93.5387, 316.94.5634, 316.98.6817, 01.000312/2.24.01-94, 03.000699/2.24.02.-94 et 03.001286/2.24.02.-94).

<sup>2</sup> L'ancienne statistique SAKRAM/CIRSA était réalisée par l'Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies (ISPA) avec le soutien financier de l'Office fédéral de la santé publique (contrats no 316.92.5319, 316.97.6007, 01.000311/2.24.01.-499, 03.000700/2.24.01.-499 et 03.001288/2.24.01.-499). SAKRAM: Schweizerische Arbeitsgemeinschaft der Kliniken und Rehabilitationszentren für Alkohol- und Medikamentenabhängige. CIRSA: Conférence des institutions romandes spécialisées en alcoologie.

concernent les caractéristiques socio-démographiques, les circonstances de l'admission, les modes de consommation et les problèmes psychosociaux des client(e)s. Les informations recueillies dans le cadre de la statistique du secteur résidentiel (SAKRAM/CIRSA) sont sensiblement les mêmes et permettent donc une comparaison relativement pertinente. Toutefois, certains indicateurs divergent considérablement. Il s'agit notamment d'aspects aussi importants que l'histoire de la consommation ou des modes de consommation avant l'admission, qui ne sont pratiquement pas comparables d'un secteur à l'autre.

### 2.3 Participation

La participation des institutions à ces deux statistiques est volontaire. Le taux de participation à SAMBAD s'élevait à 73.0% (84 des 115 services existants) en 2000 et à 67.9% (70 sur 103) en 2001 parmi les services de consultation pour personnes ayant des problèmes liés à l'alcool et ceux s'occupant de dépendances en général. Chaque année, environ une douzaine de services polyvalents ou psychiatriques y prennent également part. En 2000, le taux de participation des institutions résidentielles à orientation de type sociothérapeutique (cliniques spécialisées et centres de réhabilitation) à la statistique SAKRAM/CIRSA était de 77.8% (14 des 18 existantes). En 2001, une institution a mis un terme à sa participation.

### 2.4 Population

En 2000 et 2001, les services de consultation participant à SAMBAD ont enregistré en tout 5965 admissions pour des problèmes primaires liés à l'alcool (resp. 3070 et 2895). L'âge moyen à l'entrée était de 44.7 ans. La clientèle était composée de 71.2% d'hommes et 28.4% de femmes (et 0.4% de cas où le sexe n'est pas spécifié). Durant la même période, les institutions résidentielles participant à la statistique SAKRAM/CIRSA ont enregistré au total 2064 admissions concernant principalement des problèmes d'alcool (resp. 1026 et 1038), représentant la presque totalité des admissions dans ce secteur. L'âge moyen au moment de l'entrée était ici de 44.4 ans. La clientèle était composée de 68.0% d'hommes et 31.8% de femmes (et 0.2% de cas où le sexe n'est pas spécifié).

Les éventuelles réadmissions au cours de la période d'observation ne pouvant être identifiées, c'est en réalité la prise en charge et non le/la client(e) qui constitue l'unité d'observation de ces deux statistiques. Toutefois, afin de simplifier le propos, nous nous permettrons d'utiliser également le terme de «client(e)» dans les analyses qui vont suivre.

## 2.5 Mesures

Variable dépendante: domaine de prise en charge (1 ambulatoire; 0 résidentiel).

Variables indépendantes: quatre catégories de caractéristiques des client(e)s ont pu être comparées en lien avec le domaine de prise en charge:

- socio-démographiques: sexe (1 femme, 0 homme), âge (en années), état civil (a) (1 célibataire, 2 marié(e), 3 divorcé(e), 4 veuf/veuve), état civil (b) (1 marié(e), 0 non marié(e)), nationalité (1 suisse, 0 étrangère), situation de logement (1 stable, 0 instable)
- socio-économiques: formation (1 sans formation, 2 formation professionnelle classique, 3 formation professionnelle supérieure, 4 formation académique), statut professionnel (1 employé(e), 2 cadre moyen(ne)/inférieur(e), 3 cadre supérieur(e)/indépendant(e)), sources de revenu (plusieurs réponses possibles): salaire, rente AVS/AI (1 oui, 0 non)
- circonstances de la prise en charge: expérience antérieure de traitement (1 plusieurs fois, 2 une fois, 3 aucune), instances d'envoi (plusieurs réponses possibles): propre initiative, proches, employeur, autorité administrative ou judiciaire, instance médicale, aide sociale (1 oui, 0 non)
- consommation d'alcool: fréquence (1 oui, chaque jour, 2 oui, pas chaque jour, 3 jamais)

## 2.6 Analyses statistiques

Seules les prises en charge pour des problèmes liés principalement à l'alcool ont été retenues. Celles pour lesquelles le sexe du/de la client(e) n'est pas

spécifié (24 cas) ont été exclues des analyses. Dans un premier temps, des analyses bivariées ont été effectuées afin d'examiner la distribution des différentes variables. A titre indicatif, puisqu'il ne s'agit pas d'un échantillon classique, des tests du Chi-carré ( $\chi^2$ ) ou des tests t de Student ont été calculés pour vérifier le niveau de signification des différences entre les domaines de prise en charge (seuil adopté:  $p < 0.05$ ). Dans un deuxième temps, une régression logistique multivariée a été effectuée pour connaître la valeur prédictive de chaque variable indépendante, en contrôlant les autres variables incluses dans le modèle. Cette régression a été réalisée au moyen d'une procédure pas à pas (forward) basée sur la statistique de Wald (Backhaus et al., 2003). Cette modélisation a été réalisée en partant d'un nombre plus restreint de variables, celles posant un problème de colinéarité (sources de revenu «rente AVS/AI») ou de validité (consommation d'alcool avec des périodes de référence différentes suivant le domaine de prise en charge, «propre initiative» ou «initiative de proches» en tant qu'instance d'envoi) ayant été écartées des analyses. Par ailleurs, la variable de l'état civil a été dichotomisée (1 marié(e), 0 non marié(e)).

## 3. Résultats

### 3.1 Caractéristiques démographiques, sociales et économiques

La répartition entre hommes et femmes est similaire entre les deux domaines de prise en charge: il s'agit en majorité d'hommes (ambulatoire: 71.5%, résidentiel: 68.1%;  $\chi^2 = 8.1$ ,  $df = 1$ ,  $p = .004$ ). De même,

**Tableau 1: caractéristiques démographiques et socio-économiques des client(e)s, selon le sexe et le domaine de prise en charge, en % et (n)**

	Domaine ambulatoire			Domaine résidentiel			$\chi^2$
	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	
Nationalité							***
suisse	80.4	78.8 (3236)	84.3 (1383)	88.7	86.6 (1185)	93.1 (604)	
étrangère	19.6	21.2 (870)	15.7 (257)	11.3	13.4 (184)	6.9 (45)	
Etat civil							***
célibataire	29.1	32.9 (1165)	19.7 (275)	33.7	35.8 (497)	29.1 (190)	
marié(e)	43.8	43.6 (1547)	44.3 (619)	36.6	36.7 (509)	36.6 (239)	
divorcé(e)	24.1	21.9 (776)	29.6 (414)	25.9	25.6 (356)	26.5 (173)	
veuf/veuve	3.0	1.6 (57)	6.4 (90)	3.8	1.9 (26)	7.8 (51)	
Situation de logement							***
stable	96.9	96.5 (3896)	97.7 (1575)	92.6	92.2 (1266)	93.6 (599)	
instable	3.1	3.5 (140)	2.3 (37)	7.4	7.8 (107)	6.4 (41)	
Formation							***
sans formation	21.0	18.8 (730)	26.4 (398)	20.2	16.9 (233)	27.2 (176)	
professionnelle classique	69.6	70.6 (2735)	67.1 (1012)	57.3	59.7 (822)	52.2 (337)	
professionnelle supérieure	6.6	7.6 (293)	4.2 (63)	15.4	15.7 (217)	14.7 (95)	
académique	2.8	3.0 (118)	2.3 (35)	7.1	7.7 (106)	5.9 (38)	
Statut professionnel							***
employé(e)	74.4	71.5 (2113)	82.5 (873)	59.4	58.2 (784)	62.3 (367)	
cadre inférieur(e)/moyen(ne)	11.0	11.9 (351)	8.7 (92)	18.2	16.8 (227)	21.2 (125)	
cadre supérieur(e)/indépendant(e)	14.6	16.6 (492)	8.8 (93)	22.4	25.0 (337)	16.5 (97)	
Source(s) de revenu <sup>§</sup>							
salaire	57.5	62.6 (1994)	44.8 (572)	56.1	58.9 (723)	49.9 (280)	n.s.
rente AVS/AI	18.6	16.8 (536)	23.2 (296)	16.3	14.7 (180)	20.0 (112)	*

Remarques:  $\chi^2$  calculés pour les différences entre le domaine ambulatoire et le domaine résidentiel; \*  $p < 0.05$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ ; n.s. = non significatif;

<sup>§</sup> plusieurs réponses possibles.

l'âge moyen au moment de l'admission dans les services ambulatoires ( $M=44.6$  ans) est proche de celui observé dans les institutions résidentielles ( $M=44.4$  ans,  $t=-1.03$ , n.s.). Dans ce domaine toutefois, la dispersion des âges est un peu moins grande ( $SD=9.9$ , min.=20, max.=78) que dans le domaine ambulatoire ( $SD=10.8$ , min.=14, max.=75), seul secteur où l'on recense des moins de 20 ans (0.7% des client(e)s).

La comparaison des caractéristiques socio-économiques a en revanche permis de mettre en évidence des différences plus marquées entre les deux domaines de prise en charge (tableau 1). Ainsi, on recense une proportion moins élevée de client(e)s de nationalité suisse dans le domaine ambulatoire, où l'on observe par ailleurs une part moins importante de célibataires, compensée essentiellement par un taux plus élevé de client(e)s mariés. En effet, les divorcé(e)s et les veufs/veuves apparaissent dans des proportions analogues dans les deux domaines de prise en charge. Concernant la situation de logement au moment de l'admission, la part des client(e)s sans logement stable (p. ex. vivant dans la rue, en centre d'accueil/communauté thérapeutique/appartement protégé) est deux fois plus élevée dans le domaine résidentiel.

Les différences les plus évidentes concernent toutefois le niveau de formation et le statut professionnel. En effet, les client(e)s des institutions résidentielles sont proportionnellement plus du double à bénéficier d'une formation professionnelle supérieure ou académique. A l'inverse, les services ambulatoires prennent en charge une part plus élevée de client(e)s au bénéfice d'une formation professionnelle classique (surtout apprentissage). Quant aux client(e)s sans formation, ils sont représentés de façon comparable dans les deux domaines de prise en charge. Sur le plan professionnel, le statut d'employé(e) est bien plus répandu dans le domaine am-

bulatoire, qui recense par contre des proportions de cadres et d'indépendant(e)s inférieures au domaine résidentiel. Concernant les sources de revenu, on observe des proportions similaires de client(e)s ayant une activité lucrative dans les deux domaines, tandis que la part des rentiers AVS/AI est un peu plus importante dans le domaine ambulatoire.

### 3.2 Parcours thérapeutique et circonstances de la prise en charge

Le tableau 2 montre une très nette différence relative aux prises en charge antérieures: dans le domaine résidentiel, environ quatre client(e)s sur cinq ont déjà été traités par le passé pour des problèmes de dépendance et environ un sur deux l'a été à plusieurs reprises. Dans le domaine ambulatoire, ces proportions sont sensiblement moins élevées: seule une petite moitié des client(e)s avait déjà une expérience antérieure de prise en charge et moins d'un sur quatre plusieurs expériences.

Au sujet des personnes ou instances ayant motivé la décision de s'adresser à une institution spécialisée, on constate que l'intervention de proches ou de l'employeur est bien plus fréquente chez les client(e)s des institutions résidentielles. Il en va de même des instances médicales (hôpital/clinique, médecin privé, psychiatre/psychologue) et de l'aide sociale (service social ou médico-social, service régional AI, institution spécialisée ambulatoire ou résidentielle, groupe d'entraide). Les admissions qui ont eu lieu sur l'initiative des client(e)s, avec ou sans intervention concomitante de tiers, sont aussi plus répandues dans le domaine résidentiel. En revanche, les instances judiciaires et administratives (en particulier le service des automobiles et l'autorité de tutelle) ont plus souvent joué un rôle dans les prises en charge ambulatoires. De manière générale, le nombre d'instances impliquées semble plus éle-

**Tableau 2: éléments du parcours thérapeutique des client(e)s et fréquence de la consommation d'alcool, selon le sexe et le domaine de prise en charge, en % et (n)**

	Domaine ambulatoire			Domaine résidentiel			$\chi^2$
	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	
Expérience antérieure de traitement							***
aucune	53.1	54.5 (2099)	49.3 (759)	16.1	16.3 (228)	15.9 (104)	
une fois	24.5	24.4 (940)	24.6 (379)	29.4	31.8 (446)	24.4 (160)	
plusieurs fois	22.5	21.0 (809)	26.1 (401)	54.4	52.0 (729)	59.8 (392)	
Envoi <sup>§</sup>							
propre initiative	50.0	50.8 (2045)	47.9 (768)	59.9	60.0 (821)	59.8 (383)	***
proches	14.6	14.7 (593)	14.4 (231)	35.6	35.8 (490)	35.3 (226)	***
employeur	5.4	6.0 (243)	3.9 (62)	10.0	12.6 (172)	4.4 (28)	***
autorité admin. ou judiciaire	21.6	26.5 (1065)	9.5 (153)	10.0	10.6 (145)	8.6 (55)	***
instance médicale	31.1	28.7 (1153)	37.2 (596)	48.7	48.0 (657)	50.2 (321)	***
aide sociale	15.5	14.8 (594)	17.4 (279)	23.9	25.1 (344)	21.3 (136)	***
Fréquence consommation d'alcool <sup>§§</sup>							***
oui, chaque jour	36.2	36.1 (1179)	36.3 (462)	70.4	74.4 (1013)	62.0 (391)	
oui, pas chaque jour	29.2	28.5 (931)	30.8 (392)	28.6	24.6 (335)	37.2 (235)	
jamais	34.7	35.4 (1155)	32.8 (417)	1.0	1.0 (14)	0.8 (5)	

Remarques:  $\chi^2$  calculés pour les différences entre le domaine ambulatoire et le domaine résidentiel; \*\*\* $p<0.001$ ;

<sup>§</sup> plusieurs réponses possibles.

<sup>§§</sup> domaine ambulatoire: au cours des 30 derniers jours; domaine résidentiel: au cours des 6 derniers mois.

vé dans le domaine résidentiel que dans le domaine ambulatoire.

Enfin, dans le domaine résidentiel, les client(e)s qui consommaient de l'alcool chaque jour avant leur admission sont bien plus nombreux que ceux qui en consommaient moins fréquemment. Dans le domaine ambulatoire, l'écart entre ces deux groupes de consommateurs est moins grand.

### 3.3 Analyse multivariée

Afin de mesurer la valeur prédictive respective des variables examinées plus haut (excepté quatre d'entre elles, voir point 2.6), une régression logistique multivariée a été effectuée en prenant le domaine de prise en charge comme variable dépendante. Le tableau 3, qui présente les résultats de cette analyse, ne mentionne pas les variables «état civil» «source de revenu: salaire» et «instance d'envoi: instance administrative ou judiciaire», finalement exclues du modèle par la procédure pas à pas en raison de leur valeur prédictive non significative.

Comme les analyses bivariées le laissaient présager, la variable «expérience antérieure de traitement» apparaît comme le meilleur prédicteur pour l'orientation des client(e)s vers le domaine ambulatoire plutôt que vers le domaine résidentiel: les client(e)s n'ayant jamais été traités par le passé ont une probabilité d'être pris en charge dans le domaine ambulatoire nettement supérieure à celle des client(e)s ayant déjà été traités une fois. De même, la variable «situation de logement» a une bonne valeur prédictive: les client(e)s dont la situation de logement était stable au moment de leur admission ont une probabilité deux fois plus élevée d'être pris en charge dans le domaine ambulatoire que les client(e)s ayant une situation de logement instable. La probabilité d'être pris en charge dans ce domaine varie, en outre, avec le niveau de formation et le statut professionnel des client(e)s. En ce qui concerne les instances d'envoi, le fait que les client(e)s aient été motivés par leur employeur ou par une in-

stance médicale réduit de plus de moitié la probabilité qu'ils se soient adressés à un service ambulatoire. Cette probabilité est diminuée de 30% lorsque les client(e)s ont été envoyés par l'aide sociale. Enfin, sous le contrôle des autres variables, les client(e)s de nationalité suisse ont une probabilité moins élevée d'être pris en charge dans le domaine ambulatoire et l'âge conserve son rôle déterminant.

## 4. Discussion

Bien que les informations essentielles relatives à la sévérité des problèmes des client(e)s n'aient pas pu faire l'objet de réelles comparaisons, les résultats de la présente étude suggèrent que les client(e)s pris en charge par les services ambulatoires se distinguent de ceux admis dans les institutions résidentielles sur un certain nombre d'aspects.

De toutes les variables ayant pu être examinées, la variable «expérience antérieure de traitement» est apparue comme la plus discriminante. En effet, plus de 80% des client(e)s du secteur résidentiel avaient déjà suivi au moins un traitement avant leur admission, contre moins de la moitié dans le secteur ambulatoire. Ceci tend à confirmer l'hypothèse selon laquelle le séjour en institution intervient le plus souvent alors que d'autres offres d'assistance ont déjà été sollicitées et se situe par conséquent plutôt en aval de la chaîne thérapeutique. De leur côté, les services ambulatoires apportent à la plupart de leurs client(e)s une première aide spécialisée pour des problèmes de dépendance. Le fait que ces services accueillent néanmoins une part importante de client(e)s déjà traités antérieurement montre que les réadmissions n'y sont pas rares et qu'ils s'occupent également de postcures.

Concernant le profil socio-économique des client(e)s, deux éléments retiennent l'attention. D'une part, alors que l'intégration dans le marché du travail ne paraît pas influencer sur l'orientation des client(e)s vers l'un ou l'autre type d'assistance, il semble que le

**Tableau 3: Régression logistique pour la prédiction de l'orientation vers le domaine ambulatoire (n = 4866)**

		OR	(95% CI)	Sig.
Nationalité (Réf. = étrangère)	suisse	0.61	(0.49 – 0.75)	***
Situation de logement (Réf. = instable)	stable	2.11	(1.50 – 2.96)	***
Formation (Réf. = sans formation)	formation professionnelle classique	1.86	(1.53 – 2.26)	***
	formation professionnelle supérieure	0.67	(0.50 – 0.91)	**
	formation académique	0.51	(0.34 – 0.76)	**
Statut professionnel (Réf. = employé)	cadres moyens et inférieurs	0.47	(0.38 – 0.59)	***
	cadres supérieurs/indépendants	0.48	(0.39 – 0.59)	***
Expérience antérieure de traitement (Réf. = aucune)	une	0.08	(0.06 – 0.10)	***
	plusieurs	0.04	(0.03 – 0.05)	***
Envoyé par l'employeur (Réf. = non)	oui	0.35	(0.26 – 0.46)	***
Envoyé par une instance médicale (Réf. = non)	oui	0.47	(0.40 – 0.54)	***
Envoyé par l'aide sociale (Réf. = non)	oui	0.71	(0.59 – 0.85)	***
R <sup>2</sup> Nagelkerke		43.8%		

Remarques: analyses effectuées sous le contrôle du sexe et de l'âge; OR=odds ratio; 95% CI=intervalle de confiance à 95%; Sig.: niveau de signification; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001.

statut professionnel soit plus déterminant. Les institutions résidentielles accueillent en effet une proportion plus importante de cadres et d'indépendants que les services ambulatoires. Elles comptent d'ailleurs aussi un taux plus élevé de client(e)s au niveau de formation élevé. D'autre part, les institutions résidentielles se caractérisent par une plus grande proportion de client(e)s dont la situation de logement était instable (c'est-à-dire sans domicile fixe, en institution ou dans un établissement médical) au moment de l'admission. Quelques pistes d'explication renvoyant aux offres spécifiques des deux secteurs peuvent dès lors être envisagées. Ainsi, on peut supposer que les responsabilités professionnelles plus élevées des cadres et des indépendants les poussent souvent à chercher une solution aussi rapide et radicale que possible et qu'ils se tournent pour cette raison de préférence vers le secteur résidentiel. Il semble également se confirmer que les personnes marginalisées ou hospitalisées soient elles aussi plus souvent admises dans les institutions résidentielles, qui leur proposent un encadrement thérapeutique intense et, dans certains cas, médicalisé. A l'inverse, les personnes socialement bien intégrées paraissent s'adresser plus fréquemment aux services ambulatoires.

Enfin, au sujet de la proportion légèrement inférieure de femmes accueillies dans le domaine ambulatoire, il est possible qu'elle s'explique avant tout par le fait que deux institutions résidentielles participant à la statistique SAKRAM/CIRSA n'accueillent que des femmes.

Malheureusement, seul un nombre limité de caractéristiques a pu être pris en considération, vu certaines différences entre les instruments utilisés dans les deux statistiques. Les informations relatives à la gravité des problèmes des client(e)s, pourtant nécessaires à l'indication d'une prise en charge ambulatoire ou résidentielle, n'ont pas pu faire l'objet de comparaisons entre ces deux domaines. En effet, la statistique SAMBAD ne renseigne pas sur les quantités d'alcool consommées, et les variables relatives à la fréquence ou aux antécédents de consommation, bien que disponibles dans les deux statistiques, sont difficilement comparables. De plus, les informations ayant trait à l'état de santé général et surtout à la co-morbidité des client(e)s font défaut, et celles relatives à leurs relations familiales et sociales ne peuvent être comparées. A l'avenir, de telles lacunes pourront toutefois être largement comblées. En effet, dans le cadre des efforts d'harmonisation des statistiques de traitement entrepris par la Confédération, les anciennes statistiques SAMBAD et SAKRAM/CIRSA ont été remplacées en 2004 par le Réseau de monitoring de la prise en charge et du traitement des dépendances en Suisse (act-info, [www.act-info.ch](http://www.act-info.ch)). Cette nouvelle statistique permettra non seulement d'étendre les comparaisons,

mais aussi d'évaluer dans quelle mesure certain(e)s client(e)s recourent aux deux types d'assistance.

## 5. Conclusion

Quand bien même la présente étude a mis en exergue certaines différences entre les client(e)s des secteurs de prise en charge ambulatoire et résidentiel, elle ne permet pas de conclure définitivement à l'existence ou non de profils réellement distincts. Des comparaisons plus approfondies, impliquant un éventail plus large de variables, s'avèrent indispensables pour tirer des conclusions valides à ce sujet. Le Réseau de monitoring de la prise en charge et du traitement des dépendances en Suisse (act-info, [www.act-info.ch](http://www.act-info.ch)), qui repose sur des questionnaires d'entrée et de sortie directement comparables dans les cinq domaines de traitement concernés (ambulatoire, résidentiel alcool et médicaments, résidentiel drogues illégales, substitution à la méthadone, traitement avec prescription d'héroïne) constitue dans cette optique un instrument des plus prometteurs.

## 6. Références

1. Gmel G. Dépendance. In: Müller R, Meyer M, Gmel G, eds. Alcool, tabac et drogues illégales en Suisse de 1994 à 1996. Lausanne: Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies, 1997:49–57.
2. Miller WR, Brown JM, Simpson TL, et al. What works? A methodological analysis of the alcohol treatment outcome literature. In: Hester RK, Miller WR, eds. Handbook of alcoholism treatment approaches: Effective alternatives. Needham Heights, MA: Allyn and Bacon, 1995:12–44.
3. Wetterling T. Therapieindikation. In: Wetterling T, Veltrup C, eds. Diagnostik und Therapie von Alkoholproblemen. Ein Leitfaden. Berlin: Springer, 1997:62–6.
4. Uchtenhagen A. Indikationsverfahren – Unumgängliche Neuregelung des Zugangs zur Suchthilfe? Suchtmagazin 2004;30(4):19–23.
5. Gauthier J-A. Traitement résidentiel de l'alcoolodépendance en Suisse. SAKRAM/CIRSA – Statistique 1993 à 1997. Lausanne: Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies, 2000.
6. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung. Berlin: Springer, 2003.

## 7. Transfert de connaissances/Valorisation

### 7.1 Quelques publications et présentations récentes

1. Delgrande Jordan M. Le rôle du réseau social dans le traitement des personnes alcoolodépendantes. VI<sup>e</sup> Forum européen de l'alcoologie plurielle et des addictions singulières «Familles je vous hais, familles je vous aime!», Hénin-Beaumont, France, décembre 2003.
2. Gauthier J-A. Traitement résidentiel de l'alcoolodépendance en Suisse. SAKRAM/CIRSA – Statistique 1993 à 1997. Lausanne: Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies, 2000.
3. Maffli E. Characteristics of male and female outpatients with drug-related problems: The situation in Switzerland between 1995 and 2003. Treatment Demand Indicator (TDI) Annual Expert Meeting, Lisbon, Portugal, September 2004.
4. Maffli E, Kuntsche S, Delgrande Jordan M. Drinking goals of outpatients with alcohol-related problems in the Swiss care supply, 29<sup>th</sup> Annual Alcohol Epidemiology Symposium of the Kettil Bruun Society for Social and Epidemiological Research on Alcohol, Krakow, Poland, June, 2003.
5. Maffli E, Kuntsche S, Delgrande Jordan M, Annaheim B, Francis A. Ambulante Suchtberatung 2002 – Statistik der ambulanten Behandlung und Betreuung im Alkohol- und Drogenbereich/Prises en charge ambulatoires des problèmes de dépendance en 2002 – Statistique du traitement et de l'assistance ambulatoires dans le domaine de l'alcool et de la drogue. Neuchâtel: Bundesamt für Statistik (BFS)/Office fédéral de la statistique (OFS), 2004.

## 8. Remerciements

Nous tenons à remercier les collaboratrices et les collaborateurs des institutions participant aux statistiques SAMBAD et SAKRAM/CIRSA qui ont pris la peine de compléter les questionnaires en plus de leur travail habituel et sans lesquelles cette étude n'aurait pas été possible.

Adresse pour correspondance:  
Marina Delgrande Jordan  
Institut suisse de prévention de l'alcoolisme  
et autres toxicomanies  
Av. Ruchonnet 14  
Case postale 870  
CH-1001 Lausanne  
Tél.: 021 321 29 96  
Fax: 021 321 29 40  
E-mail: mdelgrande@sfa-ispa.ch

# Erhebung des Behandlungsbedarfs von Personen mit primärer Opioidabhängigkeit im Kanton Tessin\*

Ralph Lengler, Jürgen Rehm, Ambros Uchtenhagen, Benedikt Fischer, Heidi Bolliger, Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF, Zürich

## Zusammenfassung

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war es, den Behandlungsbedarf von Personen mit primären Opioidproblemen im Kanton Tessin zu erheben und zu quantifizieren. Ausserdem sollte die Zahl der Opioidabhängigen im Kanton Tessin ermittelt werden. Zu diesem Zweck wurden Interviews mit 55 Opioidnutzern durchgeführt. Zusätzlich wurde ein Fragebogen an 99 Expert/innen aus dem Drogenbereich verschickt, davon wurden 57 retourniert und ausgewertet.

Aus diesen Befragungen geht hervor, dass das Angebot einer Vielzahl von Hilfeleistungen zur Behandlung von Drogenabhängigen von den Betroffenen durchaus angenommen und geschätzt wird. Das Behandlungssystem für Opioidabhängige ist jedoch auch durch mangelnde Integration und Vernetzung von Behandlungs- und Hilfsangeboten charakterisiert. Deshalb wird empfohlen, die Kräfte aus dem medizinischen wie auch aus dem psycho-sozialen Sektor in zwei Kompetenzzentren zu vereinen. Die Zahl der Opioidabhängigen im Kanton Tessin wurde auf ca. 1800 geschätzt. Es gibt eine Minderheit nicht integrierter Drogenabhängiger von geschätzten 100–200 Personen, denen durch eine Erweiterung und Integration des Behandlungs- und Betreuungsangebots wahrscheinlich besser geholfen werden könnte. Um dieser Gruppe besser zu helfen, wird zusätzlich empfohlen, die heroingestützte Behandlung (HeGeBe) in das kantonale Therapieangebot aufzunehmen.

## 1. Einleitung

Mit vorliegender Studie wurde versucht, den Behandlungsbedarf von primär Opioidabhängigen im Kanton Tessin empirisch zu ermitteln. Dabei geht es zum einen darum, festzustellen, welcher Gesamtbedarf an Behandlungsplätzen besteht, und zum anderen um die Frage, wie diese Behandlungsplätze beschaffen sein sollten.

Wir betrachten jemanden als primär opioidabhängig, wenn bei bestehender Substanzmittelabhängigkeit im Sinne der ICD-10 oder des DSM-IV vom Betroffenen selber und/oder von den Behandelnden Opioide, meist Heroin, als *Hauptproblemdroge* oder Droge der Wahl angeführt werden. Bei unbehandelten Personen ohne formale Diagnose gingen wir bei regelmässigem Heroingebrauch an mindestens 4 Tagen pro Woche von primärer Abhängigkeit aus.

Das derzeitige Behandlungs- und Hilfsystem für Drogenabhängige im Kanton Tessin gliedert sich in folgende Bestandteile:

- *Ambulante, durch Hausärzte durchgeführte Methadonsubstitution* mit mehr als 1000 Behandlungen pro Jahr (für die Jahre 1999, 2000 und 2001 jeweils 1083, 1067 und 1018 Behandlungen), d.h. eine etwas höhere Behandlungsrate als in der Schweiz insgesamt: im Kanton Tessin betrug im Jahr 2000 die Anzahl Behandlungen resp. behandelte Patient/innen pro 1000 Einwohner/innen 343, gegenüber 251 in der Schweiz insgesamt (Daten vom Ufficio Medico Cantonale).
- Weiterhin interessant ist die Tatsache, dass die Anzahl Personen, die zum ersten Mal in der Methadonbehandlungsstatistik des Tessins auftauchten, relativ klein war. Diese Zahl ging zudem vom Jahr 2000 (84 neue Fälle) über das Jahr 2001 (76 neue Fälle) bis zum Jahr 2002 (46 neue Fälle) zurück. Im gleichen Zeitraum ist der Median des Alters der neuen Fälle von 28.8 auf 30.6 Jahre angestiegen.
- *Ambulante psychiatrische Versorgung* durch ambulante sozialpsychiatrische Dienste für Erwachsene (Servizi psico-sociali, SPS). In diesem System wurden im Jahr 2001 4668 Personen versorgt, die meisten in Lugano (Dipartimento opere sociali, Rendiconto del Consiglio di Stato, 2001). Über den genauen Anteil der Drogenabhängigen unter den Patient/innen des SPS liegen keine genauen Angaben vor.

## Key Words

Opioid Dependence,  
Needs Assessment,  
Ticino,  
Expert Interviews,  
Therapy.

\* Dieses Forschungsprojekt wurde vom Bundesamt für Gesundheit mit dem Vertrag Nr. 02.000651 unterstützt.

- *Ambulante psychosoziale Versorgung* durch die sogenannten «Antennen». Die Antennen sind vom Staat finanzierte ambulante Dienste und für Benutzer/innen kostenlos. Sie richten sich in erster Linie an Personen, welche Drogen konsumieren und in zweiter Linie an Familienangehörige und andere Personen, welche mit Drogen konsumierenden Personen in Kontakt sind. Die Mitarbeiter/innen der Antennen haben jeweils verschiedene Berufsausbildungen im psychosozialen und erzieherischen Sektor. Gemeinsam mit den Klient/innen wird in den Antennen die Situation der Drogenabhängigen evaluiert und die bestmögliche Intervention gesucht, sowohl hinsichtlich Therapie als auch hinsichtlich sozialer Hilfestellungen (Wohnungs- und Arbeitssuche). Weiterhin sind die Antennen auch im Präventionsbereich tätig. Im Jahr 2002 wurden von den Antennen 432 Personen (davon waren 207 auch in Methadonsubstitution) behandelt (Informationen von der Divisione della salute pubblica, Sezione Sanitaria, Ufficio di Sanità).
- *Stationäre Versorgung durch spezialisierte Therapieeinrichtungen* mit 81 Eintritten im Jahr 2001, 69 Eintritten im Jahr 2001 und 64 Eintritten im Jahr 2002.
- *Stationäre Versorgung durch die Kantonale Psychiatrische Klinik* in Mendrisio, für die psychiatrische Behandlung wegen paralleler psychischer Komorbidität, auch unter Methadonabgabe. Es wird dort, abgesehen von Entzugsbehandlungen, keine stationäre Therapie wegen alleiniger Drogenabhängigkeit durchgeführt. Derzeit sind zwischen vier und acht Prozent der 140 stationären Patient/innen der Kantonalen Psychiatrischen Klinik opioidabhängig.
- *Entzugsbehandlungen* werden in der Kantonalen Psychiatrischen Klinik in Mendrisio und in Allgemeinspitälern durchgeführt.

## 2. Vorgehen/Methodik

### 2.1 Statistische Daten

Die statistischen Routinedaten zur Inanspruchnahme von Dienstleistungen/Behandlungen und die Bevölkerungsdaten wurden von den kantonalen Stellen zur Verfügung gestellt. Zusätzlich wurden vom Amt des Tessiner Kantonsarztes Spezialauswertungen aus der Begleitgruppe zu MeTiTox zugänglich gemacht. MeTiTox bezeichnet ein im Jahre 2000 ins Leben gerufenes Projekt zur Weiterbildung und Vernetzung von Methadon verschreibenden Allgemeinärzten.

### 2.2 Befragung von Opioidnutzern/-abhängigen

Die Befragung der Nutzer erfolgt mit Hilfe von strukturierten Fragebogen und wurde von vier speziell dafür geschulten Interviewer/innen in der jeweiligen

Muttersprache durchgeführt. Diese Befragung wurde im November 2002 pilotiert, die Schulung der Interviewer/innen erfolgte am 20. November 2002 in Bellinzona und die Interviews (insgesamt 55) wurden von Dezember 2002 bis März 2003 durchgeführt. Tabelle 1 gibt eine Übersicht zu demographischen Kennwerten und Behandlungsgeschichte der Stichprobe.

**Tabelle 1: Demographische Angaben über die interviewten Opioidabhängigen (N = 55)**

Charakteristika	Ø	SD	N
Durchschnittliches Alter	35 Jahre	5.6 Jahre	55
Ausländeranteil	21%		
Kenntnisse der Drogenszene von X% der Befragten in			
Lugano		71%	
Locarno		27%	
Bellinzona		10%	
Mendrisio		4%	
Milano		16%	
Zürich		53%	
Durchschnittliches Alter beim Erstkonsum von Opiaten	19 Jahre	4.7 Jahre	51
Durchschnittliches Alter bei regelmäßigem Konsum von Opiaten	21 Jahre	5.5 Jahre	39
Durchschnittliches Alter bei regelmäßigem Konsum von Kokain	23 Jahre	6.1 Jahre	35
Durchschnittliches Alter bei regelmäßigem Konsum von Cannabis	16 Jahre	3.4 Jahre	15
Durchschnittliches Alter bei regelmäßigem Konsum von Rohypnol	23 Jahre	4.4 Jahre	12
Durchschnittliches Alter bei regelmäßigem Konsum von Alkohol	20 Jahre	7.5 Jahre	19
Befinde mich zurzeit in Behandlung		86%	
Befanden sie sich schon jemals in Behandlung?		92%	
Methadon, Buprenorphin		82%	
Medikamentöse Behandlung		33%	
Ambulante Behandlung		57%	
Stationäre Therapie		57%	
Harter Entzug		51%	
Selbsthilfegruppen		10%	

*Folgende Punkte bildeten den inhaltlichen Kern der Befragung:*

- Soziodemographie
- Dauer der Opioidabhängigkeit
- Konsum von Opioiden (Häufigkeit/Konsumart)
- Beikonsum
- Inanspruchnahmeverhalten mit Schwerpunkt Drogenbehandlungen und deren Erfolg
- Einschätzung des derzeitigen Drogenhilfesystems im Tessin
- Bereitschaft und Motivation einer Teilnahme an verschiedenen Behandlungsformen: Abstinenzbehandlung, Methadonsubstitution, Buprenorphinsubstitution, andere Formen der Substitution (Morphin, Heroin in verschiedenen Formen)
- Bereitschaft und Motivation in Abhängigkeit des Settings: Hausarzt, Behandlungszentrum, Höhe der Schwelle, etc.
- Beschreibung des idealen Drogenhilfesystems
- somatischer und psychischer Zustand

## 2.3 Expertenbefragung

Für die schriftliche Befragung mittels strukturiertem Fragebogen wurden 99 Personen am 17. Januar 2003 angeschrieben und nach 14 Tagen nochmals kontaktiert. Insgesamt antworteten 57 Personen (58%). Die Expert/innen wurden aus Bereichen rekrutiert, welche direkt oder indirekt mit Opioidnutzern zu tun haben, wie Justiz (Polizei, Richter, Strafvollzugssystem), Politik, Psychiatrie, ambulante Anlaufstellen, Suchttherapiezentren, Spitäler, etc.

In der schriftlichen Befragung sollten die Expert/innen den Ist-Zustand und mögliche Verbesserungen des Drogenbehandlungs- und -hilfeangebots sowie des Umgangs mit Drogenabhängigen im Kanton Tessin allgemein bewerten. Erst dann folgten spezifische Fragen zum Bedarf an weiteren Angeboten und speziell zur heroingestützten Behandlung. Eine ähnliche Abfolge der Fragen wurde auch bei den qualitativen Interviews verfolgt, wobei hier die spezifischen Fragen sich nach der jeweiligen Erfahrung der Interviewten richteten.

## 2.4 Triangulation

Durch Triangulation der genannten Datenquellen wurde dann der quantitative Bedarf ermittelt, sowie in Zusammenarbeit mit den Tessiner Behörden Empfehlungen ausgesprochen (zur Triangulation der Daten siehe auch die Beiträge im Sonderheft des International Journal of Drug Policy, 2000; einen guten Überblick bietet das Editorial von Rhodes, Fitch et al.). Die einzelnen Schritte sind weiter unten näher ausgeführt.

## 3. Resultate

### 3.1 Gesamtanzahl der Opioidabhängigen im Kanton Tessin

Für das Jahr 1993 wurde die Anzahl der harten Drogenkonsument/innen und -abhängigen im Tessin

von kantonalen Stellen auf 2500 geschätzt (Kantonaler Bericht, zitiert nach Rehm, 1995). Derzeitige Schätzungen der Zahl der Opioidabhängigen fallen deutlich tiefer aus.

Im Fragebogen wurden, ausser einer Gesamtschätzung für den Kanton, getrennte Schätzungen für verschiedene Einzugsgebiete vorgenommen. Die Expert/innen schätzen dabei nur diejenigen Regionen, für die sie Erfahrung hatten. Die meisten Schätzungen ergaben sich für den Gesamtkanton (N=29). Einzelne Expert/innen wichen zwar relativ weit vom Mittelwert ab, aber insgesamt ergab sich ein relativ homogenes Bild: zwischen 1500 (Median der separat gegebenen Schätzungen) und 1800 (aufgerundete Schätzung der Summe der Schätzungen für die Einzugsgebiete) Opioidabhängige gibt es demnach im Kanton Tessin. Die in den qualitativen Interviews gegebenen Schätzungen bewegten sich auch alle in dieser Grössenordnung.

Die befragten Drogenabhängigen lagen mit Ihren Schätzungen ebenfalls im Bereich zwischen 1500 und 1800 für den Kanton, allerdings mit deutlich höherer Streubreite.

Eine Schätzung der Opioidabhängigen im Kanton Tessin zwischen 1500 und 1800 Personen erscheint auch im Vergleich mit anderen Informationsquellen plausibel. So werden derzeit im Tessin pro Jahr mehr als 1000 Personen mit Methadon substituiert. Dazu kommen ca. 60 Personen pro Jahr, die in stationären Einrichtungen behandelt werden (ca. 60 Aufnahmen mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 12 Monaten, laut der FOS-Statistik). Nach Expertenschätzungen und den oben genannten Statistiken sind sicherlich weitere mindestens 100 Personen in ambulanter und nicht medikamentöser (d.h. nicht Substitutions-) Behandlung. Zählt man alle opioidabhängigen Personen in Behandlung im Kanton zusammen, so ergibt sich eine Zahl von ca. 1200 Personen.

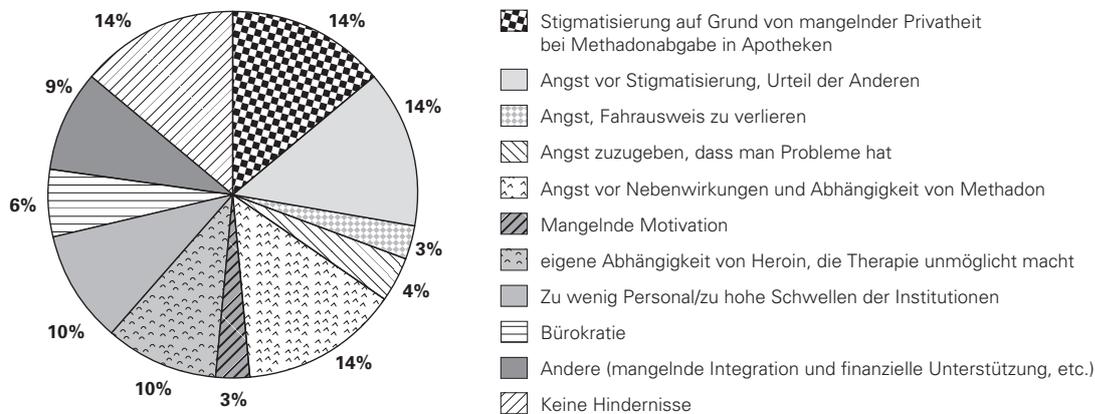
Geht man weiterhin davon aus, dass etwa 65%–70% aller Opioidabhängigen in Behandlung

**Tabelle 2: Schätzungen der Anzahl Opioidabhängiger durch kantonale Expert/innen (2003)**

	Einzugsgebiet von				Gesamtkanton	
	Bellinzona	Locarno	Lugano	Mendrisio	als Summe der einzelnen Einzugsgebiete	als separate Schätzungen der Expert/innen für den gesamten Kanton*
N (Experten)	14	17	18	17		
Minimum	200	200	200	100		1'030
Maximum	540	550	1500	800		3'500
Standardabweichung	102	105	360	188		576
Median	400	400	600	200	1'600	1'500
Mittelwert	392	389	697	294	1'771**	1'745

\* Im Fragebogen wurde die Anzahl Drogenabhängiger in verschiedenen Einzugsgebieten als auch separate Schätzungen für den Kanton als Ganzes erfragt. Dabei beantworteten die Expert/innen jeweils die Fragen, für die sie glaubten, Erfahrung zu besitzen. Als Folge gaben einige Expert/innen nur Schätzungen für ein Einzugsgebiet ab und die Addition der Mittelwerte der Schätzungen der einzelnen Einzugsgebiete entspricht nicht notwendigerweise dem Mittelwert der Schätzungen für den Gesamtkanton.

\*\* Weicht wegen Rundungsfehlern von der Summe der vier Spalten ab.



**Abbildung 1: Hindernisse, welche die Abhängigen von einer Therapie abhalten (N=67, Mehrfachnennungen möglich)**

sind, wie dies für die Gesamtschweiz bzw. in vergleichbar differenzierten Behandlungssystemen wie den Niederlanden der Fall ist (siehe Fischer et al., 2002), so ergäbe sich eine Schätzung von zwischen 1710 und 1850 Opioidabhängigen für den Kanton Tessin. Diese Schätzung aus den Behandlungsstatistiken liefert also eine durchaus mit den oben angeführten Expert/innenschätzungen vergleichbare Anzahl.

### 3.2 Beurteilung des Behandlungssystems und seiner Barrieren im Kanton Tessin

Welche Hindernisse und Hürden sehen Drogennutzer und -abhängige im Zugang zum derzeitigen Behandlungssystem im Kanton Tessin? In Abbildung 1 finden Sie einen Überblick zu den Antworten auf diese Frage.

Aus der Sicht der Nutzer und Abhängigen gefährden folgende vier Hauptbarrieren eine erfolgreiche Drogentherapie im Kanton Tessin:

- **Ängste vor Stigmatisierung:** Knapp die Hälfte aller Drogenabhängigen hält eine breite Palette von mit der Sucht verbundenen Ängsten von einer erfolgreichen Behandlung ab (49% aller Antworten, N=67). Dabei sehen die meisten dieser Gruppe beim derzeitigen Therapieangebot die Privatsphäre unzureichend geschützt (31% aller Antworten bzw. 63% aller Antworten dieser Kategorie). Diese ziemlich konkrete Angst vor Stigmatisierung manifestiert sich beispielsweise beim täglichen Gang zur Apotheke, um das Methadon abzuholen (14% aller Antworten oder 29% dieser Kategorie), oder durch die Angst vor dem Verlust des Führerscheins.
- Auch hält das als wesentlich stärker wahrgenommene *Suchtpotential von Methadon (im Vergleich*

*zu Heroin)* und mit diesem Medikament verbundene Nebenwirkungen viele Opioidnutzer von einer solchen Therapie ab (18% aller Antworten).

- **Mangelnde Motivation bzw. Eigenschaften der Substanz:** Nur 13% aller Antwortenden geben an, dass entweder die eigene Abhängigkeit von Heroin, d.h. von der Substanz selbst, oder mangelnde Motivation einer erfolgreichen Therapie im Wege stehen.
- **Strukturelle Hürden der Institutionen:** Ein Viertel aller Antwortenden lokalisieren die Hürden einer erfolgreichen Therapie bei strukturellen Schwächen des Systems. Allgemein formuliert wurde dies mit «Bürokratie» (6% aller Antworten oder 24% dieser Kategorie) umschrieben. Spezifische Antworten drehten sich einerseits um «strukturelle Probleme» (10% aller Antworten bzw. 40% dieser Kategorie), wie zu wenig Personal oder zu hohe Eintrittsanforderungen der einzelnen Institutionen. Gleichzeitig vertraten 36% der Antwortenden dieser Kategorie (oder 9% aller Antworten) die Ansicht, dass die von den derzeitigen Institutionen zu erwartende Hilfe unzureichend sei.
- **Keine Hindernisse:** Eine qualifizierte Minderheit von 13% sah keine konkreten Hindernisse, die einer erfolgreichen Therapie im Wege stehen könnten.

Welche Probleme sehen die Expert/innen (N=48) im derzeitigen Hilfesystem im Kanton Tessin? Fünf Hauptbereiche wurden erwähnt:

- Von fast allen Expert/innen wurde an erster Stelle die *unzureichende Anpassung, Weiter- und/oder Neuentwicklung der Behandlungsangebote* genannt (43 Nennungen). Dabei kreisten die meisten Antworten dieser Kategorie um die Themenkomplexe der Behandlung von psychischer Komorbidität (11 Nennungen oder 23% der Antwortenden) sowie allgemein um die Anpassung des derzeitigen Behandlungssystems von Opioidabhängigen

auf künftige Herausforderungen (12 Nennungen oder 25% der Antwortenden). Spezifisch wurden Herausforderungen oft im Bereich der Mehrfachabhängigkeiten gesehen.

- *Fehlende Infrastrukturen für die Schaffung eines integrierten Behandlungssystems* (31 Nennungen): Viele Expert/innen (12 Nennungen oder 25% der Antwortenden) fühlen sich von der (Gesundheits-)Politik im Stich gelassen, die nach ihrer Ansicht durch mangelnden Willen bzw. fehlende Visionen charakterisiert werden kann.
- In Übereinstimmung mit den Drogennutzern fordert auch die Mehrheit der Expert/innen *eine stärkere Zusammenarbeit zwischen den Institutionen* (28 Nennungen). Das Antwortspektrum reichte vom Vorwurf der Betriebsblindheit der einzelnen Akteure in den Einzelinstitutionen des derzeitigen Behandlungssystems (5 Nennungen oder 10% der Antwortenden) über mangelnde Koordination respektive Austausch zwischen den Institutionen (8 Nennungen oder 17% der Antwortenden) bis hin zur Forderung nach der Schaffung eines Kompetenzzentrums, in dem durch Integration und Bündelung der Fähigkeiten Synergien entstünden (15 Nennungen oder 31% der Antwortenden).
- *Spezialisierung und Weiterbildung* für Personen, die im Bereich der Behandlung von Opioidabhängigen tätig sind (13 Nennungen).
- *Mangelnde Prävention*, insbesondere bei Jugendlichen (19 Nennungen). Dies gilt sowohl für Cannabis als auch für Designerdrogen.

### 3.3 Allgemeine Beurteilung von Behandlungssettings durch Opioidnutzer/-abhängige

Im folgenden werden von Opioidnutzern verschiedene Behandlungssettings bewertet. Dabei wurde offen gefragt und die Nutzer sollten ihre Antworten begründen. Es handelte sich um allgemeine Bewertungen von entsprechenden Settings, aber bei den Antworten wurden häufig spezifische Anmerkungen zur derzeitigen Situation im Kanton Tessin gemacht.

- *Hausarzt*: Hausärzte wurden von den meisten Konsumenten (68% aller Antwortenden, N=51) als positiv und von 28% als negativ erlebt. Insbesondere wurde die wichtige positive Rolle des Hausarztes beim Einstieg in eine Therapie hervorgehoben.
- *Behandlungszentrum für Drogenabhängige*: Die ambulante Behandlung in einem Zentrum für Drogenabhängige wurde etwas weniger positiv bewertet als der Hausarzt; dennoch wurde sie von der Mehrheit (56%) der Antwortenden als positiv und hilfreich empfunden. 20% aller Antwortenden gaben eine negative Bewertung ab und wiesen in der Begründung explizit darauf hin, dass sie eine ambulante Behandlung zwar befürworten, aber mit

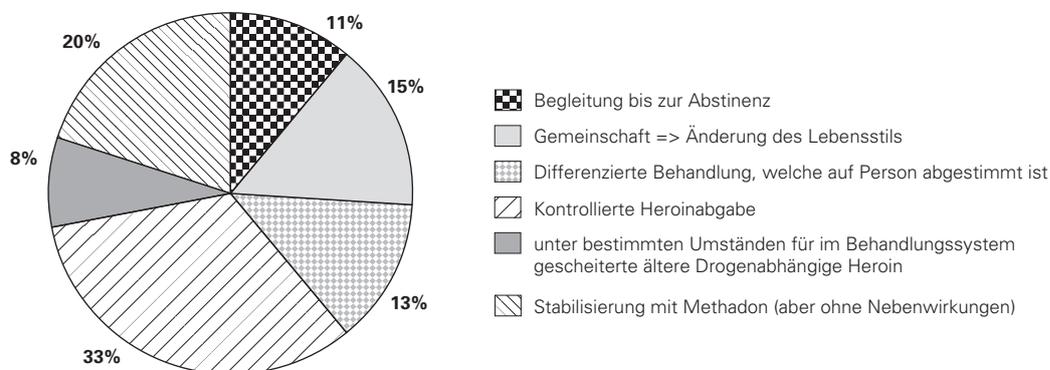
dem derzeitigen Angebot der Antennen im Tessin unzufrieden sind.

- *Stationäre Therapie*: Stationäre Therapien werden von 62% der Nutzer positiv und von 14% negativ bewertet. 24% der Befragten haben keine Erfahrung mit dieser Therapieform.
- Die *niedrigschwellige ambulante Fürsorge* wird ebenfalls grundsätzlich positiv (48%) bewertet. Hier haben 36% der Befragten diese Angebote noch nie in Anspruch genommen. Von relativ wenigen (18%) wurde die derzeitige Situation im Bereich der niederschweligen Angebote als ungenügend eingeschätzt.

### 3.4 Optimales Behandlungssystem

Welche Behandlung wird von den Nutzern/Abhängigen als optimal angesehen? (Abbildung 2) Drei verschiedene Gruppen von Antworten lassen sich unterscheiden:

- *Substitutionsbehandlungen*: die Mehrheit der Drogenabhängigen sieht in einer Opiatsubstitution die optimale Behandlung (61% aller Antworten, N=61). Dabei steht für die meisten derer, die Substitutionsbehandlungen als optimale Behandlungsform ansehen, eine heroingestützte Behandlung im Vordergrund (68%). Hinsichtlich der genauen Gestaltung gibt es Unterschiede: So sehen 8% aller Antwortenden (und 14% derer, die Substitution als optimale Behandlungsform ansehen) eine heroingestützte Behandlung eher als 'last resort'-Therapie für bisher im Behandlungssystem gescheiterte langjährige Drogenabhängige. Jüngere Drogenabhängige sollten nach Meinung dieser Antwortenden zunächst mit Methadon behandelt werden. In einer Substitutionstherapie mit Methadon sehen 20% aller Antwortenden (und 32% derer, die Substitution als optimale Therapie ansehen) die optimale Behandlung, wobei sie aber festhalten, dass sie gerne auf die damit verbundenen Nebenwirkungen verzichten würden. Mit anderen Worten: Sie wünschen sich eine Substitutionstherapie mit einem Opioid mit längerer Wirkungszeit als Heroin, aber ohne die von vielen als schwerwiegend empfundenen Nebenwirkungen des Methadons.
- *Abstinenzorientierte Behandlungen*: insgesamt 26% aller Antworten der Drogenabhängigen sahen in abstinenzorientierter Behandlung die ideale Therapie. Dabei hat die Mehrheit innerhalb dieser Kategorie therapeutische Gemeinschaften, die zu einer Änderung des Lebensstils führen, speziell als optimal bezeichnet.
- Eine qualifizierte Minderheit von 13% benannte keine bestimmte Therapieart als optimal, sondern sah «*optimale Therapie*» als *kontextabhängig*: Je nach Individuum und dessen Eigenschaften sollten unterschiedliche Therapieansätze zur Anwendung kommen.



**Abbildung 2: Optimale Therapieform aus der Sicht der Opioidabhängigen (N = 61)**

Bezüglich der optimalen Behandlungsform wurden in den Beschreibungen der Opioidnutzer spontan wenig Ausführungen zu psychosozialer Begleittherapie und anderen sozialen Interventionen gemacht, deshalb wurde hierzu explizit nachgefragt:

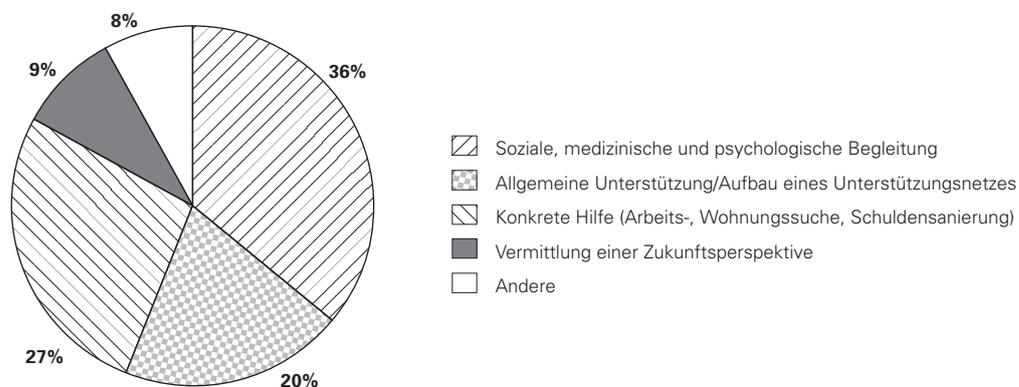
Gemäss Abbildung 3 lassen sich die Antworten der Drogenabhängigen in vier verschiedene Antwortkategorien unterteilen:

– *Integrierte soziale, medizinische und psychologische Begleitung*: Der grösste Teil der Antwortenden (36%, N = 66) wünscht sich eine umfassende Unterstützung in mehreren Bereichen. Beispielsweise würden es die meisten der Antwortenden in dieser Kategorie begrüßen, wenn das Angebot der Antennen um eine ambulante medizinische Versorgung erweitert würde.

– *Allgemeine Unterstützung, beziehungsweise Aufbau eines Unterstützungsnetzes*: Den Knackpunkt einer erfolgreichen Therapie sahen 20% aller Antwortenden beim Aufbau eines sozialen Freundschafts- und Unterstützungsnetzes ausserhalb der Sucht.

– *Konkrete Lebenshilfe*: 27% der Antwortenden wünschten sich von den Institutionen vermehrt konkrete Hilfe bei der Arbeits- und Wohnungssuche oder bei der Schuldensanierung.

– *Zukunftsperspektive*: Eine kleine Gruppe der Antwortenden verlangt schon fast das Unmögliche: Die Vermittlung einer neuen Zukunftsperspektive.



**Abbildung 3: Art der psychosozialen Hilfe, welche aus Sicht der Opioidabhängigen von grösstem Nutzen ist (N = 66, Mehrfachnennungen möglich)**

## 4. Schlussfolgerungen

Die bisherigen Ausführungen haben mehrere Punkte deutlich gemacht:

- Im Kanton Tessin gibt es eine Vielzahl von Angeboten für Hilfeleistungen bzw. die Behandlung von Drogenabhängigen, die von sozialer Hilfe bis hin zu spezialisierter psychiatrischer Behandlung von Personen mit mehr als einer psychischen Störung reichen.
- Dieses Angebot wird von vielen der Betroffenen durchaus angenommen.
- Trotz vielfältiger Angebote wird das Behandlungssystem für Opioidabhängige aber durch mangelnde Integration und Vernetzung von Behandlungs- und Hilfsangeboten beeinträchtigt, sowohl innerhalb des medizinischen Sektors als auch zwischen medizinischem und (psycho-)sozialem Sektor.
- Es gibt eine Minderheit nicht integrierter Drogenabhängiger von geschätzten 100–200 Personen, denen durch eine Erweiterung und Integration des Behandlungs- und Betreuungsangebots wahrscheinlich besser geholfen werden könnte.

## 5. Empfehlungen

Als wichtigstes Element empfehlen wir *die Einrichtung von je einem Kompetenzzentrum im Sopra- und Sottoceneri zur ambulanten Behandlung*. In solche Zentren sollte zum einen die bisherige Arbeit der «Antennen» mit eingehen, aber zusätzlich auch ambulante Substitutionsbehandlung ebenso angeboten werden wie Behandlung für somatische (HIV, Hepatitis C) und psychische Komorbidität (Depressionen, Angststörungen). Die Zentren sollten Teil eines Gesamtnetzwerkes mit den Hausärzten sowie anderen spezialisierten Einrichtungen wie der psychiatrischen Klinik werden.

Wie sollten solche Kompetenzzentren organisiert sein und welche Leistung sollten für welche Personen angeboten werden? Hier sehen wir mit den Expert/innen folgende minimalen Elemente als notwendig an, die modular aufgebaut werden können:

- Sozialarbeiterische Angebote zur (Re-)Integration (d.h. die bisherigen Angebote der Antennen)
- Psychosoziale Betreuung und Intervention
- Substitutionstherapie
- Ambulante Behandlungsangebote für Komorbidität in folgenden Bereichen:
- Polytoxikomanie => ambulante Behandlungsangebote für Mehrfachabhängigkeiten bzw. Problemkonsum insbesondere von Kokain, Alkohol, und/oder Benzodiazepinen
- Psychische Komorbidität => ambulante Behandlungsangebote insbesondere für depressive- und Angststörungen

- Somatische Komorbidität => ambulante Behandlungsangebote insbesondere für die Infektionskrankheiten HIV/AIDS (antivirale Therapie) sowie Hepatitis C (Interferontherapie bzw. Interferon/Ribavirintherapie)

Hinsichtlich der Einbeziehung von heroingestützter Behandlung (HeGeBe) plädieren wir für den Einbezug solcher Therapien aus mehreren Gründen:

- Der Bedarf unter den Opioidabhängigen ist erheblich.
- Heroingestützte Therapie wird von den Abhängigen nicht nur akzeptiert, sondern es besteht vielmehr der explizite Wunsch nach dieser Art von Therapie. Damit könnte ein Angebot von HeGeBe als Anreiz und Ansatzpunkt für bisher nicht behandelte Personen dienen, sich ins Behandlungssystem integrieren zu lassen.

Die heroingestützte Behandlung (HeGeBe) sollte allerdings nicht im Mittelpunkt stehen, sondern eines von mehreren Angeboten in den Behandlungszentren bilden. Derzeit besteht nach unseren Analysen zwar ein klarer Bedarf für diese Behandlung, aber durch Verschiebungen im Angebot bzw. bei Nutzergewohnheiten könnte sehr schnell die Situation eintreten, dass Kokain zur Hauptdroge innerhalb der Tessiner Drogenszene würde. Integrierte, modular aufgebaute Behandlungszentren sind in der Lage, gegebenenfalls auf solche Änderungen des Therapiebedarfs flexibel zu antworten und dem neuen Bedarf angepasste Formen der Behandlung und Hilfe anzubieten.

Eine weitere Empfehlung bezieht sich auf die Einrichtung von *niederschwelligen Angeboten*. Diese könnten gegebenenfalls in den vorgeschlagenen Zentren eingerichtet werden, mit separatem Eingang, um den Ängsten der Abhängigen vor Stigmatisierung entgegenzutreten und ihren Wünschen nach Anonymität und Vertraulichkeit zu entsprechen. Die Einrichtung von niederschwelligen Angeboten könnte auch einer verstärkten Integration von derzeit ausserhalb des Behandlungssystems stehenden Drogenabhängigen ins Behandlungssystem dienen.

## 6. Referenzen

1. Fischer B, Rehm J, Kirst M, Casas M, Hall W, Krausz M, Metrebian N, Reggers J, Uchtenhagen A., Van den Brink W, Van Ree JM. Heroin assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *European Journal of Public Health* 2002;12:228–34.
2. Rehm J. Modes de consommation et répartition des drogues en Suisse. In: Fahrenkrug H, Rehm J, Müller R, Klingemann H, Linder R (Hrsg.). *Drogues illégales en Suisse 1990–1993*. Zürich: Seismo 1995:13–34.
3. Rehm J, Lengler R, Bolliger H, Uchtenhagen A, Fischer B. Erhebung des Behandlungsbedarfs für Personen mit primären Opioidproblemen im Kanton Tessin. Schlussbericht Nr. 162. Zürich: Institut für Suchtforschung, 2003.
4. Rehm J, Lengler R, Bolliger H, Uchtenhagen A, Fischer B. Rilevamento del fabbisogno di trattamento per persone con problemi primari in relazione al consumo di oppiacei nel Canton Ticino. Rapporto finale No. 162. Zürich: Institut für Suchtforschung, 2003.
5. Rhodes T, Fitch C, Stimson GV, Kumar MS. Rapid assessment in the drugs field. *International Journal of Drug Policy* 2000;11:1–11.

## 7. Wissenstransfer/Valorisierung

Der Schlussbericht dieses Projektes wurde ins Italienische übersetzt (siehe Referenzen) und wird derzeit von den zuständigen Stellen intensiv diskutiert.

Korrespondenzadresse:  
Prof. Dr. Jürgen Rehm  
Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung  
Postfach  
CH-8031 Zürich  
E-Mail: [isgf@isgf.unizh.ch](mailto:isgf@isgf.unizh.ch)

# Pharmakoepidemiologische Studie zur Verschreibung von Benzodiazepinpräparaten in der Schweiz\*

Dieter Ladewig<sup>a</sup>, Sylvie Petitjean<sup>a</sup>, Christoph Meier<sup>b</sup>, Roman Amrein<sup>a</sup>, Daniel Muscionico<sup>c</sup>, Marcus Kuntze<sup>a</sup>, Gerhard Wiesbeck<sup>a</sup>; <sup>a</sup>Psychiatrische Universitätsklinik Basel; <sup>b</sup>Universitätsspital Basel, Abt. Pharmakoepidemiologie; <sup>c</sup>Office de Facturation, Genf

## Zusammenfassung

Das Thema «Medikamentenmissbrauch» wird in der Öffentlichkeit teilweise lebhaft, in der Fachwelt eher randständig behandelt. Zu den Stoffgruppen, die Anlass für eine Auseinandersetzung sind, gehören die Benzodiazepine. Diese bewirken Symptomfreiheit oder Linderung von Symptomen bei Angst- und Spannungszuständen sowie bei Schlafstörungen. Exakte Untersuchungen über die Prävalenz der Verwendung von Benzodiazepinpräparaten sowie über deren Missbrauch in der Schweiz gibt es wenige und oft weisen sie zahlreiche methodologische Probleme auf. Ausgangslage für diese Studie war eine Initiative des Europarates in Strassburg, welche sich mit dem «adäquaten Verschreiben und Gebrauch von Benzodiazepinpräparaten» befasst (März 2001). In einer repräsentativen Stichprobe (N = 520 000) wurden über sechs Monate Rezeptanalysen verordneter Benzodiazepinpräparate in drei Sprachregionen der Schweiz mittels Verwaltungsdaten untersucht. Ziel der Studie war es, epidemiologische Daten über die Verbreitung, Häufigkeit und Dosierung der verordneten Benzodiazepinpräparate zu gewinnen. Ergebnisse: unter den Benzodiazepinbezüger/innen liegt der Anteil der Frauen mit 67% deutlich höher als derjenige der Männer. Die Hälfte der Benzodiazepinbezüger/innen sind älter als 65 Jahre. Die Häufigkeit der Verschreibung von Benzodiazepinpräparaten in der Schweiz ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus anderen europäischen und internationalen pharmakoepidemiologischen Studien. Die Jahresinzidenz lag bei 10.6%, die Jahresprävalenz bei 14.5% (8.1% für 15 bis 64-Jährige; 31.5% für Personen über 64 Jahren). In den drei Sprachregionen fanden sich vergleichbare Verschreibungs-, resp. Bezügermodalitäten. Ein überwiegender Teil der Behandelten (62.6%) benutzte Benzodiazepinpräparate sporadisch (>90 Tage) und in subtherapeutischer Dosierung. 1.7% der Bevölkerung verwendeten Benzodiazepinpräparate länger als empfohlen (<90 Tage) und in sehr hohen Dosen (DDD<sub>tot</sub>/Tag >= Dosisstufe 4).

## 1. Einleitung

Um die Bedeutung des Benzodiazepinmissbrauchs sinnvoll zu beurteilen, ist er am klinischen Gebrauch zu messen. Zu seiner Abschätzung wurden in der Vergangenheit verschiedenste Methoden benutzt: Gross- und Detailhandelszahlen, Verschreibungsstichproben, Publikumsbefragungen (Woods et al., 1992). Balter publizierte 1984 eine Studie, die aufgrund von Interviews den Gebrauch von Anxiolytica/Sedativa in 11 Ländern, darunter die Schweiz, ermittelte. Dabei wurde für die Schweiz eine Jahresprävalenz von 10.2% für Männer und von 14.6% für Frauen angegeben, wobei 2/3 der Benutzer/innen diese Medikamente während weniger als einem Monat eingenommen hatten (Balter et al., 1984).

Fraser hat als erster die vom *International Narcotics Control Board* zusammengetragenen Gebrauchszahlen von Benzodiazepinen für die Jahre 1982–1985, ausgedrückt in DDD/1000 Einwohner, veröffentlicht (Fraser, 1998). Neueste Zahlen aus derselben Quelle scheinen darauf hinzuweisen, dass der Benzodiazepingebrauch sich je nach Land verschieden entwickelt hat (*International Narcotics Control Board*, 2004).

## Key Words

Benzodiazepine Use,  
Prescription,  
Epidemiology,  
Pharmacoepidemiology,  
Aprazolam,  
Bromazepam,  
Diazepam,  
Flunitrazepam,  
Lorazepam,  
Midazolam,  
Oxazepam,  
Triazolam,  
Zolpidem,  
General Practitioner.

\* Dieses Forschungsprojekt wurde vom Bundesamt für Gesundheit mit dem Vertrag Nr. 01.001521 unterstützt.

Studien, die das Ausmass des Benzodiazepingebrauchs anhand von Verschreibungen untersuchen, sind spärlich und beschränken sich meistens auf eine ausgewählte Population oder auf eine sehr kurze Zeit (Dieye et al., 2004; Zwar et al., 2000). Die wenigen Studien stammen aus Kanada, Norwegen, Schottland und Australien, wo aufgrund einer strengen Kontrolle der Benzodiazepinverordnungen ein grosses Datenmaterial bei den Gesundheitsbehörden vorliegt (Busto et al., 1989; Fichter et al., 1989; Zwar et al., 2000).

Fundierte pharmakoepidemiologische Studien zur Häufigkeit verschriebener Benzodiazepinpräparate in der Schweiz, resp. über Benzodiazepin-Missbrauch und Benzodiazepin-Abhängigkeit sind spärlich. Wenn man jedoch davon ausgeht, dass 5–10% der Schweizer Bevölkerung unter Angst, zirka 10% unter depressiven Zustandsbildern und zirka 20% unter Schlafstörungen leiden, so ist anzunehmen, dass bei einem Teil der Behandelten Missbrauch und Abhängigkeit entstehen, worauf eigene ältere Untersuchungen hingewiesen haben (Ladewig et al., 1988; Ladewig et al., 1990). Gutscher et al. fanden in einer 1982/83 durchgeführten Untersuchung von 1819 Personen im deutschsprachigen Raum einen klaren Hinweis auf Medikamentenabusus bei 1.8% (1.0% der Männer; 2.6% der Frauen). Wegen ihrer therapeutischen Sicherheit und – bei kurzfristiger Anwendung – problemlosen Handhabung bleiben Benzodiazepinpräparate weiterhin ein wichtiger Bestandteil des heutigen Therapieangebotes.

Aufgrund einer Initiative der Pompidougruppe des Europarates in Strassburg (2001) sowie des Bundesamtes für Gesundheit und der *Swissmedic* wurde eine Schweizer Studie über die Verordnungshäufigkeit von Benzodiazepinpräparaten angeregt. Wir haben zu dieser Fragestellung in den achtziger Jahren wiederholt entsprechende Untersuchungen sowohl bei praktizierenden Ärzten als auch in Apotheken durchgeführt (Ladewig, 1988; 1990).

## 2. Vorgehen und Methodik

### 2.1 Forschungsplan

In der vorliegenden, retrospektiven pharmakoepidemiologischen Studie wurde mittels Verwaltungsdaten der OFAC (Office de Facturation in Genf) eine Rezeptanalyse der häufig verordneten Benzodiazepinpräparate (Aprazolam, Bromazepam, Diazepam, Flunitrazepam, Lorazepam, Midazolam, Oxazepam, Triazolam) und eines Nicht-Benzodiazepin-Hypnotikums (Zolpidem) durchgeführt. Die anonymisierten Daten erfassten einen Zeitraum von 6 Monaten (01.01.2002 bis 01.06.2002) und enthielten alle in den Apotheken bezogenen und fakturierten Benzodiazepinpräparate aus je einem Kanton aus drei

Sprachregionen der Schweiz (Kantone Basel-Stadt, Neuenburg und Tessin).

Folgende Fragestellungen wurden untersucht: wie viele Patient/innen haben in den drei Sprachregionen in einem Zeitraum von sechs Monaten mindestens einmal respektive wiederholt ein Benzodiazepinpräparat bezogen? In welchen Dosierungen (DDD) wurden die Benzodiazepinpräparate eingenommen? Wie viele Personen nahmen die Benzodiazepine länger als 90 Tage ein? Gibt es in Bezug auf den Benzodiazepinkonsum Geschlechts- und Altersunterschiede? Wie ist das Verschreibungsverhalten der einzelnen medizinischen Spezialitätengruppen (Fachärzte)?

### 2.2 Stichprobe

In der vorliegenden pharmakoepidemiologischen Studie wurden in je einem Kanton der deutschen, italienischen und französischen Schweiz (Kantone Basel-Stadt, Neuenburg und Tessin) Verwaltungsdaten aus 75% der Apotheken einbezogen. Die Gesamtstichprobe umfasste 520 000 Personen, die im Verlauf von sechs aufeinanderfolgenden Monaten in der deutsch-, französisch- und italienischsprachigen Schweiz mindestens ein Rezept in der Apotheke einlösten. Alle Personen, die 15 Jahre alt oder älter waren, wurden in die Untersuchung einbezogen. Insgesamt hatten im Erhebungszeitraum 45 309 Personen Verordnungen, die ein Benzodiazepinpräparat enthielten. Dies entspricht 8.7% aller Verordnungen im Zeitraum von sechs Monaten.

### 2.3 Vorgehen

Die Auswahl der zu untersuchenden Benzodiazepine erfolgte in Zusammenarbeit mit der *Swissmedic* und den Kantonsapothekern und Kantonsärzten der drei Kantone Basel-Stadt, Neuenburg und Tessin. In der vorliegenden Studie wurden die Bezüge folgender ausgewählter Benzodiazepinpräparate analysiert: Midazolam, Flunitrazepam, Lorazepam, Bromazepam, Aprazolam, Diazepam, Oxazepam, und Triazolam. Wegen seiner grossen Verbreitung als Hypnotikum wurde Zolpidem, chemisch ein Nicht-Benzodiazepin-hypnotikum, das aber wie die klassischen Benzodiazepine durch Bindung an die Benzodiazepinrezeptoren wirkt, ebenfalls in die Analyse einbezogen.

Um die Fragestellungen der Studie zu beantworten, wurden die therapeutischen Dosisstufen in DDD ('Daily Defined Doses' = der durchschnittliche Tagesverbrauch in mg) der Weltgesundheitsorganisation zugrunde gelegt (WHO, 2003). Es wurden fünf therapeutische Dosisstufen unterschieden (Tab. 1): erstens ein *subtherapeutischer Dosierungsbereich*, hier liegt die durchschnittliche Tagesdosis

**Tabelle 1: Therapeutische Dosisstufen und DDD (der WHO)\***

	Empfohlene Tagesdosis		Therapeutische Dosierungsstufen					DDD*
	Minimal	Maximal	1	2	3	4	5	
Alprazolam	0.75	4	<0.75	0.75–2.375	2.376–4.0	4.1–8.0	>8.0	1
Bromazepam	1.5	12	<1.5	1.5–6.75	6.76–12.0	12.1–24.0	>24.0	10
Diazepam	5	20	<5	5.0–12.5	12.6–20.0	20.1–40.0	>40.0	10
Flunitrazepam	0.5	2	<0.5	0.5–1.25	1.26–2.0	2.1–4.0	>4.0	1
Lorazepam	1	3	<1	1.0–2.0	2.1–3.0	3.1–6.0	>6.0	2.5
Midazolam	7.5	15	<5	5.0–11.0	11.1–15.0	15.1–30.0	>30.0	15
Oxazepam	30	120	<30	3.0–75.0	76–120	120.1–240.0	>240	50
Triazolam	0.125	0.25	<0.125	0.125–0.188	0.189–0.25	0.26–0.5	>0.5	0.2
Zolpidem	10	10	<9.9	9.9	10.0–11.0	11.1–20.0	>20	10

\* (World Health Organization WHO, 2003), siehe auch Klinker & Malevani (2002); DDD (WHO): 'Daily Defined Doses' = der durchschnittliche Tagesverbrauch in mg.

unterhalb der empfohlenen Mindestdosis (diese Patienten nehmen entweder regelmässig sehr kleine Dosen ein oder nehmen im Beobachtungszeitraum die Benzodiazepine nicht ein) (Dosisstufe 1); zweitens ein *unterer therapeutischer Dosierungsbereich*, also bis und mit Mitte des therapeutischen Dosierungsbereiches (Dosisstufe 2); drittens ein *oberer therapeutischer Dosierungsbereich*, ab Mitte bis und mit empfohlener Maximaldosis (Dosisstufe 3); viertens ein *Hochdosisbereich*, also ab empfohlener Maximaldosis bis maximal das Zweifache der empfohlenen üblichen Maximaldosis (Dosisstufe 4) und fünftens ein *supratherapeutischer Dosierungsbereich*, der über dem Zweifachen der empfohlenen üblichen Maximaldosis liegt (Dosisstufe 5).

Im Vorfeld der Studie erfolgte eine Information und Anfrage an alle betroffenen Fachbereiche. Dazu gehörten die Apothekerverbände, die Kantonsapotheker und die Kantonsärzte der drei Sprachregionen. Die Studie wurde von den entsprechenden Kantonalen und den Eidgenössischen Ethikkommissionen gutgeheissen. Der anonymisierte Datenpool des OFAC (Office de Facturation, Genf) wurde von der Forschungsabteilung Abhängigkeitserkrankungen der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel ausgewertet.

## 2.4 Statistische Analysen

Nach Import der Text-Files ins Excel wurde jedem Bezugs-Datensatz aufgrund des Pharmacodes die Wirkstoffbezeichnung, der Markenname, die Dosis-Stärke, die Anzahl Dosierungseinheiten pro Packung, sowie die galenische Formulierung hinzugefügt. Anschliessend wurde aus Dosisstärke und Anzahl Dosierungseinheiten die Bezugsmenge errechnet (= Dosis-Stärke, multipliziert mit der Anzahl Dosierungseinheiten, mal Anzahl Packungen). Hatte eine Patientin/ein Patient mehrere Bezüge, so wurden das Datum des ersten und des letzten Bezuges, die Anzahl Bezüge, sowie die bezogene und gebrauchte Gesamtmenge errechnet. Der durchschnittliche Tagesverbrauch in mg (TVBR<sub>a</sub>) für ein bestimmtes Benzodiazepin «a» wurde wie folgt berechnet:

$$TVBR_a = VBRM_a (Dat_{last} - Dat_{ini})$$

VBRM<sub>a</sub>: benutzte Menge des Benzodiazepins «a» in mg

Dat<sub>last</sub>: Datum des letzten Bezuges von «a»

Dat<sub>ini</sub>: Datum des ersten Bezuges von «a»

Der durchschnittliche Tagesverbrauch wurde nur für Patient/innen errechnet, die den gleichen Wirkstoff wenigstens zweimal bezogen und deren erster und letzter Bezug des Wirkstoffes um wenigstens zwei Wochen auseinander lag.

Danach wurde der durchschnittliche Tagesverbrauch (TVBR) in mg durch die von der WHO empfohlenen DDD-Werte (WHO, 2003a; 2003b) geteilt. So erhielten wir den Tagesverbrauch in DDD. Die Errechnung des Tagesverbrauches in DDD erlaubt es, die benutzten Mengen der verschiedenen Benzodiazepine miteinander zu vergleichen und für Patient/innen, die gleichzeitig oder im Verlauf der individuellen Gesamtbeobachtungszeit mehrere Benzodiazepine benutzt haben, die Gesamtexposition zu errechnen (= DDD<sub>tot</sub>). Die Daten wurden anhand des Statistikprogramms SAS (Statistical analysis system) ausgewertet.

## 3. Resultate

### 3.1 Soziodemographische Angaben

Vergleicht man die soziodemographischen Merkmale der Benzodiazepinbezüger/innen in den drei Sprachregionen, so finden sich keine Unterschiede. Der Anteil der Frauen lag mit 67% (n = 30 400) deutlich höher als derjenige der Männer (33%; n = 14 908). Das Durchschnittsalter der Stichprobe lag bei 62.9 ± 17 Jahren (Range: 15 bis 106 Jahre). Die Frauen waren im Durchschnitt 63.9 ± 17 Jahre, die Männer 60.6 ± 12 Jahre alt. Der Anteil der über 65-Jährigen lag im Kanton Basel-Stadt bei 54%, im Kanton Neuenburg bei 46% und im Kanton Tessin bei 52%. Insgesamt waren die Hälfte der Benzodiazepinbezüger/innen älter als 64-jährig.

### 3.2 Durchschnittliche Tagesdosis (DDD<sub>tot</sub>/Tag)

Für Patient/innen mit wenigstens zwei Benzodiazepinbezügen in der Apotheke konnten für die Zeit vom ersten bis zum letzten Bezug die DDD errechnet werden. Durch Summierung und unter Einbezug der Benutzungszeit wurde für jede Patientin/jeden Patienten die durchschnittliche Tagesdosis (DDD<sub>tot</sub>/Tag) ermittelt. Insgesamt haben etwas mehr als die Hälfte der Patient/innen während der Dauer der Studie wenigstens zweimal ein Benzodiazepin bezogen. Im Durchschnitt betrug die individuell beobachtete Gebrauchsdauer etwas mehr als 100 Tage. Im Durchschnitt lagen die eingenommenen Tagesdosen unter einer DDD.

### 3.3 Therapeutische Dosisstufen

Unterteilt man die DDD<sub>tot</sub>/Tag in therapeutische Dosiskategorien, so findet man, dass 62.6% der Patient/innen die Benzodiazepine in Dosen von <0.75 DDD<sub>tot</sub>/Tag, also in *subtherapeutischen Dosen* oder unregelmässig einnehmen (Tab. 2). 1.7% der Patient/innen nehmen Benzodiazepine in sehr hohen Dosen ein (DDD<sub>tot</sub>/Tag ≥ Dosisstufe 4), wobei die Studie keine Schlüsse darauf zulässt, bei wie vielen Patient/innen dies auf ärztliche Anordnung erfolgt und bei wie vielen missbräuchlich (Tab. 2).

Betrachtet man den Prozentanteil der einzelnen Benzodiazepine innerhalb der benutzten Dosisstufen, so beschreibt die Tabelle 3 direkt, welche Benzodiazepin-Präparate am häufigsten respektive welche am seltensten zu einem problematischen Gebrauch führen. So wird beispielsweise ersichtlich, dass Oxazepam 19.3% der Verschreibungen ausmacht, aber nur 1.9% der benutzten Dosen im *supratherapeutischen Dosisbereich* liegen. Lorazepam macht 29.2% der Verschreibungen aus, wobei 28.5% im *supratherapeutischen Dosisbereich* liegen, und Alprazolam macht nur 8.8% der Verschreibungen aus, aber 29.6% liegen im Bereich DDD > Dosisstufe 4.

In den meisten Fällen wurden die Benzodiazepine entsprechend den Empfehlungen der Hersteller eingenommen. 76.7% der durchschnittlich eingenommenen Tagesdosen lagen unterhalb oder im empfohlenen Dosierungsbereich und 2.4% im supratherapeutischen Dosierungsbereich (Tab. 3). Wie erwartet, wurden die Anxiolytica mit protrazierter Absorption (Bromazepam und Oxazepam) viel seltener in supratherapeutischen Dosen benutzt als die schnell absorbierten Hypnotica (Midazolam, Triazolam). Alles in allem gehören Alprazolam und Lorazepam innerhalb der Anxiolytica-Gruppe in Bezug auf den Gebrauch in überhöhter Dosierung zu den problematischeren Benzodiazepinen.

**Tabelle 2: Dosierungskategorien in DDD<sub>tot</sub>/Tag**

DDD <sub>tot</sub> /Tag	Basel-Stadt		Neuenburg		Tessin		Summe	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<0.2	464	12.4	744	10.1	1411	9.9	2642	10.3
≥0.2, <0.75	1883	50.3	3807	51.7	7574	53.1	13366	52.3
≥0.75, <1.245	698	18.7	1517	20.6	2758	19.4	5012	19.6
≥1.25, <2	367	9.8	743	10.1	1395	9.8	2525	9.9
≥2, <4	242	6.5	445	6.0	867	6.1	1567	6.1
DDD ≥ 4	86	2.3	105	1.4	248	1.7	443	1.7
Alle	3740	100.0	7361	100.0	14253	100.0	25554	100.0

**Tabelle 3: Prozent-Anteile der einzelnen Benzodiazepine (und von Zolpidem) innerhalb der benutzten Dosisstufen**

Kantone Basel-Stadt, Neuenburg und Tessin zusammen							
Dosierungsbereiche*	Total	Prozent-Anteile der Patient/innen pro Dosisstufe					DDD > 4
		1 subtherapeutisch	2 unterer th. Bereich	3 oberer th. Bereich	4 Hochdosis	5 supratherapeutisch	
<b>Anxiolytica</b>	%	%	%	%	%	%	%
Alprazolam	8.8	9.8	11.2	6.0	2.3	2.8	29.6
Bromazepam	13.2	4.7	32.3	12.8	2.9	2.2	1.7
Oxazepam	19.3	34.2	8.0	3.3	1.8	1.9	7.6
<b>Anxiolytica/Sedativa</b>							
Diazepam	2.0	1.6	2.4	2.4	1.9	3.1	7.3
Lorazepam	29.2	24.1	36.2	38	25.4	28.5	15.9
<b>Hypnotica</b>							
Flunitrazepam	3.9	0.7	6.8	8.0	6.5	6.1	13.6
Midazolam	2.9	1.4	1.8	4.3	7.9	16.4	9.3
Triazolam	2.5	0.9	1.3	4.4	8.3	15.9	8.3
Zolpidem	18.2	22.6	20.8	20.8	42.9	23.0	6.6
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

\* Dosierungsbereiche: 1 = subtherapeutische Dosierung; 2 = unterer therapeutischer Dosierungsbereich; 3 = oberer therapeutischer Dosierungsbereich; 4 = Hochdosisbereich, 5 = supratherapeutischer Dosierungsbereich.

Wie erwartet war der Hochdosisgebrauch bei den Benzodiazepin-Hypnotica relativ häufiger als bei den Anxiolytica. Flunitrazepam hat an Bedeutung in Bezug auf überhöhte Dosierung verloren, dies deswegen, weil Flunitrazepam nicht mehr häufig verordnet wird. Patienten, die Triazolam oder Midazolam benutzten, benutzten diese Präparate häufiger als andere Hypnotica-Benutzer in *überhöhter Dosierung*. Wegen seiner starken Verbreitung hatte aber Zolpidem einen ähnlichen Anteil an der Gesamtzahl der Einnahmen in suprathérapeutischer Dosierung.

### 3.4 Benzodiazepinverordnungen nach ärztlichen Fachrichtungen

Die Untersuchung des Verschreibungsverhaltens der Ärztinnen und Ärzte der verschiedenen Fachrichtungen ergab folgendes: 73.2% aller Patient/innen erhielten ihre Benzodiazepinrezepte von Allgemeinpraktiker/innen und allgemein praktizierenden Internist/innen (Tab. 4). Patient/innen, die ihre Rezepte von diesen beiden Ärzt/innengruppen erhielten, benutzten Benzodiazepine insgesamt in eher niedriger Tagesdosierung (0.8 DDD<sub>tot</sub>/Tag). Die «DDD/Tag», die aus Verschreibungen von Psychiater/innen erfolgten, lagen im Vergleich zu denen von Allgemeinmediziner/innen um rund 25% höher (Tab. 4).

In allen Verschreibungsgruppen wird insgesamt als Anxiolyticum am häufigsten Lorazepam und als Hypnoticum am häufigsten Zolpidem verschrieben. Es

bestehen aber deutliche regionale Unterschiede. In Basel wurde von allen Ärzt/innengruppen ausser den Psychiater/innen Oxazepam häufiger verordnet als Lorazepam, im Kanton Neuenburg taten dies die Allgemeinpraktiker/innen und im Tessin ist bei allen Ärzt/innengruppen Lorazepam das am häufigsten verordnete Präparat.

### 3.5 Jahresinzidenz und Jahresprävalenz

Für die Gesamtstichprobe wurden die Jahresinzidenz und die Jahresprävalenz errechnet. Die Jahresinzidenz (Tab. 5): demnach beginnen jährlich 10 bis 11% der Gesamtbevölkerung neu oder erneut (nach einer Pause von wenigstens 3 Monaten) ein Benzodiazepinpräparat zu beziehen. Für die Jüngeren (< 65 Jahre) betrug die Jahres-Inzidenz 6.7 bis 8.2%, für die Älteren 20.5 bis 23.2%.

Die 6-Monatsprävalenz für die untersuchten Benzodiazepinpräparate (inkl. Zolpidem) variiert beträchtlich: Insgesamt ist die 6-Monatsprävalenz am höchsten für Lorazepam (2.9%), Zolpidem (2.0%), Oxazepam (1.9%) und Bromazepam (1.8%) und am niedrigsten für Triazolam (0.2%), Midazolam (0.3%), Flunitrazepam (0.3%), Diazepam (0.4%) und Aprazolam (1.0%).

Die 1-Jahresprävalenz für die untersuchten Benzodiazepine (inkl. Zolpidem) ergibt sich als Summe der 6-Monatsprävalenz plus 6 Monate Inzidenz (Tab. 6).

**Tabelle 4: Verhältnis von Benzodiazepin-Verordnungen zur Grösse der Spezialitätengruppen der Ärztinnen und Ärzte**

	Kanton Basel-Stadt		Kanton Neuenburg		Kanton Tessin		Alle 3 Kantone zusammen		Verhältnis: % Verordnungen zu % Ärzt/innen*
	Verordnungen %	Ärzt/innen %*	Verordnungen %	Ärzt/innen %*	Verordnungen %	Ärzt/innen %*	Verordnungen %	Ärzt/innen %*	
Allgemeinmedizin	31.7	11.0	49.2	17.8	46.8	17.3	45.0	14.6	3.1
Innere Medizin allgemein	41.5	22.2	39.9	24.9	39.0	26.6	39.7	24.4	1.6
Innere Med. Subspezialitäten	9.6	11.5	3.3	11.1	4.0	12.0	4.7	11.6	0.4
Chirurgie	1.0	7.5	1.2	8.3	1.8	7.4	1.5	7.6	0.2
Psychiatrie	8.4	20.2	2.7	9.5	6.1	8.6	5.5	13.8	0.4
Übrige	7.8	27.6	3.6	28.3	2.3	28.1	3.6	27.9	0.1
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Gruppe 1-6=100%	§ aus statistischem Jahrbuch								

\* Ärzt/innen % = Ärztinnen und Ärzte mit Praxistätigkeit in den erwähnten Fachgebieten in Prozent aller Ärztinnen und Ärzte mit Praxistätigkeit (BFS, 2002).

**Tabelle 5: 1-Jahres-Inzidenz der Neuverschreibung eines der neun untersuchten Benzodiazepinpräparate (inklusive Zolpidem\*)**

	Altersklasse (Jahre)	Bevölkerung 2002	1-Jahres Inzidenz, in % der Bevölkerung
Kanton Basel-Stadt	Alle	163769	10.0%
	15-64 J.	123729	6.7%
	> 64 J.	40040	20.1%
Kanton Neuenburg	Alle	138819	10.7%
	15-64 J.	109276	8.2%
	> 64 J.	29543	19.8%
Kanton Tessin	Alle	268594	11.0%
	15-64 J.	210532	7.8%
	> 64 J.	58062	22.6%

\* Zolpidem (c.f. Text, Kapitel 2.1)

**Tabelle 6: 1-Jahres Prävalenz der Benzodiazepinbezüge\* nach Altersklassen**

	Altersklasse (Jahre)	1 Jahres-Prävalenz des Benzodiazepinbezuges*
Kanton Basel-Stadt	Alle	12.9%
	15–64 J.	8.0%
	> 64 J.	28.2%
Kanton Neuenburg	Alle	14.8%
	15–64 J.	10.4%
	> 64 J.	31.1%
Kanton Tessin	Alle	15.3%
	15–64 J.	7.0%
	> 64 J.	34.1%
Total	Alle	14.5%
	15–64 J.	8.1%
	> 64 J.	31.5%

\* inklusive Zolpidem (c.f. Text, Kapitel 2.1)

Die errechnete 1-Jahresprävalenz für alle untersuchten Benzodiazepinpräparate (inklusive Zolpidem) zusammen betrug für die erwachsene Bevölkerung der drei Sprachregionen 14.5%; für Personen im Alter von 15 bis 64 Jahren 8.1% und für über 64-Jährige 31.5%. Für Patient/innen, die älter sind als 64 Jahre, ist die Prävalenz demnach 3.5 Mal höher als bei jüngeren Personen.

### 3.6 Anzahl der verschriebenen Benzodiazepine

83.6% der Patient/innen haben nur eine Art eines Benzodiazepinpräparates bezogen. Knapp 14.4% der Patient/innen benutzten zwei verschiedene Arten von Benzodiazepinen, wobei es sich meistens ein klassisches Anxiolyticum kombiniert mit einem Hypnoticum handelte. In 2% aller Fälle wurden drei oder mehr verschiedene Benzodiazepinpräparate im Verlaufe der 6-monatigen Beobachtungszeit benutzt.

## 4. Diskussion

Unseres Wissens handelt es sich um die erste pharmakoepidemiologische Studie zur ärztlichen Verschreibung von Benzodiazepinpräparaten in der Schweizer Allgemeinbevölkerung. Die Frage nach bestehenden Geschlechts- und Altersgruppenunterschieden bei den Benzodiazepinbezüger/innen in den Apotheken kann deutlich bejaht werden. *Frauen* überwiegen unter den Benzodiazepinbezüger/innen gegenüber Männern in allen Altersklassen deutlich, in einem Verhältnis von 2 zu 1. Dieses Ergebnis überrascht nicht und bestätigt Resultate aus früheren Studien (Ladewig et al., 1990; Maffli et al., 2000; Tu et al., 2001; Vissers et al., 2003). Diejenigen Personen, welche am häufigsten Benzodiazepinpräparate verordnet bekommen, sind zwischen 55 und 84 Jahre alt. Dieses Ergebnis wurde ebenfalls erwartet und bestätigt Resultate aus früheren Studien, wonach Benzodiazepine überproportional oft an ältere Personen (über 64-jährige) verschrieben werden (Ladewig et al., 1990; Tu et al., 2001; Tamblyn et al., 1994; McLeod et al., 1997). Der Benzodiazepingebrauch in dieser Altersgruppe wurde wiederholt mit

einer Reihe von Nebenwirkungen assoziiert, wie einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit (Rummans et al., 1993), einem erhöhten Risiko für Stürze und Hüftfrakturen, v.a. bei Patient/innen mit gleichzeitig vorliegenden (komorbiden) körperlichen Erkrankungen (Cummings et al., 1995), sowie einem erhöhten Risiko für Unfälle im Strassenverkehr (Barbone et al., 1998).

Die Frage nach der Dauer der Benzodiazepinverschreibung und den verordneten Dosierungen ergab eindeutige Ergebnisse, welche aufzeigen, dass ein überwiegender Teil der untersuchten Personen in den drei untersuchten Sprachregionen Benzodiazepinpräparate sporadisch (> 90 Tage) und in subtherapeutischer Dosierung benutzt. Dies könnte als Zeichen für die Mündigkeit der Patient/innen, respektive für die Professionalität der verschreibende Ärzt/innen, gedeutet werden, indem Benzodiazepinpräparate nur bei wirklichem Bedarf eingenommen und verschrieben werden. Andererseits ist festzuhalten, dass bei regelmässiger Einnahme die empfohlene Behandlungsdauer von 90 Tagen häufig überschritten wird (1.7% der Stichprobe) und dies ein Hinweis für ein Risiko zur Entwicklung eines Benzodiazepinmissbrauchs sein könnte. Die 1.7% entsprechen den Ergebnissen der Schweizer Studie von Gutscher et al. (1986), die bei einer Stichprobe von 1819 deutschsprachigen Schweizerinnen und Schweizern bei 1% der Männer und 2.6% der Frauen klare Hinweise auf Medikamentenmissbrauch ausmachen konnten. In einer 1989 durchgeführten deutschen Studie anhand von Verwaltungsdaten wurde der Anteil der Medikamentenabhängigen auf 1.5% geschätzt (Frauen: 1.8%; Männer: 1.1%), (Von Ferber et al., 1996).

Die Frage nach der Häufigkeit der Verschreibung von Benzodiazepinpräparaten in der Gesamtbevölkerung der Schweiz lieferte folgende Antworten: Die errechnete Jahres-Inzidenz ergab, dass jährlich 10 bis 11% der Gesamtbevölkerung neu oder erneut (nach einer Pause von wenigstens 3 Monaten) ein Benzodiazepinpräparat in der Apotheke beziehen. Erwartungsgemäss lag die geschätzte Jahres-Inzidenz beim jüngeren Teil der Bevölkerung (< 65 Jahre) mit

6.7 bis 8.2% tiefer, als bei älteren Personen (> 65 Jahre), wo sie 20.5 bis 23.2%) betrug. Dies entspricht den Ergebnissen von Balter et al. (1984) und Busto et al. (1989). Vergleichsstudien mit neueren Inzidenzraten liegen nicht vor.

Die errechnete Jahres-Prävalenz für eingelöste Rezepte von Benzodiazepinpräparaten (inklusive Zolpidem) lag bei 14.5%. Erwartungsgemäss lag die Jahres-Prävalenz mit 8.1% beim jüngeren Teil der Bevölkerung (< 65 Jahre) signifikant tiefer als beim älteren (> 65 Jahre, Jahres-Prävalenz 31.5%). Dies entspricht den Ergebnissen der Studie von van der Waals (1993), welcher herausfand, dass 10% der Bevölkerung Benzodiazepinpräparate erhält. Frühere epidemiologische Studien ergaben ebenfalls, dass 10 bis 15% der Bevölkerung innerhalb eines Jahres mindestens einmal ein Benzodiazepin einnehmen (Balter et al., 1984; Busto et al., 1989; Fichter et al., 1989; Pakesch et al., 1989; Melchinger et al., 1992). Tu et al. fanden in ihrer 1998 durchgeführten retrospektiven Analyse administrativer Daten in Ontario (Kanada) eine Jahres-Prävalenz von Benzodiazepinverordnungen von 22.5% bei den über 65-jährigen; bei den über 70-jährigen sogar eine Jahres-Prävalenz von 30% (Tu et al., 2001).

Welche Ärzt/innen verschreiben Benzodiazepinpräparate? Ähnlich wie in der von Ladewig 1982 durchgeführten gesamtschweizerischen Befragung von 5415 Ärzt/innen in Arztpraxen verschrieben in der vorliegenden Studie v.a. Allgemein-Arzt/innen (35.3%; 1982=32.5%), Internist/innen (33%; 1982=22.1%), Psychiater/innen (4.7%; 1982=5.8%) und Pflegeheime (7%) Benzodiazepinpräparate (Ladewig, 1982). Am häufigsten wurden Lorazepam (32.5%), Zolpidem (21.3%), Oxazepam (20.4%) und Bromazepam (20.3%) verordnet resp. in der Apotheke bezogen. Seltener wurden Aprazolam (11.3%), Midazolam (3.5%), Triazolam (2.5%), Diazepam (3.6%) und Flunitrazepam (3.1%) verordnet. Innerhalb der Dauer der vorliegenden Studie von sechs Monaten erhielten 80% der Patient/innen nur eine Art von Benzodiazepin verordnet, von 15% wurden zwei verschiedene Arten von Benzodiazepinen bezogen, meistens ein Anxiolyticum kombiniert mit einem Hypnoticum. Benzodiazepine mit rascher Absorption, raschem Erreichen des Wirkungsgipfels und kurzer Halbwertszeit wurden höher dosiert eingenommen als diejenigen mit langsamerer Absorption. Am niedrigsten dosiert wurden die beiden Anxiolytica Bromazepam und Oxazepam. Alprazolam wurde – ausgedrückt in DDD/Tag – im Durchschnitt dreimal höher dosiert als Bromazepam oder Oxazepam.

Der Konsum von sehr hohen Benzodiazepin-Tagesdosen ist bei den älteren Patient/innen (> 65 Jahre) etwa viermal seltener als bei den Patient/innen unter 65 Jahren.

Die vorliegende Studie hat auch einige *Einschränkungen*. Es wurden nicht sämtliche in der Schweiz erhältlichen Benzodiazepine erfasst. Jedoch wurden die neun Substanzen mit dem höchsten Verkaufszahlen in der Schweiz erfasst, resp. die am meisten gehandelten Benzodiazepinpräparate inklusive Zolpidem, ein Nicht-Benzodiazepinhypnotikum, das aber wie die klassischen Benzodiazepine durch Bindung an die Benzodiazepinrezeptoren wirkt. Es konnten keine Daten zu Diagnosen und Indikationen für eine Benzodiazepinverschreibung einbezogen werden. Ein Hauptgrund dafür ist, dass diese Angaben auf den ausgestellten Rezepten oft fehlen, sodass zu viele Missings vorhanden gewesen wären, und es wurde auch aus Personenschutzgründen darauf verzichtet. Ausserdem wurden keine Kantone in die Studie einbezogen, welche die Selbstdispensation erlauben. Ebenso wurden Medikamentenverkäufe über Internet nicht erfasst.

## 5. Empfehlungen

- Jedem Patienten/jeder Patientin, der/die eine Therapie mit einem Benzodiazepinpräparat benötigt, ist diese nicht vorzuenthalten; sie setzt jedoch eine klare Indikationsstellung voraus (Conseil d'Europe, 2001).
- Eine Langzeittherapie (> 90 Tage) mit Benzodiazepinen sollte – wenn immer möglich – vermieden werden.
- Jede Therapie mit Benzodiazepinpräparaten ist immer als Teil eines Gesamtbehandlungsplans zu sehen, sie sollte also nach Möglichkeit in eine psychologische Beratung oder psychotherapeutische Behandlung eingebettet sein.
- Das Medikament ist – sobald dies therapeutisch zu verantworten ist – abzusetzen, die Dosis ist zu reduzieren oder es sind medikamentenfreie Intervalle einzuschalten.
- Bei einer längerfristigen Behandlung ist mit der Patientin/dem Patienten offen über die Möglichkeit einer Abhängigkeitsentwicklung zu sprechen.
- Nach einer mehrmonatigen Behandlung ist das Medikament nach ausschleichender Dosierung abzusetzen, die Patientin/der Patient über das Auftreten eventueller Entzugserscheinungen zu informieren.
- Das Bewusstsein in der Öffentlichkeit für den adäquaten Gebrauch von Benzodiazepinen und über die Gefahren eines langfristigen oder übermässigen Gebrauchs von Benzodiazepinpräparaten ist zu fördern. Dazu gehört insbesondere eine Information durch den Arzt/die Ärztin und den/die Apotheker/in.

- Insbesondere sollten Fahrzeuglenker/innen sowie Personen, die gefährliche Maschinen bedienen, über die Risiken eines Unfalls informiert werden.
- Ebenso sollten die Patient/innen, die Alkohol oder andere psychotrope Substanzen gebrauchen, über die gefährlichen Interaktionen mit Benzodiazepinen informiert werden.
- Es sind Strategien zu entwickeln, die es verordnenden Ärzt/innen, insbesondere Allgemeinpraktiker/innen und Internist/innen, erlauben, effizienter psychosoziale Störungen und Belastungen zu diagnostizieren und rechtzeitig einer Missbrauchsentwicklung vorzubeugen. Dieser Gesundheitsförderungsmassnahme entspricht auch der Bericht des BAG über psychische Störungen in der Bevölkerung der Schweiz.
- Wir empfehlen eine Diskussion, ob und in welcher Form bei langfristigen Behandlungen, resp. bei Patient/innen mit sehr hohen Dosierungen, u. U. mit mehreren Benzodiazepinpräparaten, die Einführung eines «Radarsystems» sinnvoll wäre.
- Des weiteren sind in der Schweiz kontinuierliche pharmakoepidemiologische Studien zu fördern, so dass bezüglich Inzidenz und Prävalenz von Benzodiazepinverordnungen ein internationaler Vergleich möglich ist und Zeitverläufe zeigen, ob eine Intervention nötig wäre.
- Ferner wären für die Allgemeinpraktiker und Internisten 'treatment guidelines' zur Behandlung mit Benzodiazepinen, wie sie beispielsweise in Kanada vorliegen, zu übersetzen.

## 6. Referenzen

1. Balter MB, et al. A cross-national comparison of anti-anxiety/sedative drug use. *Curr Med Res Opin* 1984; 8 Suppl 4: 5–20.
2. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, et al. Association of road traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1331–6.
3. Bundesamt für Statistik. Statistik der Schweiz, Statistische Grundlagen und Übersichten, 2002. Schweiz, Neuchâtel, 2002.
4. Busto U, et al. Benzodiazepine use and abuse in Canada. *The Canadian Medical Association Journal* 1989;141(9):917–21.
5. Conseil d'Europe. Contribution to the sensible use of benzodiazepines. Editions du Conseil d'Europe, Strasbourg Cedex, octobre 2001.
6. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332(12):767–73.
7. Dieye AM, et al. Prescription and use of benzodiazepines in Saint-Louis in Senegal: patient survey. *Ann Pharm Fr* 2004;62(2):133–7.
8. Fichter MM, et al. Psychotropic drug use in a representative community sample: the Upper Bavarian study. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80(1):68–77.
9. Fraser AD. Use and abuse of the benzodiazepines. *Ther Drug Monit* 1998;20(5):481–9.
10. International Narcotics Control Board. Psychotropic Substances – Statistics for 2002. United Nations, New York, 2004.
11. Gutscher H, Hornung R, May U, Schär M. Medikamentenkonsument und Medikationsrisiken. Hans Huber-Verlag, Bern, 1986.
12. Klink A, Melvani J. Psychopharmakotherapie. In: Diagnostik und Therapie psychischer Störungen. Gaebel U, Müller-Spahn F (Hrsg.). Kohlhammer, Stuttgart, 2002:905–35.
13. Ladewig D, Grossenbacher H. Benzodiazepine abuse in patients of doctors in domiciliary practice in the Basle area. *Pharmacopsychiatry* 1988;21:104–8.
14. Ladewig D. Benzodiazepinverordnungen in Apotheken der Stadt Basel. Schweiz. Apotheker-Zeitung 1990;128(4):100–02.
15. Maffli E, et al. Medikamentenmissbrauch und Medikamentenabhängigkeit in der Schweiz. In Suchtforschung des BAG 1996–98, Band 1/4. Bundesamt für Gesundheit (Hrsg.), Bern, 2000: 89–96. ([www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch))
16. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate prescribing practices for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997;156(3):385–91.
17. Melchinger H, Schnabel R, Wyns B, (Hrsg.). Verordnungspraxis von Medikamenten mit Abhängigkeitspotential. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit. Nomos, Baden Baden, 1992; Vol. 13.
18. Pakesch G. et al. The prevalence of psychoactive drug intake in a metropolitan population. *Pharmacopsychiatry* 1989;22(2):61–5.
19. Rummans TA, Davis LJ Jr., Morse RM, Ivnik RJ. Learning and memory impairment in older, detoxified benzodiazepine-dependent patients. *Mayo Clin Proc* 1993;68:731–7.
20. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamovicz M, et al. Questionable prescribing for elderly patients in Quebec. *CMAJ* 1994;150(11):1801–9.
21. Tu K, Mamdani MM, Hux JE, Tu JB. Progressive trends in the prevalence of benzodiazepine prescribing in older people in Ontario, Canada. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(10):1341–5.
22. Van der Waals F, Mohrs J, Foets M. Sex differences among recipients of benzodiazepines in Dutch general practice. *BMJ* 1993;307:363–6.

23. Vissers F, van der Grinten R, van der Horst F, Kester A, Knottnerus JA. Use of hypnotic and tranquillising drugs in general practice. Determinants, satisfaction and motivation to stop: the patients' view. *Scand J Prim Health Care* 2003;21(3):159–61.
24. Von Ferber L, Ihle P, Schubert I. Arzneimittel mit Abhängigkeitspotential unter besonderer Berücksichtigung der Benzodiazepine. In: Von Ferber L, Schubert I, Ihle P, Köster I, Adam C (Hrsg.). *Wieviel Arzneimittel (ver)braucht der Mensch?* Bonn, Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 1996:227–50.
25. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 6<sup>th</sup> edition, 2003.
26. Woods JH, Katz L, Winger G. Benzodiazepines: Use, abuse and consequences. *Pharmacological reviews* 1992;44(2):151–347.
27. Zwar NA, et al. Benzodiazepine prescribing by GP registrars. A trial of educational outreach. *Aust Fam Physician* 2000;29(11):1104–7.

Korrespondenzadresse:  
Prof. Dr. Dieter Ladewig  
Universitäre Psychiatrische Kliniken UPK  
Psychiatrische Klinik  
Wilhelm Klein-Strasse 27  
CH-4025 Basel  
E-Mail: dieter.ladewig@upkbs.ch

# **Substanzwirkung und Substanzgebrauch/ Les substances, effets et usage**



## **2.1 Methadon/ Méthadone**

2.2 Heroin/  
Héroïne

2.3 Cannabis

2.4 Partydrogen/  
Stimulants

2.5 Medikamente/  
Médicaments

# Apport de la pharmacogénétique dans le traitement médicamenteux des addictions: l'exemple de la méthadone\*

**Chin B. Eap, Pierre Baumann**, Unité de Biochimie et Psychopharmacologie Clinique, Centre des Neurosciences Psychiatriques, Département Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital de Cery, Prilly-Lausanne

## Résumé

Durant la période 2002–2003, nous avons commencé une nouvelle étude sur la pharmacogénétique de la méthadone, subventionnée conjointement par l'Office Fédéral de la Santé Publique et par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique. Cette étude se propose de mesurer l'importance de multiples facteurs génétiques (cytochromes P450, transporteurs, récepteurs) sur la réponse au traitement, dans un collectif de 300 patients toxicomanes dépendants aux opiacés en traitement de maintenance à la méthadone. Les premiers résultats de cette étude, en cours actuellement, avec l'inclusion des patients se terminant fin 2004, seront disponibles dans le courant de l'année 2005. Entre temps, d'autres études subventionnées par l'OFSP ont été terminées et publiées. La première a mesuré l'influence in vivo du cytochrome P4503A4 sur les taux de méthadone et a montré une forte activité de cet isoenzyme chez des patients recevant des doses élevées de méthadone. Ceci peut donc contribuer au besoin d'une dose de méthadone élevée chez ces patients. Des études d'interaction métabolique entre la méthadone d'une part, le millepertuis et le jus de pamplemousse d'autre part, ont également été réalisées. Le millepertuis, un médicament vendu sans ordonnance pour le traitement de la dépression, peut fortement baisser les taux de méthadone et conduire à un échec thérapeutique, si cette problématique n'est pas prise en compte. Le jus de pamplemousse, consommé avec la méthadone, peut augmenter l'aire sous la courbe de la méthadone de 17%, en moyenne. Cette augmentation modeste ne devrait pas présenter un danger pour les patients, mais il ne peut être exclu qu'un effet plus fort se produise chez certains patients. La consommation de jus de pamplemousse n'est donc pas recommandée pendant un traitement de maintenance à la méthadone, en particulier chez des patients commençant un traitement. Finalement, une étude pilote d'augmentation de la dose de méthadone chez des patients en traitement de maintenance orale de méthadone, mais qui se l'injectent, montre une diminution voire un arrêt complet de la pratique d'injection chez la majorité des patients. Malgré que les résultats de cette étude pilote doivent être confirmés par des études contrôlées incluant un nombre plus important de sujets, en considérant la fréquence élevée d'injection de méthadone dans certains endroits et les problèmes associés, l'option thérapeutique d'augmenter la dose de méthadone devrait aussi être considérée.

## 1. Introduction

La méthadone est utilisée comme traitement de substitution chez les patients toxicomanes. Son métabolisme s'effectue par l'intermédiaire d'enzymes hépatiques et intestinales faisant partie de la famille des cytochromes P450; les deux principales étant probablement le cytochrome P450III A4 (CYP3A4) et le cytochrome P450IID6 (CYP2D6). Nous avons ainsi pu démontrer l'influence du polymorphisme génétique du CYP2D6 sur les taux de méthadone, chez des patients en traitement de maintenance à la méthadone (1) (pour une revue de la littérature sur la pharmacocinétique et pharmacodynamique de la méthadone, voir (2)), ce polymorphisme génétique du CYP2D6 influençant aussi possiblement la réponse au traitement (1). Durant cette période 2002–2003, nous avons commencé une nouvelle étude sur la pharmacogénétique de la méthadone, subventionnée conjointement par l'Office Fédéral de la Santé Publique et par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique. Cette étude, en cours actuellement, se propose de mesurer l'importance de multiples facteurs génétiques (cytochromes P450, transporteurs, récepteurs) sur la réponse au traitement, dans un collectif de 300 patients toxicomanes dépendants aux opiacés en traitement de maintenance à la méthadone.

## Key Words

Methadone,  
Injection,  
Pharmacogenetics,  
Pharmacokinetics,  
Cytochrome P450,  
Metabolic Interactions,  
Grapefruit Juice,  
St John's Wort.

\* Ce projet a été soutenu par le contrat de recherche n° 02.001382 de l'Office fédéral de la santé publique et par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique.

En effet, la question se pose de savoir quels sont les facteurs pouvant expliquer la différence de réponse aux traitements: pour la même dose, certains patients répondent à leurs traitements, c'est-à-dire arrêtent de consommer des drogues illicites et ne ressentent pas de symptômes de manque alors que le même effet thérapeutique ne peut être obtenu chez d'autres patients que suite à l'administration de doses largement supérieures. Il est couramment admis que la variabilité de la réponse au traitement, pour un médicament, peut s'expliquer, du moins en partie, par une variabilité interindividuelle dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de ces médicaments. Cette variabilité interindividuelle est sous contrôle génétique et environnemental. Dans cette étude, nous nous proposons de déterminer différents facteurs génétiques pouvant influencer la réponse à un traitement de maintenance à la méthadone. Durant l'étude, un prélèvement de sang est effectué chez trois groupes de 100 patients. Le premier groupe comprend des patients traités avec des doses de méthadone comprises entre 60mg/jour et 80mg/jour – une dose qui est considérée comme étant une dose minimale efficace – et qui sont répondeurs à leur traitement (c'est-à-dire avec des échantillons d'urine négatifs pour les opiacés et la cocaïne). Le deuxième groupe comprend des patients traités avec des doses de méthadone dépassant 120mg/j et qui sont répondeurs à leur traitement (c'est-à-dire avec des échantillons d'urine négatifs pour les opiacés et la cocaïne). Le troisième groupe comprend des patients non-répondeurs à leur traitement (c'est-à-dire avec des échantillons d'urine positifs pour les opiacés ou la cocaïne), traités avec des doses de méthadone supérieures à 120mg/j.

Les patients seront génotypés et phénotypés pour quelques isoformes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 et CYP2C19), enzymes qui pourraient intervenir dans le métabolisme de la méthadone; pour la P-glycoprotéine, qui pourrait être un déterminant important de la concentration sanguine et cérébrale de la méthadone; pour le récepteur  $\mu$  aux opiacés et pour le récepteur dopamine D2, impliqué dans les processus de motivation et de récompense aux opiacés. Il sera déterminé si les polymorphismes des gènes codant pour les isoformes du cytochrome P450 et pour la P-glycoprotéine pourraient influencer les concentrations sanguines de méthadone. Il sera aussi déterminé si la fréquence des allèles de ces protéines (cytochromes, PGP et récepteurs) est sur- ou sous-représentée dans le groupe de répondeurs et de non-répondeurs ou, en d'autres termes, dans quelle mesure le polymorphisme de ces gènes pourrait influencer la réponse clinique des patients au traitement à la méthadone. De même, le polymorphisme de ces protéines sera examiné dans un groupe de 148 patients, suivant un traitement avec prescription

d'héroïne, inclus dans une précédente étude et dont une grande majorité a échoué au moins une fois au traitement à la méthadone. Finalement, lorsque cela est possible, deux électrocardiogrammes seront effectués, par patient (un avant la prise de méthadone et un 4 heures après soit au pic plasmatique), pour étudier la problématique de la cardiotoxicité de la méthadone.

Les premiers résultats de cette étude, en cours actuellement, avec l'inclusion des patients se terminant fin 2004, seront disponibles dans le courant de l'année 2005. Entre temps, d'autres études subventionnées par l'OFSP ont été terminées et publiées.

## 2. Résultats

### **2.1 Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004;76:55–63.**

Messaoud Benmebarek, Corinne Devaud, Marianne Gex-Fabry, Kerry Powell-Golay, Christian Brogli, Pierre Baumann, Bruno Gravier, Chin B. Eap

Le cytochrome (CYP) P450 3A4 est l'isozyme principal de la famille des cytochromes P450 impliqué dans le métabolisme de la méthadone. Nous avons étudié l'influence du jus de pamplemousse, contenant des inhibiteurs du CYP3A intestinal, sur la pharmacocinétique à l'équilibre de la méthadone. Pendant 5 jours, huit patients, en traitement de maintenance à la méthadone, ont reçu 200 ml d'eau ou de jus de pamplemousse, 30 minutes avant et aussi avec leurs doses journalières de méthadone. Des prises de sang ont été effectuées sur une période de 24 heures pour déterminer les concentrations plasmatiques de (R)-, (S)-, et (R,S)-méthadone. L'activité CYP3A a été déterminée par une mesure des rapports plasmatiques de 1-hydroxymidazolam/midazolam. Une diminution du rapport midazolam a été mesurée chez tous les patients, après le jus de pamplemousse (moyenne  $\pm$  écart type avant jus de pamplemousse:  $9.3 \pm 5.9$ ; moyenne  $\pm$  écart type après jus de pamplemousse:  $3.9 \pm 1.2$ ;  $p < 0.05$ ). Le jus de pamplemousse a entraîné une augmentation moyenne de l'aire, sous la courbe extrapolée à 24 heures, de 17% pour les deux énantiomères de la méthadone (intervalle entre 3% et 29%,  $p < 0.005$ ; intervalle entre 4% et 37%,  $p < 0.05$ ; intervalle entre 1% et 32%,  $p < 0.01$  pour (R)-, (S)-, et (R,S)-méthadone, respectivement). Une augmentation similaire a été observée pour la concentration au pic, ainsi qu'une diminution de la clearance apparente avec le jus de pamplemousse, alors que l'intervalle de temps au pic, la demi-vie terminale et le volume apparent durant la phase terminale de (R)-, (S)- et (R,S)-méthadone, n'étaient pas modifiés par le jus

de pamplemousse. Aucun symptôme de surdosage n'a été détecté par l'équipe clinique ou signalé par les patients. En conclusion, l'administration de jus de pamplemousse est associée avec une augmentation modeste de la biodisponibilité de la méthadone, ce qui ne devrait pas poser un danger pour les patients. Cependant, il n'est pas exclu qu'un effet beaucoup plus prononcé puisse se produire chez certains patients et le jus de pamplemousse n'est donc pas recommandé pendant un traitement de maintenance à la méthadone, en particulier chez les patients commençant un tel traitement.

## **2.2 Methadone maintenance treatment and St John's wort. Pharmacopsychiatry 2003;36:35–7.**

Dominique Eich-Höchli, Robert Oppliger, Kerry Powell Golay, Pierre Baumann, Chin B. Eap

Le millepertuis, un médicament populaire, vendu sans ordonnance, pour le traitement de la dépression, peut réduire les concentrations de médicaments tels que la cyclosporine et l'indinavir et ainsi conduire à une résistance au traitement et à un échec thérapeutique. Aucune étude n'a encore examiné son influence sur les concentrations plasmatiques de méthadone. Les concentrations plasmatiques minimales de méthadone ont été mesurées chez 4 patient(e)s (âge moyen 31 ans, intervalle 10–40 ans), en traitement de maintenance à la méthadone, juste avant l'introduction du millepertuis (900 mg/j) et après une période médiane de traitement de 31 jours (intervalle 14–47 jours). L'étude a été proposée à des patients toxicomanes sur le point de commencer un traitement antidépresseur. L'introduction du millepertuis a entraîné une forte réduction des taux de (R,S)-méthadone, corrigés par la dose chez les quatre patients inclus, avec une diminution médiane des concentrations jusqu'à 47% des concentrations initiales (intervalle: 19%–60% des concentrations initiales). Deux patients ont déclaré avoir des symptômes suggérant un syndrome de manque. Ainsi, la prescription du millepertuis peut diminuer les taux de méthadone et induire des symptômes de manque, ce qui, si cela n'est pas correctement identifié et traité (en changeant l'antidépresseur ou en augmentant les doses de méthadone), peut causer un gêne non nécessaire au patient, entraîner une consommation de drogues illicites ou être un facteur de risque pour un arrêt du traitement à la méthadone ou du traitement antidépresseur.

## **2.3 Increase of oral methadone dose in methadone injecting patients: a pilot study. Journal of Addictive Diseases 2003;22:7–17.**

Chin B. Eap, Celia Felder, Kerry Powell Golay, Claude Uehlinger

Une étude pilote a été effectuée, chez sept patients s'injectant de la méthadone, pour examiner si l'utilisation de méthadone intraveineuse, chez des patients en traitement oral de maintenance à la méthadone, pourrait être diminuée par une augmentation de la dose de méthadone. Pendant cette étude, les patients avaient une augmentation standardisée de la dose de méthadone, pendant 3 semaines, avec une période de suivi de 12 semaines. La dose moyenne de méthadone, avant et à la fin de l'étude, était de 99 mg/jour et de 163 mg/j, respectivement. A la semaine 15, la fréquence moyenne d'injection et la proportion moyenne de la dose de méthadone injectée ont été diminuées à 46% des valeurs initiales mesurées à la semaine 0 ( $p=0.043$  et  $p=0.028$ , respectivement). Deux patients n'ont pas modifié la fréquence ni la dose de méthadone injectée, quatre patients ont diminué l'utilisation de méthadone injectable alors qu'un patient a complètement arrêté l'injection de méthadone. Suite à cette étude pilote, une augmentation de la dose de méthadone orale a été proposée comme option thérapeutique à 18 autres injecteurs de méthadone. Cinq patients n'ont pas modifié leur fréquence d'injection, mais ils ont cependant complètement arrêté ou diminué la consommation d'opiacés illicite. Neuf patients ont diminué leur fréquence d'injection de méthadone (d'une moyenne de 95% à 35%). Finalement, quatre patients ont complètement arrêté l'injection de méthadone. Malgré que les présents résultats doivent être confirmés – par des études contrôlées incluant un nombre plus important de patients, en considérant la fréquence élevée d'injection de méthadone dans certains endroits ainsi que les problèmes associés – l'option thérapeutique, d'augmenter la dose de méthadone, devrait aussi être considérée.

## **2.4 Cytochrome P4503A4 metabolic activity, methadone blood concentrations and methadone doses. Drug and Alcohol Dependence 2003;69:205–11.**

Marc Shinderman, Sarz Maxwell, Marlyse Brawand-Amey, Kerry Powell Golay, Pierre Baumann, Chin B. Eap

Nous avons examiné l'influence in vivo de l'activité du cytochrome P4503A4 (CYP3A4) – mesurée par le rapport 1'OH-midazolam/midazolam déterminé 30 minutes après l'administration orale de 7.5 mg de midazolam – sur les taux basaux à l'équilibre de la méthadone, dans un groupe de 32 patients en traitement de maintenance à la méthadone. Les patients ont été groupés comme recevant une faible (jusqu'à 99 mg/jour, n = 10), haute (100–199 mg/j, n = 11) ou très haute ( $\geq 200$  mg/j, n = 11) dose de méthadone. L'activité métabolique CYP3A4 a été comparée entre les trois groupes. Les rapports des concentrations corrigées par la dose, pour (S)-méthadone et pour (R,S)-méthadone, mais pas pour (R)-méthadone, étaient significativement corrélées avec les rapports midazolam ( $r^2 = -0.17$ ,  $p = 0.018$ ;  $r^2 = -0.14$ ,  $p = 0.032$ ;  $r^2 = -0.10$ ,  $p = 0.083$ , respectivement), avec une activité CYP3A4 76% supérieure dans le groupe de très haute dose, comparée au groupe de faible dose. Des différences significatives, dans l'activité CYP3A4, ont été calculées entre les trois groupes ( $p = 0.0036$ ), et une comparaison groupe à groupe, en utilisant la correction de Bonferroni, a montré une différence significative entre le groupe de faible dose et le groupe de très haute dose ( $p = 0.0039$ ) ainsi qu'entre le groupe de haute dose et le groupe de très haute dose ( $p = 0.0064$ ), mais pas entre le groupe de faible dose et le groupe de haute dose ( $p = 0.070$ ). L'activité plus élevée CYP3A4, mesurée chez les patients recevant une très haute dose de méthadone, pourrait contribuer à un besoin de dose plus élevée chez certains patients, due à une augmentation de la clairance métabolique. Ceci doit cependant être confirmé par une étude prospective.

## 3. Résultats sous presse

### **3.1 Prevalence of the injection of methadone in three Swiss cities**

Anne-Françoise Chevalley, Jaques Besson, Marina Croquette-Krokar, Christine Davidson, Jean-Alain Dubois, Claude Uehlinger, Chin B. Eap. La Presse Médicale (in press)

## 4. Conclusions

Les dernières publications, que nous avons faites, sur la méthadone, résultant d'études subventionnées en partie par l'OFSP, continuent dans le même axe de recherche, à savoir, essayer de comprendre, donc de prévoir et de prévenir les problèmes d'interaction, lors de la prescription de méthadone, et aussi de mieux comprendre la variabilité interindividuelle dans la réponse au traitement et donc de mieux adapter celui-ci. Ainsi, dans une étude mesurant l'influence in vivo du cytochrome P4503A4, sur les taux de méthadone, nous avons montré une forte activité de cet isoenzyme, chez des patients recevant des doses élevées de méthadone. Ceci peut donc contribuer au besoin d'une dose de méthadone élevée chez ces patients. Des études d'interaction métabolique entre la méthadone, d'une part, le millepertuis et le jus de pamplemousse, d'autre part, ont également été réalisées. Le millepertuis, un médicament vendu sans ordonnance pour le traitement de la dépression, peut fortement baisser les taux de méthadone et conduire à un échec thérapeutique si cette problématique n'est pas prise en compte. Le jus de pamplemousse, consommé avec la méthadone, peut augmenter l'aire sous la courbe de la méthadone de 17%, en moyenne. Cette augmentation modeste ne devrait pas présenter un danger pour les patients, mais il ne peut être exclu qu'un effet plus fort se produise chez certains patients. La consommation de jus de pamplemousse n'est donc pas recommandée, pendant un traitement de maintenance à la méthadone, en particulier chez des patients commençant un traitement. Finalement, une étude pilote d'augmentation de la dose de méthadone, chez des patients en traitement de maintenance orale de méthadone mais qui se l'injectent, montre une diminution, voir un arrêt complet, de la pratique d'injection chez la majorité des patients. Malgré que les résultats de cette étude pilote doivent être confirmés – par des études contrôlées incluant un nombre plus important de sujets, en considérant la fréquence élevée d'injection de méthadone dans certains endroits et les problèmes associés – l'option thérapeutique d'augmenter la dose de méthadone devrait aussi être considérée. En résumé, les différentes études, effectuées dans le cadre de ce programme de recherche sur la pharmacogénétique de la méthado-

ne, subventionnées en partie par l'OFSP, devraient permettre d'augmenter la qualité de la prescription de la méthadone.

Finalement, en 2005, nous devrions obtenir les premiers résultats d'une étude ambitieuse, subventionnée conjointement par l'Office Fédéral de la Santé Publique et par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique. Cette étude se propose de mesurer l'importance de multiples facteurs génétiques (cytochromes P450, transporteurs, récepteurs) sur la réponse au traitement, dans un collectif de 300 patients toxicomanes dépendants aux opiacés en traitement de maintenance à la méthadone.

## 5. Remerciements

Certaines personnes, impliquées dans ce programme de recherche sur la pharmacogénétique de la méthadone, sont coauteurs des différentes publications mentionnées dans ce rapport. Cependant, ces études n'auraient pas pu se réaliser sans l'aide, l'engagement et le soutien de nombreuses autres personnes (infirmier(ère), psychologue, secrétaire, etc.), dont les noms ne figurent pas dans les publications; nous tenons, ici, à les remercier.

## 6. Références

1. Eap CB, Broly F, Mino A, Hämmig R, Déglon JJ, Uehlinger C, et al. Cytochrome P4502D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 2000;21:229–34.
2. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: Implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(14):1153–93.

Adresse pour correspondance:  
Dr Chin B. Eap  
DUPA – Hôpital de Cery  
CH-1008 Prilly  
Tel.: 021 643 64 38  
Fax: 021 643 64 44  
E-mail: Chin.Eap@inst.hospvd.ch

2.1 Methadon/  
Méthadone

**2.2 Heroin/  
Héroïne**

2.3 Cannabis

2.4 Partydrogen/  
Stimulants

2.5 Medikamente/  
Médicaments

# Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der heroingestützten Behandlung (HeGeBe) im Zusammenhang mit verschiedenen Applikationsformen in den Jahren 2001 und 2002 in der Schweiz\*

Stefanie Lerch, Christina Hartwig, Jürgen Rehm, Patrick Gschwend, Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF, Zürich

## Zusammenfassung

Basierend auf statistischen Analysen der Meldungen im Spontanmeldesystem der heroingestützten Behandlung sowie einer gesondert erhobenen Stichtagsbefragung wurden die beiden Applikationsformen intravenös (i.v.) und intramuskulär (i.m.) hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) miteinander verglichen.

Dabei zeigte sich im Spontanmeldesystem:

- I.v. Applikationen wurden im Vergleich zu anderen Applikationen bei den Meldungen häufiger genannt als dies aufgrund der statistischen Verteilung der verschiedenen Applikationsformen in der heroingestützten Behandlung zu erwarten gewesen wäre.
- Hinsichtlich des Anteils schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen ergaben sich keine überzufälligen Unterschiede zwischen den Applikationsformen.
- Bei der Einzelanalyse der von unerwünschten Arzneimittelwirkungen betroffenen Organsysteme zeigten sich marginal signifikante statistische Zusammenhänge in dem Sinn, dass die i.m. Applikation tendenziell mit mehr schwerwiegenden UAWs im Bereich des Nervensystems und der Atemwege/Lunge verbunden war als die i.v. Applikation.
- Hinsichtlich der beurteilten Kausalität der Zusammenhänge mit der Medikation ergaben sich keine nachweislichen Unterschiede zwischen den Applikationsformen i.v. und i.m.

Insgesamt zeigten sich also im spontanen Meldesystem wenig bedeutsame Unterschiede zwischen den Applikationsformen i.v. und i.m. hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Auch in der Stichtagsbefragung zeigten sich wenige signifikante Unterschiede. Deutlich trat aber hervor, dass die i.m. Applikation mit häufigeren Muskelschwellungen und Muskelverhärtungen verbunden war.

Insgesamt werden i.v. und i.m. Applikation also bis auf die Auswirkungen direkt auf den Applikationsort Muskel in ihrer Verträglichkeit als ähnlich beurteilt. Die muskulären Auswirkungen der i.m. Applikation sollten hinsichtlich langfristiger Konsequenzen weiter untersucht werden.

## 1. Einleitung

Über die Nebenwirkungen von regelmässiger, intramuskulärer Injektion von hochdosiertem und hochkonzentriertem Diacetylmorphin (DAM) ist bisher wenig bekannt. In der heroingestützten Behandlung der Schweiz wird im Rahmen eines 'compassionate use' DAM zur intramuskulären Injektion in Ergänzung zu intravenös appliziertem DAM verschrieben. Mitte 2001 betraf die i.m. Applikation ca. 17% der Patient/innen (BAG-Daten). Die intramuskuläre Verschreibung erfolgt meist bei Patienten, die aufgrund jahrelangen Heroinkonsums keine erreichbaren Venen zur intravenösen Injektion mehr zur Verfügung haben.

Im Folgenden werden die beiden Begriffe unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) und Nebenwirkungen (NW) synonym verwendet.

Die Nebenwirkungs-Meldestelle des Instituts für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF sammelt seit 1997 alle spontan gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wobei in der ersten Zeit auf dem Berichtsformular die intramuskuläre Applikationsart nicht gesondert aufgeführt war. Für den in diesem Beitrag behandelten Zeitraum 2001–2002 wurde die Applikationsart jedoch im Meldeformular gesondert aufgeführt. Neben der Erfassung der Art der potenziellen Nebenwirkung werden auch die daraus resultierenden Folgen und die Applikationsform des Heroins dokumentiert. Der Hauptteil dieses Berichts beschreibt den Zusammenhang zwischen der Applikationsform und den Folgen von Heroin-Nebenwirkungen und stellt weiterhin dar, welche Organsysteme (im Sinne der WHO-Klassifikation) im Fall von schweren Folgen in Verbindung mit welcher Applikationsform betroffen sind, wobei die letztgenannten Analysen auf den Vergleich zwischen i.v. und i.m. beschränkt sind.

## Key Words

Heroin Assisted Treatment, Adverse Events.

\* Dieses Forschungsprojekt wurde vom Bundesamt für Gesundheit mit dem Vertrag Nr. 02.000953 unterstützt.

Weiterhin liegen zur Frage der Nebenwirkungen nach Applikationsart Daten aus einer systematischen Stichtags-Erhebung von Nebenwirkungen im Jahr 2001 vor, die im Rahmen dieses Berichtes zusammengefasst werden [1].

Allgemeine Übersichten zu Nebenwirkungen von Heroin finden sich in verschiedenen Beiträgen des BAG [2, 3] sowie in den Artikeln von Brands und Mitarbeitern [4] und Seidenberg und Honegger [5].

## 2. Vorgehen/Methodik

### 2.1 Auswertung der Registerdaten aus der HeGeBe-Meldestelle

Die Datenerhebung bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen und deren Folgen erfolgte über direkte, in ihrer Indikation nicht systematisierte Meldungen an die HeGeBe-Meldestelle des ISGF (die Beurteilungsform der gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde in einem einheitlichen Formular (CRF) standardisiert); diese Meldungen werden von den behandelnden Ärzte/innen der jeweiligen Heroin-Abgabestellen verfasst. Neben einer Beschreibung der unerwünschten Arzneimittelwirkung und ihrer Folgen wird die aktuelle Form der Applikation von DAM auf dem Meldebogen jeweils mitdokumentiert. Die Jahre 2001 und 2002 wurden zur Analyse ausgewählt, weil im Jahre 2000 noch keine Folgen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erhoben worden waren, und in den Jahren zuvor die Applikationsform nicht erfragt wurde. Meldungen mit kombinierten Applikationsformen sind in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt (i.m. p.o., n = 1/ i.v. p.o., n = 7) worden. Bei Verordnungen p.o. wurde nicht zwischen immediate release (IR)- und slow release (SR)-Tablettenform unterschieden.

Das BAG hat zusätzlich zu den vorhandenen Daten an drei Stichtagen (30. Mai 2001/28. November 2001/29. Mai 2002) bei allen Behandlungsstellen die Anzahl der Applikationsformen erfragt und in Excel Dateien zusammengefasst. Bei Nennung von Kombinationen (z.B. i.v. und p.o.) wurden alle jeweiligen Einzelbestandteile der Kombinationen berücksichtigt. Aus den Stichtagsdaten des BAG wurden die verschiedenen Applikationsformen pro Behandlungsstelle aus der halbjährlichen Statistik aufsummiert. Diese Werte wurden dann zu den spontanen Meldungen in Beziehung gesetzt und auf dieser Basis wurde die unter Geltung der Nullhypothese (keine Unterschiede in der Rate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei unterschiedlicher Applikation) erwarteten Nennungen von Nebenwirkungsfolgen in Verbindung mit der jeweiligen Applikationsform berechnet.

Die Unterteilung der UAW-Folgen in «schwerwiegende» (serious adverse events) und «nicht schwerwiegende» wurde gemäss den ICH-Richtlinien vom 27. Oktober 1994 (Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting) durchgeführt. Als «schwerwiegende» Folgen sind demnach einzustufen:

- Stationärer Spitalaufenthalt notwendig/verlängert
- Bleibende Schädigung oder Behinderung
- Lebensbedrohlicher Zustand
- Tod

Fehlende Daten entstanden, wenn die entsprechenden Meldefomulare keine Angaben hinsichtlich der Folgen von Nebenwirkungen und/oder der aktuellen Applikationsform aufwiesen.

Die Meldungen der Jahre 2001 und 2002 enthalten zum Teil multiple Meldungen mehrerer unerwünschte Ereignisse oder unerwünschter Arzneimittelwirkungen für denselben Probanden. Bei der Zuordnung von Nebenwirkungen zu Organen waren zudem pro Ereignis Mehrfachnennungen möglich. Im Folgenden werden zunächst die Daten für die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Meldungen (= Ereignissen) dargestellt, dann in einem zweiten Schritt personenbezogen ausgewertet. Letztere Auswertung ist notwendig, weil Meldungen nicht in jedem Falle unabhängige Ereignisse darstellen, sondern zum Teil von Personen mit bestimmten Profilen, von Verhaltensweisen und von deren individuellen Dispositionen abhängen können. Es sei allerdings schon an dieser Stelle erwähnt, dass die personenbezogenen Auswertungen keine anderen Schlussfolgerungen nahe legen als die auf Ereignissen (Meldungen) basierten Auswertungen.

### 2.2 Stichtagsbefragung der Patientinnen und Patienten

Diese Stichtagsbefragung fand in der letzten Februarwoche des Jahres 2001 statt (sie ist nicht zu verwechseln mit der unter 2.1 auch beschriebenen Befragung der Behandlungsstellen an drei Stichtagen durch das Bundesamt für Gesundheit BAG). Die Untersuchung erfolgte an 132 zufällig ausgewählten Patientinnen und Patienten, die am Stichtag in den 21 Behandlungsstellen in Behandlung waren (Gesamt N aller Behandlungsstellen am Stichtag = 1061). Die Stichprobe wurde per Zufallsgenerator stratifiziert aus allen 21 Behandlungszentren gezogen. In neun Behandlungszentren mit bis zu 30 behandelten Patientinnen und Patienten wurden jeweils vier, in den restlichen Behandlungszentren wurden je acht Personen gezogen. Nur Personen, die zum Zeitpunkt der Stichprobenziehung genau eine Applikationsform von Heroin erhielten (i.m., i.v. oder p.o.) wurden in die Untersuchung einbezogen. Vier Perso-

**Tabelle 1: Gemeldete und erwartete unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den Jahren 2001 und 2002**

Applikationsform	Anzahl Applikationen	Applikationen in %	Gemeldete UAWs <sup>1</sup>	Erwartete UAWs (aufgrund der Anzahl Applikationsformen) <sup>2</sup>	Verhältnis erwarteter zu gemeldeten UAWs
i.v.	2380	69.8	306	255	1.2
i.m.	515	15.1	48	55	0.9
p.o.	514	15.1	11	55	0.2
Total	3409	100.0	365	365	

<sup>1</sup> UAWs: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimittel-Nebenwirkungen (NW) werden in diesem Artikel synonym verwendet). Gemeldete UAWs: Spontan gemeldete UAWs an die HeGeBe-Meldestelle (siehe Text).

<sup>2</sup> Aufgrund der Datenerhebung bei den Behandlungsstellen an Stichtagen (30. Mai 2001/28. November 2001/29. Mai 2002) (Quelle: BAG; siehe Text, Abschnitt 2.1). Bei Nennung von Kombinationen (z.B. i.v. und p.o.) wurden alle jeweiligen Einzelbestandteile der Kombinationen berücksichtigt.

nen verweigerten die Teilnahme, alle übrigen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Bei einer weiteren Person stellte sich nachträglich heraus, dass sie das Einschlusskriterium genau einer Applikationsform nicht erfüllte (sowohl i.m. als auch p.o.). Für die vorliegende Analyse wurden anschließend alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die Heroin p.o. verabreicht bekamen (N = 20). Die verbleibende Stichprobe von 107 Personen bildet somit die Grundlage der nachfolgenden Auswertungen, die sich auf die Applikationsarten i.v. und i.m. bezieht.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Urteil der Patientinnen und Patienten wurden mit einem Fragebogen erhoben, den das Behandlungspersonal an die ausgewählten Patienten und Patientinnen verteilte. Dieser enthielt eine 54 Items umfassende Checkliste von Symptomen und Krankheitszuständen, die umgangssprachlich formuliert waren. Die Symptome und Krankheitszustände wurden der Fachliteratur [6] entnommen oder stammten aus den Auswertungen der spontanen Meldestelle (s.o.). Bei dieser Auswertung handelt es sich also um selbst berichtete Symptome und Krankheitsbilder.

### 3. Resultate

#### 3.1 Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen basierend auf Meldungen an die Spontanmeldestelle HeGeBe

Von gesamthaft 488 Meldungen in den Jahren 2001 und 2002 konnten 74.8% (365 Meldungen) für die Auswertungen verwendet werden. 24 Meldungen berichteten über Todesfälle, welche zusätzlich in der Safety Assurance Group behandelt worden sind. In den folgenden Auswertungen konnten acht dieser 24 Todesfälle aufgrund fehlender Angaben zur Applikationsform nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 1 zeigt die gemeldeten und die aufgrund der Anzahl der Applikationen erwarteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Applikationsform. Dabei zeigt sich, dass die i.v. Applikation mehr gemeldete unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufweist als

erwartet, während die andern beiden Applikationsformen mit weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen als erwartet verbunden waren. Deutliche Abweichungen ergeben sich insbesondere bei oraler Anwendung, wo sich nur 20% der erwarteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeigen.

Bei 65.2% der zur Auswertung gelangten Nebenwirkungsmeldungen wurden keine schwerwiegenden Folgen von Nebenwirkungen (zur Definition siehe oben) registriert. 238 Meldungen (34.8%) enthielten Angaben zu Nebenwirkungen und gaben eine daraus resultierende ernsthafte Folge an. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über gemeldete schwerwiegende Nebenwirkungen gemeinsam mit der angegebenen Applikationsform.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen und Applikationsform (unter Einschluss von Todesfällen)**

Applikationsform	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen (inkl. Todesfälle)
i.v.	n = 306	34.0 % (n = 104)
i.m.	n = 48	39.6 % (n = 19)
p.o.	n = 11	34.8 % (n = 4)

Tabelle 2 zeigt, dass unabhängig von der Applikationsform (statistischer Test auf Zusammenhänge zwischen Applikationsform und Schweregrad der Meldungen:  $\chi^2 < 1$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0.75$ ; nicht signifikant) die Rate von unerwünschten schwerwiegenden Ereignissen bei etwas mehr als einem Drittel aller gemeldeten Ereignisse liegt. Bei der Erfassung der Daten wurden keine Informationen über die Dosierung des Heroins gemacht.

Da die Todesfälle in jedem Einzelfall durch die Safety Assurance Group (Vorsitz: Prof. Dr. Bär) untersucht werden, werden sie in diesem Bericht nicht mehr weiter behandelt. An dieser Stelle sei nur vermerkt, dass keiner von den bisher durch dieses Gremium untersuchten Todesfälle in einem kausalen Zusammenhang mit der Heroinvergabe stand.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick zur Applikationsform und die schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Ausschluss der Todesfälle. Wieder ergab sich kein überzufälliger Zusammenhang zwischen Applikationsform und dem Anteil schwerwiegender Folgen ( $\chi^2 = 1.34$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0.51$ ; nicht signifikant).

**Tabelle 3: Nebenwirkungen und Applikationsform (ohne Todesfälle)**

Applikationsform	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen (ohne Todesfälle)
i.v.	n=306	29.4% (n=90)
i.m.	n=48	37.5% (n=18)
p.o.	n=11	27.3% (n=3)

Tabelle 4 fasst die schwerwiegenden Folgen von Nebenwirkungen und die jeweilige Applikationsform zusammen. Von total 111 Meldungen von ernsthaften Folgen von Nebenwirkungen fallen 81.1% auf die intravenöse (i.v.), 16.2% auf intramuskuläre (i.m.) und 2.7% auf die perorale (p.o.) Applikation. Hospitalisation wurde für alle Applikationsformen als häufigste Folge von Nebenwirkungen genannt. Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Beziehungen zwischen der Art der untersuchten Folgen von Nebenwirkungen und den Applikationsformen i.m. und i.v. (Fisher's Exact Test:  $p = 0.426$  für den Unterschied i.v. gegenüber i.m.).

**Tabelle 4: Art der Folgen schwerwiegender Nebenwirkungen und Applikationsform**

Art der schwerwiegenden Folgen von Nebenwirkungen	i.v.	i.m.	p.o.
Hospitalisation	87.9% (n=79)	77.8% (n=14)	100% (n=3)
Schäden/Behinderung	3.3% (n=3)	14.3% (n=2)	–
Lebensbedrohlicher Zustand	8.9% (n=8)	14.3% (n=2)	–
Total (n = 111)	100% (n=90)	100% (n=18)	100% (n=3)

### 3.2 Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und deren Folgen, betroffenen Organen und Applikationsform

Im Zeitraum 2001/2002 wurde die Haut als häufigstes von Nebenwirkungen betroffenes Organ (24.1%) genannt. In 19.4% aller Meldungen war das Nervensystem betroffen, in 6.9% die Atemwege bzw. die Lunge und in 5.3% aller Meldungen wurde eine Interaktion mit Heroin (Beikonsum) gemeldet. Der Körper als Ganzes und das Herz-Kreislaufsystem waren je zu 3.1% betroffen.

Die folgenden Tabellen und Erklärungen zeigen den Zusammenhang zwischen den häufigsten Nebenwirkungen, deren Folgen und der Art des Heroin-Konsums auf. Insgesamt sind 488 Meldungen erfasst worden.

**Tabelle 5: Nebenwirkungen im Bereich der Haut und der Schleimhäute und Applikationsform**

Betroffenes Organsystem: **Haut und Schleimhäute**

Applikationsform	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen
i.v.	113	14.2% (n=16)
i.m.	24	12.5% (n=3)
p.o.	2	–

Bei i.v. Applikation mit ernsthaften Folgen im Bereich der Haut und der Schleimhäute (n=16) bestanden diese zu 94% in einer «Hospitalisation» und zu 6% in einer «bleibenden Schädigung oder Behinderung»; bei i.m. Applikation (n=3) bestanden 100% der schwerwiegenden Folgen in einer «Hospitalisation». Ein statistischer Test auf Zusammenhänge zwischen den Applikationsformen i.v. und i.m. und dem Schweregrad der Erkrankung beim betroffenen Organsystem Haut und Schleimhäute ergab keine überzufälligen Zusammenhänge (Fisher's Exact Test:  $p = 1.0$  für den Unterschied zwischen den Applikationsformen i.v. und i.m.).

**Tabelle 6: Nebenwirkungen auf das Nervensystem und Applikationsform**

Betroffenes Organsystem: **Nervensystem**

Applikationsform	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen
i.v.	102	24.5% (n=25)
i.m.	12	50.0% (n=6)
p.o.	1	100.0% (n=1)

Bei i.v. Applikation mit schwerwiegenden Folgen auf das Nervensystem (n = 25) sind zu nennen: 76% «Hospitalisation» und 24% «lebensbedrohliche Zustände»; bei i.m. Applikation (n = 6) 80% «Hospitalisation» und 20% «lebensbedrohliche Zustände»; die schwerwiegende Nebenwirkung bei p.o. Konsum (n = 1) führte zu einer Hospitalisation. Der statistische Test unter Ausschluss des einen Falles mit p.o. Applikation ergab einen marginal signifikanten statistischen Zusammenhang (Fisher's Exact Test:  $p = 0.084$ ), der so interpretiert werden kann, dass die i.m. Applikation tendenziell mit proportional mehr schwerwiegenden Nebenwirkungen auf das Nervensystem verbunden war.

**Tabelle 7: Nebenwirkungen im Bereich der Atemwege und/oder der Lunge und Applikationsform**

Betroffenes Organsystem: **Atemwege/Lunge**

Applikationsform	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen
i.v.	32	50.0% (n = 16)
i.m.	4	100.0% (n = 4)

Bei i.v. Applikation mit ernsthaften Folgen im Bereich der Atemwege und/oder der Lunge (n = 16) betragen die Anteile «Hospitalisation» 87.5% und «lebensbedrohliche Zustände» 12.5%, bei i.m. Applikation (n = 4) 75% «Hospitalisation» und 25% «lebensbedrohliche Zustände». Der statistische Test hinsichtlich eines Zusammenhanges zwischen Applikationsart und Schweregrad der Nebenwirkungen und ihrer Folgen ergab ebenfalls einen marginal signifikanten statistischen Zusammenhang (Fisher's Exact Test:  $p = 0.08$ ), der so interpretiert werden kann, dass die i.m. Applikation tendenziell auch mit mehr schwerwiegenden Nebenwirkungen im Bereich Atemwege und/oder Lunge verbunden war.

**Tabelle 8: Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem und Applikationsform**

Betroffenes Organsystem: **Herz-Kreislaufsystem**

Applikationsform	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen
i.v.	14	28.6% (n = 4)
i.m.	7	–
p.o.	1	–

Bei i.v. Applikation mit ernsthaften Folgen auf das Herz-Kreislaufsystem (n = 4) betragen die Anteile «Hospitalisation» 75% und «lebensbedrohliche Zustände» 25%. Die statistische Testung für das Organsystem Herz/Kreislauf liefert keine Hinweise auf Unterschiede der Applikationsformen (Fisher's Exact Test:  $p = 0.294$ ). Angesichts der geringen Fallzahlen kann jedoch nur von einer sehr geringen statistischen Power dieses Schlusses ausgegangen werden.

**Tabelle 9: Nebenwirkungen bei Beikonsum von Heroin und Applikationsform**

Interaktionen mit Heroin (Beikonsum)

Applikationsform des ärztlich verschriebenen Diacetylmorphins (Heroins)	Anzahl Meldungen	Anteil Meldungen mit schwerwiegenden Folgen
i.v.	28	35.7% (n = 10)
i.m.	3	66.7% (n = 2)

Bei i.v. Applikation mit ernsthaften Folgen bei Beikonsum von Heroin (n = 10) wurden in 80% der Fälle «Hospitalisation» und bei 20% «lebensbedrohliche Zustände» gemeldet, bei i.m. Applikation (n = 2) betrafen beide Fälle Hospitalisationen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Fisher's Exact Test:  $p = 0.543$ ), bei wiederum geringer statistischer Power.

### 3.3 Als kausal beurteilte Zusammenhänge

Die folgende Tabelle listet die Applikationsformen und die jeweils beurteilte Kausalität der Medikation für die eingetretenen Nebenwirkungen auf, wie sie in den PSUR-Berichten (Periodic Safety Update Reports) Nr. 1–4 des Instituts für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF beurteilt worden sind.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen und der damit in wahrscheinlichem Zusammenhang stehenden Folgen liess sich kein überzufälliger Zusammenhang mit den Applikationsformen i.v. respektive i.m. nachweisen.

**Tabelle 10: Beurteilte Kausalität der Zusammenhänge zwischen Heroinapplikation und schwerwiegenden Nebenwirkungen und ihren Folgen**

		Wahrscheinlicher Zusammenhang [n]	Möglicher Zusammenhang [n]	Kein Zusammenhang [n]	Zusammenhang nicht beurteilbar [n]	N
Erstes Halbjahr 2001	i.v.	57	25	23	24	129
Zweites Halbjahr 2001	i.v.	33	17	44	8	102
Erstes Halbjahr 2002	i.v.	17	18	36	5	76
Zweites Halbjahr 2002	i.v.	32	14	22	3	71
Total i.v.						378
Erstes Halbjahr 2001	i.m.	12	2	3	4	21
Zweites Halbjahr 2001	i.m.	8	2	4	2	16
Erstes Halbjahr 2002	i.m.	5	2	5	2	14
Zweites Halbjahr 2002	i.m.	2	2	1	3	5
Total i.m.						56
Erstes Halbjahr 2001	p.o.	1	1	1	2	6
Zweites Halbjahr 2001	p.o.	1	1	3	1	6
Erstes Halbjahr 2002	p.o.	–	–	2	2	4
Zweites Halbjahr 2002	p.o.	–	–	–	–	–
Total p.o.						16
Total Meldungen						450

### 3.4 Schwerwiegende, der Spontanmeldestelle HeGeBe gemeldete unerwünschte Arzneimittelwirkungen, bezogen auf Personen

Die oben genannten Analysen der gemeldeten Ereignisse wurden zur Vermeidung möglicher Fehlschlüsse (potenzielle Abhängigkeit mehrerer Ereignisse innerhalb einer Person) auch personenbezogen durchgeführt (Zählbasis = Person). Dabei ergaben sich aber keine von den bisherigen Schlüssen (Zählbasis = Ereignisse) abweichenden Erkenntnisse. Insgesamt konnten keine auf dem 5% Niveau signifikanten Zusammenhänge zwischen den Applikationsarten i.v. und i.m. und unerwünschten Arzneimittelwirkungen nachgewiesen werden.

### 3.5 Subjektiv berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen unmittelbar nach der Injektion in Abhängigkeit von der Applikationsform

Im Folgenden wird zunächst über Unterschiede hinsichtlich der Symptome unmittelbar nach der Injektion berichtet, wobei «unmittelbar» als der Zeitraum bis zu eine Stunde nach der Injektion definiert worden ist. Es zeigte sich, dass bei den meisten Symptomen keine Unterschiede zwischen den Applikationsarten i.m. und i.v. berichtet wurden. Im Folgenden findet sich eine Liste all jener Symptome,

bezüglich derer sich keine Unterschiede zeigen lassen:

- Erbrechen
- Gefühl, schwer Luft zu bekommen
- Juckreiz am Ort der Injektion
- Kopfschmerzen
- Muskelzuckungen an Armen
- Muskelzuckungen an Beinen
- Muskelzuckungen im Nacken
- Muskelzuckungen an anderen Orten
- Rötungen am Ort der Injektion
- Rötungen an anderen Körperstellen
- Schwitzen
- Schwindel
- Schwellungen an anderen Körperstellen
- Sehstörungen
- Speichelfluss; gesteigert
- Speichelfluss; vermindert
- Übelkeit

Nur bei zwei Symptomen ergaben sich Unterschiede zwischen den Applikationsformen. Die i.v. Applikation war signifikant häufiger mit Juckreiz an anderen Stellen als am Injektionsort verbunden (Tabelle 11;  $\chi^2 = 18.53$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0.005$ ) und die i.m. Applikation von Heroin signifikant häufiger mit Schwellungen am Injektionsort (Tabelle 12:  $\chi^2 = 7.86$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0.050$ ).

**Tabelle 11: Schwellungen am Injektionsort (N= 100, fehlende Werte=7)**

Schwellungen am Injektionsort:	Nie	Selten (1–2-mal)	Oft (3–7-mal)	Fast immer (8–10-mal)	Total
Bei Applikation i.v.	49.4% (44)	43.8% (39)	5.6% (5)	1.1% (1)	100% (89)
Bei Applikation i.m.	45.5% (5)	18.2% (2)	9.1% (1)	27.3% (3)	100% (11)
Total	49.0% (49)	6.0% (6)	4.0% (4)	100% (100)	

**Tabelle 12: Juckreiz an anderen Körperstellen als am Injektionsort (N= 102; fehlende Werte=5)**

Juckreiz an anderen Körperstellen als am Injektionsort:	Nie	Selten (1–2-mal)	Oft (3–7-mal)	Fast immer (8–10-mal)	Total
Bei Applikation i.v.	24.2% (22)	47.3% (43)	19.8% (18)	8.0% (8)	100% (91)
Bei Applikation i.m.	63.6% (7)	18.2% (2)	9.1% (1)	9.1% (1)	100% (11)
Total	28.4% (29)	44.1% (45)	18.6% (19)	8.8% (9)	100% (102)

**Tabelle 13: Muskelschmerzen am Injektionsort (N=103, fehlende Werte=4)**

Muskelschmerzen am Injektionsort:	Nie	Gelegentlich (1–2-mal)	Häufiger als 3-mal in 7 Tagen	Total
Bei Applikation i.v.	91.3% (84)	8.7% (8)	–	100% (92)
Bei Applikation i.m.	54.5% (6)	27.3% (3)	18.2% (2)	100% (11)
Total	87.4% (90)	10.7% (11)	1.9% (2)	100% (103)

Da bei einer grossen Zahl von statistischen Tests mit demselben Datensatz einige Vergleiche nach dem Zufallsprinzip signifikant werden, wird üblicherweise eine Korrektur über alle Tests gelegt, um das Risiko von zufällig signifikanten Ergebnissen zu verringern. Wir haben im vorliegenden Fall bewusst auf diese Korrektur verzichtet, da die Studie explorativen Charakter hat. Dies bedeutet aber auch, dass signifikante Ergebnisse nicht überinterpretiert werden sollten.

### 3.6 Subjektiv berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen innerhalb von sieben Tagen nach der Injektion in Abhängigkeit der Applikationsform

Im Folgenden wird zunächst über Unterschiede hinsichtlich der Symptome sieben Tage nach der Injektion, d.h. nicht unmittelbar nach der Injektion von Heroin, berichtet. Es zeigte sich, dass bei den meisten Symptomen keine Unterschiede zwischen den Applikationsarten i.m. und i.v. genannt wurden. Im Folgenden findet sich eine Liste all jener Symptome, bei denen sich keine Unterschiede zeigten:

- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Gedächtnisstörungen
- Gefühl, schwer Luft zu bekommen
- Gesteigerter Appetit
- Gesteigerter Durst
- Gesteigerte Libido
- Gesteigerte Müdigkeit
- Hämatom am Injektionsort
- Konzentrationsstörungen
- Kopfschmerzen
- Schmerzen in der Herzgegend
- Schwierigkeiten beim Wasserlösen
- Taubheitsgefühl in Armen oder Beinen
- Verminderter Appetit
- Verminderter Durst
- Verminderte Libido

Nur bei einem Symptom ergab sich ein Unterschied zwischen den Applikationsformen. Die i.m. Applikation war signifikant häufiger mit Muskelschmerzen am Injektionsort verbunden als die i.v. Injektion (Tabelle 13:  $\chi^2 = 21.42$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0.001$ ).

### 3.7 Subjektiv berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den vergangenen zwölf Monaten in Abhängigkeit von der Applikationsform

Im Folgenden wird über Symptome in den letzten 12 Monaten in Abhängigkeit von der Applikationsform berichtet. Für diese Fragestellung verringerte sich die Stichprobe auf diejenigen Patient/innen, die seit mindestens 12 Monaten in Behandlung waren.

Bei den folgenden Symptomen fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Applikationsform:

- Zwischenblutungen (nur Frauen)
- Epileptischer Anfall
- Erektionsprobleme (nur Männer)
- Gewichtszunahme
- Gewichtsabnahme
- Häufigkeit der Monatsblutung (nur Frauen)
- Kopfschmerzen
- Knochenbruch
- Muskellähmungen
- Orgasmus
- Schwindel
- Unterleibsschmerzen vor oder nach der Monatsblutung (nur Frauen)
- Zahnprobleme

Nur bei zwei Symptomen ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Applikationsform. Die i.m. Applikation war signifikant häufiger mit Muskelschmerzen am Injektionsort (Tabelle 14:  $\chi^2 = 15.54$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0.005$ ) und Muskelverhärtung am Ort der Injektion (Tabelle 15:  $\chi^2 = 15.90$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0.001$ ) verbunden.

**Tabelle 14: Muskelschmerzen am Injektionsort (N=89; fehlende Werte=18)**

Muskelschmerzen am Injektionsort	Nie	Gelegentlich	Häufig	Total
Bei Applikation i.v.	83.3% (65)	15.4% (12)	3.5% (1)	100% (78)
Bei Applikation i.m.	54.5% (6)	18.2% (2)	27.3% (3)	100% (11)
Total	79.8% (71)	15.7% (14)	4.5% (4)	100% (89)

**Tabelle 15: Muskelverhärtung am Injektionsort (N=89; fehlende Werte=18)**

Muskelverhärtung am Injektionsort	Nie	Gelegentlich	Häufig	Total
Bei Applikation i.v.	75.6% (59)	21.8% (17)	2.6% (2)	100% (78)
Bei Applikation i.m.	27.3% (3)	45.5% (5)	27.3% (3)	100% (11)
Total	69.7% (62)	24.7% (22)	5.6% (5)	100% (89)

Insgesamt sind sich die Applikationsarten i.v. und i.m. hinsichtlich ihrer unerwünschten Arzneimittelwirkungen also bis auf die Auswirkungen direkt auf den Muskel sehr ähnlich. Die Auswirkungen auf den Muskel bei i.m. Applikation sollten hinsichtlich langfristiger Folgen weiter untersucht werden.

#### 4. Diskussion

Insgesamt hat die Auswertung der Meldestelle HeGeBe der Jahre 2001/2002 wenig bedeutsame Unterschiede zwischen den Applikationsformen i.v. und i.m. hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen gezeigt.

Auch die Auswertung der Stichtagsbefragung zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten hat in Bezug auf die selbst berichteten unerwünschten Symptome wenig signifikante Unterschiede im Zusammenhang mit den Applikationsarten i.v. und i.m. ergeben. Deutlich trat aber hervor, dass die i.m. Applikation mit häufigeren Muskelschwellungen und Muskelverhärtungen verbunden ist.

Insgesamt werden i.v. und i.m. Applikation also bis auf die Auswirkungen direkt auf den Applikationsort Muskel in ihrer Verträglichkeit als ähnlich beurteilt. Die muskulären Auswirkungen der i.m. Applikation sollten hinsichtlich langfristiger Konsequenzen weiter untersucht werden.

#### 5. Referenzen

1. Dürsteler-MacFarland KM, Moldovanyi A, Rey S, Basdekis R, Gschwend P, Eschmann S, Stohler R, Rehm J. Complaints of heroin – maintained patients: a survey of symptoms ascribed to diacetylmorphine. (submitted)
2. Bundesamt für Gesundheit BAG. Konsumformen HeGeBe Herbst 1999–Mai 2002. Bern, Bundesamt für Gesundheit, 2002a.
3. Bundesamt für Gesundheit. Ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln. Praktische Umsetzung und wichtigste Ergebnisse. Herausgegeben von Rihs-Middel M, Jacobshagen N, Seidenberg A. Verlag Hans Huber, Bern, 2002b.
4. Brands B, Sproule B, Marshman J. Drugs & Drug Abuse. Toronto, Addiction Research Foundation, Third Edition, 1998.
5. Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opiode. Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Verlag Hans Huber, Bern, 1998.
6. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Hardmann JG, Gilman AG, Limbird LE (Eds). Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, New York, McGraw-Hill Inc., 1996; 9<sup>th</sup> Edition: 521–55.

Korrespondenzadresse:  
Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF  
Postfach  
CH-8031 Zürich  
Tel.: +41 (0)44 448 11 60  
Fax: +41 (0)44 448 11 70  
E-Mail: [isgf@isgf.unizh.ch](mailto:isgf@isgf.unizh.ch)

2.1 Methadon/  
Méthadone

2.2 Heroin/  
Héroïne

### **2.3 Cannabis**

2.4 Partydrogen/  
Stimulants

2.5 Medikamente/  
Médicaments

# Entwicklung und pharmakokinetische Charakterisierung einer Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Inhalations- und -Injektionslösung\*

Myrtha Näf, Rudolf Brenneisen, Departement Klinische Forschung, Universität Bern

## Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Entwicklung und in vitro/in vivo Validierung einer physiologisch kompatiblen Inhalationslösung von Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC). Die pharmakokinetischen und analgetischen Eigenschaften sowie das Nebenwirkungsprofil dieser neuen pulmonalen Applikationsform wurden mit intravenös (i.v.) verabreichtem THC sowie Placebo verglichen. Die klinischen Versuche wurden an acht gesunden Probanden randomisiert, doppelblind und im Crossover durchgeführt. Für die Herstellung der THC-Inhalations- und Injektionslösungen gelangte eine Solubilisierungstechnik zum Einsatz. Je 0.053 mg/kg Körpergewicht THC wurden als Einzaldosis pulmonal oder i.v. appliziert. Die psychischen und physischen Nebenwirkungen wurden anhand von Visual Analog Scales (VAS) aufgezeichnet, während für die Messung der Schmerzempfindung der Eisbad-Test eingesetzt wurde. Nach pulmonaler Applikation des THC-Flüssig-aerosols mittels druckluftbetriebenen Inhalator resultierten innerhalb weniger Minuten THC-Plasmahöchstkonzentrationen. Die Bioverfügbarkeit des pulmonalen THC betrug  $28.7 \pm 8.2\%$  (MW  $\pm$  SEM). Nebenwirkungen waren Husten, Reizung der oberen Atemwege, sehr milde psychotrope Reaktionen und Kopfschmerzen. Die Nebenwirkungen nach i.v. Applikation von THC waren dagegen deutlich ausgeprägter. Weder pulmonal noch i.v. appliziertes THC reduzierte signifikant den experimentell ausgelösten Schmerz.

## Key Words

Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), Pulmonal Liquid Aerosol, Intravenous Injection Solution, GC-MS Plasma Profiles, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Analgesia, Side Effects.

## 1. Einleitung

Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), der pharmakologisch am besten untersuchte Inhaltsstoff von *Cannabis sativa* L. (Hanf), weist ein breites Indikationsspektrum auf. Viele therapeutische Anwendungen sind indessen nur volksmedizinisch, nicht aber wissenschaftlich (evidence-based) dokumentiert. Bekannt ist beispielsweise die Selbstmedikation mit Cannabispräparaten (Tee, Zigarette) bei Rückenschmerzen oder Migräne (1). Wissenschaftlich gut belegt ist die Wirksamkeit bei chemo- oder strahlentherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen, bei Anorexie und Kachexie infolge von AIDS, sowie bei Spastik bei Multipler Sklerose und Querschnittslähmung (2–5). Etwas weniger gut dokumentiert ist die Wirkung bei chronischen und neuropathischen Schmerzzuständen, Bewegungsstörungen, Asthma und Glaukom (2). Bei Krebspatienten reduzierte beispielsweise eine Dosis von 25 mg THC die Schmerzen signifikant und vergleichbar mit einer Dosis von 120 mg Codein (6), während andererseits intravenös (i.v.) verabreichtes THC die Schmerztoleranz bei einem zahnchirurgischen Eingriff nicht beeinflusste (7). In unserer Arbeitsgruppe konnte mit oralem THC (Dronabinol, Marinol®) bei gesunden Probanden keine analgetische Wirkung bei experimentell erzeugtem Schmerz nachgewiesen werden (8). Ein ausgeprägter Leber-First-Pass-Effekt führte zu frühen und hohen Plasmaspiegeln von THC-Metaboliten. Zusätzlich zeigten die THC-Plasmamaxima 30–120 Minuten nach Applikation sehr hohe interindividuelle Schwankungen. Es ist bekannt, dass die orale Bioverfügbarkeit sehr tief (6–20%) und stark von der Nahrungsaufnahme abhängig ist (9). Diese Faktoren machen es sehr schwierig, THC oral zu dosieren. Eine alternative Applikationsform mit besseren pharmakokinetischen Eigenschaften würde daher allenfalls Vorteile gegenüber der oralen Form bringen. Ohlsson et al. (10) untersuchten die pharmakokinetischen Eigenschaften von THC und seine klinischen Effekte nach i.v. Verabreichung, nach Einnahme von Cannabis-Gebäck und nach Rauchen von Cannabis-Zigaretten. Die Plasmaspiegel nach Rauchen und i.v. Applikation waren vergleichbar, währenddem nach Einnahme von Cannabis-Gebäck tiefe und unregelmässige THC-Plasmaspiegel resultierten. Das Rauchen führte zu frühen Höchstspiegeln und die Bioverfügbarkeit war viel höher (18–50%) als nach oraler Verabreichung (6–20%) (9, 10). Diese Ergebnisse waren für uns Anlass, eine klinische Studie mit pulmonal verabreichtem THC durchzuführen. Das Ziel war, eine physiologisch verträgliche

\* Dieses Forschungsprojekt wurde vom Bundesamt für Gesundheit mit dem Vertrag Nr. 02.000330 unterstützt.

Inhalationslösung des sehr schwer wasserlöslichen THC zu entwickeln, welche mit einem kommerziell erhältlichen Verneblersystem verabreicht werden kann. Zusätzlich sollte die neue pulmonale Applikationsform (THC-Inhalationsaerosol) einfach zu handhaben sein, zu einer höheren Bioverfügbarkeit und frühen THC-Plasmamaxima führen und somit einen schnellen Wirkungseintritt ermöglichen.

## 2. Vorgehen/Methodik

### 2.1 Studiendesign und Probanden

Acht gesunde, cannabisunerfahrene, nichtrauchende, freiwillige Probanden (4 Frauen, Alter 26–35 Jahre, Körpergewicht  $60 \pm 8$  kg; 4 Männer, Alter 27–50 Jahre, Körpergewicht  $80 \pm 5$  kg) wurden in diese randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Crossover-Studie aufgenommen. In der ersten und zweiten Session erhielt jeder Proband randomisiert entweder die THC- oder die Placeboinhalationslösung. In der dritten Session wurde jedem Probanden THC i.v. verabreicht. Die Dosis von THC betrug sowohl bei der Inhalation wie auch bei der Injektion jeweils  $0.053$  mg/kg Körpergewicht. 0, 20, 40, 60, 120, 240 und 480 min nach Applikation wurden jeweils der Schmerztest (Eiswasser-Test) durchgeführt und psychische sowie physische Nebenwirkungen erfasst. Durch einen peripheren Venenkatheter wurden den Probanden zu den Zeitpunkten 0, 5, 10, 20, 40, 60, 120, 240 und 480 Minuten Blutproben von je 5 ml für die pharmakokinetische Charakterisierung von THC und von dessen Metaboliten entnommen.

### 2.2 Entwicklung der THC-Inhalationslösung

THC wurde mittels Cremophor® RH 40 in Phosphatpuffer (pH 7.4) solubilisiert, mit Natriumascorbat (Antioxydant) stabilisiert und mit Benzylalkohol konserviert. Die Qualitätskontrolle beinhaltete die Bestimmung von pH, Osmolalität, Viskosität und THC-Gehalt (Hochdruckflüssigchromatographie, HPLC) sowie Stabilitätstests. Die Partikelgrößenverteilung der Tröpfchen im THC-Flüssigaerosol nach Verneblung mit dem PARI® Master mit LC-Plus-Vernebler wurde mittels Laserdiffraktometrie bestimmt. Weiter bestimmte man die THC-Freisetzungsrate des Verneblers durch Quantifizierung (HPLC) im mittels PARI® Filterset aufgefangenen Flüssigaerosol.

### 2.3 Inhalationsprozedere

Die Inhalationslösung wurde mittels eines luftdruckbetriebenen Inhalationsgerätes (PARI® Master mit LC-Plus-Vernebler) appliziert. Die Probanden mussten in einer Frequenz von einem Atemzug pro 10 Sekunden tief inhalieren, den Atem 3–5 Sekunden anhalten und wieder ausatmen. Die Inhalation wurde fortgesetzt bis die gesamte Inhalationslösung aus dem LC-Plus-Vernebler aufgebraucht war.

### 2.4 Monitoring der Nebenwirkungen

Zur Erfassung von psychischen und somatischen Nebenwirkungen (Sedation, Euphorie, Angstgefühle, Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Irritation der Atemwege etc.) wurden Visual Analog Scales (VAS) verwendet. Die Probanden markierten auf der 10 cm-Skala, welche Nebenwirkungen sie in welchem Ausmass empfanden (0 cm = 0% = «überhaupt nicht», 10 cm = 100% = «sehr stark»). Zusätzlich wurden Vitalfunktionen wie Blutsauerstoffsättigung, Blutdruck und Herzfrequenz aufgezeichnet.

### 2.5 Analyse der Plasmaproben

Die Plasmakonzentrationen von THC und von dessen beiden Hauptmetaboliten 11-Hydroxy-THC (11-OH-THC) und 11-Nor-9-Carboxy-THC (11-COOH-THC) wurden mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) bestimmt. Die Plasmaproben wurden nach enzymatischer Hydrolyse mittels einer automatisierten Extraktionsmethode (ASPEC XL: Automatic Sample Preparation with Extraction Columns) nach der Methode von Moeller et al. (11) aufgearbeitet. Hydrolyse, Derivatisierung und GC-MS-Analyse wurden nach Feng et al. (12) durchgeführt.

### 2.6 Schmerztest

Zur Erfassung des analgetischen Effektes von THC wurde ein standardisierter Eiswasser-Test (Ice Cold Immersion Test) (13) als Akutschmerzmodell eingesetzt. Dabei wurde die rechte Hand in mit Eis gesättigtes Wasser (Temperatur  $1.6 \pm 0.04$  °C) eingetaucht bis der Schmerz durch den Probanden als unerträglich empfunden wurde. Falls der Schmerz vor Ablauf der zweiminütigen Testdauer als unerträglich empfunden wurde, konnte der Proband die Hand aus dem Wasser ziehen. Die empfundene Schmerzintensität wurde durch den Probanden kontinuierlich bewertet und mittels eines elektronisch kontrollierten VAS-Systems aufgezeichnet. Die Fläche unter der Schmerzintensitäts-Zeit-Kurve (AUC) war die Basis für die Messung der Schmerzlinderung.

### 3. Resultate

#### 3.1 Qualitätskontrolle der THC-Inhalationslösung

Die Resultate der Qualitätskontrolle sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

#### 3.2 Pharmakokinetik

Bereits 10 min nach Beginn der Inhalation des THC-Flüssigaerosols wurden THC-Plasmaspiegel von  $18.7 \pm 7.4$  ng/ml gemessen, dies bei einer mittleren Inhalationsdauer von  $23 \pm 3$  min. Plasmamaxima von  $18.9 \pm 5.0$  ng/ml konnten 20 min nach Inhalationsbeginn beobachtet werden (Abbildung 1). An-

schliessend fiel der THC-Plasmaspiegel relativ rasch ab. Die höchsten Plasmakonzentrationen der beiden THC-Hauptmetaboliten fanden sich nach 40 ( $1.4 \pm 0.3$  ng/ml 11-OH-THC) bzw. 120 min ( $10 \pm 2.9$  ng/ml 11-COOH-THC). In Abbildung 2 sind als Vergleich die Plasmakonzentrationen von THC und von dessen Hauptmetaboliten nach i.v. Applikation dargestellt. 5 min nach der i.v. Verabreichung betrug die THC-Plasmaspiegel 81.6 bis 640.6 ng/ml. Analog der pulmonalen Applikation fiel auch bei der i.v. Applikation der THC-Plasmaspiegel rasch ab. Die Höchstkonzentrationen der THC-Metaboliten traten nach 5 ( $9.1 \pm 0.8$  ng/ml 11-OH-THC) bzw. 60 min ( $36.7 \pm 3.8$  ng/ml 11-COOH-THC) auf. Die pharmakokinetischen Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Qualitätskontrolle der THC-Inhalationslösung**

Test	Inhalationslösung	Injektionslösung
Stabilität	3 Monate	3 Wochen
Osmolalität	550 mOsm/kg	321 mOsm/kg
Viskosität	1.478 mPas	–
pH	7.40	7.40
Freisetzungsrate	$63.5 \pm 4.4\%$ (MW $\pm$ SD)	–
Partikelgrössenverteilung	$3.8 \pm 0.32$ $\mu$ m (MW $\pm$ SD)	–
Sterilität	–	konform

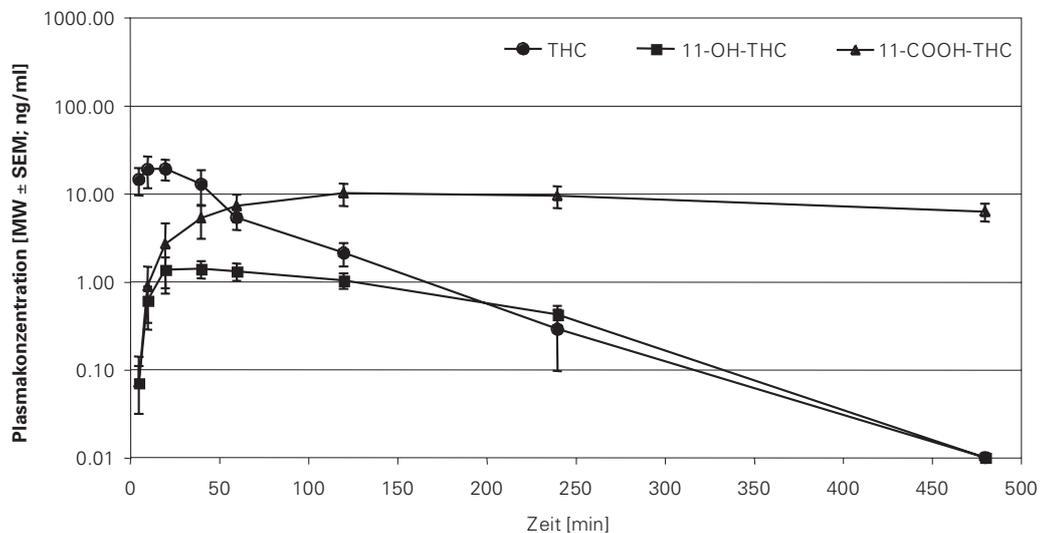
**Tabelle 2: Pharmakokinetische Eigenschaften eines pulmonal verabreichten THC-Flüssigaerosols im Vergleich mit einer i.v. verabreichten THC-Injektionslösung**

Nr.	Proband	Geschlecht	Dosis [mg]	THC-Inhalationslösung			THC-Injektionslösung	
				AUC <sub>0-∞</sub> [ng*min*ml <sup>-1</sup> ]	Bioverfügbarkeit F [%]	Eliminationskonstante $\lambda_z$ [*10 <sup>-2</sup> ]	Dosis [mg]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng*min*ml <sup>-1</sup> ]
1	w	3.71	2528	38.8	1.600	3.30	5792	
2	m	2.98	694	28.5	1.500	4.20	3437	
3	m	4.08	2607	59.4	1.090	4.24	4559	
4	m	4.56	1257	21.4	1.710	4.53	5827	
5	w	2.34	68	0.4	3.890	2.40	20103	
6	w	2.97	528	15.3	1.570	2.92	3406	
7	w	3.29	367	3.7	0.823	3.50	10506	
8	m	4.03	1581	60.5	0.225	4.00	2592	
MW $\pm$ SD			1203 $\pm$ 969	28.5 $\pm$ 23.1	1.550 $\pm$ 1.070		7028 $\pm$ 5829	

**Tabelle 3: Psychische und physische Nebenwirkungen im VAS-Monitoring nach i.v. und pulmonaler Verabreichung von THC im Vergleich mit Placebo**

Symptome	VAS (Maximalwerte, Median)			p-Wert* (THC pulmonal vs. Placebo pulmonal)
	THC i.v.	THC pulmonal	Placebo pulmonal	
Schläfrigkeit	89	64	22.5	0.12
Euphorie	62.5	20.5	0	0.02
Irritation	25	2	0	0.05
Angst	26.5	0	0	0.45
Angespanntheit, Aggressivität	18.5	1	0	0.45
Verwirrtheit, Desorientierung	80	2	0	0.03
Veränderte Selbstwahrnehmung	85.5	9.5	0	0.03
Veränderte Umgebungswahrnehmung	72.5	0	0	0.09
Halluzinationen	35	0	0	0.16
Seltsame Gedanken, Ideen, Stimmungen	34	0	0	0.32
Erbrechen	25	8	0	0.05
Kopfschmerzen	43	16.5	0	0.11
Atembeschwerden	27.5	8.5	0	0.03
Rachenreiz, Husten	0	75	2	0.01
Reizung der oberen Luftwege	1.5	79.5	0	0.01
Herzprobleme (Tachykardie)	34.5	0	0	0.16
Verdauungsprobleme	7.5	0	0	0.93
Mundtrockenheit	100	3	3	0.48
Schwindel	76	30.5	0	0.03

\* Wilcoxon matched-pairs signed-rank test

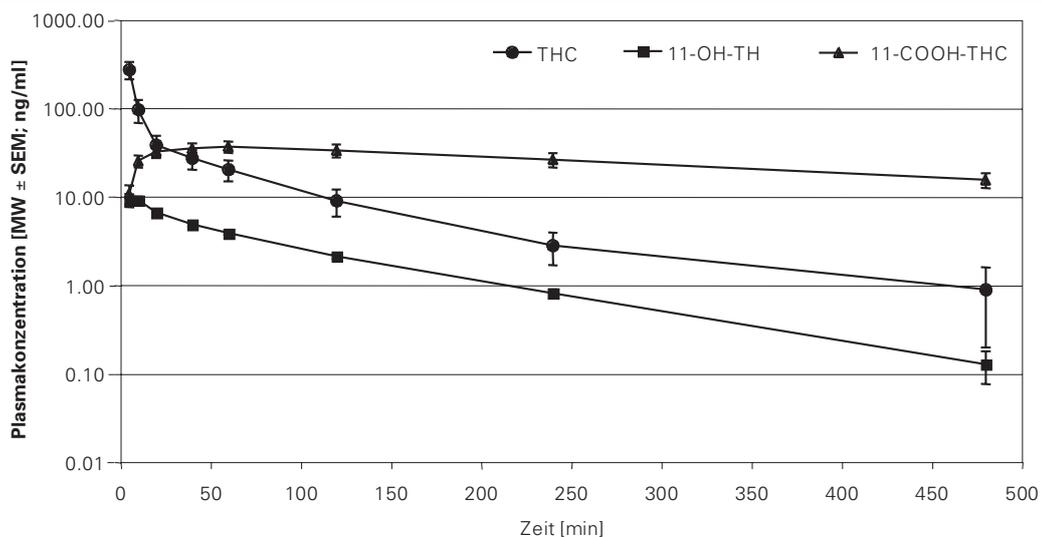


**Abbildung 1: Plasmaprofile von THC und seinen Metaboliten 11-OH-THC und 11-COOH-THC nach pulmonaler Verabreichung eines THC-Flüssigaerosols**

### 3.3 Nebenwirkungen

Die aufgetretenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Die Hauptnebenwirkung von pulmonal appliziertem THC bestand aus Irritation der oberen Atemwege und daraus resultierendem Hustenreiz. Dieser Nebeneffekt war im Vergleich mit Placebo hochsignifikant und innerhalb von 30 min nach Inhalationsende reversibel. Im Gegen-

satz zur i.v. Applikation von THC zeigte die pulmonale Verabreichung nur milde psychotrope Effekte. Signifikant unterschiedlich gegenüber Placebo waren Euphorie, Verwirrung, Desorientierung und Veränderung der Selbstwahrnehmung. Der Blutdruck wurde durch THC nicht verändert, jedoch zeigten pulmonal und i.v. appliziertes THC eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz.



**Abbildung 2: Plasmaprofile von THC und seinen Metaboliten 11-OH-THC und 11-COOH-THC nach i.v. Verabreichung von THC**

**Tabelle 4: Schmerztoleranz im Eiswasser-Test nach pulmonaler Verabreichung eines THC- und eines Placeboflüssigaerosols**

Zeit [min]	Schmerztest (AUC, Median, Differenz zur Basislinie)		p-Wert* (THC pulmonal vs. Placebo pulmonal)
	THC pulmonal	Placebo pulmonal	
20	127	26	0.03
40	54	34	0.21
60	129	80	0.53
120	170	62	0.12
240	160	127	0.89
480	235	99	0.67

\* Wilcoxon matched-pairs signed-rank test

### 3.4 Schmerztest

Wie schon in der ersten Schmerzstudie mit oralem THC (8) zeigte pulmonal verabreichtes THC im Eiswasser-Test im Vergleich mit Placebo eine Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie), die aber nur nach 20 min signifikant war (Tabelle 4). Schmerzhemmung war dagegen auch in dieser Studie nicht feststellbar.

## 4. Diskussion

### 4.1 Entwicklung der THC-Inhalationslösung

Mittels Solubilisierungstechnik war es möglich, eine wässrige Inhalationslösung von THC im notwendigen Konzentrationsbereich zu entwickeln. Die Freisetzungsrate war ausreichend, um die vorgesehene Dosis von 0.053 mg/kg Körpergewicht in einer Inhalationszeit von 20 bis 25 min zu verabreichen. Die resultierende Partikelgrösse liess ein Eindringen des THC-Flüssigaerosols in die unteren Kompartimente der Lunge erwarten, was hinsichtlich einer möglichst optimalen Absorption wichtig war.

### 4.2 Pharmakokinetik

Wie Tabelle 2 zeigt, scheint die pulmonale Verabreichung von THC eine vielversprechende Applikationsform für die medizinische Verwendung von THC zu sein. Die pulmonale Bioverfügbarkeit von  $28.5 \pm 23.1\%$  war höher als die orale Bioverfügbarkeit von 5–20% (9, 10, 14). Gewisse Probanden zeigten sogar eine Bioverfügbarkeit von über 40%. Die meisten Versuchspersonen erreichten zudem mit pulmonalem THC nach 10–20 min mit der i.v. Applikation vergleichbare THC-Plasmaspiegel. Die Verteilungsmuster der THC-Hauptmetaboliten 11-OH-THC und 11-COOH-THC nach pulmonalem und i.v. THC waren durchaus vergleichbar. Die in einer früheren Studie (8) gefundenen Quotienten von THC zu 11-OH-THC bei der i.v. Applikation und der peroralen Applikation bestätigten die Beobachtungen von Wall et al. (14). Nach pulmonalem THC wird wegen des weitgehenden Fehlens des Leber-First-Pass-Effekts signifikant weniger psychoaktiver

Metabolit 11-OH-THC gebildet. Dies führt, verglichen mit oralem THC, zu deutlich weniger intensiven psychotropen Nebenwirkungen, was ein sehr wichtiger Aspekt für die Evaluation und Entwicklung von zukünftigen THC-Applikationsformen darstellt.

### 4.3 Nebenwirkungen

Die Placeboinhalationslösung wurde sehr gut vertragen, was darauf hinweist, dass die verwendeten Hilfsstoffe zur Solubilisierung, Stabilisierung und Konservierung der Formulierung geeignet und pulmonal gut verträglich sind. Trotzdem wurde bei allen Probanden bei der Inhalation des THC-Flüssigaerosols eine Irritation der oberen Atemwege und Hustenreiz beobachtet, was zeigt, dass THC selber die Irritationen verursachte. Der Husten beeinträchtigte die Effizienz der Inhalation und war für die hohe interindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit mitverantwortlich. Dieser irritierende Effekt war, wie bereits früher gezeigt (15), innert 30 min reversibel. Die gewählte Technik der micellaren Verkapselung von THC verhinderte den irritierenden Nebeneffekt von THC nicht, weshalb andere Verkapselungstechniken (z.B. Mikroverkapselung oder Liposomen) zur Solubilisierung von THC getestet werden sollten. Die gegenüber der pulmonalen Applikation ausgeprägteren, v.a. psychotropen Nebenwirkungen nach i.v. THC sind sicher auf die höheren THC-Plasmaxima zurückzuführen.

### 4.4 Schmerztest

Pulmonal verabreichtes THC zeigte trotz höherer Bioverfügbarkeit keine schmerzlindernde Wirkung im Eiswasser-Test. Dies bestätigt die Resultate einer früheren Studie mit peroralem THC (8). Möglicherweise ist der Eiswasser-Test, ein experimentelles Akutschmerzmodell, für die Erfassung der THC-Analgesie nicht geeignet.

## 5. Empfehlungen

Die in vitro- und in vivo-Validierung einer THC-Inhalationslösung bzw. eines THC-Flüssigaerosols hat ergeben, dass die pulmonale Applikationsform ein grosses, aber noch entwickungsfähiges Potential für die therapeutische Anwendung von THC beinhaltet. Weitere klinische Schmerzstudien mit THC sollten auf chronische und neuropathische Schmerzmodelle sowie Schmerzpatienten fokussieren. Voraussetzung ist aber, dass es zuvor gelingt, die Galenik der THC-Inhalationslösungen hinsichtlich einer maximalen Reduktion der Hustenreizinduktion zu optimieren.

## 6. Referenzen

1. Ogborne AC, Smart RG, Weber T, Birchmore-Timney C. Who is using cannabis as medicine and why: An exploratory study. *J Psychoactive Drugs* 2000;32:435–43.
2. Grothenhermen F. Review of therapeutic effects. In: Grothenhermen F, Russo E (Eds). *Cannabis and cannabinoids: Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential*. New York: The Haworth Press, 2002:129–42.
3. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2003;2:291–8.
4. Croxford JL. Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs* 2003;17:179–202.
5. Smith PF. Cannabinoids in the treatment of pain and spasticity in multiple sclerosis. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:859–64.
6. Noyes RJ, Brunk SF, Baram DA, Canter A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:84–9.
7. Raft D, Gregg J, Ghia J, Harris L. Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain. Psychological correlates of the analgesic response. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:26–36.
8. Naef M, Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden A, Brenneisen R. The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. *Pain* 2003;105:79–88.
9. Huestis M. Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations. In: Nahas GG, Harvey D, Agurell S (Eds). *Marihuana and medicine*. Totowa, NJ: Humana Press, 1999:105–16.
10. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:409–16.
11. Moeller MR, Doerr G, Warth S. Simultaneous quantitation of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinol (THC-COOH) in serum by GC/MS using deuterated internal standards and its application to a smoking study and forensic cases. *J Forens Sci* 1992;37:969–83.
12. Feng S, ElSohly MA, Salamone S., Salem MY. Simultaneous analysis of delta-9-THC and its metabolites in urine, plasma, and meconium by GC-MS using an immunoaffinity extraction procedure. *J Anal Toxicol* 2000;24:395–402.
13. Jones SF, McQuay HJ, Moore RA, Hand CW. Morphine and ibuprofen compared using the cold pressor test. *Pain* 1988;34:117–22.
14. Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:352–63.
15. Tashkin DB, Reiss S, Shapiro BJ, Calvarese B, Olsen JL, Lodge JW. Bronchial effects of aerosolized delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:57–65.

## 7. Wissenstransfer, Valorisierung

### 7.1 Publikationen

1. Naef M, Russmann S, Petersen-Felix S, Brenneisen R. Development and pharmacokinetic characterization of pulmonary and intravenous  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) in humans. *J Pharm Sci* 2004;93:1176–84.

### 7.2 Kongressbeiträge

1. Naef M, Russmann S, Petersen S, Brenneisen R. Pharmacokinetics and -dynamics of pulmonary and intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans. *Proceed Sympos Intern Cannabinoid Res Soc (ICRS)*, Cornwall, Ontario, Canada, 2003; p 136.
2. Naef M, Russmann S, Petersen S, Brenneisen R. Pharmacokinetics and -dynamics of pulmonary and intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans. *Proceed Sympos Intern Assoc for Cannabis as Medicine (IACM)*, Cologne, Germany, 2003.

Korrespondenzadresse:  
Prof. Dr. Rudolf Brenneisen  
Departement Klinische Forschung  
Universität Bern  
Murtenstrasse 35  
CH-3010 Bern  
Tel./Fax: 031 632 87 14/031 632 87 21  
E-Mail: rudolf.brenneisen@dkf.unibe.ch

2.1 Methadon/  
Méthadone

2.2 Heroin/  
Héroïne

2.3 Cannabis

**2.4 Partydrogen/  
Stimulants**

2.5 Medikamente/  
Médicaments

# Untersuchung der Rolle des Serotonin-1A-Rezeptors im psychopharmakologischen Wirkungsprofil von MDMA beim Menschen\*

Felix Hasler, Franz X. Vollenweider, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Abteilung Klinische Forschung

## Zusammenfassung

3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA, «Ecstasy») ist ein potenter Releaser von Serotonin und, in geringerem Ausmass, von Dopamin (DA). Die pharmakologischen Effekte von MDMA sind in erster Linie über den Serotonintransporter (SERT) vermittelt, wenn auch die direkte Aktivierung von Dopamin-D2 und Serotonin-5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren zur Gesamtwirkung beiträgt. Die Rolle des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors in der Psychopharmakologie von MDMA beim Menschen allerdings wurde bis anhin noch nicht aufgeklärt. Zur Untersuchung der Konsequenzen pharmakologischer Manipulation am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorsystem auf die akuten kognitiven und subjektiven Wirkungen von MDMA haben wir eine Rezeptorblockerstudie mit dem gemischten Beta-Rezeptorblocker und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Antagonisten Pindolol durchgeführt.

In einer Doppelblind-Studie wurden 15 gesunde männliche Versuchspersonen unter folgenden experimentellen Bedingungen untersucht: Placebo – Placebo («PL»), Pindolol (20 mg p.o.) – Placebo («PIN»), Placebo – MDMA (1.6 mg/kg; «MDMA») und Pindolol – MDMA («PIN-MDMA»). Die 'Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery' (CANTAB) wurde zur Erhebung der kognitiven Leistung herangezogen. Treatment-bedingte Effekte auf die Kerndimensionen veränderter Wachbewusstseinszustände wurden mit dem 5D-ABZ-Ratinginstrument gemessen. Zur Erfassung affektiver Veränderungen wurden die Eigenschaftswörterliste (EWL-60S) und das State-Trait-Angstinventar (STAI) eingesetzt.

Im Vergleich zu Placebo hat MDMA signifikant die gehaltene Aufmerksamkeit (CANTAB-Test-RVP) und das räumlich-visuelle Gedächtnis (CANTAB-Test-PAL), nicht aber die exekutiven Funktionen (CANTAB-Test-ID/ED – Aufmerksamkeitswechsel) beeinträchtigt. Die vorgängige Gabe von Pindolol führte zu keiner signifikanten Beeinflussung der MDMA-induzierten Verschlechterung der Kognition, allerdings waren einige der subjektiven MDMA-Effekte moduliert. Die 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorblockade mit Pindolol führte auch zu einem moderaten, aber statistisch signifikanten Anstieg der Zustandsangst.

Unsere Befunde lassen den Schluss zu, dass MDMA die Teilaspekte kognitiver Funktionen in unterschiedlichem Mass beeinflusst. Des Weiteren unterstützen unsere Ergebnisse die auf Tierdaten basierende Hypothese, dass einige der pharmakologischen Effekte von MDMA – zumindest teilweise – durch direkte Interaktion mit dem 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorsystem vermittelt werden. Die zwei im Rahmen dieser Studie verabreichten moderaten Dosen von reinem MDMA haben im Pre-Post-Treatment-Vergleich bei unseren Versuchs-

personen zu keinerlei messbaren post-akuten Veränderungen kognitiver oder affektiver Funktionen geführt. Dieser Befund unterstützt die Annahme nicht, dass selbst der gelegentliche Konsum von Ecstasy zu funktionellen Veränderungen des Serotonin-Systems mit klinisch relevanten Folgen führt.

## Key Words

3,4-Methylenedioxyamphetamin, MDMA, Ecstasy, Pindolol, Serotonin, 5-HT<sub>1A</sub>, Cognition, CANTAB, Altered States of Consciousness, Human Study.

\* Dieses Forschungsprojekt wurde vom Bundesamt für Gesundheit mit dem Vertrag Nr. 00.001683 unterstützt.

## 1. Einleitung

3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA, «Ecstasy») ist ein psychoaktives Phenethylamin mit strukturellen Ähnlichkeiten sowohl zu Halluzinogenen wie Meskalin, als auch zu Stimulanzien vom Amphetamin-Typ. Da MDMA sich aber keiner dieser beiden Substanzklassen eindeutig zuordnen lässt, wird es der neu eingeführten Klasse der «Entaktogene» zugeteilt. Die psychotrope Wirkung einer moderaten Dosis MDMA ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Anhebung der Stimmung, eine Verbesserung der Selbstakzeptanz und sozialen Interaktion, eine Verstärkung der Sinneswahrnehmungen sowie eine diskrete Zunahme des psychomotorischen Antriebs. Aus *in vitro* Studien und Untersuchungen an Tieren ist bekannt, dass MDMA über den Serotonin-Transporter in das Cytoplasma serotonerger Nervenzellen gelangt und dort seine Wirkung über eine Freisetzung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) aus den Speichervesikeln entfaltet. Die Annahme einer bedeutenden Serotonin-Ausschüttung als Hauptwirkmechanismus kann als gesichert gelten, da durch eine Blockade des Serotonin-Transporters mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) die Wirkung von MDMA weitgehend verloren geht (Liechti und Vollenweider 2000). Neben der Überaktivierung serotonerger Neurotransmission bewirkt MDMA ebenfalls – wenn auch in geringerem Ausmass – eine Ausschüttung von Dopamin und Noradrenalin. Die vor allem nach dem Konsum höherer MDMA-Dosen auftretenden halluzinogenen Effekte können mit der direkten agonistischen Stimulation serotonerger 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren erklärt werden, für die MDMA ebenfalls eine gewisse Bindungsaffinität aufweist. Ergebnisse aus *in vivo* Bindungsstudien deuten ferner darauf hin, dass MDMA auch serotonerge 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren direkt stimuliert (Battaglia, Brooks et al., 1988). Die Untersuchung der Rolle dieses Rezeptor-Subtyps in der Vermittlung der pharmakologischen Wirkungen von MDMA beim Menschen war das primäre Ziel dieser Studie.

5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren kommen auf serotonergen Neuronen als Autorezeptoren wie auch als nachgeschaltete postsynaptische Rezeptoren vor. In Abhängigkeit von der neurotopographischen Lokalisation haben diese Rezeptorarten unterschiedliche Funktionen: Der somatodendritische 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptor kommt in den Raphé-Kernen der Medulla und des Mesencephalons vor und bewirkt bei agonistischer Stimulation über indirekte Mechanismen eine Feedback-Hemmung der exozytotischen Serotoninfreisetzung in den Axonendigungen. Der postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor befindet sich an der postsynaptischen Membran von Zellen, die den Serotonin-Neuronen nachgeschaltet sind. Limbische und kortikale Regionen weisen eine besonders hohe Dichte an postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren auf.

Eine Aktivierung postsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren bewirkt eine Hyperpolarisation der nachgeschalteten Nervenzelle. Der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor spielt eine wichtige Rolle in der Modulation von Stimmung, Kognition und Bewegungsverhalten. Der kombinierte  $\beta$ -Rezeptor-Blocker und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Antagonist Pindolol wird klinisch in Dosierungen von 5–30 mg als Antihypertensivum gebraucht und in Kombination mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) zur Behandlung depressiver Zustände eingesetzt. Neben einer hohen Bindungsaffinität zu den betaadrenergen Rezeptoren  $\beta_1$  ( $K_i = 4.6 \text{ nM}$ ) und  $\beta_2$  ( $K_i = 1.89 \text{ nM}$ ) hat Pindolol ausgeprägte 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften ( $K_i = 17.8\text{--}61.7 \text{ nM}$ ). *In vivo* und *in vitro* scheint sich Pindolol vorzugsweise an präsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren und zu einem geringeren Ausmass an postsynaptische Rezeptoren zu binden (Rabiner, Gunn et al., 2000). In der Positronen-Emissions-Tomographie-Studie (PET-Studie) von Rabiner et al. (Rabiner, Gunn et al., 2000) führte eine einmalige Dosis von 10 mg Pindolol zu einer signifikant höheren Besetzung der 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren (37% vs. 13%). Bei höheren Pindolol-Dosen allerdings scheinen die somatodendritischen Autorezeptoren in den Raphe-Kernen und die postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren in den Neuronen corticaler und limbischer Regionen etwa gleich stark besetzt zu sein. In der gleichen Studie von Rabiner et al. führte die Verabreichung von 20 mg Pindolol zu ungefährer Gleichbesetzung prä- und postsynaptischer Rezeptoren (39% vs. 46%).

Primäres Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Beitrag des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Systems an der psychopharmakologischen Gesamtwirkung von MDMA beim Menschen besser zu charakterisieren. Dazu haben wir in einer doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie den Einfluss der vorgängigen Blockade serotonerger 1A-Rezeptoren durch Pindolol auf MDMA-induzierte Veränderungen der Wahrnehmung, der Affekte und der Kognition untersucht. Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, durch einen Pre-Post-Treatment-Vergleich mittels neuropsychologischer Tests und psychometrischer Methoden zu untersuchen, ob die zweimalige Verabreichung einer moderaten Dosis MDMA im Rahmen dieser Untersuchung zu messbaren Veränderungen der emotionalen Befindlichkeit und/oder der kognitiven Leistung führt.

## 2. Methoden

### 2.1 Versuchspersonen

An der Studie haben 15 gesunde männliche Versuchspersonen (Durchschnittsalter 24.3 Jahre, Spannweite 20–36 Jahre) teilgenommen. Das Probanden-Screening umfasste eine eingehende körperliche Untersuchung inklusive EKG, Hämatozustand und Standardanalyse klinisch-chemischer Parameter. Zum Ausschluss bestehender oder durchlebter psychischer Störungen wurde ein computergestütztes klinisches Interview (DIA-X) und ein exploratives psychiatrisches Gespräch durchgeführt. Psychische Störungen bei Verwandten ersten Grades führten ebenfalls zum Ausschluss von der Studie. Zusätzlich haben die Interessenten das Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI), den Gesundheitsfragebogen (SCL-90) und das State-Trait-Angstinventar (STAI-X2) ausgefüllt. Scores > 2 Standardabweichungen in den FPI-Subskalen «Neurotizität» und «Offenheit» galten als Ausschlusskriterien, ebenso wie bekannter Substanzmissbrauch (sporadischer Cannabiskonsum wurde toleriert). Die Interessenten erhielten eine ausführliche Versuchsbeschreibung und wurden zusätzlich in Einzelgesprächen über Versuchsablauf, psychische und physische Wirkungen der verabreichten Substanzen, sowie Risiken und Nebenwirkungen orientiert. Insbesondere wurden die Versuchspersonen über die Resultate vorangegangener Toxikologiestudien zu MDMA sowie über die in der Literatur beschriebenen psychiatrischen Komplikationen nach MDMA-Gebrauch informiert. Alle für die Studie ausgewählten Probanden gaben ihre schriftliche Einwilligung.

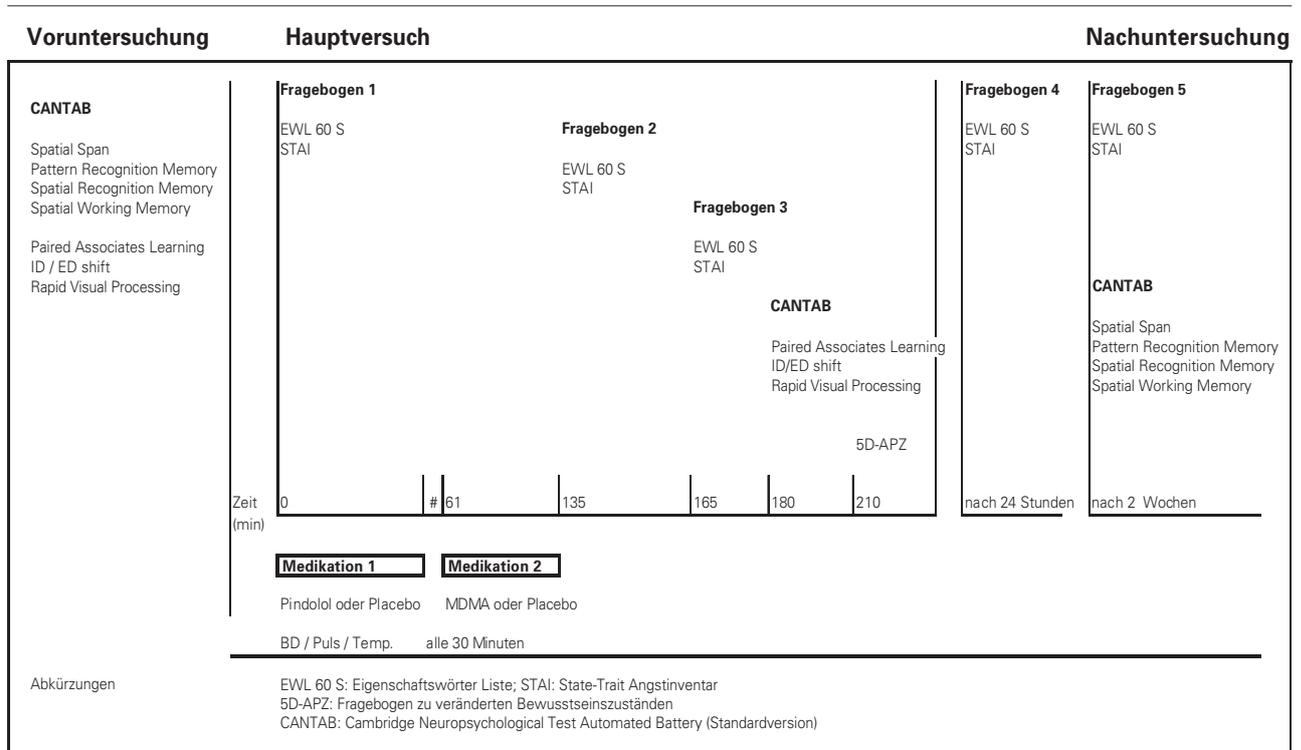
### 2.2 MDMA- und Pindolol-Kapseln

Razemisches 3,4-Methylenedioxyamphetamin wurde durch das Bundesamt für Gesundheit bezogen und in der Apotheke eines Kantonsspitals zu Kapseln enthaltend 10 respektive 50 mg konfektioniert. Die für die vorliegende Studie gewählte Dosierung betrug 1.6 mg MDMA/kg Körpergewicht p.o. (Absolutdosen  $122 \pm 14$  mg). Dies stellt eine übliche Dosierung dar, wie sie typischerweise im Partysetting konsumiert wird, und wie sie sich in früheren Versuchen als genügend hoch erwiesen hat, um eine deutliche Wirkung zu erzielen. Zur Gewährleistung einer ausreichenden 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorbesetzung wurde für diese Studie eine Dosis von 20 mg Pindolol p.o. gewählt. Gemäss einer Studie von Rabiner et al. (Rabiner, Gunn et al., 2000) führt diese Dosis zu einer etwa 40-prozentigen Besetzung beider 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptortypen. Aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens beta-adrenerger Nebenwirkungen haben wir darauf verzichtet, höhere Pindolol-Dosen zu verabreichen. Zwecks Verblindung wurden Gelatine-Kapseln zu 20 mg Pindolol aus Visken®-Tabletten (5 mg) hergestellt und dazu identisch aussehende Placebo-Kapseln aus Laktose angefertigt.

### 2.3 Studiendesign und Versuchsablauf

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Universitätsspitals Zürich genehmigt und die Verabreichung von MDMA an gesunde Versuchspersonen vom Bundesamt für Gesundheit bewilligt. Die vorliegende Studie gliedert sich konzeptionell in zwei Teile. Im rezeptorpharmakologischen Teil der Studie wurde die Rolle des serotonergen 1A-Rezeptors an der Vermittlung der MDMA-Wirkung untersucht. Dazu wählten wir ein randomisiertes 'Within-Subject'-Design mit Messwiederholung: In zufälliger Reihenfolge durchlief jeder Versuchsteilnehmer in Einzelversuchen im Abstand von mindestens zwei Wochen die folgenden vier experimentellen Bedingungen: Placebo-Placebo, Pindolol-Placebo, Placebo-MDMA und Pindolol-MDMA. Gemäss unserem Doppelblind-Design wussten weder die Versuchsleiter noch die Probanden, welche Bedingung an einem Versuchstag vorlag. Zu Beginn eines Versuchstages wurde den Probanden 20 mg Pindolol bzw. Placebo verabreicht. Eine Stunde später erfolgte die Gabe von Placebo oder MDMA (1.6 mg/kg Körpergewicht) per os.

Die psychometrischen Messungen EWL-60S und STAI wurden zu Beginn des Experiments sowie 135, 165 und 210 Minuten und nochmals 24 Stunden nach Verabreichung der ersten Medikation durchgeführt. Der 5D-ABZ-Fragebogen wurde den Probanden 210 Minuten nach Versuchbeginn vorgelegt. Die Zeitpunkte für die neuropsychologischen Tes-



**Abbildung 1: Allgemeiner Versuchsablauf und Messzeitpunkte für neuropsychologische Untersuchungen und psychometrische Ratings**

tungen sind Abbildung 1 zu entnehmen. Zur kardiovaskulären Überwachung wurden Blutdruck und Puls alle 30 Minuten gemessen. Eine Entlassung aus dem Versuch erfolgte frühestens 6 Stunden nach Einnahme der 2. Medikation und unter der Bedingung, dass die psychotrope Wirkung vollständig abgeklungen war und sich die Kreislaufparameter vollständig normalisiert hatten.

Im Fokus des zweiten Teils der Untersuchung stand die Fragestellung, ob die zweimalige Verabreichung einer moderaten Dosis MDMA bei Gesunden zu messbaren und überdauernden Veränderungen kognitiver Variablen oder der emotionalen Grundstimmung führt. Die entsprechenden kognitiven und affektiven Prozesse bzw. deren mögliche protrahierte Veränderung durch MDMA wurden mittels Prä-/Post-Untersuchungen mit einer Auswahl von CANTAB-Aufgaben und psychometrischen Instrumenten untersucht.

## 2.4 Psychometrische und neuropsychologische Verfahren

Der 5D-ABZ-Fragebogen ist ein Messinstrument zur Erfassung ätiologie-unabhängiger Dimensionen veränderter Bewusstseinszustände («VBZ»; Dittrich, 1998) und umfasst die Kerndimensionen «Ozeanische Selbstentgrenzung» (OSE), «Angstvolle Ich-Auflösung» (AIA) und «Visionäre Umstrukturierung» (VUS). In der Dimension «Ozeanische Selbstentgrenzung» werden Derealisations- und Depersonalisationsphänomene zusammengefasst, die mit positiven bis euphorischen Stimmungen einhergehen. Die Skala «Angstvolle Ich-Auflösung» subsummiert dysphorische Zustände, in denen Angst, Denkstörungen oder wahnhaftes Erleben dominiert. Die 5D-ABZ-Hauptskala «Visionäre Umstrukturierung» umfasst Anteile eines veränderten Bewusstseinszustandes, die phänomenologisch als (Elementar-)Halluzinationen, Synästhesien oder Umdeutung von Inhalten beschrieben werden können. Zur Erfassung einer allfälligen Bewusstseinsstrübung und akustischer Phänomene dienen die Zusatz-Skalen «Vigilanzreduktion» (VIR) und «Auditive Veränderungen» (AVE). Der 5D-ABZ-Fragebogen besteht aus 94 Items, die abgestuft in Analogskalen zwischen den Endpunkten «Nein, nicht mehr als gewöhnlich» und «Ja, sehr viel mehr als gewöhnlich» eingeschätzt werden können. Die Probanden wurden 210 Minuten

nach Versuchsbeginn angehalten, den 5D-ABZ-Fragebogen auszufüllen und dabei retrospektiv ihr Erleben seit Beginn des Experiments wiederzugeben. Die Angabe der 5D-ABZ-Daten in % der theoretischen Skalenmaxima ermöglicht den direkten Vergleich der Skalen miteinander.

Die Eigenschaftswörterliste (EWL-60S) stellt ein mehrdimensionales Verfahren zur quantitativen Beschreibung des Befindens dar. Listen von Adjektiven, die mögliche Befindlichkeiten beschreiben, wurden den Probanden 10, 135 und 165 Minuten, sowie 24 Stunden nach Versuchsbeginn vorgelegt. Zur Einschätzung jedes Items kann aus vier Antwortmöglichkeiten («gar nicht», «etwas», «ziemlich», «stark») die momentan zutreffendste ausgewählt werden. Die 15 Subskalen des EWL-60S können interpretativ zu 7 Bereichen affektiver Zustände zusammengefasst werden: «Leistungsbezogene Aktivität», «Allgemeine Desaktivität», «Extraversion/Introversion», «Allgemeines Wohlbehagen», «Emotionale Gereiztheit», «Angst/Deprimiertheit» und «Verträumtheit».

Das State-Trait-Angstinventar STAI besteht aus zwei voneinander unabhängigen Skalen. Die State-Angstskala (STAI-X1) dient der Erfassung der Zustandsangst. Unter Zustandsangst ist ein transienter emotionaler Zustand zu verstehen, der gekennzeichnet ist durch Anspannung, innere Unruhe und Furcht vor zukünftigen Ereignissen. Die Trait-Angstskala (STAI-X2) misst eine relativ stabile, überdauernde Ängstlichkeit im Sinne einer Charakterausprägung. Bei der State-Angstskala hat der Proband den aktuellen Zustand zu berücksichtigen, während bei der Trait-Angst die Fragestellungen in einem allgemeinen Sinne beantwortet werden müssen.

Zur Erfassung der kognitiven Leistung wurden insgesamt sieben Tests der computergestützten 'Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery' (CANTAB for Windows, Version 3.0) ausgewählt, wobei vier Tests (SSP, PRM, SRM, SWM) zur Messung etwaiger Veränderungen zwischen Vor- und Nachuntersuchung dienten, und drei weitere Tests (PAL, ID/ED, RVP) für den Vergleich der kognitiven Leistung unter den verschiedenen experimentellen Bedingungen herangezogen wurden. Um Lerneffekte zu minimieren, wurde die Testbatterie für die Hauptuntersuchungen bei der Voruntersuchung einmal trainiert. Ausserdem wurden sowohl für den Prae-Post-Vergleich (Zustand vor und nach der Versuchsserie), als auch zur Erfassung des Einflusses der vier experimentellen Bedingungen auf kognitive Parameter Parallelversionen der einzelnen Aufgaben verwendet. Im Folgenden werden die verwendeten CANTAB-Tests kurz beschrieben. Für eine detaillierte Darstellung sei auf Robbins et al. (Robbins, James et al., 1994) verwiesen. Der 'Rapid Visual Information Processing (RVP)'-Test misst in erster Linie die

gehaltene Aufmerksamkeit. Zur erfolgreichen Testausführung werden auch Komponenten des Arbeitsgedächtnisses benötigt. Nach einer anfänglichen Trainingsphase werden auf dem Computerbildschirm sieben Minuten lang einstellige Zahlen in pseudo-randomisierter Folge mit einer Frequenz von 100 pro Minute präsentiert. Die Versuchsperson hat die Aufgabe, das Auftreten von vorab festgelegten Zahlensequenzen zu bestätigen. Für den RVP-Test wurden drei Masszahlen ausgewertet: Sensitivität für Fehler; sie gibt an, wie gut eine Versuchsperson im Detektieren von Zielsequenzen ist ('RVP-A', Ausprägungsgrade 0.00 (schlecht) bis 1.00 (gut)); Anzahl richtiger Antworten («Treffer», 'RVP total hits', 'RVP-TH') und durchschnittliche Latenz zwischen Präsentation der Zielsequenz und korrekter Antwort («Reaktionszeit», 'RVP mean latency', 'RVP-ML' [ms]). Der 'Paired Associates Learning (PAL)'-Test untersucht die Merkfähigkeit von Muster-Ort-Assoziationen. Die Leistung im PAL-Test wird ebenfalls in drei Masszahlen operationalisiert: Anzahl erfolgreich bewältigter Schwierigkeitsstufen ('PAL stages completed', 'PAL-SC'); Gesamtzahl der Fehler ('PAL total error score', 'PAL-TE') sowie Summe der Stimulus-Präsentationen, die zum korrekten Lokalisieren aller Muster erforderlich waren ('PAL total trials to criterion', 'PAL-TT'). Der auf dem 'Wisconsin Card Sorting Test' basierende 'Intradimensional-Extradimensional Attentional Set Shifting (ID/ED)'-Test misst die Fähigkeit, Aufmerksamkeit selektiv auf einen Stimulus zu richten und diese bei Änderung des entscheidungsrelevanten Stimulus zu wechseln. Die ID/ED-Shift-Aufgabe wird zu den Tests gezählt, die Aspekte exekutiver Funktionen abbilden. Die Leistung im ID/ED-Test wird in drei Masszahlen operationalisiert: Anzahl Fehler, die nach dem Wechsel des entscheidungsrelevanten Stimulus gemacht wurden ('EDS errors'); Anzahl Fehler, die vor dem Wechsel des entscheidungsrelevanten Stimulus gemacht wurden ('Pre-EDS errors') und Anzahl erfolgreich bewältigter Schwierigkeitsstufen ('ID/ED stages completed', 'ID/ED-SC'). Mit dem 'Pattern Recognition Memory (PRM)'-Test der CANTAB-Batterie lässt sich das visuelle Kurzzeitgedächtnis (visuelles Arbeitsgedächtnis) untersuchen. Dabei handelt es sich um ein Testparadigma, bei dem präsentierte Muster zeitverzögert aus einer Auswahl ähnlicher Reizgegebenheiten wiedererkannt werden müssen. Die Testleistung wird durch die folgenden Werte erfasst: Durchschnittliche Zeit, die bis zur Eingabe einer korrekten Antworten benötigt wird («Latenz», 'PRM mean correct latency', 'PRM-CL' [ms]) und Anzahl richtiger Antworten in Prozent ('PRM Percent correct', 'PRM-PC' [%]). Die 'Spatial Recognition Memory (SRM)'-Aufgabe dient zur Erfassung des räumlichen Erinnerungsvermögens. Folgende Masszahlen sind für den SRM-Test relevant: Durchschnittliche Latenzzeit bis zur Eingabe einer korrekten Antwort («Latenz», 'SRM mean correct latency', 'SRM-CL' [ms]). Anzahl richtiger Antworten in Prozent ('SRM

Percent correct', 'SRM-PC' [%]). Der 'Spatial Working Memory (SWM)-Test untersucht in erster Linie das räumliche Arbeitsgedächtnis. Die Leistung in der SWM-Aufgabe wird durch vier Masszahlen ausgedrückt: Anzahl angewählter Felder, die gemäss Regel die Zielvariable nicht mehr enthalten konnten ('SWM between errors', 'SWM-BE'); Anzahl angewählter Felder, die trotz negativem Ergebnis innerhalb derselben mehrfach angetippt wurden ('SWM within errors', 'SWM-WE'); begeht die Versuchsperson zugleich beide Fehlertypen, so wird ein 'double error' registriert ('SWM double errors', 'SWM-DE'). Der 'strategy score' ist ein Mass für den Gebrauch der effizientesten Problemlöse-Strategie ('SWM strategy score', 'SWM-SS'). Der 'Spatial Span (SSP)-Test basiert auf dem 'Corsi Block Tapping Task' und untersucht primär das räumliche Kurzzeitgedächtnis. CANTAB berechnet folgende Masszahlen: Die Anzahl Felder der längsten Sequenz, welche die Versuchsperson fehlerfrei wiedergeben konnte ('SSP span score', 'SSP-SS'); Gesamtzahl Fehler ('SSP total error score', 'SSP-TE'). Der Messparameter 'Total usage error' gibt an, wie häufig die Versuchsperson Felder in falscher Reihenfolge wiedergegeben hat ('SSP total usage error', 'SSP-TUE').

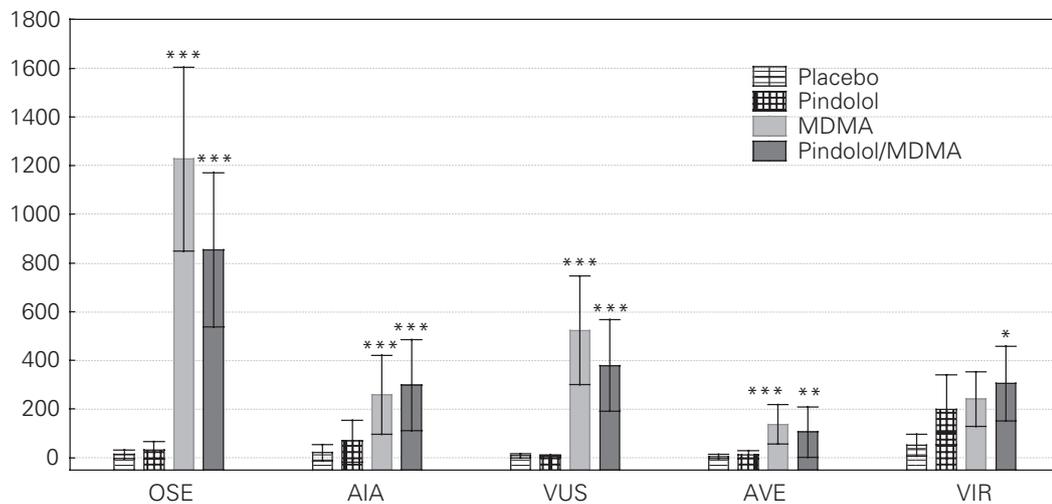
## 2.5 Statistische Analysen

Alle statistischen Berechnungen wurden mit STATISTICA® für Windows Software, Version 6.0, durchgeführt. Die unter den vier verschiedenen experimentellen Bedingungen erhobenen 5D-ABZ-, EWL- und CANTAB-Daten (PAL, ID/ED und RVP) wurden mittels univariaten Varianzanalysen (ANOVA) für wiederholte Messungen mit den Faktoren 'Pre-treatment' (Placebo vs. Pindolol) und 'Treatment' (Placebo vs. MDMA) ausgewertet. Die STAI-Daten wurden mittels Zweiweg-ANOVA für wiederholte Messungen mit den Faktoren «Medikation» und «Messzeitpunkt» analysiert. Durch ANOVAs gefundene signifikante Haupteffekte oder Interaktionen wurden nachfolgend einem paarweisen Vergleich mittels Tukey HSD post-hoc-Tests unterzogen. Signifikanzniveaus für die Haupteffekte sind im Text angegeben. Die CANTAB-Daten der Aufgaben SSP, PRM, SRM und SWM, die zum Vergleich der kognitiven Leistung in der Vor- und Nachuntersuchung dienten, wurden Einweg-Varianzanalysen für messwiederholte Daten mit dem Faktor Messzeitpunkt (Voruntersuchung vs. Nachuntersuchung) unterzogen. Effektstärken wurden nach der Methode von Cohen berechnet. Für alle Analysen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < .05$  als statistisch signifikant betrachtet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Akute subjektive Effekte von MDMA

Die Varianzanalysen ergaben signifikante Treatment-Effekte für alle fünf Dimensionen des 5D-ABZ-Fragebogens. MDMA erhöhte am deutlichsten die Scores der Skala «Ozeanische Selbstentgrenzung» (OSE) [ $F(1,14) = 48.79$ ;  $p < .001$ ], gefolgt von den Skalen «Visionäre Umstrukturierung» (VUS) [ $F(1,14) = 24.70$ ;  $p < .001$ ], «Angstvolle Ich-Auflösung» (AIA) [ $F(1,14) = 12.91$ ;  $p < .01$ ], «Auditive Veränderungen» (AVE) [ $F(1,14) = 10.56$ ;  $p < .01$ ] und «Vigilanzreduktion» (VIR) [ $F(1,14) = 9.87$ ;  $p < .01$ ]. Die Zunahme der Skalenwerte für «Ozeanische Selbstentgrenzung» OSE basierte in erster Linie auf einer Erhöhung der Scores aus dem Item-Cluster «positive Grundstimmung» [ $F(1,14) = 73.21$ ;  $p < .001$ ]. Einen moderaten Beitrag für die Zunahme von OSE unter dem Einfluss von MDMA leisteten auch die Item-Cluster «Angenehme Derealisation» [ $F(1,14) = 39.63$ ;  $p < .001$ ], «Verändertes Raum-Zeitempfinden» [ $F(1,14) = 39.27$ ;  $p < .001$ ] und «Angenehme Depersonalisation» [ $F(1,14) = 35.47$ ;  $p < .001$ ]. Die Zunahme der Scores für «Visionäre Umstrukturierung» (VUS) unter MDMA waren hauptsächlich auf die Itemgruppen «erleichterte Phantasie» [ $F(1,14) = 28.82$ ;  $p < .001$ ] und «Verändertes Bedeutungserleben» [ $F(1,14) = 26.14$ ;  $p < .001$ ] zurückzuführen. Im Bereich der Skala «Angstvolle Ich-Auflösung» zeigte sich die höchste Zunahme in der Itemgruppe «Denkstörungen» [ $F(1,14) = 20.64$ ;  $p < .001$ ] gefolgt von «Angst vor Verlust der Körperkontrolle» [ $F(1,14) = 13.54$ ;  $p < .01$ ]. Die vorgängige Verabreichung von Pindolol führte zu einer deutlichen Abschwächung der unter MDMA erlebten «Ozeanischen Selbstentgrenzung» (OSE): [ $F(1,14) = 10.36$ ;  $p < .01$ ]. Die deutlichste Verminderung erfuhr dabei der Item-Cluster «Angenehme Derealisation» [ $F(1,14) = 13.84$ ;  $p < .01$ ]. Zudem wurde eine leichte Abnahme in der «positiven Grundstimmung» [ $F(1,14) = 6.81$ ;  $p < .05$ ] und im «maniformen Erleben» [ $F(1,14) = 5.91$ ;  $p < .05$ ] gefunden.



\*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001, verglichen mit Placebo-Bedingung (Tukey LSD post hoc test)

OSE: «Ozeanische Selbstentgrenzung»; AIA: «Angstvolle Ich-Auflösung»; VUS: «Visionäre Umstrukturierung»; AVE: «Auditive Veränderungen»; VIR: «Vigilanzreduktion» (siehe Text).

**Abbildung 2: Einfluss von Pretreatment (Placebo vs. Pindolol) und Treatment (Placebo vs. MDMA) auf die Kerndimensionen veränderter Bewusstseinszustände (5D-ABZ)**

Die Scores aller zum Messzeitpunkt 2 erfassten EWL-60S-Skalen wurden varianzanalytisch auf signifikante Pretreatment- und Treatment-Effekte untersucht. Die Verabreichung von MDMA allein führte hauptsächlich zu einer signifikanten Erhöhung der Summenscores in den Skalen «Erregtheit» [F(1,14)=7.51; p<.001], «gehobene Stimmung» [F(1,14)=18.64; p<.001] und «Empfindlichkeit» [F(1,14)=11.89; p<.01]. Pindolol alleine führte lediglich zu einer signifikanten Zunahme der Scores in der Skala «Benommenheit» [F(1,14)=9.1; p<.01].

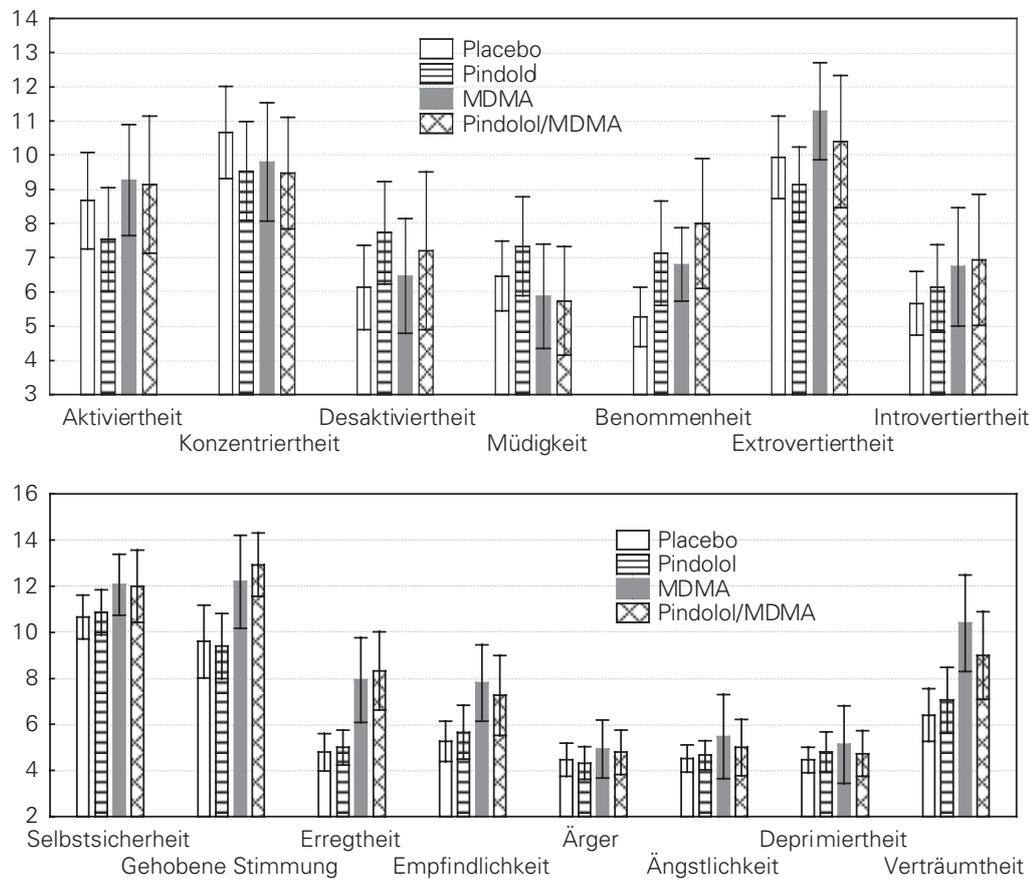
Das Pretreatment mit Pindolol führte zu einer signifikanten Reduktion der durch MDMA induzierten «Verträumtheit» [F(1,14)=6.1; p<.05].

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse der STAI-Daten mit den Faktoren Medikation und Messzeitpunkt ergab einen signifikanten Medikationseffekt [F(3,33)=7.51; p<.001]. Post-hoc-Tests zeigten, dass die Zustandsangst während der Hauptwirkzeit der Medikation Pindolol/MDMA gegenüber Placebo signifikant erhöht war (75 Min. nach 2. Medikation, p<.001;

**Tabelle 1: Kerndimensionen veränderter Wach-Bewusstseinszustände (5D-ABZ) und deren konstituierende Item-Cluster in Abhängigkeit von Pretreatment (Placebo vs. Pindolol) und Treatment (Placebo vs. MDMA)**

5D-ABZ Dimensionen und Item-Cluster	Treatment (MDMA) F (1,14)	Pretreatment (Pindolol) F (1,14)	Treatment × Pretreatment F (1,14)
<b>Ozeanische Selbstentgrenzung (OSE)</b>	<b>48.79</b> ***	<b>7.26</b> *	<b>10.36</b> **
Angenehme Derealisation	39.63 ***	12.40 **	13.84 **
Angenehme Depersonalisation	35.47 ***	0.02 n.s.	0.52 n.s.
Verändertes Raum-Zeitempfinden	39.27 ***	1.29 n.s.	3.73 n.s.
Positive Grundstimmung	73.21 ***	6.41 *	6.81 *
Maniformes Erleben	18.60 ***	6.22 *	5.91 *
<b>Angstvolle Ich-Auflösung (AIA)</b>	<b>12.91</b> **	<b>1.50</b> n.s.	<b>0.02</b> n.s.
Angstvolle Derealisation	5.77 *	3.29 n.s.	0.29 n.s.
Denkstörungen	20.64 ***	0.00 n.s.	0.72 n.s.
Wahn/Paranoia	3.53 n.s.	1.07 n.s.	0.75 n.s.
Angst vor Verlust der Körperkontrolle	13.54 **	1.17 n.s.	0.12 n.s.
Angst vor Verlust der Ich-Kontrolle	7.24 *	0.47 n.s.	1.26 n.s.
<b>Visionäre Umstrukturierung (VUS)</b>	<b>24.70</b> ***	<b>4.40</b> n.s.	<b>4.49</b> n.s.
Einfache Halluzinationen	10.87 **	0.35 n.s.	0.51 n.s.
Komplexe Halluzinationen	3.26 n.s.	0.16 n.s.	0.21 n.s.
Verändertes Bedeutungserleben	26.14 ***	3.60 n.s.	3.35 n.s.
Erleichtertes Erinnerungsvermögen	14.19 **	2.44 n.s.	2.17 n.s.
Erleichterte Phantasie	28.82 ***	4.07 n.s.	3.72 n.s.
<b>Auditive Veränderung (AVE)</b>	<b>10.56</b> **	<b>0.42</b> n.s.	<b>1.42</b> n.s.
<b>Vigilanzreduktion (VIR)</b>	<b>9.87</b> **	<b>6.06</b> *	<b>0.57</b> n.s.

\*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001, n.s. = nicht signifikant



**Abbildung 3: Befindlichkeitsprofil in Abhängigkeit von Pretreatment (Placebo vs. Pindolol) und Treatment (Placebo vs. MDMA), erfasst mit der Eigenschaftswörterliste EWL-60S**

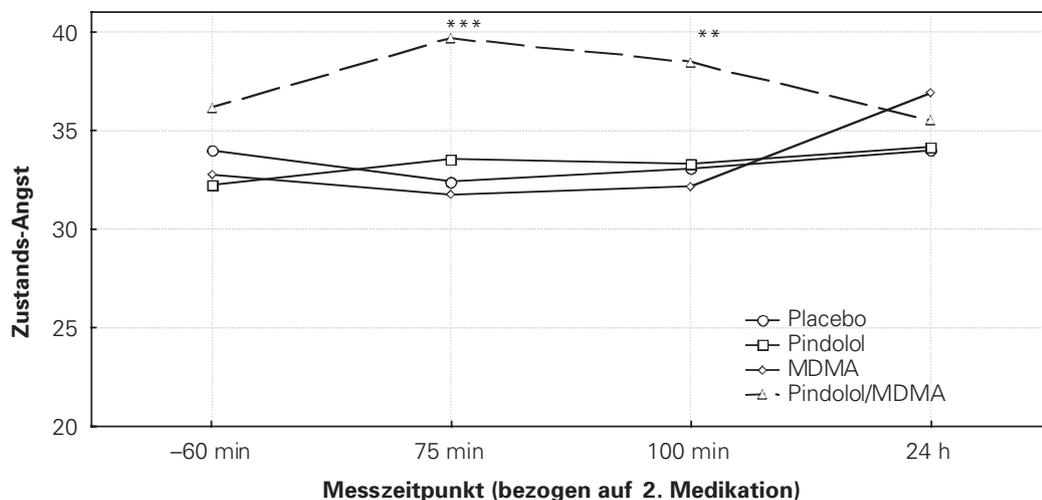
100 Min. nach 2. Medikation,  $p < 0.01$ ). Weder die alleinige Gabe von MDMA noch die alleinige Gabe

von Pindolol führte zu einer signifikanten Veränderung der Zustandsangst im Vergleich zu Placebo.

**Tabelle 2: Kernbereiche und Subskalen des Befindlichkeitsprofils EWL-60S, in Abhängigkeit von Pretreatment (Placebo vs. Pindolol) und Treatment (Placebo vs. MDMA)**

Befindlichkeits-Dimensionen der Eigenschaftswörterliste (EWL-60S)	Treatment (MDMA)		Pretreatment (Pindolol)		Treatment × Pretreatment	
	F (1,14)		F (1,14)		F (1,14)	
<b>Leistungsbezogene Aktivität</b>						
Aktiviertheit	1.29	n.s.	0.91	n.s.	0.64	n.s.
Konzentriertheit	3.27	n.s.	2.98	n.s.	1.26	n.s.
<b>Allgemeine Desaktivität</b>						
Desaktivität	0.01	n.s.	2.98	n.s.	0.74	n.s.
Müdigkeit	5.12	*	0.71	n.s.	0.82	n.s.
Benommenheit	3.48	n.s.	9.1	**	0.28	n.s.
<b>Extro-/Introversion</b>						
Introvertiertheit	1.60	n.s.	0.73	n.s.	0.07	n.s.
Extrovertiertheit	4.05	n.s.	1.93	n.s.	0.00	n.s.
<b>Allgemeines Wohlbefinden</b>						
Selbtsicherheit	4.30	n.s.	0.05	n.s.	0.09	n.s.
Gehobene Stimmung	18.64	***	0.14	n.s.	1.07	n.s.
<b>Emotionale Gereiztheit</b>						
Erregtheit	41.09	***	0.22	n.s.	0.02	n.s.
Empfindlichkeit	11.89	**	0.03	n.s.	0.83	n.s.
Ärger	1.89	n.s.	1.67	n.s.	0.00	n.s.
<b>Angst/Deprimiertheit</b>						
Ängstlichkeit	1.38	n.s.	0.26	n.s.	1.46	n.s.
Deprimiertheit	0.38	n.s.	0.01	n.s.	0.07	n.s.
Verträumtheit	13.52	**	0.62	n.s.	6.1	*

\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$ , n.s. = nicht signifikant



\*\*p<.01, \*\*\*p<.001, verglichen mit Placebo-Bedingung (Tukey HSD post-hoc Test)

**Abbildung 4: Einfluss der experimentellen Bedingung auf die Zustands-Angst, erfasst mit dem State-Trait-Angstinventar (STAI-X1)**

### 3.2 Neuropsychologische Verfahren

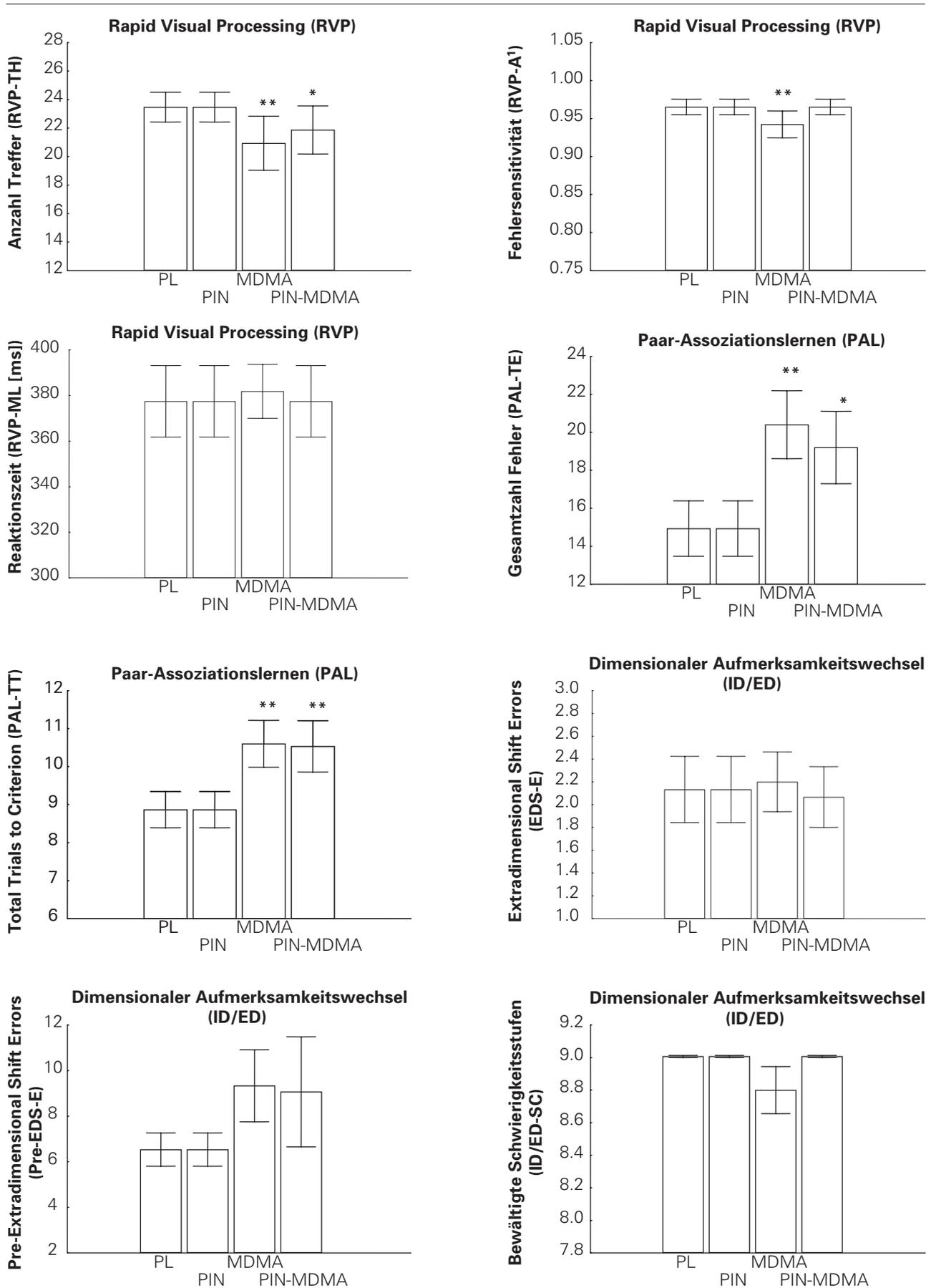
Die Auswirkung von Pretreatment und Treatment auf Teilaspekte kognitiver Leistung, wie sie mit Tests aus der CANTAB-Batterie erfasst wurden, sind in Tabelle 3 und Abbildung 5 dargestellt. In der 'Rapid Visual Processing (RVP)'-Aufgabe wurden mittels ANOVA statistisch signifikante Treatment-Effekte (Placebo vs. MDMA) für die Testparameter «Anzahl Treffer» (RVP-TH: [F(1,14) = 4.75; p<.05]) und «Sensitivität für Fehler» (RVP-A: [F(1,14) = 4.58; p<.05]), nicht aber für die RVP-Masszahl Reaktionszeit (RVP-ML) gefunden. Für keinen der RVP-Parameter wurde ein signifikanter Pretreatment-Effekt (Placebo vs. Pindolol) oder eine signifikante Interaktion Treatment × Pretreatment gefunden. Wie Abbildung 5 zeigt, ergab die post-hoc Analyse mittels Tukey HSD Test, dass die Leistung bei der RVP-Aufgabe unter dem akuten Einfluss von MDMA verglichen mit Placebo in den Parametern RVP-TH und RVP-A signifikant vermindert war (p<.01). Auch nach Pretreatment mit Pindolol waren die Werte des Testparame-

ters RVP-TH unter MDMA im Vergleich zu Placebo signifikant kleiner (p<.05), aber statistisch nicht differenzierbar von den entsprechenden Testscores unter der experimentellen Bedingung «nur MDMA». Für beide relevanten Testparameter der CANTAB- 'Paired Associates Learning (PAL)'-Aufgabe ergaben die ANOVA Berechnungen signifikante Treatment-Effekte (PAL-TE: [F(1,14) = 23.06; p<.001]; PAL-TT: [F(1,14) = 21.37; p<.001]). Wiederum wurden weder statistisch signifikante Pretreatment Effekte, noch signifikante Interaktionen Treatment × Pretreatment gefunden. Im Vergleich zu Placebo begingen unsere Versuchspersonen unter dem akuten Einfluss von MDMA signifikant mehr Fehler (PAL-TE; p<.01). Eine signifikant erhöhte PAL-Fehlerrate fanden wir auch für die experimentelle Bedingung Pindolol-MDMA (p<.05). Sowohl unter der Testbedingung «nur MDMA» wie auch in den Pindolol-MDMA Experimenten brauchten unsere Probanden signifikant mehr Versuche zur korrekten Lokalisation aller präsentierten Muster (PAL-TT; p<.01 für MDMA und PIN-MDMA).

**Tabelle 3: Statistische Masszahlen zu den Pretreatment- und Treatment-abhängigen Leistungen in den neuropsychologischen Aufgaben der CANTAB Testbatterie**

CANTAB-Aufgabe	Treatment (MDMA)		Pretreatment (Pindolol)		Treatment × Pretreatment	
	F (1,14)		F (1,14)		F (1,14)	
<b>Rapid Visual Processing (RVP)</b>						
RVP-TH [n]	4.75	*	1.44	n.s.	1.44	n.s.
RVP-A' [n]	4.58	*	1.64	n.s.	1.64	n.s.
RVP-ML [n]	0.12	n.s.	0.05	n.s.	0.05	n.s.
<b>Paar-Assoziationslernen (PAL)</b>						
PAL-TE [n]	23.06	***	0.28	n.s.	0.28	n.s.
PAL-TT [n]	21.37	***	0.01	n.s.	0.01	n.s.
<b>Dimensionaler Aufmerksamkeitswechsel (ID/ED)</b>						
EDS-E [n]	1.44	n.s.	1.23	n.s.	1.23	n.s.
Pre-EDS-E [n]	1.79	n.s.	0.03	n.s.	0.03	n.s.
ID/ED-SC [n]	1.62	n.s.	1.62	n.s.	1.62	n.s.

\*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001, n.s. = nicht signifikant



\*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001, im Vergleich mit Placebo (Tukey post hoc Test)

**Abbildung 5: Einfluss von Pretreatment (Placebo vs. Pindolol) und Treatment (Placebo vs. MDMA) auf die Leistung in den neurokognitiven Tests aus der CANTAB-Batterie**

### 3.3 Prae-Post-Vergleich der Befindlichkeit und kognitiven Leistung

Um mögliche durch MDMA post-akut bedingte Veränderungen in der affektiven Grundstimmung und/oder der kognitiven Leistung zu erfassen, wurden die bei der Vor- und Nachuntersuchung erhobenen Messvariablen der psychometrischen Tests (STAI-X1, EWL-60S) und neuropsychologischen Aufgaben (SSP, PRM, SRM, SWM) univariaten Einweg-Varianzanalysen für messwiederholte Daten unterzogen. Bei keinem der untersuchten Parameter wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vor- und Nachuntersuchung gefunden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

## 4. Diskussion

### 4.1 Akute subjektive Wirkungen von MDMA

Die in der vorliegenden Studie erfassten subjektiven Effekte einer moderaten Dosis MDMA (1.6 mg/kg) bestätigen die Ergebnisse aus unseren früheren Studien (Liechti, Gamma et al., 2001). MDMA induzierte markante affektive Veränderungen im Sinne einer Anhebung der Stimmung mit intensiven Glücksgefühlen (bis hin zu maniforem Erleben) und tiefer Entspanntheit. Das subjektive Erleben einer friedvollen Entspanntheit bei gleichzeitig vorliegender Sympathikus-Aktivierung und entsprechendem Anstieg von Blutdruck, Pulsfrequenz und Körpertemperatur kann als psycho-vegetative Entkopplung interpretiert werden. Ferner bewirkte MDMA eine angenehm erlebte Derealisation und Depersonalisation. Obwohl MDMA keine komplexen Halluzinationen hervorrief, waren perzeptive Veränderungen im Sinne einer intensivierten Wahrnehmung visueller, akustischer und taktiler Stimuli und einem veränderten Raum- und Zeitempfinden häufig.

Die entscheidende Rolle des serotonergen 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Systems in der Vermittlung perzeptiver Veränderungen durch halluzinogene Substanzen ist gut dokumentiert (Nichols, 2004). Das Auftreten diskreter halluzinatorischer Phänomene nach Verabreichung von MDMA kann einerseits durch die moderat ausgeprägte Affinität von MDMA selbst zum 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor erklärt werden ( $K_i \approx 9.1 \mu\text{M}$  für racemisches MDMA). Andererseits ist es denkbar, dass die MDMA-induzierte Serotonin-Freisetzung zu synaptischen Serotoninkonzentrationen führt, die zur direkten agonistischen Stimulation des für Serotonin verhältnismässig insensitive 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Systems ausreichend sind. Bei keiner der Versuchspersonen traten akut paranoide Denkinhalte oder Panikreaktionen auf, wie sie in der Fachliteratur fallweise beschrieben sind. Auch die mittels STAI-X1 erfasste Zustandsangst war unter dem Einfluss von MDMA nicht signifikant verschieden von den Werten unter Placebo-Bedingungen. In unserem kontrollierten Setting erwies sich die verabreichte MDMA-Dosis als akut gut verträglich bei allen Versuchspersonen. Das Pretreatment mit Pindolol verminderte die MDMA-induzierte positive Derealisation, erfasst in der 5D-ABZ-Skala «Ozeanische Selbstentgrenzung». Eine Analyse der Subskalen ergab, dass dieser Effekt hauptsächlich auf eine Verminderung der positiven Grundstimmung und des maniforem Erlebens zurückzuführen war. Das Pretreatment mit Pindolol führte des Weiteren zu einer Reduktion der MDMA-induzierten Verträumtheit und zu einer im Vergleich mit der MDMA-Bedingung moderat, aber statistisch signifikant erhöhten Zustandsangst. Es ist offenkundig, dass eine Blockierung der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren durch Pindolol die subjektiven Wirkungen von MDMA nicht global, aber in einigen Teilaspekten verändert hat. Dies steht im Einklang mit der Hypothese, dass MDMA seine Wirkung zum Teil durch direkte agonistische Interaktion mit dem 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-System entfaltet (Battaglia, Brooks et al., 1988). Die

**Tabelle 4: Prae-Post-Vergleich der Befindlichkeit und Leistung in den neurokognitiven Aufgaben (CANTAB); zwei Wochen vor und eine Woche nach der Studie erfasst (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler; N=15)**

Befindlichkeit	Vor der Studie	Nach der Studie	Effektstärke*
<b>EWL-60S</b>			
-Subskala Ängstlichkeit	4.5 $\pm$ 0.9	4.4 $\pm$ 1.0	0.05
-Subskala Depressivität	4.5 $\pm$ 1.4	4.7 $\pm$ 1.5	-0.07
<b>STAI</b>			
-Zustandsangst (STAI-X1)	32.6 $\pm$ 5.2	32.1 $\pm$ 4.8	0.05
<b>Kognitive Leistung (CANTAB)</b>			
<i>Muster-Wiedererkennung (PRM)</i>			
-Anzahl richtiger Antworten [%]	97.5 $\pm$ 2.6	96.0 $\pm$ 3.8	0.22
-Latenz bis zur Eingabe der richtigen Antwort [ms]	1971 $\pm$ 131	1854 $\pm$ 89	0.13
<i>Räumliches Erinnerungsvermögen (SRM)</i>			
-Anzahl richtiger Antworten [%]	82.0 $\pm$ 7.5	82.0 $\pm$ 12.9	0.00
-Latenz bis zur Eingabe der richtigen Antwort [ms]	2247 $\pm$ 179	2282 $\pm$ 168	-0.02
<i>Räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM)</i>			
-Gesamtzahl Fehler [n]	12.5 $\pm$ 12.4	8.4 $\pm$ 6.4	0.20
-Strategie-Score	29.7 $\pm$ 5.2	29.8 $\pm$ 6.3	0.00
<i>Räumliche Gedächtnisspanne (SSP)</i>			
-Gesamtzahl Fehler [n]	10.4 $\pm$ 4.7	11.5 $\pm$ 5.4	-0.11
-Längste fehlerfrei reproduzierte Sequenz	7.5 $\pm$ 1.4	7.7 $\pm$ 1.0	-0.08
-In falscher Reihenfolge wiedergegebene Felder [n]	2.0 $\pm$ 1.5	2.1 $\pm$ 1.5	-0.03

\* Angabe als Cohen's d

Annahme einer direkten Beteiligung der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren am Wirkungsprofil von ringsubstituierten Amphetaminen wird auch durch Daten aus verhaltenspharmakologischen Tierstudien unterstützt. Unsere psychometrischen Daten deuten darauf hin, dass die Blockade der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren nicht zu einer unspezifischen, generellen Abschwächung der MDMA-Wirkung führt, sondern vorzugsweise die akut stimmungsaufhellenden und anxiolytischen Effekte von MDMA vermindert werden. Die Abschwächung der MDMA-induzierten, positiv erlebten De-realisation durch 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Blockade steht in Einklang mit klinischen Studien, die gezeigt haben, dass 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonisten (z.B. Buspiron) antidepressive Eigenschaften besitzen und dass diese funktionell über eine Aktivierung postsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren vermittelt werden. 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonisten besitzen zudem anxiolytische Eigenschaften; die angstlösende Wirkung von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonisten tritt jedoch erst nach mehrmaliger Verabreichung ein. Ausserdem weisen einige Studien darauf hin, dass die Anxiolyse über eine Aktivierung präsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren erfolgt und die daraus resultierende verminderte Serotonin-Transmission zu einer Verminderung der Zustandsangst führt. Im Gegensatz zu Tierdaten, die eine verminderte Angstreaktion nach Blockade postsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren vermuten lassen, hat in unserer Humanstudie das Pretreatment mit Pindolol zu einer moderaten, aber statistisch signifikanten Zunahme der Zustandsangst geführt. Dieser Sachverhalt bedarf weiterer Klärung.

## 4.2 Neuropsychologie

Unsere Studie hat gezeigt, dass unter der akuten Wirkung einer moderaten Dosis MDMA verschiedene Aspekte kognitiver Funktionen in unterschiedlichem Mass betroffen sind. MDMA bewirkte im Vergleich zu Placebo eine ausgeprägte Verschlechterung des räumlich-visuellen Gedächtnisses (CANTAB-Aufgabe Paar-Assoziationslernen). MDMA führte auch zu einer deutlichen Verminderung der Fähigkeit zur gehaltenen Aufmerksamkeit, ausgedrückt in den Kennzahlen der RVP-Aufgabe. Auf die exekutiven Funktionen hingegen hatte MDMA keinen signifikanten Einfluss. Das Pretreatment mit Pindolol führte zu keiner statistisch signifikanten Beeinflussung der MDMA-induzierten Defizite in den kognitiven Leistungstests und die Verabreichung von Pindolol alleine führte erwartungsgemäss zu keiner von Placebo unterscheidbaren Leistung in den neurokognitiven Aufgaben. Die in dieser Studie gefundenen MDMA-induzierten kognitiven Defizite sind in Einklang mit den Befunden aus Tierversuchen, die gezeigt haben, dass eine exzessive Freisetzung von Serotonin – mehr als eine Serotonin-Verarmung – die Lern- und Gedächtnisleistung verschlechtert. In einigen Punkten hingegen widersprechen unsere

Ergebnisse den Befunden aus früheren Studien zu den kognitiven Effekten von MDMA. So wurde etwa von Downing (Downing, 1986) keine Wirkung von MDMA auf das Kurzzeitgedächtnis festgestellt. Leider macht Downing keine genaueren Angaben über die verwendeten Methoden zur Erfassung des Kurzzeitgedächtnisses, weshalb die Gründe dieser Diskrepanz schwer zu eruieren sind. Auch Hermle und Kollegen (Hermle, Spitzer et al., 1993), die den Einfluss von MDEA (3,4-Methylenedioxy-Ethylamphetamin) – einer pharmakologisch mit MDMA vergleichbaren Substanz – auf kognitive Leistungsparameter untersucht haben, fanden keine Beeinträchtigung der mit dem Benton-Test operationalisierten Gedächtnisleistung. Dies könnte mit einer geringeren Sensitivität des angewandten Tests im Vergleich zur CANTAB-PAL-Aufgabe zusammenhängen. Die akute Wirkung von MDMA auf die Vigilanz bzw. gehaltene Aufmerksamkeit wurde in der vorliegenden Studie erstmals untersucht. Da unter der Akutwirkung von MDMA subjektiv häufig Konzentrationsstörungen erlebt werden, entspricht der Befund MDMA-induzierter Defizite in der gehaltenen Aufmerksamkeit unseren Erwartungen. MDMA scheint die Aufmerksamkeits-Leistung aber nur zu beeinträchtigen, wenn diese über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden muss. Eine frühere Studie hat nämlich gezeigt, dass die kurzfristige, selektive Aufmerksamkeit unter dem Einfluss von MDMA nicht beeinträchtigt ist (Vollenweider, Gamma et al., 1998). Es kann wohl davon ausgegangen werden, dass das durch MDMA erleichterte Erinnerungsvermögen und der damit verbundene verstärkte Zustrom von Gedächtnisinhalten in die Ebene bewussten Erlebens die Fähigkeit vermindert, einen kognitiven Fokus über längere Zeit aufrecht zu erhalten. In Einklang mit dieser Hypothese gingen in unserer Studie hohe Scorewerte in den 5D-ABZ-Subskala «gesteigerte Phantasietätigkeit» bzw. «erleichtertes Erinnerungsvermögen» mit schlechten Leistungen in der RVP Aufgabe einher ( $r = -0.54$ ,  $p < .05$  bzw.  $r = -0.57$ ,  $p < .05$ ). Zudem fanden wir eine signifikante negative Korrelation zwischen der Ausprägung der EWL-60S-Subskala «Verträumtheit» und der Leistung in der RVP-Aufgabe ( $r = -0.57$ ,  $p < .05$ ).

Da das 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorsystem bekanntermassen eine wichtige Rolle in kognitiven Prozessen wie auch in der Affekt-Modulation und der motorischen Kontrolle spielt – Prozesse, die allesamt durch MDMA signifikant beeinflusst werden – war es unser primäres Interesse, den Beitrag dieser Klasse von Serotoninrezeptoren bei der Vermittlung der akuten subjektiven und kognitiven Wirkungen von MDMA genauer zu untersuchen. 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren sind somatodendritisch als inhibitorische Autorezeptoren auf serotonergen Zellkörpern der medianen und dorsalen Raphekerne lokalisiert. Funktionelle *in vivo* Untersuchungen haben gezeigt, dass Pindolol ein schwacher partieller Agonist an präsynaptischen

5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren ist, da Pindolol selbst die Aktionspotential-Frequenz serotonerger Neuronen der dorsalen Raphekerne reduziert. Da die agonistische Aktivität von Pindolol aber lediglich etwa 20% des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Aktivierungspotentials von Serotonin ausmacht, wirkt Pindolol in Gegenwart erhöhter Serotoninkonzentrationen de facto als 5-HT<sub>1A</sub>-Antagonist. Die Bindung von Pindolol an präsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren unterbindet also die endogene Inhibition der Zell-Feuerrate und verhindert die Feedback-Hemmung weiterer 5-HT-Freisetzung aus den Speichervesikeln. In Anbetracht der Tatsache, dass MDMA eine massive Freisetzung von Serotonin bewirkt – in höheren Dosierungen kommt es zu einer fast vollständigen Entleerung der 5-HT-Speichervesikel – ist es zweifelhaft, ob der pharmakologische Antagonismus der Feedback-Inhibition durch Pindolol noch effektiv ist: möglicherweise sind kaum noch relevante Transmitter-Konzentrationen vorhanden, deren Freisetzung inhibiert werden könnte. Man kann deshalb mit einiger Sicherheit annehmen, dass Pindolol die akuten MDMA-Wirkungen primär über den Antagonismus an postsynaptisch lokalisierten 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren moduliert. Tatsächlich könnten die MDMA-induzierten kognitiven Defizite zumindest teilweise auf einer Stimulation postsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren beruhen. In einer vor kurzem veröffentlichten Studie wurde bereits gezeigt, dass eine Aktivierung von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren durch 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten beim Menschen zu einer Verschlechterung der Lern- und Gedächtnisleistung führt (Yasuno, Suhara et al., 2003). In Einklang mit diesem Befund führte in unserer Studie das Pretreatment mit Pindolol zu einer leichten Reduktion der MDMA-induzierten Leistungseinbuße in den kognitiven Tests. Blockerstudien mit höheren Pindolol-Dosen und idealerweise selektiveren 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten und -Antagonisten sollten zur weiteren Klärung dieser Hypothese durchgeführt werden.

### 4.3 Prae-Post-Vergleich der Befindlichkeit und kognitiven Leistung

Die Frage, ob chronischer, gelegentlicher oder gar einmaliger Konsum von Ecstasy zu neurotoxischen Schädigungen und infolgedessen zu einer Verminderung kognitiver Leistungen führen kann, wurde in zahlreichen Studien untersucht und deren Ergebnisse werden nach wie vor kontrovers diskutiert. Auf funktioneller Ebene ist anzunehmen, dass bei einer relevanten Neurotoxizität von MDMA in erster Linie Serotonin-abhängige Prozesse wie Schlaf, neuroendokrine Regulation, psychomotorischer Antrieb, Aggressivität, Impulsivität und die hier untersuchten Prozesse Affekt-Regulation und Gedächtnis betroffen wären. Tatsächlich wurde eine verminderte kognitive Leistung bei Ecstasy-Usern nach chronischem Konsum und nach (wiederholter) Einnahme sehr hoher MDMA-Dosen gefunden. Die meisten dieser

Studien zeigten jedoch lediglich gemässigte, in der Regel subklinische Gedächtnisstörungen bei MDMA-Usern. Selbst chronische Langzeit-Konsumenten von MDMA nehmen selbst überwiegend keine Alltagsdefizite wahr. Zudem ist die Wertung des Befunds kognitiver Einbußen bei Ecstasy-Usern erschwert durch konfundierende Faktoren wie Mischkonsum, kurz zurückliegenden Substanzgebrauch und psychosoziale Unterschiede zwischen Untersuchungspersonen und Kontrollen. Die vorliegende Studie hat erstmals untersucht, ob zwei<sup>1</sup> unter kontrollierten Bedingungen verabreichte, moderate Dosen an pharmazeutisch reinem MDMA bereits messbare Veränderungen in neurokognitiven und/oder affektiven Parametern bewirken. Wie erwartet konnten weder in den Subskalen «Ängstlichkeit» und «Depressivität» des EWL-60S-Fragebogens noch in den Summenscores des Zustandsangst abbildenden STAI-X1-Instruments Veränderungen zwischen Vor- und Nachuntersuchung festgestellt werden. Auch in sämtlichen Testvariablen der CANTAB-Untersuchungen, bei denen wir verschiedene Aspekte kognitiver Leistung gemessen haben, wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Vor- und Nachuntersuchung gefunden. Dieser Befund lässt den Schluss zu, dass bei gesunden Versuchspersonen zwei unter kontrollierten Bedingungen verabreichte moderate Dosen MDMA keine die Akutwirkung überdauernden klinisch relevanten Folgen in Bezug auf Affektregulation und Kognition haben.

### 4.4 Schlussfolgerungen

Unsere psychometrischen Daten unterstützen die Hypothese, dass MDMA seine Wirkung – wenigstens zum Teil – auch durch direkte Stimulation serotonerger 1A-Rezeptoren entfaltet. Ob dabei somatodendritische Autorezeptoren oder postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren die entscheidende Rolle spielen, bleibt weiter zu abzuklären. MDMA bewirkt akut eine Verschlechterung der kognitiven Leistung, allerdings sind nicht alle Teilaspekte gleichermassen betroffen. MDMA führt in erster Linie zu einer Beeinträchtigung des räumlich-visuellen Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit, während exekutive Funktionen kaum verschlechtert sind. Unser Befund, dass zwei moderate Dosen MDMA keine nachweisbaren, die Akutwirkung überdauernden Auswirkungen auf Stimmung und kognitive Funktionen haben, spricht gegen die Annahme, dass selbst der gelegentliche Konsum von MDMA zu neurotoxischen Schädigungen mit entsprechenden klinisch relevanten Konsequenzen für den Konsumenten führt.

<sup>1</sup> Die vorgängige Blockade der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren mit Pindolol – eine der MDMA-Versuchsbedingungen – ist für diese Fragestellung nicht relevant, da allfällige neurotoxische Effekte von MDMA primär den Serotonin-Transporter betreffen. Diese funktionelle Struktur serotonerger Zellen bleibt aber durch die Gabe von Pindolol unbeeinflusst.

## 5. Referenzen

1. Battaglia G, Brooks BP, Kulsakdinum C, De Souza EB. Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylene-dioxymethamphetamine) at various brain recognition sites. *Eur J Pharmacol* 1988;149:159–63.
2. Dittrich A. The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in humans. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:80–4.
3. Downing J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J Psychoactive Drugs* 1986;18:335–40.
4. Hermle L, Spitzer M, Borchardt D, Kovar KA, Gouzoulis E. Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents? *Neuropsychopharmacol* 1993;8:171–6.
5. Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX. Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacol* 2001;154:161–8.
6. Liechti ME, Vollenweider FX. The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ('Ecstasy') in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2000;14:269–74.
7. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 2004;101:131–81.
8. Rabiner EA, Gunn RN, Castro ME, Sargent PA, Cowen PJ, Koepp MJ, Meyer JH, Bench CJ, Harrison PJ, Pazos A, Sharp T, Grasby PM. Beta-blocker binding to human 5-HT(1A) receptors in vivo and in vitro: Implications for antidepressant therapy. *Neuropsychopharmacol* 2000;23:285–93.
9. Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia* 1994;5:266–81.
10. Vollenweider FX, Gamma A, Liechti ME, Huber T. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ('Ecstasy') on MDMA-naive healthy volunteers. *Neuropsychopharmacol* 1998;19:241–51.
11. Yasuno F, Suhara T, Nakayama T, Ichimiya T, Okubo Y, Takano A, Ando T, Inoue M, Maeda J, Suzuki K. Inhibitory effect of hippocampal 5-HT<sub>1A</sub> receptors on human explicit memory. *Am J Psychiatr* 2003;160:334–40.

## 6. Wissenstransfer/Valorisierung

1. Ludewig S, Vollenweider FX. No lasting effects of moderate doses of MDMA (Ecstasy) on memory performance and mood states in healthy humans. Posterbeitrag an der Jahrestagung des Zürcher Neuroscience Zentrums, Zürich, 2002.
2. Studerus E. Rolle des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors im psychopharmakologischen Wirkungsprofil von MDMA. Delegierte Lizentiatsarbeit. Psychologisches Institut, Universität Zürich, 2003.
3. Vollenweider FX, Benz MA, Hasler F, Ludewig S, Studerus E, Lindner K. Investigation of the role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the psychopharmacology of MDMA (Ecstasy). (Kongressbeitrag am Summer Meeting der British Association for Psychopharmacology, GB-Cambridge.) *J Psychopharmacology* 2003;17:A35.
4. Ludewig S, Ludewig K, Hasler F, Vollenweider FX. No lasting effects of moderate doses of MDMA (Ecstasy) on memory performance and mood states in healthy humans. (Kongressbeitrag an der Jahrestagung der Society for Biological Psychiatry, San Francisco.) *Biological Psychiatry* 2003;53:205S.
5. Hasler F, Studerus E, Lindner K, Ludewig S, Vollenweider FX. Investigation of the Role of Serotonin-1A Receptors in the Psychopharmacology of MDMA (Ecstasy) in Humans. (in preparation)

Korrespondenzadresse:  
Dr. Felix Hasler  
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich  
Abteilung Klinische Forschung  
Lenggstrasse 31  
Postfach 68  
CH-8029 Zürich  
Tel.: +41 44 384 22 49  
Fax: +41 44 384 33 96  
E-Mail: fehasler@bli.unizh.ch

# Einfluss von Psilocybin auf psychologische, kardiovaskuläre, neuroendokrine und blut-chemische Parameter\*

Felix Hasler, Ulrike Grimberg, Franz X. Vollenweider, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Abteilung Klinische Forschung

## Zusammenfassung

Die dosisabhängigen subjektiven, kardiovaskulären, vegetativen und neuro-endokrinen Effekte des halluzinogenen 5-HT<sub>1A/2A</sub> Rezeptor-Agonisten Psilocybin wurden in einer randomisierten und placebo-kontrollierten Doppelblindstudie am Menschen untersucht. Acht gesunde Probanden (4 Frauen, 4 Männer, im Alter von 22–44 Jahren) erhielten Placebo (PL) und 45 («sehr niedrige Dosis, SND»), 115 («niedrige Dosis, ND»), 215 («mittlere Dosis, MD»), und 315 («hohe Dosis, HD») µg Psilocybin/kg Körpergewicht. Der Einfluss von Psilocybin auf die Kerndimensionen veränderter Bewusstseinszustände wurde mit der 5D-ABZ Rating-Skala und die Psilocybin-Wirkung auf gehaltene Aufmerksamkeit mit dem *Frankfurter Aufmerksamkeitsinventar* (FAIR) erfasst. Die *Eigenschaftswörterliste* (EWL 60S) wurde zur Beschreibung der affektiven Veränderungen unter Psilocybin verwendet. Die Wirkung von Psilocybin auf kardiovaskuläre Parameter wurde mittels eines 24-Stunden-EKGs und halbstündlicher Blutdruckmessung untersucht. Die Körpertemperatur wurde ebenfalls alle 30 Minuten erfasst und hämatologische Standardanalysen wurden vor dem ersten und nach dem letzten Versuchstag durchgeführt. Zudem wurden 20 Minuten vor Versuchsbeginn sowie 105 und 300 Minuten nach Psilocybingabe die Plasmakonzentrationen verschiedener Hormone (TSH, Prolaktin, Cortisol und ACTH) sowie klinisch-chemischer Parameter bestimmt. Die varianzanalytische Datenauswertung ergab, dass Psilocybin dosisabhängig die Skalenwerte der 5D-ABZ-Kerndimensionen «Ozeanische Selbstentgrenzung», «Visionäre Umstrukturierung» und «Angstvolle Ichauflösung» erhöht. Trotz allgemein guter Verträglichkeit zeigte ein Proband nach Gabe von hoch dosiertem Psilocybin vorübergehend eine angstbesetzte Reaktion. Verglichen mit den Werten unter Placebo führten mittel und hoch dosiertes, nicht aber sehr niedrig und niedrig dosiertes Psilocybin zu einer fünfzigprozentigen Reduktion in der Aufmerksamkeits-Leistung beim FAIR-Test. Nur die EWL-Skalenwerte der Bereiche «Allgemeine Desaktivität», «Emotionale Gereiztheit» und «Verträumtheit» waren nach mittel und hoch dosiertem Psilocybin signifikant erhöht. Die beiden niedrigeren Psilocybindosen führten zu keiner messbaren Veränderung in den EWL-Subskalen. Gemittelt über den Beobachtungszeitraum 0–210 Minuten wurde kein signifikanter Effekt von Psilocybin auf den mittleren arteriellen Blutdruck gefunden. Lediglich 60 Minuten nach Gabe von hoch dosiertem Psilocybin war der mittlere arterielle Blutdruck im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht (HD Psilocybin: 113 ± 15 mm Hg; PL: 97 ± 12 mm Hg). EKG-Parameter und Körpertemperatur wurden von keiner der verabreich-

ten Psilocybindosen beeinflusst. Hoch dosiertes Psilocybin führte zu einer vorübergehenden Erhöhung der TSH-, ACTH- und Cortisol-Konzentrationen im Plasma, wogegen die Prolaktin-Werte bereits nach mittelhoch dosiertem Psilocybin erhöht waren. Alle Hormonkonzentrationen waren 300 Minuten nach Versuchsbeginn wieder im Bereich der Ausgangswerte. Von den analysierten klinisch-chemischen Parametern waren lediglich GGT und ASAT nach Gabe der höchsten Psilocybindosis vorübergehend erhöht.

Wir kommen zum Schluss, dass die Anwendung von Psilocybin bei gesunden Probanden in Bezug auf körperliche Auswirkungen kein Risiko darstellt. Es bleibt aber zu bedenken, dass höhere Psilocybindosen auch im kontrollierten klinischen Setting mitunter zu einem angstvoll erlebten, veränderten Bewusstseinszustand führen können.

## Key Words

Psilocybin,  
Psilocin,  
Cortisol,  
Prolactin,  
Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH),  
Thyroid Stimulating Hormone (TSH),  
Blood Pressure,  
Cardiovascular Effects,  
Attention,  
Frankfurt Attention Inventory,  
Altered States of Consciousness,  
Neuroendocrinology,  
Toxicology,  
Human Study,  
Dose-Effect Study.

\* Dieses Forschungsprojekt wurde vom Bundesamt für Gesundheit mit der Verfügung Nr. 00.001023 und dem Vertrag Nr. 02.001501 sowie vom Heffter Research Institute (USA, Santa Fe) unterstützt.

## 1. Einleitung

Abgesehen vom Gebrauch als illegale Droge wird das in halluzinogenen Pilzen vorkommende Indolalkaloid Psilocybin (4-Phosphoryloxy-*N,N*-Dimethyltryptamin) als experimentelles Werkzeug zur Erforschung der neurobiologischen Vorgänge eingesetzt, die dem Erleben veränderter Bewusstseinszustände zugrunde liegen. So konnten wir zeigen, dass die Aktivierung serotonerger 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren eine primäre Rolle in der Entstehung Psilocybin-induzierter psycho(patho)logischer und perzeptiver Veränderungen spielt (Vollenweider et al., 1998), obwohl sekundär auch dopaminerge Mechanismen dazu beitragen dürften (Vollenweider et al., 1999). Neuere Untersuchungen zeigen zudem, dass das serotonerge Transmittersystem von fundamentaler Bedeutung für die Modulation höherer kognitiver Funktionen wie Aufmerksamkeit, Lernen, Gedächtnis und Planung ist. So kann je nach Kontext die Aktivierung oder Hemmung von 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren zu einer Verbesserung oder Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses führen (Williams et al., 2002). Aufgrund der 5-HT<sub>2</sub>-agonistischen Wirkungsweise von Psilocin (4-Hydroxy-*N,N*-Dimethyltryptamin), dem ersten und pharmakologisch aktiven Metabolit von Psilocybin, wird dieses klassische Halluzinogen zu einer interessanten Substanz auch für die Erforschung von Hirnvorgängen, die kognitiven Prozessen zu Grunde liegen. In Anbetracht der weit verbreiteten und vielfältigen Verwendung von Psilocybin ist es notwendig, dessen pharmakologische und toxikologische Eigenschaften am Menschen genauer zu untersuchen. Nur so lassen sich allfällige mit der Anwendung von Psilocybin zusammenhängende Risiken beurteilen.

Von den drei bis anhin publizierten Humanstudien über akute somatische Effekte von Psilocybin wurden zwei anfangs der sechziger Jahren durchgeführt (Isbell, 1959; Hollister, 1961); lediglich die Studie von Gouzoulis-Mayfrank et al. ist neueren Datums (Gouzoulis-Mayfrank, Thelen et al., 1999). Isbell fand eine statistisch signifikante, wenn auch klinisch unbedeutende Erhöhung des systolischen Blutdrucks nach Verabreichung von 86 µg Psilocybin/kg Körpergewicht, nicht aber nach Gabe von 114 µg/kg. Hollisters klinisch-chemische Analyse von Serumcholesterin, alkalischer Phosphatase, Cholinesterase und Aspartataminotransferase zeigten keine Konzentrationsunterschiede vor und zwei Stunden nach Gabe von Psilocybin. Gouzoulis-Mayfrank et al. fanden bei acht gesunden Probanden keine signifikanten Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Cortisol, Prolaktin oder Wachstumshormon nach einer Einzeldosis Psilocybin. Nach Verabreichung einer mittleren Dosis von 200 µg Psilocybin/kg Körpergewicht fand diese Gruppe eine schwache Erhöhung des systolischen Blutdrucks und der Körpertemperatur. Eine andere Humanstudie hat gezeigt, dass das mit dem aktiven Psilocybinmetaboliten Psilocin chemisch nah ver-

wandte *N,N*-Dimethyltryptamin (DMT) dosisabhängig die Prolaktin- und Cortisol-Plasmakonzentration erhöht. Zum besseren Verständnis neurobiologischer und insbesondere endokriner Effekte halluzinogener Serotoninagonisten beim Menschen stellen wir Daten zur dosisabhängigen Wirkung von Psilocybin auf psychologische, kardiovaskuläre, neuroendokrine und weitere physiologische Parameter vor. Zudem werden Korrelationen zwischen diesen Parametern diskutiert und eine Einschätzung des Risikopotentials von Psilocybin vorgenommen.

## 2. Methoden

### 2.1 Versuchspersonen

Acht Probanden (vier Frauen und vier Männer; Durchschnittsalter 29.5 Jahre, Spannweite 22–44 Jahre) wurden rekrutiert. Das Probandscreening umfasste eine eingehende körperliche Untersuchung inklusive EKG, Hämatostatus und Standard-Analyse klinisch-chemischer Parameter. Zum Ausschluss bestehender oder durchlebter psychischer Störungen wurde ein computerunterstütztes Klinisches Interview («DIA-X»; *Diagnostisches Expertensystem für Psychische Störungen*) durchgeführt. Psychische Störungen bei Verwandten ersten Grades führten ebenfalls zum Ausschluss von der Studie. Zusätzlich haben die Interessenten das «Freiburger Persönlichkeitsinventar» (FPI), den «Gesundheitsfragebogen» (SCL 90) und das «State-Trait-Angstinventar» (STAI-X2) ausgefüllt. Scores > 2 Standardabweichungen in den FPI-Subskalen «Neurotizität» und «Offenheit» galten als Ausschlusskriterien, ebenso wie bekannter Substanzmissbrauch. Nach eingehender Information bezüglich Studienablauf und möglicher Risiken unterzeichneten die Probanden eine Einwilligungserklärung mit dem Hinweis, jederzeit ohne Angabe von Gründen von den Versuchen zurückzutreten zu können.

### 2.2 Psilocybin Kapseln

Das Psilocybin wurde vom Bundesamt für Gesundheit zur Verfügung gestellt und in der Spitalapotheke eines Kantonsspitals in Kapseln zu 1 mg und 5 mg konfektioniert. Die Qualitätssicherung umfasste die Prüfung auf Identität, Reinheit und Gleichförmigkeit des Gehalts.

### 2.3 Studiendesign

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Universitätsspitals Zürich genehmigt und die Verabreichung von Psilocybin an gesunde Probanden vom Bundesamt für Gesundheit bewilligt. In randomisierter Reihenfolge erhielt jeder Proband an fünf Versuchstagen Placebo-Kapseln und vier ver-

schiedene Psilocybindosen im Abstand von mindestens zwei Wochen. Folgende Psilocybin-Dosierungen kamen zum Einsatz: «sehr niedrige Dosis» (SND): 45 µg/kg; «niedrige Dosis» (ND): 115 µg/kg; «mittlere Dosis» (MD): 215 µg/kg und «hohe Dosis» (HD): 315 µg/kg Körpergewicht. Aus eigenen Studien zur Pharmakokinetik von Psilocybin ist bekannt, dass die Verabreichung von Psilocybin in gleichen Dosen relativ zum Körpergewicht zu vergleichbaren Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten Psilocin führt (Hasler, Bourquin et al., 1997). Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit den subjektiven Erfahrungen der Probanden. Eine Dosierung in µg/kg Körpergewicht wurde deshalb der Verabreichung von Absolutdosen vorgezogen. Gemäss unserem Doppelblind-Studienplan wussten weder die Versuchsleiter noch die Probanden, welche Bedingung an einem Versuchstag vorlag. Zur Minimierung des zirkadianen Einflusses auf die Hormonkonzentrationen wurden die Versuche ungefähr zur gleichen Zeit (um 9 Uhr morgens) begonnen.

## 2.4 Psychometrische Verfahren

Der *5D-ABZ Fragebogen* («5 Dimensionen veränderter Bewusstseinszustände») ist ein Messinstrument zur Erfassung ätiologieunabhängiger Dimensionen veränderter Bewusstseinszustände nach Dittrich (Dittrich, 1998) und umfasst die Kerndimensionen «Ozeanische Selbstentgrenzung» (OSE), «Angstvolle Ichauflösung» (AIA) und «Visionäre Umstrukturierung» (VUS). In der Dimension «Ozeanische Selbstentgrenzung» werden Derealisations- und Depersonalisationsphänomene zusammengefasst, die mit positiver bis euphorischer Stimmung einhergehen. Die Skala «Angstvolle Ichauflösung» subsummiert dysphorische Zustände, in denen Angst, Denkstörungen oder wahnhaftes Erleben dominieren. Die 5D-ABZ Hauptskala «Visionäre Umstrukturierung» umfasst Anteile eines veränderten Bewusstseinszustands, die phänomenologisch als (Elementar-)Halluzinationen, Synästhesien oder Umdeutung von Inhalten beschrieben werden können. Zur Erfassung allfälliger Bewusstseinsstörungen und akustischer Phänomene dienen die Zusatz-Skalen «Vigilanzreduktion» (VIR) und «Auditive Veränderungen» (AVE). Die Skala «Gesamt-ABZ» (G-ABZ) wird durch Addition der Werte aus den Hauptskalen «Ozeanische Selbstentgrenzung», «Angstvolle Ichauflösung» und «Visionäre Umstrukturierung» gebildet. Die Probanden haben 150 und 300 Min nach Versuchsbeginn die 5D-ABZ Fragebögen ausgefüllt und dabei retrospektiv ihr Erleben wiedergegeben. Die Angabe der 5D-ABZ Daten in % der theoretischen Skalenmaxima ermöglicht den direkten Vergleich der Skalen miteinander.

Die *Eigenschaftswörterliste (EWL 60S)* stellt ein mehrdimensionales Verfahren zur quantitativen Be-

schreibung des Befindens dar. Listen von 60 Adjektiven, die mögliche Befindlichkeiten beschreiben (z.B. «aktiv», «gesellig»), wurden den Probanden 10, 95 und 275 Min sowie 24 Stunden nach Versuchsbeginn vorgelegt. Zur quantitativen Abstufung jedes Items kann aus vier Antwortmöglichkeiten («gar nicht», «etwas», «ziemlich», «stark») ausgewählt werden. Die 15 Subskalen der Eigenschaftswörterliste können interpretativ zu sieben Bereichen affektiver Zustände zusammengefasst werden: «Leistungsbezogene Aktivität», «Allgemeine Desaktivität», «Extraversion/Introversion», «Allgemeines Wohlbefinden», «Emotionale Gereiztheit», «Angst/Deprimiertheit» und «Verträumtheit».

Die dosisabhängige Wirkung von Psilocybin auf die gehaltene Aufmerksamkeit wurde 140 Min nach Substanzeinnahme mit dem *Frankfurter Aufmerksamkeitsinventar (FAIR)* erfasst. Dieser Papier- und Bleistift-Test umfasst 640 ähnliche Reizgegebenheiten, die in zwei mal drei Minuten diskriminatorisch beurteilt werden müssen. Die mit dem *Frankfurter Aufmerksamkeitsinventar* gemessene Konzentrationsleistung wird in vier Kennzahlen ausgedrückt. Der «Markierungswert» (MW) drückt das Verständnis in Bezug auf die Testdurchführung aus. Der «Leistungswert» (LW) gibt die Anzahl aufmerksam prozessierter Testitems während einer vorgegebenen Zeitspanne wieder. Der «Qualitätswert» (QW) informiert über die Anzahl aufmerksam prozessierter Testitems im Verhältnis zur Gesamtzahl an Entscheidungen. Der «Kontinuitätswert» (KW) schliesslich ist eine Masszahl zur Beurteilung der Dauer an aufrechterhaltener Konzentration über die gesamte Testperiode.

## 2.5 Physiologische Messungen

Das 24-Stunden-EKG wurde mit einem Zweikanal-Magnetband-Holter-Rekorder aufgezeichnet. Die Überprüfung der Signalqualität erfolgte über das Monitoring mit einem Cardisun Multikanal-Elektrokardiograph und die Datenauswertung mit einem Medical Computer Mod. 90104A (Spacelabs, Burdick). Folgende Langzeit-EKG Standardparameter wurden untersucht: Mittlere, maximale und minimale Herzfrequenz [ $\text{Min}^{-1}$ ], Anzahl supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen [n], maximale ST-Hebung [mm; °], maximale ST-Senkung [mm; °] und die Anzahl Pausen (Asystolen). Unter Anwendung des Riva-Rocci-Verfahrens wurden die Blutdruckwerte 30 Minuten vor Versuchsbeginn und 5, 30, 60, 90, 120, 165 und 210 Minuten nach Substanzeinnahme erfasst. Im Anschluss an die Blutdruckmessungen erfolgte jeweils die Bestimmung der axillären Körpertemperatur. Die Blutdruck-Werte, zusammengefasst als «Mittlerer Arterieller Druck» (MAD), wurden nach folgender Standardformel berechnet: Mittlerer Arterieller Druck [mm Hg] = Diastolischer Blutdruck

+ 1/3 (Systolischer Blutdruck – Diastolischer Blutdruck). Maximale Spitzenwerte für den Mittleren Arteriellen Druck im Vergleich zu Placebo (Placebowerte gemittelt über den Zeitraum 0–210 Minuten) werden als «Δ MAD MAX» angegeben.

Alle Blutentnahmen (20 Minuten vor sowie 105 und 300 Minuten nach Versuchsbeginn) erfolgten über Punktion der Vena basilaris mittels Venofix®-Venepunktionsbesteck in Vacutainer®-Röhrchen mit den entsprechenden Standardzusätzen und Stabilisatoren gemäss Angaben des Instituts für Klinische Chemie des Universitätsspital Zürich. Blutproben zur Bestimmung von ACTH wurden zusätzlich mit 2000 KIE des Proteasehemmers Aprotinin (Trasylol®) stabilisiert. Die nachfolgend aufgeführten Parameter wurden am Institut für Klinische Chemie des Universitätsspitals Zürich bestimmt: Natrium (Na<sup>+</sup>), Kalium (K<sup>+</sup>), Chlorid (Cl<sup>-</sup>), Harnstoff (HS), Kreatinin (KREA), Lactatdehydrogenase (LDH), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Prolaktin (PRL), Cortisol (CORT) und Adrenocorticotropes Hormon (ACTH). Vor dem ersten und nach dem letzten Versuchstag wurde zudem ein Blutbild bestimmt.

## 2.6 Statistische Analysen

Alle statistischen Berechnungen wurden mit STATISTICA® für Windows Software Version 6.0 durchgeführt. Die intraindividuelle Varianz wurde durch Anwendung eines Messwiederholungsplans, bei dem jede Versuchsperson als eigene Kontrolle dient, minimiert. Für alle Messparameter wurden univariate Zweiweg-Varianzanalysen (ANOVA) mit «Behandlung» (Placebo und vier Psilocybin-Dosierungen) und Beobachtungszeitpunkt als wiederholte Messungen angewendet, um statistische Unterschiede zwischen Placebo- und Psilocybin-Bedingungen zu identifizieren. Durch ANOVAs gefundene signifikante Haupteffekte oder Interaktionen wurden nachfolgend einem paarweisen Vergleich mittels Tukey HSD post-hoc Tests (HSD: 'Honestly Significant Difference') unterzogen. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < .05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet. AUC Werte («Fläche unter der Daten-Zeit-Kurve» bzw. 'Area under the data-time-curve') zur Analyse von Blutdruck und Körpertemperatur wurden unter Verwendung der Trapez-Methode in Microsoft Excel® 2000 gemäss der Standardformel

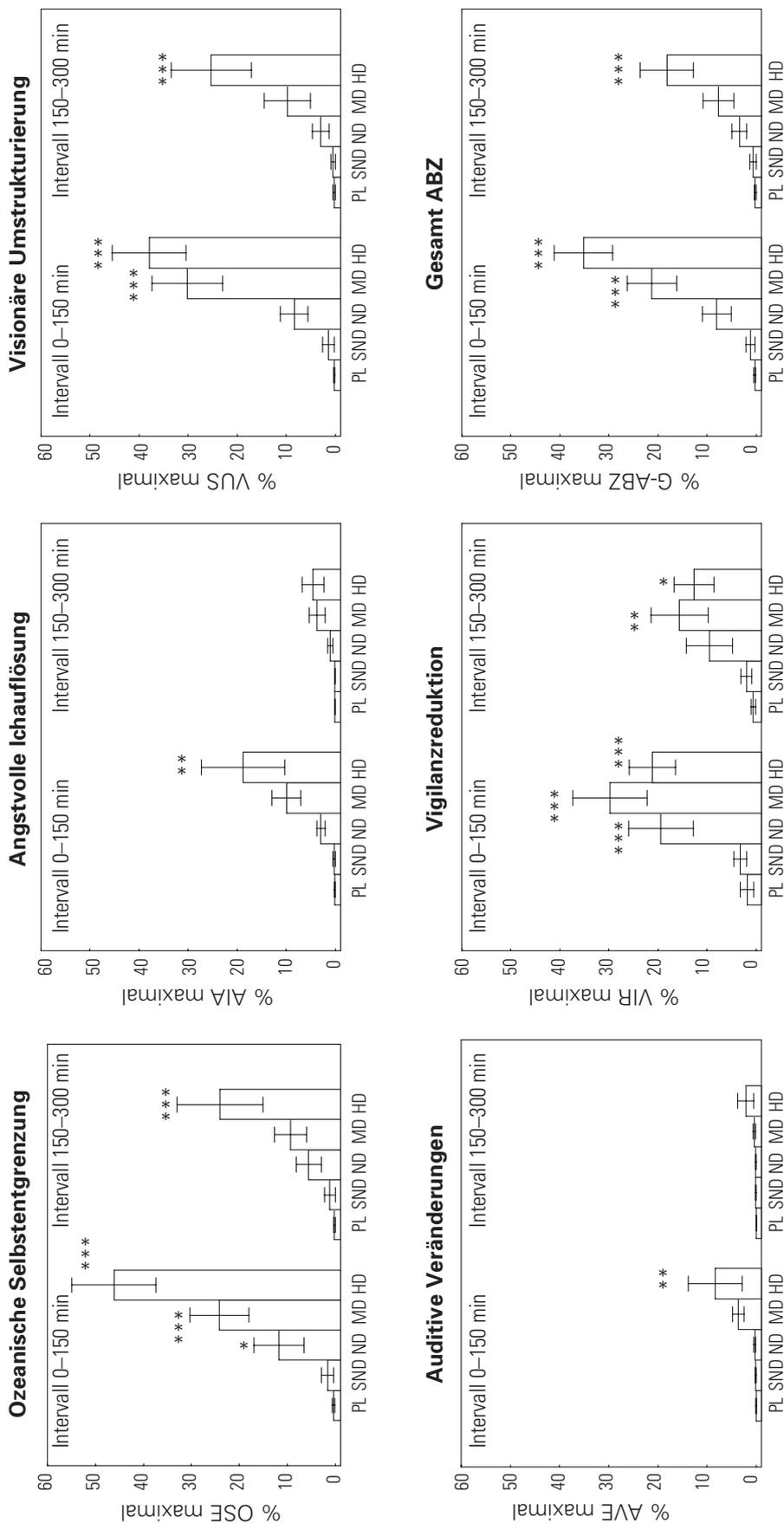
$$AUC_{(0-t)} = \sum_{i=0}^{n-1} \frac{t_{i+1} - t_i}{2} (MAP_i + MAP_{i+1}) \text{ berechnet.}$$

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Akute psychologische Effekte von Psilocybin

Erste subjektive Veränderungen wurden von den Probanden in der Regel 20–45 Minuten nach Verabreichung von Psilocybin bemerkt. Die maximale Wirkung war nach 60–90 Minuten erreicht und hielt für weitere 60–120 Minuten an. Die Psilocybinwirkung ging daraufhin stetig zurück, bis nach 5–6 Stunden die Psilocybineffekte vollständig abgeklungen waren. Bereits die Schwellendosis von 45 µg Psilocybin/kg wurde von den Versuchspersonen als psychotrop aktiv bewertet. Auf diesem Dosisniveau standen eine leichte Benommenheit und erhöhte Sensitivität, sowie eine Verstärkung der vorbestehenden Stimmungslage im Vordergrund. Niedrig, mittel und hoch dosiertes Psilocybin (115, 215 and 315 µg/kg) führten klar dosisabhängig zu Veränderungen der Affekte, der Sinneswahrnehmung (traumartige elementare und komplexe visuelle Illusionen, szenische Halluzinationen und Synästhesien) und des Empfindens für Zeit, Raum und Selbst. Die unter dem Einfluss der mittleren und hohen Psilocybindosis gemachten Erfahrungen wurde von der überwiegenden Mehrzahl der Versuchspersonen retrospektiv als positiv, mit Abstufungen von «angenehm» bis «unaussprechlich schön» bewertet. Ein Proband (m, 23 Jahre) reagierte hingegen ausgesprochen dysphorisch auf die hohe Psilocybindosierung. Er berichtete von einem fast durchgehend angstvollen Erleben, geprägt von Furcht vor Kontrollverlust und depressiver Verstimmung. Auch ohne pharmakologische Intervention verbesserte sich sein Zustand innerhalb von 2–3 Stunden und die dysphorische Reaktion war 6 Stunden nach Versuchsbeginn vollständig abgeklungen.

Abb. 1 zeigt die detaillierten Daten für den Fragebogen 5D-ABZ, der die Grunddimensionen Veränderter Bewusstseinszustände erfasst. In beiden Beurteilungs-Intervallen (0–150 und 150–300 Minuten nach Versuchsbeginn) führte Psilocybin zu einer dosisabhängigen Zunahme aller Skalenwerte («Ozeanische Selbstentgrenzung» [F(4,28) = 8.58;  $p < .001$ ], «Visionäre Umstrukturierung» [F(4,28) = 7.26;  $p < .001$ ], «Auditive Veränderungen» [F(4,28) = 2.72;  $p < .05$ ], «Vigilanzreduktion» [F(4,28) = 3.07;  $p < .05$ ], «Globalskala des Aussergewöhnlichen Bewusstseinszustands» (G-ABZ) [F(4,28) = 8.85;  $p < .001$ ]); mit Ausnahme der Dimension «Angstvolle Ichauflösung», wo das Signifikanzniveau  $p < .05$  knapp nicht erreicht wurde (AIA [F(4,28) = 2.39;  $p < .07$ ]). Ausgehend von den Mittelwerten der acht Probanden konnte mit linearen Regressionsverfahren eine hervorragende Korrelation zwischen Psilocybindosis und erreichten Werten in den drei 5D-ABZ Hauptskalen «Ozeanische Selbstentgrenzung», «Angstvolle Ichauflösung» und «Visionäre Umstrukturierung», wie auch in der Summenskala Gesamt-ABZ gezeigt werden. Die



\*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001 im Vergleich zu Placebo (Tukey HSD post hoc test).

**Abbildung 1: Subjektive Wirkung von Psilocybin. Scores im Fragebogen 5D-ABZ (Kerndimensionen veränderter Wachbewusstseinszustände) in Abhängigkeit von der Psilocybinosis (Mittelwerte ± SE, n = 8). Angaben in % der theoretischen Skalenmaxima**

**Tabelle 1: Einfluss von Psilocybin auf die gehaltene Aufmerksamkeit. Scores im Frankfurter Aufmerksamkeitsinventar ("FAIR"; Mittelwerte  $\pm$  SE, n=8)**

	Placebo	Psilocybin SND (45 $\mu$ g/kg)	Psilocybin ND (115 $\mu$ g/kg)	Psilocybin MD (215 $\mu$ g/kg)	Psilocybin HD (315 $\mu$ g/kg)
Messzeitpunkt 140 Min nach Versuchsbeginn					
Markierungswert (MW)	0.991 $\pm$ 0.003	0.991 $\pm$ 0.003	0.993 $\pm$ 0.003	0.984 $\pm$ 0.009	0.987 $\pm$ 0.002
Leistungswert (LW)	480.6 $\pm$ 33.4	456.5 $\pm$ 25.8	455.8 $\pm$ 31.9	260.7 $\pm$ 25.0***	258.0 $\pm$ 42.0***
Qualitätswert (QW)	0.943 $\pm$ 0.014	0.959 $\pm$ 0.014	0.961 $\pm$ 0.004	0.927 $\pm$ 0.029	0.910 $\pm$ 0.025
Kontinuitätswert (KW)	455.9 $\pm$ 34.4	438.9 $\pm$ 28.0	439.4 $\pm$ 32.3	242.6 $\pm$ 27.0***	243.6 $\pm$ 43.3***

\*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001 im Vergleich zu Placebo (Tukey HSD post hoc test).

Korrelationskoeffizienten der Regressionsmodelle für den untersuchten Beobachtungszeitraum 0–150 Minuten sind 0.98 für die Skala «Ozeanische Selbstentgrenzung» (p<.003), 0.97 für die Dimension «Angstvolle Ichauflösung» (p<.005), 0.98 für die «Visionäre Umstrukturierung» (p<.004) und 0.99 für die Skala Gesamt-ABZ (p<.002).

Eine Dreiweg-ANOVA ergab eine signifikante EWL-Skalen  $\times$  Treatment  $\times$  Messzeitpunkt-Interaktion ( $F(72, 504) = 1.68$ ; p<.001) für die Eigenschaftswörter-Liste EWL 60S. Die nachfolgende post hoc Analyse zeigte signifikante Zunahmen in den EWL-Dimensionen «Allgemeine Desaktivierung» (Psilocybin 215  $\mu$ g/kg, to+95 min: p<.001; Psilocybin 315  $\mu$ g/kg, to+95 min: p<.001 und Psilocybin 315  $\mu$ g/kg, to+275 min: p<.01), «Emotionale Gereiztheit» (Psilocybin 315  $\mu$ g/kg, to+95 min: p<.001) und «Verträumtheit» (Psilocybin 215  $\mu$ g/kg, to+95 min: p<.001; Psilocybin 315  $\mu$ g/kg, to+95 min: p<.001; Psilocybin 315  $\mu$ g/kg, to+275 min: p<.001 und Psilocybin 315  $\mu$ g/kg, to+24 h: p<.01). Die verstärkte Introvertiertheit zum Zeitpunkt der maximalen Psilocybin-Wirkung (to+95 min) findet ihren Ausdruck in signifikant kleineren Werten in der EWL-Dimension «Extraversion/Introversion» (Psilocybin 215  $\mu$ g/kg: p<.01 und Psilocybin 315  $\mu$ g/kg: p<.001).

Psilocybin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die *Frankfurter Aufmerksamkeitsinventar* Kennzahlen «Markierungswert» ( $F(4,28) = 0.58$ ; p<.7) und «Qualitätswert» ( $F(4,28) = 1.39$ ; p<.3). Dagegen führte die Verabreichung von Psilocybin zu einer signifikanten Abnahme des «Leistungswerts» ( $F(4,28) = 12.28$ ; p<.00001) und des «Kontinuitätswerts» ( $F(4,28) = 11.23$ ; p<.00001). Die sehr niedrige und die niedrige Dosis Psilocybin führten zu keiner statistisch signifikanten Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsleistung, während unter dem Einfluss von mittel und hoch dosiertem Psilocybin gerade noch 50% der unter Placebo-Bedingung gemessenen Werte erreicht wurden.

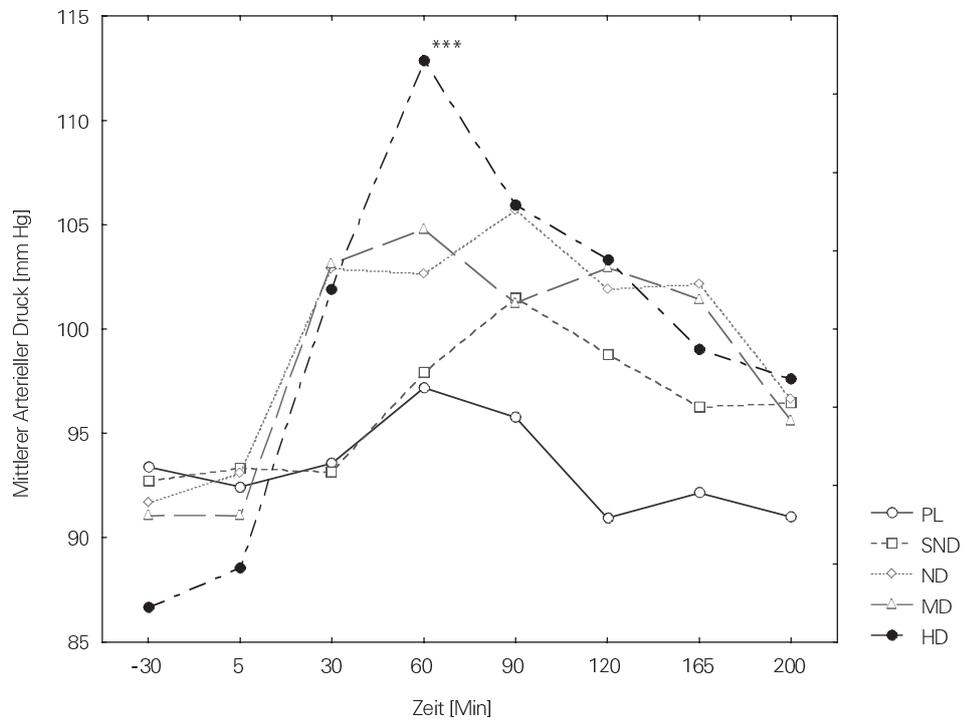
### 3.2 Akute physiologische Wirkungen von Psilocybin

Die Auswertung der EKG-Daten ergab keinerlei Hinweise auf eine Psilocybin-bedingte Veränderung eines Messparameters der kardialen Elektrophysiologie. Alle Elektrokardiogramme stellten für sich Normalbefunde ohne Auffälligkeiten dar.

Es wurde kein statistisch signifikanter Haupteffekt von Psilocybin auf den Mittleren Arteriellen Blutdruck (MAD;  $F(4,28) = 1.81$ ; p<.2), auf maximale Spitzenwerte für den Mittleren Arteriellen Blutdruck im Vergleich zu Placebo ( $\Delta$  MAD MAX;  $F(3,21) = 1.04$ ; p<.4), und auf die integrierte Fläche unter der MAD-Zeitkurve ( $AUC_{(0-t)}$  MAD;  $F(4,28) = 2.43$ ; p<.07) gefunden. Varianzanalytisch wurde jedoch eine signifikante Interaktion Treatment  $\times$  Messzeitpunkt identifiziert ( $F(28, 196) = 2.34$ ; p<.0004). Wie auch die Abbildungen 2a und 2b verdeutlichen, ist ein Trend von Psilocybin zur Erhöhung des Blutdruckes zu erkennen. Die durchgeführten post hoc Tests ergaben jedoch, dass die Blutdruckwerte (Mittlerer Arterieller Blutdruck und syst. Blutdruck) lediglich im Messzeitpunkt 60 Minuten nach hoch dosiert verabreichtem Psilocybin im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht waren (p<.001). Der diastolische Blutdruck war nur im Messzeitpunkt 90 Minuten nach Versuchsbeginn gegenüber Placebo knapp signifikant erhöht (p<.05). Der zeitabhängige Verlauf der MAD-Mittelwerte für Placebo und die vier Psilocybindosen ist in Abb. 2a und die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte nach Gabe von Placebo und hoch dosiertem Psilocybin sind in Abb. 2b dargestellt.

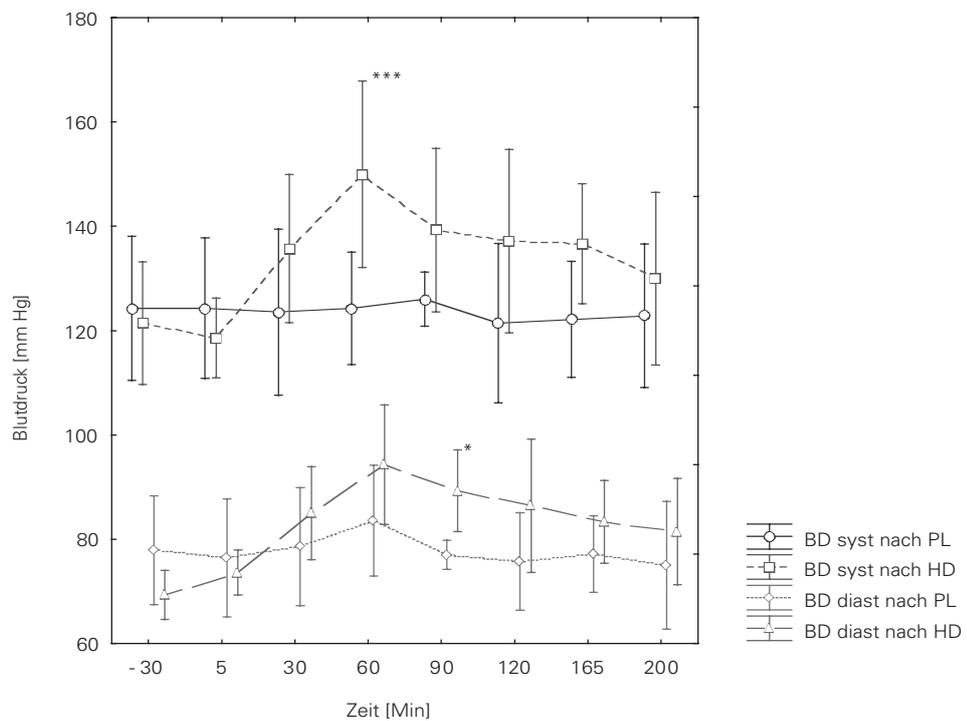
Die axillär gemessene Körpertemperatur wurde durch die eingesetzten Psilocybindosen nicht signifikant beeinflusst ( $F(4,28) = .94$ ; p<.5). ANOVAs der entsprechenden AUC-Werte zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Alle Effekte von Psilocybin auf Blutdruck und Körpertemperatur sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Die Datenanalyse der Hormonkonzentrationen im Plasma ergab lediglich für Prolaktin einen statistisch signifikanten Treatment-Haupteffekt ( $F(4,28) = 6.41$ ; p<.001), hingegen wurden für alle untersuchten Hormone signifikante Psilocybin-Dosis  $\times$  Zeit Inter-



\*\*\*  $p < .001$  im Vergleich mit Placebo (Tukey HSD post hoc test).

**Abbildung 2a: Durchschnittlicher Mittlerer Arterieller Blutdruck (MAD) für Placebo und vier Dosierungen Psilocybin (n=8)**



$p < .001$  (\*\*\*) bzw.  $p < .05$  (\*) im Vergleich mit Placebo (Tukey HSD post hoc test).

**Abbildung 2b: Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach Gabe von Placebo und HD Psilocybin (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; n=8)**

**Tabelle 2: Einfluss von Psilocybin auf Blutdruck und Körpertemperatur (Mittelwerte  $\pm$  SE, n=8)**

	Placebo	Psilocybin SND (45 $\mu$ g/kg)	Psilocybin ND (115 $\mu$ g/kg)	Psilocybin MD (215 $\mu$ g/kg)	Psilocybin HD (315 $\mu$ g/kg)
MAD <sup>1</sup>	93 $\pm$ 3.9	97 $\pm$ 3.9	101 $\pm$ 3.6	100 $\pm$ 4.2	101 $\pm$ 3.9
$\Delta$ MAD MAX <sup>2</sup>	–	14 $\pm$ 4.4	16 $\pm$ 4.7	15 $\pm$ 3.9	21 $\pm$ 5.3
BD (syst/diast) max <sup>3</sup>	105/160	90/160	95/160	100/160	110/180
t zu BD (syst/diast) max <sup>4</sup>	to+30, 120	to+90	to+90, 165	to+30	to+60
AUC <sub>(0-t)</sub> MAD <sup>5</sup>	21447 $\pm$ 883	22199 $\pm$ 853	23069 $\pm$ 926	22935 $\pm$ 983	23158 $\pm$ 981
Körpertemperatur [°C]	36.5 $\pm$ 0.1	36.6 $\pm$ 0.1	36.4 $\pm$ 0.2	36.5 $\pm$ 0.1	36.6 $\pm$ 0.1
AUC <sub>(0-t)</sub> Temp <sup>6</sup>	8394 $\pm$ 31	8428 $\pm$ 16	8370 $\pm$ 36	8408 $\pm$ 21	8418 $\pm$ 28

<sup>1</sup> Durchschnittlicher Mittlerer Arterieller Druck (mm Hg); 5–210 Min nach Versuchsbeginn)

<sup>2</sup> Maximale Spitzenwerte für den MAD im Vergleich zu Placebo (mm Hg)

<sup>3</sup> Maximal aufgetretene systolische und diastolische Blutdruckwerte (mm Hg)

<sup>4</sup> Zeitpunkt des Auftretens der maximalen individuellen Blutdruckwerte (Min nach Versuchsbeginn)

<sup>5</sup> Fläche unter der MAD – Zeit Kurve (mm Hg  $\times$  Min)

<sup>6</sup> Fläche unter der Temperatur – Zeit Kurve (°C  $\times$  Min)

aktionen identifiziert (TSH [F(8,56) = 3.95; p < .001]; Prolaktin [F(8,56) = 4.68; p < .0002]; ACTH [F(8,56) = 4.23; p < .0005]; und Cortisol [F(8,56) = 2.43; p < .025]). Post hoc Vergleiche der Hormonkonzentrationen mit den entsprechenden Werten unter Placebo-Bedingung ergaben signifikante Unterschiede für alle Hormone in Plasmaproben des Messzeitpunkts 105 Minuten nach Verabreichung von hoch dosiertem Psilocybin (TSH nach Psilocybin 315  $\mu$ g/kg: p < .01; Prolaktin nach Psilocybin 315  $\mu$ g/kg: p < .001; ACTH nach Psilocybin 315  $\mu$ g/kg: p < .01 und Cortisol nach Psilocybin 315  $\mu$ g/kg: p < .05), sowie für Prolaktin bereits nach Gabe von mittel- hoch dosiertem Psilocybin (Prolaktin nach Psilocybin 215  $\mu$ g/kg: p < .01). In den 300 Minuten nach Versuchsbeginn gewonnenen Plasmaproben waren alle Hormonkonzentrationen wieder im Bereich der Ausgangswerte. Die dosis- und zeitabhängigen Hormonwerte sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Mit Ausnahme der Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase (ASAT; [F(8,56) = 2.26; p < .04]) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT; [F(8,56) = 2.15; p < .05]) führte keine der eingesetzten Psilocybin-Dosierungen zu einer statistisch signifikanten Veränderung in den Plasmakonzentrationen der untersuchten klinisch-chemischen Parameter. Durch post hoc Tests konnte gezeigt werden, dass die ASAT und GGT Konzentrationen in Plasmaproben des Messzeitpunkts 105 Min nach Gabe von hoch dosiertem Psilocybin gegenüber Placebo signifikant erhöht waren (Aspartat-Aminotransferase: p < .001; Gamma-Glutamyltransferase: p < .002).

Ein Vergleich der Analysenergebnisse der hämatologischen Untersuchungen vor und nach der Psilocybin-Versuchsreihe zeigte keinerlei Veränderungen des Blutbildes. Bei keiner Versuchsperson und zu keinem Zeitpunkt befand sich ein hämatologischer Parameter ausserhalb der Norm.

**Tabelle 3: Einfluss von Psilocybin auf neuroendokrine Parameter. Dosisabhängige Hormonkonzentrationen im Plasma (Mittelwerte  $\pm$  SE, n=8)**

	Placebo	Psilocybin SND (45 $\mu$ g/kg)	Psilocybin ND (115 $\mu$ g/kg)	Psilocybin MD (215 $\mu$ g/kg)	Psilocybin HD (315 $\mu$ g/kg)
<b>Messzeitpunkt 1 (to–20 Min)</b>					
Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH [mU/L])	1.30 $\pm$ 0.15	1.62 $\pm$ 0.13	1.54 $\pm$ 0.13	1.40 $\pm$ 0.16	1.27 $\pm$ 0.14
Prolaktin (PRL [ $\mu$ g/L])	16.7 $\pm$ 5.5	16.0 $\pm$ 5.4	14.6 $\pm$ 4.3	15.5 $\pm$ 5.7	14.8 $\pm$ 2.8
Adrenocorticotropes Hormon (ACTH [ng/L])	21 $\pm$ 6	17 $\pm$ 5	17 $\pm$ 4	18 $\pm$ 6	12 $\pm$ 2
Cortisol (CORT [nmol/L])	432 $\pm$ 59	336 $\pm$ 54	378 $\pm$ 77	382 $\pm$ 50	385 $\pm$ 71
<b>Messzeitpunkt 2 (to+105 Min)</b>					
Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH [mU/L])	1.24 $\pm$ 0.16	1.41 $\pm$ 0.09	1.50 $\pm$ 0.13	1.54 $\pm$ 0.16	1.66 $\pm$ 0.22**
Prolaktin (PRL [ $\mu$ g/L])	9.5 $\pm$ 2.0	12.8 $\pm$ 4.6	14.5 $\pm$ 5.3	22.4 $\pm$ 7.7**	28.0 $\pm$ 7.5***
Adrenocorticotropes Hormon (ACTH [ng/L])	20 $\pm$ 5	19 $\pm$ 4	25 $\pm$ 5	42 $\pm$ 14	50 $\pm$ 12**
Cortisol (CORT [nmol/L])	348 $\pm$ 50	353 $\pm$ 85	443 $\pm$ 47	522 $\pm$ 82	567 $\pm$ 74*
<b>Messzeitpunkt 3 (to+300 Min)</b>					
Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH [mU/L])	1.16 $\pm$ 0.15	1.38 $\pm$ 0.19	1.15 $\pm$ 0.09	1.20 $\pm$ 0.13	1.18 $\pm$ 0.18
Prolaktin (PRL [ $\mu$ g/L])	12.4 $\pm$ 2.7	9.0 $\pm$ 1.6	9.1 $\pm$ 1.7	9.7 $\pm$ 2.0	12.9 $\pm$ 2.9
Adrenocorticotropes Hormon (ACTH [ng/L])	18 $\pm$ 4	15 $\pm$ 3	15 $\pm$ 2	14 $\pm$ 2	15 $\pm$ 2
Cortisol (CORT [nmol/L])	353 $\pm$ 54	306 $\pm$ 64	289 $\pm$ 60	294 $\pm$ 57	344 $\pm$ 61

\*p < .05, \*\*p < .01, \*\*\*p < .001 im Vergleich zu Placebo (Tukey HSD post hoc test).

## 4. Diskussion

Die hier vorgestellte neuropharmakologische Studie wurde vor allem aus zwei Gründen durchgeführt. Erstens sollte das pharmakologische Profil und das toxikologische Potential von Psilocybin unter kontrollierten Bedingungen beim Menschen untersucht werden. Zweitens geben physiologische und insbesondere neuroendokrine Antworten auf die Psilocybin-induzierte Stimulation des serotonergen Systems Einblick in neurophysiologische Mechanismen, die halluzinogenbedingten Veränderungen komplexer mentaler Prozesse wie Wahrnehmung, Informationsverarbeitung, Affektregulation und Kognition zugrunde liegen.

### 4.1 Akute subjektive Effekte von Psilocybin

Psilocybin hat bei allen Versuchsteilnehmern dosisabhängig bedeutende Veränderungen der Sinneswahrnehmung, der Affekte, der Ich-Funktionen und der Kognition bewirkt. Wie die Analyse der Gesamtwerte des 5D-ABZ Fragebogens («Dimensionen veränderter Bewusstseinszustände») zeigt, führte nur die mittlere und hohe Dosis Psilocybin zu einer relevanten Lockerung der Ich-Umwelt-Abgrenzung («Ozeanische Selbstentgrenzung» und «Angstvolle Ichauflösung») und zu ausgeprägten Wahrnehmungsveränderungen («Visionäre Umstrukturierung»). Die Lockerung der Ich-Umwelt-Abgrenzung wurde dabei mit Einsicht in das Geschehen als etwas Ergreifendes und als ein «Einssein mit der Umgebung» erlebt («Ozeanische Selbstentgrenzung»). Nur bei einer Versuchsperson führte die hohe Dosis Psilocybin vorübergehend zu einer angstvoll erlebten Störung der Ich-Du-Abgrenzung («Angstvolle Ichauflösung»). Ebenso führten nur mittel und hoch dosiertes Psilocybin intermittierend zu geometrischen oder komplexen visuellen Halluzinationen, während niedrigere Dosen Psilocybin zu Illusionen im Sinne einer Intensivierung oder einer Verzerrung der optischen Wahrnehmung führten. Auch die akustische Wahrnehmung wurde durch Psilocybin verstärkt oder illusionär verändert, hingegen traten akustische Halluzinationen oder Panik unter den getesteten Dosierungen nicht auf. Die Scores der 5D-ABZ Dimension «Vigilanzreduktion» waren nach Verabreichung der hohen Dosis Psilocybin niedriger als nach Gabe der mittleren Psilocybindosis. Möglicherweise stimuliert Psilocybin in einer Dosis von 315 µg/kg Körpergewicht auch die noradrenerge Neurotransmission, was zu einer Überkompensation der von niedrigeren Psilocybin-Dosen bewirkten, primär vigilanz-verniedrigenden Effekte auf das serotonerge System führen könnte. Diese Hypothese wird durch Experimente bestätigt, die gezeigt haben, dass eine halluzinogen-induzierte Inhibition der Raphe-Neuronen zu einer verstärkten Aktivität der benachbarten noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus führt

(Marek und Aghajanian 1998; Aghajanian und Marek 1999).

Eine dosisabhängig zunehmende Desaktiviertheit, Introvertiertheit und Verträumtheit kommt im Stimmungs-abbildenden EWL 60S Ratinginstrument deutlich zum Ausdruck. Sämtliche Psilocybin-induzierten Symptome waren 6-7 Stunden nach Substanz-einnahme völlig abgeklungen. Einzig nach Verabreichung der hohen Psilocybindosis wurden in der Skala «Verträumtheit» auch 24 Stunden nach Versuchsbeginn noch statistisch signifikant erhöhte Werte gefunden. Dies mag Ausdruck für die Notwendigkeit sein, die Inhalte einer intensiven Halluzinogen-Erfahrung auch noch am darauf folgenden Tag zu reflektieren.

Die sehr niedrige und niedrige Dosis Psilocybin führte zu einem inneren Zustand, bei dem das normale Wachbewusstsein wellenartig von transientem und instabilem halluzinatorischem Erleben durchsetzt ist. Diesem Bewusstseinszustand fehlt die Komponente der Einsicht, die nach höheren Psilocybin-Dosen typischerweise erlebt wird. Die nach Gabe der sehr niedrigen Psilocybindosis verspürten diskreten Effekte waren bereits nach ein bis zwei Stunden wieder abgeklungen. Der Zeit-Wirkungs-Verlauf nach sehr niedrig dosiertem Psilocybin unterstützt unseren früheren Befund (Hasler, Bourquin et al., 1997), dass zum Erleben einer subjektiven Wirkung ein bestimmter minimaler Plasmaspiegel des aktiven Psilocybin-Metaboliten Psilocin (ca. 4–6 ng Pl/mL) vorhanden sein muss. Dies spricht gegen die alternativ formulierbare Hypothese, dass Psilocybin sekundäre neurophysiologische Downstream-Prozesse in Gang bringt, deren subjektiv erlebte Auswirkungen das Vorhandensein relevanter Psilocin-Mengen im Blutstrom weit überdauern könnten. Bemerkenswerterweise konnten in der retrospektiven Beurteilung mehrere Versuchspersonen nicht zweifelsfrei beurteilen, an welchem Versuchstag die Bedingung «sehr niedrige Dosis» und «niedrige Dosis», bzw. «mittlere Dosis» und «hohe Dosis» Psilocybin vorlag. Dass sehr niedrig und niedrig dosiertes Psilocybin, wie auch mittel und hoch dosiertes Psilocybin, in Bezug auf ihre Wirkung quantitativ ähnlich sein können, zeigt sich am besten in den Resultaten des FAIR Aufmerksamkeitstests. Die Werte für die Kennzahlen «Leistungswert» und «Kontinuitätswert» sind fast identisch nach Gabe von sehr niedrig und niedrig dosiertem Psilocybin, bzw. nach Verabreichung von mittel und hoch dosiertem Psilocybin. Die mittlere und hohe Dosis Psilocybin führten zu einer 50%igen Reduktion der Aufmerksamkeitsleistung verglichen mit den Testwerten, die unter Placebo sowie den sehr niedrigen und niedrigen Psilocybindosen erzielt wurden.

## 4.2 Akute physiologische Effekte von Psilocybin

Aufgrund der breiten Verwendung im klinischen Alltag wurden die Blutdruckdaten in Form des «Mittleren Arteriellen Drucks» (MAD) dargestellt (siehe Tab. 2). Der Mittlere Arterielle Druck repräsentiert den während eines Herzzyklus im Mittel herrschenden Blutdruck. Die innerhalb von 210 Minuten nach Psilocybin-Einnahme beobachteten maximalen Spitzenwerte des Mittleren Arteriellen Drucks im Vergleich zu den gemittelten MAD-Werten unter Placebo-Bedingung wurden für jede Psilocybin-Dosis berechnet und als  $\Delta$  MAD MAX-Werte angegeben. Entsprechende maximale Absolutwerte für den Mittleren Arteriellen Druck für jede Psilocybin-Dosis können einfach durch Addition der gemittelten MAD-Werte nach Placebo (= 93 mm Hg, vgl. Tab. 2) und dem  $\Delta$  MAD MAX-Wert der entsprechenden Psilocybin-Dosierung errechnet werden. Im Beispiel von hoch dosiertem Psilocybin ist der höchste im Verlauf des Experiments aufgetretene Mittlere Arterielle Druck also 114 mm Hg. Wie Abb. 2 zeigt, ist der Mittlere Arterielle Druck im Vergleich zur Placebo-Bedingung lediglich zum Messzeitpunkt 60 Minuten nach Verabreichung von hoch dosiertem Psilocybin signifikant erhöht. Die gemittelten Blutdruckwerte stellen keinen Grund zur Besorgnis dar, jedoch können individuelle Blutdruck-Spitzenwerte, wenn sie auch nur vorübergehend auftreten, bereits ein kritisches Niveau erreichen. Die höchsten individuellen Blutdruckwerte traten 60 Minuten nach Verabreichung von hoch dosiertem Psilocybin auf und betragen 110/180 mm Hg (f, 29 J) bzw. 120/170 mm Hg (m, 24 J). Eine Analyse der psychometrischen Skalen wie auch die persönliche Befragung ergab keine Hinweise für das Vorhandensein von Stress oder übermässiger Angst zu diesem Zeitpunkt. Auch zeigte die Versuchsperson, die von ausgesprochen angstvollem Erleben unter dem Einfluss von hoch dosiertem Psilocybin berichtete (siehe weiter oben), entgegen den Erwartungen keine signifikant erhöhten Blutdruckwerte. Ein gewisser Blutdruckanstieg während der maximalen Wirkung von Psilocybin ist zudem nicht überraschend, da kardiovaskuläre Mechanismen auch über zentralnervöse 5-HT<sub>2</sub> und 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptor-Aktivierung reguliert werden. Als Ergänzung zu den  $\Delta$  MAD MAX-Werten, die momentane und kurzfristig auftretende Blutdruckspitzen beschreiben, erlaubt der Vergleich der «Flächen unter der MAD – Zeitkurve» ( $AUC_{(0-t)}$  MAD) eine quantitative Beurteilung der Blutdruckveränderungen über die gesamte Messzeit. Keine der applizierten Psilocybin-Dosen führte in unserer Studie zu von Placebo signifikant verschiedenen  $AUC_{(0-t)}$  MAD Werten.

Psilocybin-induzierte Veränderungen der Blutspiegel von Thyreoidea-stimulierendem Hormon (THS), Prolaktin (PRL), Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und Cortisol (CORT) wurden bisher noch nicht berichtet. 300 Minuten nach Versuchsbeginn waren alle endokrinen Parameter wieder im Bereich der Ausgangskonzentrationen. Aufgrund der ausgesprochenen Variabilität in den Plasmaspiegeln wurden statistisch signifikante Konzentrationsunterschiede im Vergleich zu Placebo für alle Hormone nur nach Gabe der hohen Psilocybin-Dosis gefunden. Die Prolaktinkonzentrationen waren aber bereits nach der mittleren Dosis Psilocybin signifikant erhöht. Es ist zu bemerken, dass von allen untersuchten Hormonen lediglich die Prolaktinwerte in den 105 Minuten nach Verabreichung von hoch dosiertem Psilocybin gewonnenen Plasmaproben mit  $28.0 \pm 7.5 \mu\text{g/L}$  ausserhalb des physiologischen Bereichs (3.4–24.1  $\mu\text{g/L}$ ) lagen. Da ACTH und Cortisol Plasmakonzentrationen einem zirkadianen Rhythmus folgen, ist es schwierig, die natürlicherweise auftretenden Fluktuationen von den Psilocybin-Effekten abzugrenzen. Die tageszeitlich bedingten Schwankungen wurden so gut als möglich dadurch kontrolliert, dass die Experimente stets zur selben Zeit begonnen wurden. Es ist unwahrscheinlich, dass der Anstieg von ACTH und Cortisol nach Gabe der hohen Psilocybin-Dosis einen Ausdruck von Stress darstellt, da keine Korrelation zwischen Cortisol Blutspiegel und der Angst abbildenden 5D-ABZ Skala «Angstvolle (A)uflösung» gefunden werden konnte ( $r = 0.035$ ). Ein Anstieg der Cortisol und ACTH Plasmakonzentrationen als direktes Ergebnis einer 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorstimulation ist nicht überraschend, da die Ergebnisse verschiedener Tier- und Humanstudien nahe legen, dass die pharmakologische Intervention am serotonergen System die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde (HHN-Achse) aktiviert, was zu einer Ausschüttung von ACTH und Corticosteroiden in den Blutstrom führt (Holmes et al. 1982; Van de Kar et al. 2001). Nach 5-HT<sub>2</sub> Rezeptorstimulation setzen neurosekretorische Transduerzellen hypothalamischer Zellverbände CRH (Corticotropin Releasing Hormon) frei, was einen Anstieg der ACTH und Cortisol Konzentration im Blut bewirkt. Unsere neuroendokrinen Daten sind in Übereinstimmung mit der Studie von Gouzoulis-Mayfrank et al. (Gouzoulis-Mayfrank, Thelen et al., 1999), in der die psychologischen und physiologischen Wirkungen moderater Einzeldosen von d-Amphetamin, 3,4-Methylenedioxyethyl-amphetamin (MDEA) und Psilocybin verglichen wurden. So führte die Gabe von ca. 200  $\mu\text{g}$  Psilocybin/kg ebenfalls nur zu einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung der Cortisol-Konzentrationen im Plasma. Im Gegensatz dazu führte in der gleichen Studie die Verabreichung einer moderaten Dosis des entaktogenen Amphetamins MDEA robust zu einem bedeutenden Anstieg der Cortisol-Konzentration im Plasma. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Aktivierung der Serotonin-Aus-

schüttung physiologisch bedeutsamer für die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse ist als die direkte agonistische Stimulation des 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptorsystems. Die Psilocybin-induzierte Verstärkung serotonerger Aktivität findet ihren Ausdruck auch in einer Erhöhung der Prolaktin Plasmakonzentrationen nach mittel und hoch dosiertem Psilocybin. Dieses Ergebnis ist ebenfalls nicht unerwartet, da die Ausschüttung von Prolaktin aus der Adenohypophyse bekanntermaßen durch inhibitorische tuberoinfundibuläre dopaminerge Neuronen und stimulatorische serotonerge Mechanismen kontrolliert wird. Der moderate, aber statistisch signifikante Anstieg der TSH-Plasmaspiegel nach Gabe der hohen Psilocybindosis ist am schwierigsten zu interpretieren, da die funktionelle Beziehung zwischen der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Schilddrüse (HHS-Achse) und serotonerger Mechanismen nicht gut verstanden ist. Einige Ergebnisse aus Tierstudien legen nahe, dass das zentralnervöse serotonerge System einen inhibitorischen Einfluss auf die TSH-Sekretion ausübt. Andere Forscher gehen davon aus, dass das Serotoninsystem die physiologische TSH-Freisetzung nicht in signifikanter Weise beeinflusst. Wieder andere Gruppen postulieren, dass Serotonin die TSH-Ausschüttung in den Blutstrom über Erhöhung der TRH-Produktion oder eine verstärkte hypophysäre Antwort auf TRH fördert. Unser Befund erhöhter TSH-Plasmakonzentrationen nach 5-HT<sub>2</sub> Rezeptorstimulation unterstützt die Theorie der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophyse-Schilddrüse-Achse durch serotonerge Mechanismen. Weitergehende neuroendokrinologische Studien mit selektiven 5-HT Rezeptoragonisten und -antagonisten könnten zur Klärung dieses Sachverhalts beitragen.

Die Analyse einer Vielzahl klinisch-chemischer Parameter zeigte, dass Psilocybin lediglich die Konzentrationen der beiden Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) vorübergehend erhöhte. Dabei führte auch nur die hohe Psilocybindosis zu einer zwar statistisch signifikanten, aber klinisch irrelevanten Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase und der Aspartat-Aminotransferase. Die kurzzeitig erhöhten ASAT- und GGT-Werte waren jederzeit im normalen physiologischen Konzentrationsbereich (ASAT: 10–31 U/L (F) und 10–34 U/L (M); GGT: 7–32 U/L (F) und 11–50 U/L (M)). In den Blutproben, die 300 Minuten nach Versuchsbeginn gewonnen wurden, waren die GGT- und ASAT-Konzentrationen bereits wieder auf den Bereich der Ausgangswerte gesunken und nicht mehr signifikant verschieden von den entsprechenden Werten nach Placebo. Wir interpretieren den Befund eines vorübergehenden moderaten Anstiegs der ASAT- und GGT-Plasmakonzentrationen als Zeichen einer unspezifischen Zunahme der Leberenzymaktivität, wie sie bei vielen Menschen nach Verabreichung einer Vielzahl von Medikamenten auftritt.

### 4.3 Schlussfolgerungen

Unsere Untersuchungen ergaben keine Hinweise darauf, dass die Verabreichung von Psilocybin an gesunde Probanden eine Gefährdung der körperlichen Gesundheit darstellt. Aufgrund der Möglichkeit einer kurzfristigen Blutdruckerhöhung ist aber Personen mit vorbestehenden Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere unbehandelter Hypertonie, von der Einnahme von Psilocybin oder psilocybinhaltigen Pilzen abzuraten. Des Weiteren zeigen die aktuellen Resultate, dass die Psilocybin-induzierten Bewusstseinsveränderungen in der Regel von den Probanden gut toleriert werden. Trotzdem ist zu beachten, dass auch bei psychisch stabilen Persönlichkeiten nach Einnahme höherer Psilocybindosen vorübergehend einmal Ängste im Zusammenhang mit der Lockerung der Ich-Du Abgrenzung auftreten können, die ein kontrolliertes klinisches Setting notwendig machen.

### 5. Empfehlungen

Ergebnisse aus Tierstudien und humanexperimenteller Forschung haben gezeigt, dass die 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptorsysteme eine Schlüsselrolle in der Wahrnehmung, der Affektregulation, bei höheren kognitiven Prozessen, aber auch im psychotischen Erleben bei psychiatrischen Erkrankungen spielen. Neuere Tierdaten legen nahe, dass 5-HT<sub>2</sub> und 5-HT<sub>1</sub> Rezeptoren kognitive Prozesse funktionell gegenläufig modulieren (Nichols 1999). Aufgrund seines einzigartigen pharmakologischen Wirkprofils als gemischter 5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>1A</sub> Agonist sollte Psilocybin vermehrt als Forschungsinstrument zur Untersuchung der neurobiologischen Prozesse genutzt werden, die den erwähnten hirnfunktionellen Aspekten zugrunde liegen. Es liegt in der Natur der Sache, dass die Korrelation biologischer Vorgänge mit der subjektiven Erfahrung als bewusstseinsphänomenologischem Endpunkt neuronaler Prozesse nur im Humanversuch möglich ist.

Das bildgebende Verfahren der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter Verwendung spezifischer Radioliganden wie z.B. [<sup>11</sup>C]-Desmethyl-WAY-100635 und [<sup>18</sup>F]-Altanserin wäre in idealer Weise zur Kartographie der 5-HT<sub>1A</sub> und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Subsysteme geeignet. Unter genau definierten Rezeptorbesetzungszuständen könnten dann neuropsychologische Testungen gemacht und die Befunde miteinander in Zusammenhang gesetzt werden. Ebenfalls könnte der Einfluss wiederholter Verabreichung von Psilocybin auf die adaptive Regulation serotonerger Rezeptoren untersucht werden, um damit die biochemischen Prozesse zu verstehen, die der physiologischen Toleranzbildung halluzinogener 5-HT<sub>2</sub>-Agonisten zugrunde liegen.

Während nach Verabreichung von niedrigen bis mittleren Psilocybindosen perzeptive, affektive und kognitive Veränderungen im Vordergrund stehen, führen höhere Psilocybindosierungen vermehrt zu psychotischem Erleben vor allem in Richtung einer schizophrenieähnlichen Positivsymptomatik. Im Sinne der Modellpsychoserecherche bietet sich Psilocybin deshalb auch als Instrument zur Untersuchung der Bedeutung des 5-HT<sub>2</sub>/5-HT<sub>1</sub>-Systems im Rahmen psychiatrischer Störungen an.

Es ist bekannt, dass Patienten mit psychischen Erkrankungen aus dem Spektrum der Zwangsstörungen (d.h. echte Zwangsstörungen, Bulimia nervosa, Anorexia nervosa und körperdysmorphe Störungen), die auf eine Therapie mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) ansprechen, eine verminderte 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptordichte aufweisen (Kaye, Frank et al., 2001). Im Rahmen einer psychodynamisch-psychotherapeutischen Pilotstudie könnte nun mittels PET-Technologie untersucht werden, ob die Gabe von Psilocybin bei Patienten dieser Störungsgruppe ebenfalls zu einer Verminderung der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren führt, und somit ein allfällig positives therapeutisches Outcome auch auf Rezeptorebene operationalisiert werden.

## 6. Referenzen

1. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:16–23.
2. Dittrich A. The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in humans. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:80–4.
3. Gouzoulis-Mayfrank E, Thelen B, Habermeyer E, Kunert HJ, Kovar KA, Lindenblatt H, Hermle L, Spitzer M, Sass H. Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and d-methamphetamine in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1999;142:41–50.
4. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Baer T, Vollenweider FX. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv* 1997;72:175–84.
5. Holmes MC, DiRenzo GD, Beckford B, Gillham B, Jones MT. Role of serotonin in the control of secretion of corticotropin releasing factor. *J Endocrinol* 1982;93:151–60.
6. Hollister LE. Clinical, biochemical and psychological effects of psilocybin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1961;130:42–53.
7. Isbell H. Comparison of reactions induced by psilocybin and LSD-25 in man. *Psychopharmacology* 1959;1:29–38.
8. Kaye WH, Frank GK, Meltzer CC, Price JC, McConaha CW, Crossan PJ, Klump KL, Rhodes L. Altered serotonin 2A receptor activity in woman who have recovered from bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2001;158:1152–5.
9. Marek GJ, Aghajanian GK. Indoleamine and the phenethylamine hallucinogens: mechanisms of psychomimetic action. *Drug Alcohol Depend* 1998;51:189–98.
10. Nichols DE. Role of serotonergic neurons and 5-HT receptors in the action of hallucinogens. In: Baumgarten HG, Göthert M (eds): *Serotonergic neurons and 5-HT receptors in the CNS*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1999;563–85.
11. Van de Kar LD, Javed A, Zhang Y, Serres F, Raap DK, Thackery SG. 5-HT<sub>2A</sub> receptors stimulate ACTH, corticosterone, oxytocin, renin, and prolactin release and activate hypothalamic CRF and oxytocin-expressing cells. *J Neurosci* 2001;21:3572–9.
12. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Babler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 1998;9:3897–3902.
13. Vollenweider FX, Vontobel P, Hell D, Leenders KL. 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man – a PET study with (<sup>11</sup>C)raclopride. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:424–33.
14. Williams GV, Rao SG, Goldman-Rakic PS. The physiological role of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in working memory. *J Neuroscience* 2002;22:2843–54.

## 7. Wissenstransfer/Valorisierung

1. Hasler F, Grimberg U, Vollenweider FX. Psychological and neuroendocrine effects of psilocybin in man. A double-blind placebo-controlled dose-effect study. Posterbeitrag an der Jahrestagung des Zürcher Neuroscience Zentrums, CH-Zürich, 2002.
2. Hasler F, Grimberg U, Vollenweider FX. Subjective and cardiovascular effects of psilocybin in man. A double-blind placebo-controlled dose-effect study. Posterbeitrag an der BAG-Tagung «Voneinander lernen II», CH-Zürich, 2002.
3. Hasler F, Grimberg U, Dobricki M, Benz MA, Vollenweider FX (2003) Effects of 5-HT<sub>2A</sub> receptor challenge by psilocybin on cognitive performance and neuroendocrine measures in healthy humans: A serotonin model of psychosis. *European Neuropsychopharmacology* 2003;13:450. (Kongressbeitrag an der Jahrestagung des European College of Neuropsychopharmacology, CZ-Prag)
4. Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology* 2004;172:145–56.

Korrespondenzadresse:  
Dr. Felix Hasler  
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich  
Abteilung Klinische Forschung  
Lenggstrasse 31  
Postfach 68  
CH-8029 Zürich  
Tel.: +41 44 384 22 49  
Fax: +41 44 384 33 96  
E-Mail: fehasler@bli.unizh.ch

2.1 Methadon/  
Méthadone

2.2 Heroin/  
Héroïne

2.3 Cannabis

2.4 Partydrogen/  
Stimulants

**2.5 Medikamente/  
Médicaments**

# Randomisierte kontrollierte Studie zur Einsatzmöglichkeit von Methylphenidat und kognitiv-behavioraler Gruppenpsychotherapie bei Kokain konsumierenden Patienten in opioidgestützter Behandlung\*

Kenneth M. Dürsteler-MacFarland<sup>a</sup>, Christoph Bürki<sup>b</sup>, Johannes Strasser<sup>a</sup>, Manfred Buchberger<sup>a</sup>, Sylvie Petitjean<sup>a</sup>, Dieter Ladewig<sup>a</sup>, Marcus Kuntze<sup>a</sup>, Gerhard A. Wiesbeck<sup>a</sup>; <sup>a</sup>Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel; <sup>b</sup>Universitäre Psychiatrische Dienste Bern

## Zusammenfassung

Laut verschiedenen Quellen hat der Kokainkonsum bei Opiatkonsument/innen, gesamthaft betrachtet, seit den 1980er Jahren stetig zugenommen. Obwohl opioidgestützte Behandlungen mit individuell ausreichender Opioiddosierung [1–10] zu einer deutlichen Reduktion des Heroinkonsums, aber auch des Kokainkonsums führen, bleibt letzterer jedoch auch in opioidgestützten Behandlungen nach wie vor ein Problem [11, 12]. Da der Kokainkonsum mit zahlreichen gesundheitlichen und sozialen Risiken verbunden ist und den Erfolg opioidgestützter Behandlungen gefährdet, haben Massnahmen gegen den Kokainkonsum weiterhin hohe Priorität. Nach heutigem Wissensstand verspricht eine Kombination von medikamentösen und psychotherapeutischen Therapieansätzen den grössten Erfolg in der Behandlung von *Störungen durch Kokainkonsum* (Missbrauch/Abhängigkeit) [13–16] – eine effektive Opioiddosis bei opiatabhängigen Patient/innen vorausgesetzt. Obschon die Wirksamkeit von kognitiv-behavioralen Therapien für die Behandlung dieser Störungen in US-amerikanischen Studien belegt ist [17–20], liegt bisher noch kein Therapiemanual in deutscher Sprache vor, welches die Anwendung dieser Therapieform in der Praxis erlauben würde. In einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie mit vier Behandlungsarmen wird bei opiatabhängigen Patient/innen mit einem problematischen Kokainkonsum derzeit placebokontrolliert und doppelblind die Einsatzmöglichkeit von Methylphenidat mit und ohne kognitiv-behavioraler Gruppenpsychotherapie (CBT) untersucht. Die Studie wird im Zentrum für heroingestützte Behandlung der Universitären Psychiatrischen Kliniken Basel (Janus) und im entsprechenden Zentrum der Universitären Psychiatrischen Dienste Bern (KODA I) durchgeführt. An der Studie teilnehmen können Patient/innen, die ihren Kokainkonsum reduzieren oder beenden wollen, zwischen 20 und 55 Jahren alt sind, seit mindestens 12 Wochen mit Diacetylmorphin behandelt werden und eine relativ stabile Diacetylmorphin-Dosis verschrieben erhalten. Als Ausschlusskriterien gelten akute schwere psychische und/oder schwere somatische Erkrankungen sowie ein positiver Schwangerschaftstest. Nach einem umfassenden Baseline-Assessment werden die Patient/innen über 12 Wochen entsprechend ihrer zufällig erfolgten Zuteilung behandelt (Methylphenidat oder Placebo, allein oder

in Kombination mit CBT). Die Studienmedikation (30 mg Methylphenidat oder eine entsprechende Dosis Placebo) wird zweimal täglich unter Aufsicht in der Klinik eingenommen. Die manualisierten Gruppentherapien werden einmal wöchentlich von ausgebildeten Therapeut/innen durchgeführt. In der Woche nach Abschluss der Behandlung findet eine Nachkontrolle und 12 Wochen später eine Follow-up-Untersuchung statt. Zur Erfassung der psychopathologischen Symptome, der Therapiemotivation und Erfolgserwartung, des Therapieverlaufs sowie des Substanzkonsums und Kokainverlangens werden eine Reihe von Fragebogen eingesetzt. Unerwünschte Nebenwirkungen werden wöchentlich rapportiert und dokumentiert. Ausserdem wird der Kokainkonsum mit Hilfe von Urinproben regelmässig kontrolliert. Für die Befragungen werden die Proband/innen entlohnt. Primäre Zielvariablen sind die Studienverweildauer, das Kokainverlangen sowie Häufigkeit und Menge des Kokainkonsums. Die Studienergebnisse werden Ende 2005 erwartet.

## Key Words

Cocaine,  
Diacetylmorphine,  
Opioids,  
Maintenance Treatment,  
Pharmacotherapy,  
Methylphenidate,  
Cognitive Behavioral Therapy.

\* Dieses Forschungsprojekt wird vom Bundesamt für Gesundheit mit dem Vertrag Nr. 01.001522 unterstützt.

## 1. Einleitung

Kokainkonsum ist mit vielfältigen medizinischen, psychischen und sozialen Risiken (z.B. Verbreitung von Infektionskrankheiten, Gewalt, Kriminalität) verbunden. Er stellt somit nicht nur für das Individuum, sondern auch für die Gesellschaft ein Problem dar [21–23]. Eine besondere Herausforderung verkörpert der Kokaingebrauch opiatabhängiger Patient/innen, der häufig exzessiv (*binge use*) und intravenös erfolgt und mit einer schlechten Prognose sowie einer hohen Delinquenzrate assoziiert ist [22, 24–27]. Rund 80% der unbehandelten Opiatabhängigen konsumieren auch Kokain, bei Behandelten dürfte dieser Anteil bei ca. 35% liegen [28].

Die Begleitevaluation der schweizerischen Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln (PROVE) aus den Jahren 1994–96 ergab, dass nach eineinhalbjähriger Behandlung mit injizierbaren Opioiden (namentlich Diacetylmorphin) die 6-Monats-Prävalenz des Kokainkonsums hochsignifikant von 84% auf 48% abnahm und der Anteil der täglichen Kokainkonsument/innen von 30% auf 6% zurückging [11, 12]. Vergleichbare Ergebnisse lieferten auch Evaluationen von Substitutionsbehandlungen mit effektiven Methadondosen [1, 2, 8, 10]. Insgesamt unterstreichen diese Befunde die Wichtigkeit einer individuell ausreichenden Opioiddosierung in opioidgestützten Behandlungen [1–12].

Ein besonderes Gefahrenpotential beinhaltet der kombinierte intravenöse Konsum von Heroin und Kokain (*Cocktail, speedball*), wie er mittlerweile von über 50% der unbehandelten Opiatabhängigen praktiziert wird [29]. So geht der Gebrauch von intravenös applizierten Cocktails mit einem höheren Risiko für Überdosen und letale Komplikationen einher, verglichen mit dem Gebrauch einer einzigen Substanz [30]. Darüber hinaus besteht dadurch auch für Patient/innen in opioidgestützten Behandlungen ein erhöhtes Risiko für Infektionskrankheiten (HIV, Hepatitis, Abszesse) [22, 26, 31].

Eine ausreichend wirksame medikamentöse Therapie der Störungen durch Kokainkonsum besteht zur Zeit nicht. Eine kürzlich erschienene Reviewarbeit [32] kommt zum Schluss, dass keine randomisierten kontrollierten Studien vorlägen, die den nicht-selektiven klinischen Einsatz von Carbamazepin, Phenytoin, verschiedener Antidepressiva, Dopamin-Agonisten, Lithium, Nimodipin, Lithium oder Disulfiram favorisierten. Auch Neuroleptika/Antipsychotika und Opioidrezeptorblocker (Naltrexon) scheinen nur in Einzelfällen wirksam zu sein. Laut neusten Studienergebnissen zur Wirksamkeit von Disulfiram bei Störungen durch Kokainkonsum dürften jedoch alkoholabstinenzbereite Männer von einer Disulfiram-Behandlung profitieren [20, 33]. Die bisherigen Behandlungsversuche mit Methylphenidat (Ritalin®) –

einem Dopamin-Agonisten mit hoher Affinität zum Dopamin-Transporter, der strukturchemisch mit Amphetamin verwandt ist und kokainähnliche pharmakologische Eigenschaften aufweist – haben ebenfalls inkonsistente Ergebnisse geliefert [34–41]. Nach heutigem Wissen scheinen *Substitutions*-Behandlungen mit Methylphenidat zumindest bei komplianten Patient/innen Erfolg zu versprechen, die gleichzeitig unter einer adulten Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) leiden [35, 38, 39, 41, 42].

Weil es nach wie vor an einer effektiven nicht-selektiven Pharmakotherapie für Patient/innen mit einem problematischen Kokainkonsum mangelt, stehen – wenigstens vorderhand – psychotherapeutische Behandlungsformen im Vordergrund. Wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweise wurden während der letzten Jahre v. a. für behaviorale Therapieansätze erbracht [43]. Gegenüber herkömmlichen Beratungsgesprächen und diversen psychotherapeutischen Verfahren haben kognitiv-behaviorale Therapien und das sog. Kontingenzmanagement, alleine oder in Verbindung mit dem *Community Reinforcement Approach* in zahlreichen Studien zu einem signifikant besseren Behandlungsergebnis bezüglich Kokainkonsum geführt [17–20, 44, 45]. Da diese Untersuchungen fast ausschliesslich aus den USA stammen, bleibt unklar, inwieweit die Resultate auf hiesige Verhältnisse übertragbar sind. Zudem existiert für die kognitiv-behaviorale Therapie (CBT) bisher noch kein deutsches Therapiemanual, welches deren Anwendung in der Praxis ermöglichen würde. Das CBT-Manual zur Behandlung von Patient/innen mit einem problematischen Kokainkonsum [46] basiert auf dem Verfahren der sog. Relapse Prevention, welches im Wesentlichen von Marlatt und Gordon entwickelt wurde und auf Prinzipien des sozialen Lernens beruht. Es handelt sich um einen gezielten, ambulant durchzuführenden, kurzzeittherapeutischen Ansatz (12–16 Sitzungen in 12 Wochen), in dessen Mittelpunkt Verhaltensanalyse und Fertigkeitstraining stehen. Grundsätzlich kann diese Form der kognitiv-behavioralen Therapie gut mit anderen Verfahren kombiniert werden. Gerade von der Kombination mit pharmakotherapeutischen Methoden verspricht man sich in Fachkreisen günstige Behandlungsergebnisse [13–16].

Es ist anzufügen, dass wir in der Schweiz zwar über langjährige Erfahrungen mit opioidgestützten Behandlungen verfügen, bislang aber kaum über klinische Studien, die medikamentöse Therapien für Patient/innen mit einem problematischen Kokainkonsum oder den Einsatz kognitiv-behavioraler Therapien bei diesen Patient/innen evaluiert haben.

## 2. Vorgehen/Methodik

### 2.1 Fragestellung und Design

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studie mit vier Behandlungsarmen soll zum einen die Einsatzmöglichkeit (Verträglichkeit und Wirksamkeit) von Methylphenidat bezüglich des Kokaingebrauchs bei opiatabhängigen Patient/innen untersucht werden. Zum anderen soll erstmals in der Schweiz eine manualisierte kognitiv-behaviorale Therapie (CBT) bei Patient/innen in opioidgestützter Behandlung implementiert und evaluiert werden. Primäre Outcomevariablen sind die Studienverweildauer, das Kokainverlangen sowie Häufigkeit und Menge des Kokainkonsums.

### 2.2 Stichprobe

Die Proband/innen werden im Zentrum für heroingestützte Behandlung der Universitären Psychiatrischen Kliniken Basel (Janus) sowie im entsprechenden Zentrum der Universitären Psychiatrischen Dienste Bern (KODA I) rekrutiert. An der Studie teilnehmen können Patient/innen mit einer bestehenden Opiatabhängigkeit nach DSM-IV und einem nachgewiesenen problematischen Kokainkonsum, die den Wunsch oder das Ziel haben, den Kokainkonsum zu reduzieren oder zu beenden. Als weitere Einschlusskriterien gelten ein Alter von 20–55 Jahren, Teilnahme an einer heroingestützten Behandlung seit mindestens 12 Wochen und eine relativ stabile Diacetylmorphin-Dosis. Von der Studie ausgeschlossen werden Patient/innen mit einer akuten schweren psychischen und/oder schweren somatischen Erkrankung sowie Frauen mit einem positiven Schwangerschaftstest. In beiden Zentren sollen insgesamt 64 Patient/innen in die Studie eingeschlossen werden, idealerweise je 32 pro Behandlungsstätte.

### 2.3 Procedere

Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung werden die Proband/innen vor Behandlungsbeginn einem standardisierten Screening unterzogen, welches eine medizinisch-psychiatrische Examination umfasst sowie Laboruntersuchungen (Blutbild, Urinanalyse – inklusive Schwangerschaftstest bei denjenigen Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann). Anschliessend werden die Proband/innen anhand eines vom universitären Institut für Spital-Pharmazie Basel erstellten Randomisierungsplans einem der vier Behandlungsarme (Methylphenidat mit CBT, Methylphenidat ohne CBT, Placebo mit CBT, Placebo ohne CBT) zugeteilt.

In der Woche vor Beginn der Behandlung werden die Patient/innen mittels einer Reihe von Fragebogen zu psychopathologischen Symptomen, zu ihrer Therapiemotivation und Erfolgserwartung sowie zu ihrem Substanzkonsum befragt. Zusätzlich geben sie an drei Tagen je eine Urinprobe zur Bestimmung des Baseline-Kokainkonsums ab.

Die Medikation, entweder Methylphenidat 30 mg oder ein entsprechende Dosis Placebo, wird zweimal pro Tag doppelblind über 12 Wochen in der Behandlungsstätte verabreicht und unter Aufsicht eingenommen. Die wöchentlichen CBT-Sitzungen von je 90 Minuten Dauer finden in Gruppen (in der Regel fünf bis sechs Patient/innen) statt. Ferner geben die Proband/innen während des Behandlungszeitraumes an jeweils drei Tagen pro Woche Urinproben zur laborchemischen Untersuchung auf Kokain ab. Bei Patientinnen, bei denen eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann, wird einmal pro Woche ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Während der Behandlung wird gemeinsam mit den Patient/innen wöchentlich ein Kokainkonsum-Tagebuch, eine Therapieevaluations-Skala und das «Formblatt unerwünschte Ereignisse» zwecks Dokumentation unerwünschter Nebenwirkungen ausgefüllt. Anlässlich dieser Befragungen wird auch das Körpergewicht bestimmt.

In der Woche nach Abschluss der Behandlung sowie 12 Wochen später findet eine Nachuntersuchung hinsichtlich der psychopathologischen Symptome und des Substanzkonsums, einschliesslich einer Gewichtskontrolle und dreier Urinproben zur Bestimmung des Kokainkonsums statt. Am Ende der Studie werden die Proband/innen für ihre Studienteilnahme entlohnt.

**Tabelle 1: Erhebungs- und Messinstrumente**

Thema	Parameter	Instrument
Substanzkonsum und -verlangen:	- Aktueller (Bei-)Konsum von Kokain, Amphetaminen, Cannabis, Benzodiazepinen, Methadon	Urintoxikologische Analysen
	- Vergangener und gegenwärtiger Substanzkonsum	Fragebogen zur Substanzanamnese
	- Schwere der Kokainabhängigkeit	Severity of Dependence Scale
	- Kokainverlangen (Craving)	Kokainverlangen-Skala
	- Häufigkeit und Menge des konsumierten Kokains/Tag	Kokainkonsum-Tagebuch
	- Zuversicht bezüglich Konsumkontrolle/-abstinenz	Heidelberger Skalen zur Abstinenzzuversicht
Erfolgserwartung, Therapiemotivation und -verlauf:	- Erwarteter Erfolg der 4 Behandlungsformen	Therapieerwartungs-Skala
	- Behandlungsmotivation	Client Self Evaluation
	- Therapieverlaufseinschätzung	Therapieevaluations-Skala
	- Unerwünschte Ereignisse	Formblatt unerwünschte Ereignisse
Psychopathologische Symptome und subjektive Beeinträchtigungen:	- Depressive Symptomatik im Selbstrating	Beck-Depressions-Inventar
	- Aktuelle subjektive Beeinträchtigung durch psychische und somatische Symptome	Symptom Checkliste 90-R
	- ADHD in der Kindheit	Wender-Utah-Rating Scale
	- ADHD im Erwachsenenalter	Attention-Deficit Scales for Adults

## 2.4 Erhebungs- und Messinstrumente

Zur Erfassung des Substanzkonsums, im Speziellen des Kokainkonsums und -verlangens, der Erfolgserwartung und Therapiemotivation, des Therapieverlaufs und der unerwünschten Ereignisse sowie der psychopathologischen Symptome und der subjektiven Beeinträchtigungen werden die in Tabelle 1 aufgelisteten Instrumente eingesetzt.

## 2.5 Datenauswertung

Die geplante Stichprobengrösse dieser Pilotstudie bewegt sich im Rahmen vergleichbarer Studien [37, 40, 47]. Für die Auswertung der Daten werden die in der Literatur üblichen Verfahren eingesetzt und die Irrtumswahrscheinlichkeit auf dem 5-Prozent-Niveau festgelegt ( $p = 0.05$ ).

Neben einer rein deskriptiven Analyse der berichteten Nebenwirkungen werden mittels  $\chi^2$ -Tests alle erfassten Begleiterscheinungen einzeln über den gesamten Behandlungszeitraum analysiert. Sollten sich aufgrund der Datenlage weitere Analysen, z.B. nach Zeitintervallen, aufdrängen, werden diese mit den gängigen statistischen Verfahren ausgewertet. Zudem wird aus allen Nebenwirkungen ein Summenscore errechnet, der mittels Student's t-Test für unabhängige Stichproben (Verum vs. Placebo) ausgewertet wird. Die Analyse der primären Zielvariablen erfolgt nach dem Intention-to-Treat-Prinzip [48]. Hierfür werden sog. Random Effects Regression Models eingesetzt [49, 50]. In der Literatur sind diese neueren Methoden auch als hierarchisch lineare Modelle bekannt [51]. Diese Verfahren erlauben eine Auswertung unter Berücksichtigung aller vorhandenen Daten sowohl auf der individuellen als auch auf der Gruppenebene, um die Ergebnisse über die Zeit zu schätzen (analog einer klassischen Regression für ein einzelnes Individuum). Die Studienverweildauer während der Behandlungsphase wird mittels Survival Analysen berechnet. In einem ersten Schritt wird mit einer Survival Analyse nach der Kaplan-Meier-

Methode getestet, ob die Verweildauer der vier Behandlungsgruppen im Zeitverlauf differiert. Sollten sich Unterschiede ergeben, wird in einem anschließenden Schritt mit Hilfe einer Cox Regression untersucht, ob Unterschiede in der Verweildauer damit zusammenhängen, dass unterschiedliche Patient/innen bezüglich Motivation, Symptomatologie usw. in den verschiedenen Gruppen behandelt wurden.

## 3. Resultate

Die Studie wurde von den zuständigen kantonalen Ethikkommissionen sowie der Swissmedic genehmigt. Das CBT-Manual wurde übersetzt und den besonderen Gegebenheiten des Untersuchungskollektivs angepasst. Mit der Patient/innenrekrutierung und Datenerhebung wurde im Sommer 2004 begonnen. Die Ergebnisse sollten Ende 2005 vorliegen. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen drängen sich weitere Anpassungen und Ergänzungen des CBT-Manuals auf.

#### 4. Referenzen

1. Ball JC, Ross A. The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment: Patients, Programs, Services, and Outcome. New York: Springer Verlag, 1991.
2. Borg L, Broe DM, Ho A, Kreek MJ. Cocaine abuse sharply reduced in an effective methadone maintenance program. *J Addict Dis* 1999;18:63–75.
3. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: Implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1153–93.
4. Eap CB, Baumann P. Pharmacologie clinique et pharmacogénétique de la méthadone. In: Bundesamt für Gesundheit, ed. Suchtforschung des BAG/Recherches de l'OFSP en matière de dépendances 1999–2001, Band 1/3. Bern: BAG, 2003:52–6. ([www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch))
5. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.:CD002208. DOI: 10.1002/14651858.CD002208.
6. Hošek M. Reducing cocaine use in heroin assisted treatment programmes: effectiveness of psychosocial care. In: Swiss Federal Office of Public Health, ed. Heroin-assisted Treatment: Work in Progress. Bern: Verlag Hans Huber, 2005:375–88.
7. Rehm J, Uchtenhagen A (unter Mitarbeit von Dombrowski D). Methadon als Substitutionsmittel bei der Behandlung von Opioidabhängigkeit in der Schweiz: ein Überblick. In: Suchtforschung des BAG/Recherches de l'OFSP en matière de dépendances 1999–2001, Band 3/3, Behandlung und Betreuung. BAG 2005:63–6. ([www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch))
8. Stohler R, Falcato L, Dürsteler-MacFarland KM, Liechti F, Rössler W. Resultate aus der Begleitevaluation der Methadonbehandlungen im Kanton Zürich – Kokain-Konsum in Methadonbehandlungen: Behandlungsstrategien und Vergleich mit Heroinbehandlungen. Zürich: Sozialpsychiatrische Forschungsgruppe der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich, 2001.
9. Van Beusekom I, Iguchi MY. Executive Summary. A review of recent advances in methadone maintenance treatment. In: Suchtforschung des BAG/Recherches de l'OFSP en matière de dépendances 1999–2001, Band 3/3, Behandlung und Betreuung. BAG 2005:67–73. ([www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch))
10. Ward J, Mattick RP, Hall W. Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid Replacement Therapies. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1998.
11. Blättler R, Dobler-Mikola A, Steffen T, Uchtenhagen A. Decreasing intravenous cocaine use in opiate users treated with prescribed heroin. *Soz Präventivmed* 2002;47:24–32.
12. Blättler R, Gschwend P, Steffen T, Dobler-Mikola A, Uchtenhagen A. Abnahme des Kokainkonsums bei Opioidabhängigen in der heroingestützten Behandlung. In: BAG, ed. Suchtforschung des BAG/Recherches de l'OFSP en matière de dépendances 1999–2001, Band 3/3. Bern: BAG, 2005:89–91. ([www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch))
13. Avants SK, Margolin A, Kosten TR. Cocaine abuse in methadone maintenance programs: integrating pharmacotherapy with psychosocial interventions. *J Psychoactive Drugs* 1994;26:137–46.
14. Boyarsky BK, McCance-Katz EF. Improving the quality of substance dependency treatment with pharmacotherapy. *Subst Use Misuse* 2000;35:2095–2125.
15. Carroll KM. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve drug abuse outcomes. *Addict Behav* 1997;22:233–45.
16. Stohler R, Dürsteler-MacFarland KM. Störungen durch Kokain und Opiate. *Ther Umsch* 2003;60:329–33.
17. Carroll KM, Rounsaville BJ, Gawin FH. A comparative trial of psychotherapies for ambulatory cocaine abusers: relapse prevention and interpersonal psychotherapy. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1991;17:229–47.
18. Carroll KM, Rounsaville BJ, Nich C, Gordon LT, Wirtz PW, Gawin F. One-year follow-up of psychotherapy and pharmacotherapy for cocaine dependence. Delayed emergence of psychotherapy effects. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:989–97.
19. Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Rounsaville BJ. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction* 1998;93:713–27.
20. Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, et al. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:264–72.
21. Kupferschmidt H. Acute drug poisoning. *Ther Umsch* 2003;60:341–6.
22. Mendelson JH, Mello NK. Management of cocaine abuse and dependence. *N Engl J Med* 1996;334:965–72.
23. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2001;103:502–6.

24. Hunt D, Spunt B, Lipton D, Goldsmith D, Strug D. The costly bonus: cocaine related crime among methadone treatment clients. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1986;6:107–22.
25. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding poly-drug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction* 2003;98:7–22.
26. Meandzija B, O'Connor PG, Fitzgerald B, Rounsaville BJ, Kosten TR. HIV infection and cocaine use in methadone maintained and untreated intravenous drug users. *Drug Alcohol Depend* 1994;36:109–13.
27. Ortner R, Peternell A, Kraigher D, Schindler S, Topitz A, Fischer G. Cocaine abuse in maintenance therapy with methadone in narcotic dependent patients. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:934–8.
28. Magura S, Kang SY, Nwakeze PC, Demsky S. Temporal patterns of heroin and cocaine use among methadone patients. *Subst Use Misuse* 1998;33:2441–67.
29. Maffli E, Kuntsche S, Delgrande JM, Francis A. *Ambulante Suchtberatung 2001 – Statistik der ambulanten Behandlung und Betreuung im Alkohol- und Drogenbereich*. Neuchatel: Bundesamt für Statistik, 2003.
30. Ochoa KC, Hahn JA, Seal KH, Moss AR. Overdosing among young injection drug users in San Francisco. *Addict Behav* 2001;26:453–60.
31. Murphy EL, DeVita D, Liu H, et al. Risk factors for skin and soft-tissue abscesses among injection drug users: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2001;33:35–40.
32. De Lima MS, Soares BG, Reisser AA, Farrell M. Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. *Addiction* 2002;97:931–49.
33. Nich C, McCance-Katz EF, Petrakis IL, Cubells JF, Rounsaville BJ, Carroll KM. Sex differences in cocaine-dependent individuals' response to disulfiram treatment. *Addict Behav* 2004;29:1123–8.
34. Bonati L. Reduktion des Nebenkonsums von Kokain bei opiatabhängigen, methadonsubstituierten Patientinnen und Patienten durch Methylphenidat. Substitution und operante verhaltenstherapeutische Intervention. Medizinische Dissertation: Universität Basel, 2001.
35. Castaneda R, Sussman N, Levy R, Trujillo M. A treatment algorithm for attention deficit hyperactivity disorder in cocaine-dependent adults: a one-year private practice study with long-acting stimulants, fluoxetine, and bupropion. *Subst Abuse* 1999;20:59–71.
36. Gawin FH, Riordan C, Kleber H. Methylphenidate treatment of cocaine abusers without attention deficit disorder: a negative report. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1985;11:193–7.
37. Grabowski J, Roache JD, Schmitz JM, Rhoades H, Creson D, Korszun A. Replacement medication for cocaine dependence: methylphenidate. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:485–8.
38. Khantzian EJ, Gawin FH, Riordan C, Kleber HD. Methylphenidate treatment of cocaine dependence: a preliminary report. *J Subst Abuse Treat* 1984;1:107–12.
39. Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Kleber HD. Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:300–5.
40. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:286–94.
41. Somoza EC, Winhusen TM, Bridge TP, et al. An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis* 2004;23:77–92.
42. Gawin F, Kleber H. Pharmacologic treatments of cocaine abuse. *Psychiatr Clin North Am* 1986;9:573–83.
43. Rawson RA, Huber A, McCann M, et al. A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches during methadone maintenance treatment for cocaine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:817–24.
44. Higgins ST, Wong CJ, Badger GJ, Ogden DE, Dantona RL. Contingent reinforcement increases cocaine abstinence during outpatient treatment and 1 year of follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:64–72.
45. Petry NM, Martin B. Low-cost contingency management for treating cocaine- and opioid-abusing methadone patients. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:398–405.
46. Carroll KM. A Cognitive-Behavioral Approach: Treating Cocaine Addiction. In: National Institute on Drug Abuse, ed. *Therapy Manuals for Drug Addiction*. Rockville, Maryland: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 1998.
47. Shearer J, Wodak A, Mattick RP, et al. Pilot randomized controlled study of dexamphetamine substitution for amphetamine dependence. *Addiction* 2001;96:1289–96.
48. Nich C, Carroll KM. 'Intention-to-treat' meets 'missing data': implications of alternate strategies for analyzing clinical trials data. *Drug Alcohol Depend* 2002;68:121–30.
49. Gibbons RD, Hedeker D, Elkin I, et al. Some conceptual and statistical issues in analysis of longitudinal psychiatric data. Application to the NIMH treatment of Depression Collaborative Research Program dataset. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:739–50.

50. Nich C, Carroll KM. Now you see it, now you don't: a comparison of traditional versus random-effects regression models in the analysis of longitudinal follow-up data from a clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:252–61.
51. Bryk AS, Raudenbush SW. Application of hierarchical linear models to assessing change. *Psychol Bull* 1992;101:147–58.

## 5. Wissenstransfer/Valorisierung

### 5.1 Referate

1. Dürsteler-MacFarland KM. Psychotherapeutische Strategien zur Behandlung von Störungen durch den Gebrauch von Kokain. Verein Schweizerischer Drogenfachleute – Fachgruppe Ambulante Beratungsstellen, Zürich, Psychiatrische Universitätsklinik, 23.10.2002.
2. Dürsteler-MacFarland KM. Pharmakologische und psychotherapeutische Strategien zur Behandlung von Störungen durch den Gebrauch von Kokain. Wissenschaftliches Kolloquium, Regensburg (D), Psychiatrische Universitätsklinik, 24.06.2004.
3. Dürsteler-MacFarland KM. Wissenschaftliche Befunde zur pharmakologischen und psychotherapeutischen Behandlung von Kokainabhängigkeit: State of the Art. 9. Fachtagung zur Praxis akzeptierender Drogenarbeit, Nürnberg (D), Institut für soziale und kulturelle Arbeit, 25.06.2004.
4. Strom J. Methylphenidat und kognitiv-behaviorale Therapie in der Behandlung von Kokain konsumierenden opiatabhängigen Patienten im Heroinprogramm. 9. Fachtagung zur Praxis akzeptierender Drogenarbeit, Nürnberg (D), Institut für soziale und kulturelle Arbeit, 25.06.2004.
5. Wiesbeck GA, Dürsteler-MacFarland KM. Die Behandlung der Kokainabhängigkeit: Neues aus der Pharmako- und Psychotherapie. Montagskolloquium, Basel, Psychiatrische Universitätsklinik, 06.09.2004.

### 5.2 Publikationen

1. Stohler R, Dürsteler-MacFarland KM. Störungen durch Kokain und Opiate. *Ther Umsch* 2003;60:329–32.

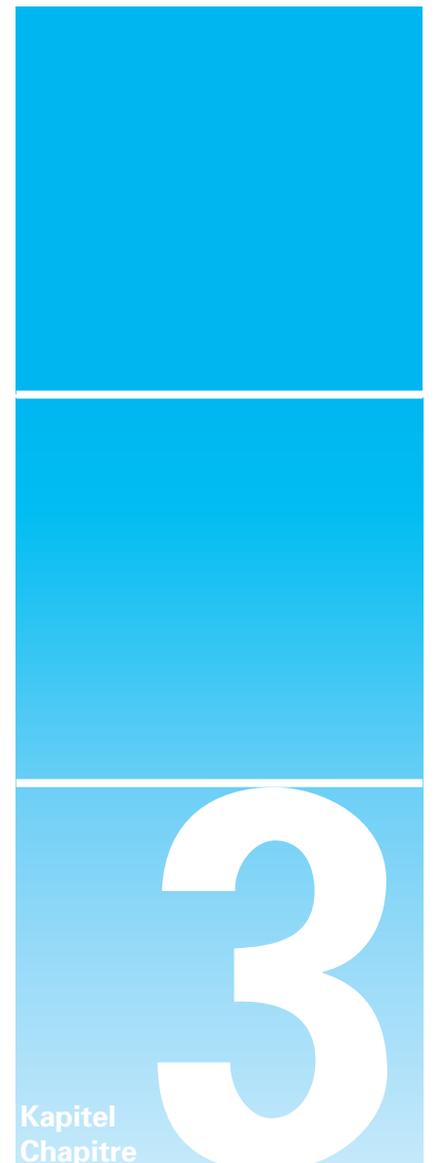
## 6. Dank

Für die ausgezeichnete Zusammenarbeit danken wir allen Proband/innen, dem Institut für Spital-Pharmazie Basel, dem Departement Zentrallaboratorium des Kantonsspitals Basel sowie den Leitungen und dem Personal der beiden beteiligten Behandlungszentren. Im Weiteren gilt unser Dank Karin Belser, Nicole Bloch, Lukas Bösch, Patricia Emminger, Claudia Schweizer und Jonas Strom für die wertvolle Mitarbeit an der Studie.

Korrespondenzadresse:  
 Lic. phil. Kenneth M. Dürsteler-MacFarland  
 Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel  
 Bereich Abhängigkeitserkrankungen  
 Wilhelm Klein-Strasse 27  
 CH-4025 Basel  
 E-Mail: kenneth.duersteler@upkbs.ch



# **Kosten des Konsums legaler Suchtmittel/Coûts de la consommation de substances légales entraînant la dépendance**





# Les coûts indirects de l'abus d'alcool en Suisse\*

**Claude Jeanrenaud, Sonia Pellegrini, Sarino Vitale, Hélène Chevrou-Séverac**, Institut de recherches économiques et régionales, Université de Neuchâtel

## Résumé

L'estimation des coûts indirects s'inscrit dans le contexte plus large de l'évaluation du coût social de l'abus d'alcool en Suisse. Par coût social, il faut comprendre la valeur monétaire de l'ensemble des conséquences négatives de la consommation abusive d'alcool pour la communauté. Les coûts indirects, présentés ci-après, correspondent à la production non réalisée, en raison de la mortalité et de la morbidité, causées par l'abus d'alcool. Leur évaluation se fonde sur la méthode du capital humain. Ils représentent un peu plus de 20% du coût total.

## 1. Introduction

L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a mandaté l'Institut de recherches économiques et régionales de l'Université de Neuchâtel afin qu'il estime le coût social de l'abus d'alcool en Suisse. Par coût social, il faut comprendre la valeur monétaire de l'ensemble des conséquences négatives de la consommation abusive d'alcool pour la communauté. La consommation est dite abusive lorsqu'elle nuit à la santé; la limite étant fixée à 40 g/j (4 boissons standards<sup>1</sup> pour les hommes et 20 g/j pour les femmes (English et al. 1995). Les coûts indirects sont l'une des trois composantes (c.f. ci-dessous) du coût social.

## Key Words

Social Cost,  
Indirect Costs,  
Human Capital.

\* Ce projet a été soutenu par le contrat de recherche n° 02.001382 de l'Office fédéral de la santé publique et par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique.

<sup>1</sup> Une boisson standard ou verre d'alcool correspond à 3 dl de bière, 1 dl de vin, 2,5 cl de spiritueux, soit 10 à 12 grammes d'alcool pur.

## 2. Déroulement de l'étude/Méthode

### 2.1 Définition du coût social

Le coût social de l'abus d'alcool est composé de trois éléments: les coûts directs, indirects et humains (tabl. 1). Les coûts directs comprennent toutes les dépenses engagées pour corriger les conséquences négatives de l'abus d'alcool, qu'il s'agisse d'atteintes à la santé ou de dommages matériels. Les coûts indirects représentent la valeur de la production non réalisée, en raison de la baisse de productivité sur le lieu de travail, des incapacités temporaires de travail, des cas d'invalidité et des décès prématurés attribuables à une consommation abusive d'alcool. Enfin, les coûts humains reflètent la baisse de qualité de vie des personnes atteintes dans leur santé et la perte de bien-être associée à la diminution de l'espérance de vie en raison de l'abus d'alcool.

### 2.2 Définition des coûts indirects

Les coûts indirects représentent la valeur des ressources productives perdues en raison d'une consommation excessive d'alcool. L'abus d'alcool est, en effet, à l'origine d'une diminution de la productivité sur le lieu de travail, d'incapacités temporaires de travail, de cas d'invalidité et de décès prématurés. La charge, pour la collectivité, est mesurée par le biais de la production non réalisée dans le cadre d'une activité professionnelle (production marchande), d'un travail domestique ou d'une occupation bénévole (production non marchande). La valeur de la production marchande est estimée à partir du prix des biens échangés sur le marché ou du revenu de ceux qui les ont produits. Les services non marchands étant par définition fournis gratuitement, il faut trouver des méthodes indirectes pour en estimer le prix.

### 2.3 Méthode d'estimation des coûts indirects

La méthode du capital humain a été adoptée pour évaluer les coûts indirects de l'abus d'alcool. Elle se fonde sur l'hypothèse que le prix d'une vie humaine est donné par la valeur de la production qu'un individu est susceptible de réaliser au cours de son existence. Cette valeur peut être estimée à travers les revenus du travail de l'individu. En cas de décès, la valeur de la perte de potentiel productif est obtenue en actualisant la somme des revenus futurs, attendus de la victime. En cas d'invalidité ou de chômage, attribuable à l'alcool, la perte de production est mesurée par les revenus non touchés, durant la période d'incapacité de travail.

Les conséquences d'une maladie ou d'un décès, sur la production domestique et bénévole, sont souvent ignorées. Pourtant, ces prestations, fournies hors du marché institutionnalisé, contribuent au bien-être de la collectivité au même titre que les activités rémunérées. Ces pertes sont également mesurées à l'aide de la méthode du capital humain. Leur estimation nécessite de connaître le temps que la population consacre aux activités domestiques et de bénévolat ainsi que le «prix» d'une heure de production non marchande. La valeur des services domestiques et bénévoles a été estimée à partir du salaire horaire brut des personnes effectuant le même type de tâches sur le marché (méthode du coût du marché). Les tâches domestiques sont valorisées à l'aide du taux de salaire d'un employé de maison et le bénévolat, par le taux de salaire moyen de la population active. Les chiffres proviennent de l'étude réalisée par Schmid et al. (1999), sur l'évaluation monétaire des activités non rémunérées en Suisse.

**Tableau 1: Composantes du coût social de la consommation d'alcool**

	Coûts estimés	Coûts non estimés
Coûts directs	Traitement médical et hospitalier des pathologies attribuables à l'alcool. Traitement médical et hospitalier, dommages matériels et frais de justice et de police des accidents de la route liés à l'alcool.	Dépenses de recherche, de formation et de prévention. Coût de production et de distribution. Dommages matériels causés par les incendies et la violence. Frais administratifs des assurances.
Coûts indirects	Pertes de <i>production marchande</i> liées à la morbidité et à la mortalité attribuables à l'alcool. Pertes de <i>production non marchande</i> liées à la morbidité et à la mortalité (bénévolat et travail domestique). Surcroît de chômage.	Pertes de productivité au travail et absentéisme. Pertes de production des individus détenus pour un acte délictueux. Pertes de production des victimes d'effets comportementaux. Certaines pertes de production non marchandes (temps consacré au malade par ses proches, passé à se rendre chez le médecin ou à l'hôpital).
Coûts humains	Atteintes physiopathologiques: – Maladies – Accidents de la route Effets comportementaux de la dépendance à l'alcool	Baisse de la qualité de vie des consommateurs non dépendants mais à usage nocif.

Pour déterminer la perte de production, imputable à un excès de chômage dû à l'abus d'alcool, la probabilité d'être chômeur, pour un individu dépendant de l'alcool, est comparée à sa probabilité d'être au chômage en supposant qu'il ne soit pas dépendant. L'écart obtenu indique le risque de chômage supplémentaire imputable à l'abus d'alcool. La perte de production de ce surplus de chômage, lié à l'excès d'alcool, est alors quantifiée en évaluant le revenu perdu par ces chômeurs.

### 3. Résultats

#### 3.1 Coûts indirects de la mortalité

La mortalité alcoolique est estimée à partir du nombre moyen de décès relatifs aux pathologies pour lesquelles les buveurs excessifs ont un risque plus élevé que le reste de la population. Afin de déterminer la mortalité, causée par une consommation excessive d'alcool, des fractions attribuables – proportion de décès dus à l'alcool – sont multipliées par les décès enregistrés dans les 66 groupes de diagnostics liés à l'abus d'alcool (Gutjahr et Gmel, 2001).

La valeur de la production marchande perdue est obtenue, indirectement, à partir des revenus futurs actualisés des personnes décédées. En l'absence d'information sur ces revenus, l'estimation se fonde sur le gain d'un individu représentatif. Il est tenu compte des gains de productivité, à long terme, de l'économie nationale, de la probabilité d'être actif et occupé à plein temps, ainsi que du taux de survie à chaque âge.

**Tableau 2: Pertes de production marchande, en millions de francs suisses, 1996**

Taux d'actualisation*	0%	2%	6%
Hommes	902,1	696,7	471,8
Femmes	104,9	83,5	59,1
Total	1007,0	780,2	530,9

\* L'actualisation est une procédure mathématique par laquelle on transforme une valeur future en valeur actuelle. Plus le taux d'actualisation choisi est élevé, plus on accorde de poids à la production présente et plus les pertes de production survenant dans un futur éloigné perdent de l'importance. Le taux de 2%, retenu pour l'estimation de référence, correspond au taux d'intérêt réel moyen des obligations de la Confédération sur les dix années précédant l'étude. Il est inférieur aux valeurs usuelles dans les travaux portant sur les coûts des atteintes à la santé réalisés à l'étranger, un choix qui reflète le fait que les taux d'intérêt réels en Suisse sont faibles en comparaison internationale. Deux autres estimations ont été réalisées afin d'apprécier la sensibilité des résultats au choix du taux d'actualisation. Dans la première, le coût indirect s'obtient par la somme des revenus futurs non actualisés. Certains auteurs recommandent en effet l'emploi d'un taux nul en économie de la santé (West 1996, Barendregt et al. 1999). A leur avis, l'actualisation, en favorisant les projets offrant des bénéfices à court terme, biaise les décisions en matière de santé publique. Dans la seconde variante, les pertes de production sont actualisées avec un taux de 6% qui représente le rendement moyen du capital en Suisse (OCDE 1996).

L'estimation de référence, calculée avec un taux d'actualisation de 2%, aboutit à des pertes de production marchande de 780,2 millions de francs. La mortalité masculine occasionne près de 90% des pertes marchandes. Le nombre élevé de consommateurs excessifs d'alcool, chez les hommes, ainsi que des taux d'activité et d'occupation supérieurs à ceux des femmes expliquent l'écart important des pertes de production par sexe.

Outre les pertes de production marchande, le décès prématuré des victimes de l'alcool entraîne une diminution de l'activité domestique et bénévole. La procédure d'estimation est la même que pour la production marchande.

**Tableau 3: Pertes de production non marchande, en millions de francs suisses, 1996**

Taux d'actualisation*	0%	2%	6%
Hommes			
Travail domestique	348,9	258,7	166,9
Bénévolat	36,9	27,7	18,2
Production non marchande	385,8	286,4	185,1
Femmes			
Travail domestique	225,6	172,3	115,4
Bénévolat	10,0	7,7	5,2
Production non marchande	235,6	180,0	120,6
Total	621,4	466,4	305,7

\* L'actualisation est une procédure mathématique par laquelle on transforme une valeur future en valeur actuelle.

Actualisées à 2%, les pertes de production non marchande s'élèvent à 466,4 millions de francs. Les pertes, enregistrées par les hommes, se montent à 286,4 millions; celles des femmes à 180 millions. Si les pertes de production individuelles des femmes sont supérieures à celles des hommes, ce n'est pas le cas des pertes globales, du fait qu'il y a, en Suisse, presque trois fois plus d'hommes que de femmes qui décèdent des suites d'une consommation abusive d'alcool.

#### 3.2 Coûts indirects de la morbidité

Dans cette étude, seules les conséquences de l'invalidité pour motif d'alcoolisme, et les effets de la consommation excessive d'alcool sur la probabilité d'être au chômage, ont été évalués. Aucune relation statistiquement significative n'a pu être établie entre consommation d'alcool et revenu, ni entre consommation d'alcool et journées d'incapacité de travail.

Le coût de l'invalidité est calculé pour tous les cas d'invalidité permanente – existants et nouveaux – observés pendant l'année de référence (approche de prévalence). Il est estimé pour les individus âgés de moins de 65 ans (62 ans pour les femmes) qui touchent une rente AI pour motif d'alcoolisme. Les pertes totales de production sont obtenues en multipliant le nombre de cas d'invalidité par le revenu

professionnel et par la valeur monétaire attribuée au travail domestique et aux activités de bénévolat. Dans les estimations, il est tenu compte du taux d'occupation, du taux d'activité et du degré d'invalidité. L'invalidité, attribuable à l'alcoolisme, a engendré des pertes de production de 177,2 millions de francs en 1996 (tableau 4). Les pertes de production non marchande atteignent 48,8 millions de francs, réparties à raison de 45,8 millions pour le travail domestique et de 3,0 millions pour les activités de bénévolat. Elles représentent 27,5% des pertes de production totales pour cause d'invalidité. En raison du temps important que les femmes consacrent aux activités domestiques, les pertes de production non marchande sont, pour elles, plus importantes que les pertes liées à l'activité professionnelle.

L'analyse de l'impact de l'abus d'alcool sur la probabilité d'être au chômage est effectuée à l'aide d'un modèle probit. Les données proviennent de l'Enquête suisse sur la santé de 1997 (OFS, 1998). Il apparaît que la probabilité de se retrouver au chômage est positivement influencée par le fait d'être un très grand consommateur d'alcool. Le fait de fumer, d'être employé ou d'exercer une profession non manuelle, d'être francophone ou italophone augmente aussi le risque d'être au chômage. La probabilité de se retrouver au chômage pour les très grands consommateurs d'alcool est ensuite calculée à partir du modèle estimé sur l'échantillon de l'Enquête suisse sur la santé. Dans un deuxième temps, cette même probabilité est estimée en supposant qu'aucun individu n'est un très grand consommateur d'alcool. La différence, entre ces probabilités, indique le risque supplémentaire de perdre son emploi, couru par un très grand consommateur d'alcool. Il est de 4,2% pour les hommes et de 8,8% pour les femmes.

Pour connaître le nombre supplémentaire de chômeurs, très grands consommateurs d'alcool, le nombre de très grands consommateurs actifs d'alcool, de la population totale, est multiplié par le risque supplémentaire de chômage des consommateurs abusifs. La perte monétaire, induite par ce surcroît de chômage des consommateurs excessifs d'alcool, est estimée, comme précédemment, à partir de leur revenu perdu. Pour les hommes, le revenu moyen perdu par individu est de 4466 francs par mois et de 2096 francs par mois pour les femmes. La production annuelle totale perdue est égale au revenu mensuel moyen perdu par les individus à la fois chômeurs et consommateurs excessifs d'alcool, multiplié par 12, multiplié par le surcroît de chômeurs consommateurs abusifs d'alcool dans la population active totale (tableau 4).

**Tableau 4: Coût indirect de la morbidité alcoolique, en francs suisses, 1996**

	Hommes	Femmes	Total
Surcroît de chômage*	199 300 000	49 700 000	249 000 000
Invalidité	148 013 900	29 236 100	177 250 000
Total	347 313 900	78 936 100	426 250 000

\* 1997

Le coût indirect de la morbidité alcoolique en Suisse s'élève à 426 millions de francs. Les pertes de production dues à la morbidité des femmes – 79 millions – représentent moins d'un cinquième des pertes totales. La faible part des femmes, dans le coût total de la morbidité, s'explique par la plus faible prévalence de consommation abusive dans la population féminine, ainsi que par les écarts salariaux. Les 2779 cas d'invalidité, pour motif d'alcoolisme, représentent 40% du coût de la morbidité. Le surcroît de chômage, attribuable à une consommation abusive d'alcool, se monte quant à lui à 249 millions de francs.

L'ensemble des coûts indirects de l'abus d'alcool en Suisse représente, en 1996, plus de 1670 millions de francs, soit 0,4% du produit intérieur brut. La mortalité alcoolique est à l'origine de 75% du coût indirect brut. Le surcroît de chômage et les cas d'invalidité, dus à l'alcool, représentent respectivement 15% et 11% des pertes brutes de production.

#### 4. Discussion

Toutes les études, portant sur le coût des substances engendrant la dépendance, ont évalué les pertes de production attribuables à l'abus d'alcool. La part des coûts indirects, dans le produit intérieur brut, varie entre 0,3% et 1,7%. Comparer ces résultats se révèle toutefois difficile, car les méthodes d'estimation, les catégories de coûts et les hypothèses retenues diffèrent d'une étude à l'autre. En Suisse, Leu et Lutz (1977) aboutissaient pour 1972 à un ratio de 0,66%, soit à une part du produit intérieur brut plus élevée que dans la présente étude (0,40%). L'une des explications réside dans le plus grand nombre de catégories de coûts prises en compte dans l'étude de Leu et Lutz (1977).

## 5. Conclusions

Le coût social est un bon indicateur de l'ampleur de l'abus d'alcool, en tant que problème de santé publique, et de son importance relative par rapport à d'autres préoccupations, telles que le tabagisme, la consommation de drogues illicites ou le sida. Les coûts indirects – qui représentent environ 20% du coût social – sont déjà forts révélateurs de l'impact de l'abus d'alcool pour la société. Ils négligent, toutefois, une dimension fondamentale de l'abus d'alcool: son impact sur la santé physique et psychique des consommateurs abusifs et de leurs proches. La méthode du capital humain ne peut donc fournir qu'une estimation partielle de la perte de bien-être pour la collectivité.

## 6. Références

1. English DR, Holman CDJ, Milne E, Winter MG, Hulse GK and Codde JP. The quantification of morbidity and mortality caused by substance abuse. 1995 edition, Commonwealth Department of Human Services and Health, Canberra, 1995.
2. Gutjahr E and Gmel G. Die sozialen Kosten des Alkoholkonsums in der Schweiz. Epidemiologische Grundlagen 1995–1998. Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies, Lausanne, 2001.
3. Leu R und Lutz P. Ökonomische Aspekte des Alkoholkonsums in der Schweiz. Schultess, Polygraphischer Verlag, Zürich, 1977.
4. OFS. Enquête suisse sur la santé. Office fédéral de la statistique, Berne, 1998.
5. Schmid H, Souza-Posa A, Widmer R. Evaluation monétaire du travail non rémunéré. Une analyse empirique pour la Suisse basée sur l'enquête suisse sur la population active. Office fédéral de la statistique, Neuchâtel, 1999.

## 7. Valorisation

A l'occasion de la publication du rapport en octobre 2003, l'IRER a organisé, à Neuchâtel, une conférence réunissant les meilleurs spécialistes de la problématique de l'abus d'alcool. Par ailleurs, les résultats de la recherche ont été présentés lors de conférences nationales et internationales dans différentes disciplines (santé publique, économie de la santé).

1. Chevrou-Séverac H. The impact of alcohol abuse on employment and earnings in Switzerland. Etude présentée lors du workshop «Coût social de l'abus d'alcool en Suisse», Neuchâtel, octobre 2003.
2. Chevrou-Séverac H. The impact of alcohol abuse on employment and earnings in Switzerland. Présentation poster au Quatrième colloque européen d'économie de la santé, Paris, juillet 2002.
3. Vitale S. L'estimation indirecte des coûts de la maladie: méthodes d'évaluation et application au cas de la consommation excessive d'alcool. Thèse, mimeo, Neuchâtel, 2001.

Adresse pour correspondance:  
Institut de recherches économiques et régionales  
Université de Neuchâtel  
Pierre-à-Mazel 7  
CH-2000 Neuchâtel  
Tél.: 0041 (0)32 718 1400  
Fax: 0041 (0)32 718 1401  
E-mail: [messagerie.ierer@unine.ch](mailto:messagerie.ierer@unine.ch)

# Coûts humains des atteintes à la santé attribués à la consommation abusive d'alcool en Suisse\*

France Priez, Sonia Pellegrini, Claude Jeanrenaud, Institut de recherches économiques et régionales, Université de Neuchâtel

## Résumé

Consommé en quantité excessive, l'alcool implique des risques importants pour la santé. La souffrance physique et psychique engendrée par la maladie est une perte de bien-être qui, lorsqu'elle est exprimée en termes monétaires, est désignée par l'expression de «coûts humains». Ceux-ci sont estimés pour quatre pathologies majeures, associées à la consommation abusive d'alcool: la cirrhose du foie, la pancréatite chronique, le cancer ORL et l'hypertension artérielle. Deux méthodes d'enquête – l'évaluation contingente et le «standard gamble» – sont utilisées afin d'obtenir, de la part de la population, une appréciation de la gravité de ces atteintes. La première fournit directement une évaluation en termes monétaires alors que la seconde est une approche indirecte basée sur un indice d'utilité. En combinant ces informations, on obtient une estimation du coût humain par cas. Ce chiffre, multiplié par le nombre annuel de nouveaux cas, reflète le coût humain d'une pathologie à l'année de référence. Les coûts humains totaux des atteintes à la santé, causées par l'abus d'alcool, sont estimés à 2,6 milliards de francs en 1998. A noter que ce chiffre ne comprend pas les effets comportementaux de la dépendance à l'alcool, lesquels font l'objet d'une étude séparée.

## 1. Introduction

Sur mandat de l'Office fédéral de la santé publique, l'Institut de recherches économiques et régionales (IRER) de l'Université de Neuchâtel a réalisé une estimation du coût, pour la société, de l'abus d'alcool en Suisse (Jeanrenaud et al., 2003). Des coûts de différentes natures doivent être distingués (Fig. 1). Il y a, d'une part, les coûts matériels. Ceux-ci sont engendrés par les traitements médicaux et hospitaliers et par la perte de capacité productive due aux incapacités temporaires de travail, aux cas d'invalidité et aux décès prématurés attribuables à une consommation abusive d'alcool. D'autre part, on trouve la souffrance physique et psychique engendrée par la maladie, les accidents et les modifications du comportement induits par une consommation abusive d'alcool. Cette perte de qualité de vie, lorsqu'elle est exprimée en termes monétaires, est désignée par l'expression de «coûts humains».

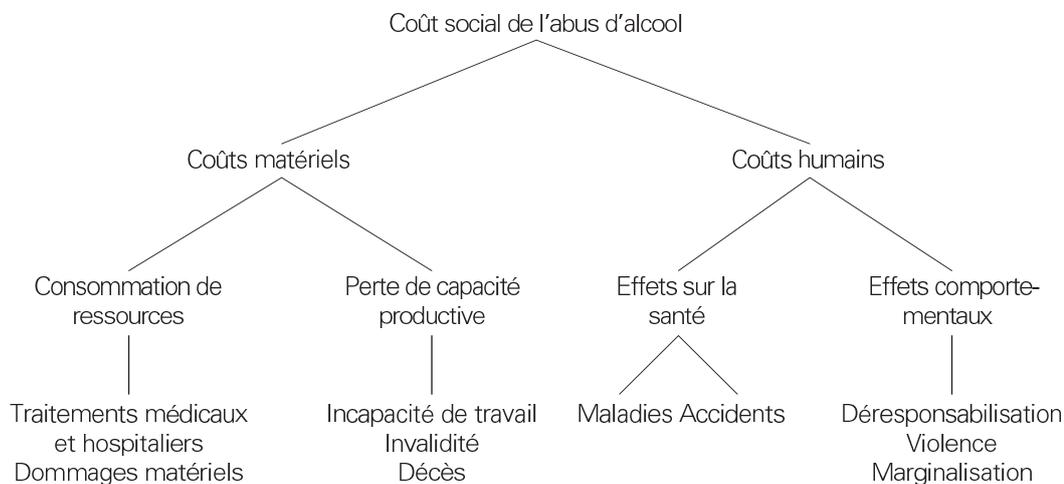
La présente étude se concentre sur la dimension *humaine* des conséquences de l'abus d'alcool. Son objectif est d'obtenir une estimation de la perte de bien-être ressentie en cas de maladie et d'accident; les effets comportementaux ayant fait l'objet d'une estimation séparée. De manière à pouvoir additionner le coût humain aux autres composantes du coût social, il doit être exprimé en termes monétaires. N'ayant pas de prix sur le marché, sa valeur, pour la population, est estimée par le biais d'enquêtes. Cette approche est celle de l'économie du bien-être et se fonde sur les préférences exprimées par les individus.

Réaliser une telle estimation implique un certain nombre de choix méthodologiques (section 2.3). En particulier, il s'agit de choisir une méthode d'estimation et d'opter pour une évaluation globale des conséquences physiques de l'abus d'alcool ou pour une approche par pathologie. Au préalable, nous revenons brièvement sur la notion de coût humain.

## Key Words

Social Cost,  
Human Costs,  
Contingent Valuation,  
Standard Gamble.

\* Ce projet est soutenu par le contrat de recherche n° 98.000806 (8081) de l'Office fédéral de la santé publique.



**Figure 1: Structure des coûts**

## 2. Déroulement de l'étude/Méthode

### 2.1 Coûts humains

La baisse de la qualité de vie est l'un des effets les plus importants de la consommation de substances engendrant la dépendance. L'abus d'alcool implique, en effet, un risque accru de maladies et d'accidents ainsi que des modifications du comportement. Ces dernières ont fait l'objet d'une évaluation propre et ne sont pas abordées plus avant ici. Les conséquences des atteintes à la santé – maladies et accidents – se traduisent en termes de souffrances physique et psychique. Cette diminution de la qualité de vie est un dommage non matériel qui, s'il n'occasionne pas une consommation de ressources, détériore néanmoins le bien-être. Ainsi, les coûts humains doivent être compris comme la contre-valeur monétaire des dommages physiques et psychiques provoqués par une atteinte à la santé.

### 2.2 Pathologies évaluées

L'abus d'alcool implique un risque accru pour 66 groupes de diagnostics (Gutjahr & Gmel 2001). En évaluer globalement les conséquences nécessiterait que l'on décrive, à l'enquêté, l'ensemble des

risques qu'il court s'il consomme de l'alcool en quantité abusive; une approche qui n'est guère envisageable, au vu du grand nombre de diagnostics concernés. C'est pourquoi une approche par pathologie a été adoptée. Sommer les coûts humains de tous les diagnostics, séparément, présente un risque de surestimation. Celui-ci est toutefois compensé, ici, par le fait que seul un petit nombre de pathologies sont retenues. La sélection des pathologies a été opérée en fonction de trois critères: l'importance de l'alcool comme facteur de risque, leur incidence annuelle et leur impact sur la qualité de vie. Quatre pathologies majeures ont ainsi été retenues. Il s'agit de la cirrhose du foie, de la pancréatite chronique, du cancer ORL et de l'hypertension artérielle. Le cancer ORL a des conséquences très importantes sur la qualité de vie du patient, tandis que l'hypertension artérielle est une atteinte chronique dont les conséquences sur la santé sont graves même si elle ne s'accompagne souvent d'aucun symptôme. La cirrhose du foie est généralement considérée comme la maladie des grands buveurs et on compte un nombre de personnes atteintes relativement important. Au contraire, la pancréatite chronique est peu connue alors même qu'elle touche un grand nombre de personnes et que ses conséquences sur la qualité de vie sont lourdes.

**Tableau 1: Pathologies retenues**

	Code ICD-9	Fraction attribuable à l'alcool		Incidence* (1996) en Suisse	
		Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Cancer ORL	140–150	0,21	0,08	1120	280
Hypertension artérielle	401–405	0,11	0,06	5200	6320
Cirrhose du foie	571	0,90	0,90	929	428
Pancréatite chronique	577,1	0,84	0,84	211	86

Source: Gutjahr et Gmel (2001), English et al. (1995).

\* Nombre de nouveaux cas présentant la pathologie correspondante.

### 2.3 Méthodes d'estimation des coûts des pathologies attribuables à l'alcool

La méthode traditionnellement utilisée pour donner une valeur monétaire à un bien non marchand est l'évaluation contingente. Celle-ci repose sur une enquête par questionnaires menée auprès d'un échantillon représentatif de la population. La méthode consiste à proposer un marché fictif, appelé «marché contingent». En l'occurrence, le marché offert est la possibilité d'acquérir un vaccin permettant de réduire significativement le risque d'être atteint de l'une des pathologies évaluées.

Dans le cas particulier de l'abus d'alcool, l'évaluation contingente ne peut pas toujours être appliquée. Pour deux des atteintes sélectionnées – cirrhose du foie et pancréatite chronique – l'alcool est le facteur de risque principal, voire unique. L'application de l'évaluation contingente est alors délicate. En effet, les abstinentes et les consommateurs modérés estimeraient, vraisemblablement, que leur risque de devenir des buveurs excessifs est négligeable et exprimeraient des dispositions à payer faibles. Quant aux buveurs excessifs, qui ont un risque important d'être atteints des pathologies évaluées, ils auraient des dispositions à payer élevées. Une telle distribution des réponses ne permet pas d'estimer correctement les coûts humains.

L'estimation des coûts humains, des atteintes provoquées exclusivement par l'abus d'alcool, est par conséquent réalisée de manière indirecte, en transitant par l'indice de qualité de vie (QALY) fourni par le «standard gamble». Celui-ci produit, sur une échelle comprise entre 0 et 1, un indice reflétant la qualité de vie dans l'état de santé évalué. Il repose, comme l'évaluation contingente, sur une enquête. La procédure est la suivante: les enquêtés sont amenés à choisir entre deux options médicales. Premièrement, le statu quo, soit vivre avec la maladie évaluée, ou deuxièmement, entreprendre un nouveau traitement dont les effets thérapeutiques sont incertains. Dans ce second cas, la personne peut retrouver un état de santé normal avec une probabilité  $p$  ou décéder rapidement avec une probabilité  $1-p$ . La probabilité  $p$  de retrouver un état de santé normal est variée jusqu'à ce que l'enquêté devienne indifférent entre tenter ou non le nouveau traitement. La valeur  $p$ , ainsi obtenue, correspond à l'indice d'utilité associé à la maladie (Johannesson, 1996). Le «standard gamble» fournit la même information que l'évaluation contingente mais dans une unité différente. Ces deux approches sont combinées pour estimer les coûts humains des pathologies dont l'alcool est l'unique facteur de risque.

Les enquêtes ont été réalisées au printemps 2000. Pour chaque pathologie, quelques 160 personnes ont été interrogées. Les entretiens ont été menés

par des enquêteurs formés et ont eu lieu dans différents cantons de Suisse romande. Les participants ont été sélectionnés sur la base de quotas visant à assurer une structure d'échantillonnage similaire à celle de la population suisse en terme de sexe, d'âge et de catégorie socioprofessionnelle.

### 2.4 Accidents de la route

Les accidents, attribuables à une consommation abusive d'alcool, sont essentiellement des chutes et des accidents de la route. Des données n'étant disponibles que pour les seconds, seuls les coûts humains des accidents de la route, dûs à l'alcool, sont estimés. Les résultats d'une évaluation contingente, réalisée en 1993 à l'Université de Neuchâtel (Schwab Christe & Soguel, 1995), ont été actualisés. L'étude en question fournit des valeurs en cas de décès, de handicap profond ou partiel et de séquelles légères ou absentes. Le nombre de personnes atteintes dans leur santé, lors d'un accident de la route dû à l'alcool, est estimé à partir de la Statistique des accidents de la circulation routière de 1998, d'une exploitation spécifique de la Statistique des accidents LAA de 1998 et des estimations de HealthEcon (Frei, 2001).

## 3. Résultats

Les coûts humains, par pathologie, correspondent au coût par personne atteinte multiplié par le nombre de nouveaux cas diagnostiqués et attribuables à l'alcool, chaque année en Suisse. L'importance des coûts humains dépend donc à la fois de la gravité de la maladie telle que perçue par la société et reflétée par la disposition à payer et de la fréquence de la maladie.

Avec une valeur de 1,8 million par cas, la pathologie à l'origine des coûts par cas les plus élevés est le cancer ORL. Le nombre restreint de nouveaux cas diagnostiqués, chaque année et attribuable à l'alcool, limite toutefois l'importance de ses coûts humains totaux. La cirrhose du foie est la pathologie qui entraîne la perte de bien-être la plus importante pour la collectivité. Son coût par cas est très similaire à celui de la pancréatite chronique. Toutefois, l'importante différence dans le nombre de nouveaux cas diagnostiqués, chaque année, se traduit par des coûts humains totaux près de cinq fois plus élevés pour la cirrhose du foie. L'hypertension artérielle, dont l'effet sur la qualité de vie semble a priori faible, révèle un effet global quasiment aussi élevé que la pancréatite chronique en raison du grand nombre de cas diagnostiqués chaque année.

Les accidents de la route, dûs à l'alcool, impliquent des coûts humains importants à la fois en raison de

**Tableau 2: Coûts humains des atteintes à la santé causées par l'abus d'alcool, en francs suisses, 1998, en Suisse**

	Indice de qualité de vie moyen	Coûts humains par cas (en francs suisses)	Nouveaux cas attribuables à l'alcool	Coûts humains totaux (en millions francs suisses)
Cancer ORL	-0,04	1 809 000	258	466,7
Hypertension artérielle	0,44	123 000	951	116,9
Pancréatite chronique	0,27	535 870	249	133,4
Cirrhose du foie	0,28	523 780	1 221	639,5
Accidents de la route	-	-	-	1 182,6
<b>Total</b>				<b>2 539,1</b>

leur fréquence – plus de 3600 victimes en 1998 – et des coûts par cas élevés. Ces derniers s'expliquent par le fait que les victimes d'accidents de la route sont fréquemment des personnes jeunes: en 1998, près de 50% des décès dans des accidents de la route, attribuables à l'alcool, concernent des individus de moins de 30 ans (Gutjahr & Gmel, 2001).

#### 4. Discussion

Au total, les coûts humains des atteintes au corps sont de l'ordre de 2,5 milliards de francs, auxquels il faut ajouter le coût des effets comportementaux liés à l'alcool, lesquels sont estimés à 1,7 milliard de francs (Jeanrenaud et al. 2003). A titre de comparaison, les coûts humains attribués au tabagisme, en Suisse, s'élèvent à 4,9 milliards de francs (Vitale et al. 1999). Le total des coûts humains de l'abus d'alcool est donc du même ordre de grandeur que ceux engendrés par la fumée de tabac, en dépit d'un nombre de consommateurs cinq fois plus faible.

Il est difficile de comparer ces résultats à ceux de travaux réalisés à l'étranger. Si nombre de pays ont estimé le coût, pour leur société, de la consommation abusive d'alcool, rares sont ceux qui ont pris en compte les conséquences humaines de cette consommation. Collins et Lapsley (1996) ainsi que Varney et Guest (2002) présentent des estimations partielles. L'ampleur des chiffres, obtenus pour la Suisse, reflète toutefois l'importance de la sous-estimation du coût social lorsque cette dimension est omise. Les coûts humains représentent, à eux seuls, les deux tiers du coût pour la société.

#### 5. Conclusions

Les économistes, les médecins et les personnes en charge de la santé publique reconnaissent généralement l'utilité d'estimer les coûts humains. Car, bien que les résultats obtenus par la méthode du capital humain (coûts directs et indirects) soient déjà fort révélateurs de l'impact de l'abus d'alcool pour la société, ils négligent un dommage fondamental que la maladie inflige à l'homme: la souffrance physique et psychique. La qualité de vie étant un déterminant important du bien-être des individus, elle ne peut être ignorée lorsque l'on évalue, au travers du coût social, les conséquences de l'abus d'alcool.

#### 6. Références

- Jeanrenaud C, Priez F, Pellegrini S, Chevrou-Séverac H et Vitale S. Le coût social de l'abus d'alcool en Suisse, rapport réalisé sur mandat de l'Office fédéral de la santé publique, Institut de recherches économiques et régionales, Université de Neuchâtel, 2003.
- Gutjahr E, Gmel G. Die sozialen Kosten des Alkoholkonsums in der Schweiz. Epidemiologische Grundlagen 1995–1998, Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies, Lausanne, 2001.
- English DR, Holman CDJ, Milne E, Winter MG, Hulse GK and Codde JP. The quantification of morbidity and mortality caused by substance abuse, 1995 edition, Commonwealth Department of Human Services and Health, Canberra, 1995.
- Johannesson M. Theory and methods of economic evaluation of health care. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1996.
- Schwab Christe N, Soguel N. Contingent valuation, transport safety and the value of life, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1995.
- Frei A. Kostenanalyse des Alkoholkonsums in der Schweiz. Teilbericht direkte Kosten, HealthEcon, Basel, 2001.
- Vitale S, Priez F, Jeanrenaud C. Le coût social de la consommation de tabac en Suisse, Institut de recherches économiques et régionales, Université de Neuchâtel, Neuchâtel, 1998.
- Collins DJ, Lapsley HM. The social costs of drug abuse in Australia in 1988 and 1992, Monograph Series no. 30, National Drug Strategy, Canberra, 1996.
- Varney SJ, Guest JF. The annual cost of alcohol misuse in Scotland, *Pharmacoeconomics*, 2002;20(13):891–907.

## 7. Valorisation

1. L'Institut de recherches économiques et régionales a mis sur pied, en juin 2000, un workshop, de portée internationale, sur le thème «Quality of life measurement» dont les contributions ont été publiées dans la Revue suisse d'économie et de statistique (2001,137:1).
2. A l'occasion de la publication du rapport, en octobre 2003, l'IRER a organisé, à Neuchâtel, une conférence réunissant les meilleurs spécialistes de la problématique de l'abus d'alcool.

Par ailleurs, les résultats de la recherche ont été présentés lors de conférences nationales et internationales (santé publique, économie de la santé). Ils feront également l'objet d'articles dans des périodiques scientifiques.

3. Jeanrenaud C, Pellegrini S, Marmagne N. Valuating psychosocial and behavioural effects of alcohol dependence: a contingent valuation study. Paper presented at the 4<sup>th</sup> iHEA World Congress, San Francisco, June 2003.
4. Pellegrini S, Jeanrenaud C. Intangible costs of alcohol dependency as a public good: an estimate for Switzerland based on contingent valuation survey. Présentation poster au Quatrième colloque européen d'économie de la santé, Paris, juillet 2002.
5. Jeanrenaud C, Priez F and Vannotti M. Valuing intangible costs of cirrhosis of the liver: a two-step procedure. Revue suisse d'économie politique et de statistique, 2001;137:1/87-102.
6. Pellegrini S, Jeanrenaud C. Valuing the intangible costs of alcohol dependency as a public good. Paper presented at the 27<sup>th</sup> Annual Alcohol Epidemiology Symposium of the Kettil Brūun Society, Toronto, May 2001.

Adresse pour correspondance:  
Institut de recherches économiques et régionales  
Université de Neuchâtel  
Pierre-à-Mazel 7  
2000 Neuchâtel  
Tél.: 0041 (0)32 718 1400  
Fax: 0041 (0)32 718 1401  
E-mail: [messagerie.irer@unine.ch](mailto:messagerie.irer@unine.ch)