



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2003

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Heroin-gestützten Behandlung
(HeGeBe) im Zusammenhang mit verschiedenen Applikationsformen in den
Jahren 2001-2002**

Hartwig, C ; Lerch, S ; Rehm, J ; Gschwend, P

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-94721>

Published Research Report

Originally published at:

Hartwig, C; Lerch, S; Rehm, J; Gschwend, P (2003). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Heroin-gestützten Behandlung (HeGeBe) im Zusammenhang mit verschiedenen Applikationsformen in den Jahren 2001-2002. Zurich: Schweizer Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung.

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Heroin gestützten
Behandlung (HegeBe) im Zusammenhang mit verschiedenen
Applikationsformen in den Jahren 2001/2002 –
Eine Auswertung der Statistik der HegeBe Meldestelle sowie einer
Befragung im Rahmen der klinischen Monitors**

C. Hartwig, S. Lerch, J. Rehm. & P. Gschwend
Institut für Suchtforschung, Zürich

Endbericht zum Projekt

„Diacetylmorphin in HegeBe: Nebenwirkungsvergleich der Applikationsformen i.v. und i.m.
im spontanen Meldesystem“

(Vertrag # 02.000953 / 2.24.02.-175)

April 2003

Executive Summary

Basierend auf statistischen Analysen der Meldungen im Spontanmeldesystem der Heroin gestützten Behandlung sowie einer gesondert erhobenen Stichtagsbefragung wurden die beiden Applikationsformen i.v. und i.m. hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) 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 HegeBe zu erwarten war.
- Hinsichtlich des Anteils schwerwiegender UAWs ergaben sich keine überzufälligen Unterschiede zwischen den Applikationsformen.
- Bei der Einzelanalyse der von UAW betroffenen Organsysteme zeigten sich marginal signifikante statistische Zusammenhänge in dem Sinn, dass die i.m. Applikation tendenziell mit mehr schwerwiegenden UAWs im Nervensystem und bei Atemwegen/Lunge verbunden war als die i.v. Applikation.
- Hinsichtlich der beurteilten Kausalität dieser Zusammenhänge mit der Medikation ergaben sich keine nachweislichen Unterschiede zwischen den Applikationsformen i.v. vs. i.m.

Insgesamt zeigten sich also beim spontanen Meldesystem wenig bedeutsame Unterschiede zwischen den Applikationsformen i.v. und i.m. hinsichtlich schwerwiegender UAW.

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.

Einführung

Über die Nebenwirkungen von regelmässiger, intramuskulärer Injektion von hochdosiertem und hochkonzentriertem Diacetylmorphin (DAM) ist bisher wenig bekannt. In der Heroin gestützten 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 PatientInnen (BAG Daten). Die intramuskuläre Verschreibung erfolgt meist bei PatientInnen, die aufgrund jahrelangen Heroinkonsums keine erreichbaren Venen zur intravenösen Injektion mehr zur Verfügung haben.

Die Nebenwirkungs-Meldestelle des ISF sammelt seit 1997 alle spontan gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)¹, wobei in der ersten Zeit auf dem Berichtsformular die intramuskuläre Applikationsart nicht gesondert aufgeführt war. Für den in diesem Bericht behandelten Zeitraum 2001-2002 wurde die Applikationsart jedoch im Meldeformular gesondert aufgeführt. Neben der Erfassung der Art der potenziellen Nebenwirkung (NW) werden auch die daraus resultierenden Folgen und die Applikationsform des Heroinkonsums dokumentiert. Der Hauptteil dieses Berichts beschreibt den Zusammenhang zwischen der Applikationsform und den Folgen von Heroin NW 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.

Weiterhin liegen zur Frage der Nebenwirkungen nach Applikationsart Daten aus einer systematischen, Stichtags bezogenen Erhebung von Nebenwirkungen im Jahr 2001 (im Rahmen des klinischen Monitors: Vertrag Nr. 00.001418) vor, die im Rahmen dieses Berichtes zusammengefasst werden (siehe auch Moldovanyi et al (eingereicht)).

Allgemeine Übersichten zu Nebenwirkungen von Heroin finden sich in verschiedenen Beiträgen in BAG (2002) sowie Brands et al. (1998) oder Seidenberg & Honegger (1998).

¹ Im folgenden werden die beiden Begriffe unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Nebenwirkungen (NW) synonym verwendet.

Methodik

Auswertung der Registerdaten aus der HegeBe Meldestelle

Die Datenerhebung bezüglich UAW und deren Folgen erfolgte über direkte, in ihrer Indikation nicht systematisierte² Meldungen an die HegeBe Meldestelle des ISF; diese Meldungen werden von den behandelnden Ärzte/innen der jeweiligen Heroin-Abgabestellen verfasst. Neben einer Beschreibung der UAW und ihrer Folgen wird die aktuelle Form der Applikation von DAM auf dem Meldebogen jeweils mit dokumentiert. Die Jahre 2001 und 2002 wurden zur Analyse ausgewählt, weil im Jahre 2000 noch keine Folgen von UAW erhoben worden waren, und in den Jahren davor keine Fragen zur Applikationsform. Meldungen mit kombinierten Applikationsformen sind in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt (n = 1, i.m.+p.o. bzw. n = 7, i.v.+p.o.) worden. Bei Konsum 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 zusammen gefasst (verantwortlich: Martin Hosek). Aus den Stichtagsdaten des BAG wurden die verschiedenen Applikationsformen pro Behandlungsstelle aus der halbjährlichen Statistik aufsummiert. Diese Werte wurden dann mit den spontanen Meldungen ins Verhältnis gesetzt und auf dieser Basis wurde die unter Geltung der Nullhypothese³ erwarteten Nennungen von NW Folgen in Verbindung mit der jeweiligen Applikationsform berechnet.

Die Unterteilung der UAW Folgen in „schwerwiegende (serious adverse event)“ 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 Spitalsaufenthalt notwendig/verlängert
- Bleibende Schädigung oder Behinderung
- Lebensbedrohlicher Zustand

² Sehr wohl wurde natürlich die Beurteilungsform der gemeldeten UAW in einem einheitlichen Formular (CRF) standardisiert.

³ Keine Unterschiede in der Rate von UAW bei unterschiedlicher Applikation.

- Tod

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

Die Meldungen der Jahre 2001/20002 enthalten zum Teil multiple Meldungen mehrerer Ereignisse (UAW) für denselben Probanden. Bei der Zuordnung von NW zu Organsystemen waren zudem pro Ereignis Mehrfachnennungen möglich. Im folgenden werden zunächst die Daten für die UAWs nach Meldungen (= Ereignissen) dargestellt, dann in einem zweiten Schritt Personen bezogen 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 Personen bezogenen Auswertungen keine anderen Schlussfolgerungen nahe legen als die auf Ereignissen (Meldungen) basierten Auswertungen.

Stichtagsbefragung

Die Stichtagsbefragung fand in der letzten Februarwoche des Jahres 2001 statt. Die Untersuchung erfolgte an 132 zufällig ausgewählten Patienten und Patientinnen, die zum 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 Patienten und Patientinnen 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 eingeschlossen. Vier Personen 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 verletzte (sowohl i.m. als auch p.o.). Für die vorliegende Analyse wurden weiterhin alle Patienten und Patientinnen ausgeschlossen, die Heroin p.o. verabreicht bekamen (N = 20; nicht Fokus dieses Berichtes). Die verbleibende Stichprobe von 107 Personen bildet somit die Grundlage der nachfolgenden Auswertungen.

UAW im Urteil der Patienten/innen wurden mit einem Fragebogen erhoben, den das Behandlungspersonal an die ausgewählten Patienten und Patientinnen verteilte (siehe Anhang). Dieser enthielt eine 54 Items umfassende Checkliste von Symptomen und Krankheitszuständen, die umgangssprachlich formuliert waren. Die Symptome und Krankheitszustände wurden der Fachliteratur (z.B. Reisine & Pasternak 1996) entnommen oder stammten aus den Auswertungen der spontanen Meldestelle (s.o.). Bei der vorliegenden Auswertung handelt es sich also um selbst berichtete Symptome und Krankheitsbilder.

Resultate

Schwerwiegende UAW in der Spontanmeldestelle HegeBe basierend auf Meldungen

Aus total 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 8 dieser 24 Todesfälle aufgrund fehlender Angaben zur Applikationsform nicht berücksichtigt werden.

Applikationsform	Anzahl der Applikationen 2001/2002*	% aller Applikationen 2001/2002	Gemeldete UAW (Meldestelle)	Erwartete UAW aufgrund der Verteilung der Applikationsformen	Verhältnis erwartete zu gemeldeten UAW
i.v.	2380	69.82	306	255	1.2
i.m.	515	15.11	48	55	0.9
p.o.	514	15.10	11	55	0.2
Total	3409		365	365	

Tabelle 1: Gemeldete und erwartete NW Folgen

*Datenerhebung an Stichtagen (30. Mai 2001/28. November 2001/29. Mai 2002) Quelle: BAG. Bei Nennung von Kombinationen (z.B. i.v. und p.o.) wurden alle jeweiligen Einzelbestandteile der Kombinationen berücksichtigt.

Tabelle 1 zeigt die gemeldeten und aufgrund der Anzahl der Applikationen erwarteten NW Folgen nach Applikationsform. Dabei zeigt sich, dass i.v. Applikationen mehr gemeldete NW Folgen aufweisen als erwartet, während die andern beiden Applikationsformen mit weniger NW Folgen als erwartet verbunden waren. Deutliche Abweichungen ergeben sich insbesondere bei oraler Anwendung, wo sich nur 20% der erwarteten UAWs zeigen.

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

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

Tabelle 2: Schwerwiegende NW Folgen und Applikationsform (unter Einschluss von Todesfällen)

Tabelle 2 zeigt an, dass unabhängig von der Applikationsform (statistischer Test auf Zusammenhänge zwischen Applikationsform und Schweregrad der Meldungen: $\text{Chi}^2 < 1$; $\text{df}=2$; $p=0.75$; 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 Todesfällen in einem kausalen Zusammenhang mit der Heroinvergabe stand.

Die folgende Tabelle 3 gibt einen Überblick zur Applikationsform und den schwerwiegenden NW unter Ausschluss der Todesfälle. Wieder ergab sich kein überzufälliger Zusammenhang zwischen Applikationsform und dem Anteil schwerwiegender Folgen ($\text{Chi}^2 = 1.34$; $\text{df}=2$; $p=0.51$; nicht signifikant).

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

Tabelle 3: Schwerwiegende NW Folgen und Applikationsform (ohne Todesfälle)

Tabelle 4 fasst die schwerwiegenden NW Folgen und die jeweilige Applikationsform zusammen. Aus total 111 Meldungen von ernsthaften Folgen von NW fallen 81.1% auf die i.v., 16.2% auf die i.m. und 2.7% auf die Applikation p.o. . Hospitalisation wurde für alle Applikationsformen als häufigste Folge von NW genannt. Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Beziehungen zwischen Art der NW Folgen und Applikationsform (Exact Test, p = 0.426 für den Unterschied i.v. versus i.m.).

Art schwerwiegender NW Folgen	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)	-
Lebensbedrohender Zustand	8.9% (n = 8)	14.3% (n = 2)	-
Total (n = 111)	100% (n = 90)	100% (n = 18)	100% (n = 3)

Tabelle 4: Art der schwerwiegenden NW Folgen und Applikationsform

Zusammenhang zwischen NW Folgen, betroffenen Organen und Applikationsform

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

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

Betroffenes Organ: Haut		
Applikationsform	Anzahl Meldungen	Schwerwiegende NW Folgen
i.v. Heroin	113	14.2% (n = 16)
i.m. Heroin	24	12.5% (n = 3)
p.o. Heroin	2	-

Tabelle 5: Schwerwiegende NW Folgen für die Haut und Applikationsform

Bei i.v. Applikation mit ernsthaften Folgen Hautfolgen (n = 16) bestanden diese zu 94% in einer „Hospitalisation“ und zu 6% in einer „bleibenden Schädigung oder Behinderung“, bei i.m. Applikation (n = 3) waren 100% der Folgen einer Hautaffektion eine „Hospitalisation“. Ein statistischer Test auf Zusammenhänge zwischen Applikationsform i.v. und i.m. und Schweregrad der Erkrankung beim betroffenen Organ Haut ergab keine überzufälligen Zusammenhänge ($p \text{ exact} = 1.0$ für die Differenz i.v. versus i.m.).

Betroffenes Organ: Nervensystem		
Applikationsform	Anzahl Meldungen	Schwerwiegende NW Folgen
i.v. Heroin	102	24.5% (n = 25)
i.m. Heroin	12	50.0% (n = 6)
p.o. Heroin	1	100.0% (n = 1)

Tabelle 6: Schwerwiegende NW Folgen für das Nervensystem und Applikationsform

Bei i.v. Applikation mit schwerwiegenden NW Folgen im Nervensystem (n = 25) waren 76% „Hospitalisation“ und 24% „lebensbedrohliche Zustände“, bei i.m. Applikation (n = 6) 80% „Hospitalisation“ und 20% „lebensbedrohliche Zustände“, die Folge bei p.o. Konsum (n = 1) war eine Hospitalisation. Der statistische Test unter Ausschluss des einen Falles mit p.o. Applikation ergab einen marginal signifikanten statistischen Zusammenhang ($p \text{ exact} = 0.084$), der so interpretiert werden kann, dass die i.m. Applikation tendenziell mit proportional mehr schwerwiegenden NW Folgen für das Nervensystem verbunden war.

Betroffenes Organ: Atemwege/Lunge		
Applikationsform	Anzahl Meldungen	Schwerwiegende NW Folgen
i.v. Heroin	32	50.0% (n = 16)
i.m. Heroin	4	100.0% (n = 4)

Tabelle 7: Schwerwiegende NW Folgen für Atemwege und Lunge und Applikationsform

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

Betroffenes Organ: Herz/Kreislauf		
Applikationsform	Anzahl Meldungen	Schwerwiegende NW Folgen
i.v. Heroin	14	28.6% (n = 4)
i.m. Heroin	7	-
p.o. Heroin	1	-

Tabelle 8: Schwerwiegende NW Folgen für Herz-Kreislaufsystem und Applikationsform

Bei i.v. Applikation mit ernsthaften Folgen (n = 4) waren 75% „Hospitalisation“ und 25% „lebensbedrohliche Zustände“. Die statistische Testung für das Organsystem Herz/Kreislauf liefert keine Hinweise auf Unterschiede der Applikationsformen ($p \text{ exact} = 0.294$). Angesichts der geringen Fallzahlen kann jedoch nur von einer sehr geringen statistischen Power dieses Schlusses ausgegangen werden.

Interaktionen mit Heroin (Beikonsum)		
Applikationsform	Anzahl Meldungen	Schwerwiegende NW Folgen
i.v. Heroin	28	35.7% (n = 10)
i.m. Heroin	3	66.7% (n = 2)

Tabelle 9: Schwerwiegende NW Folgen bei Beikonsum von Heroin und Applikationsform

Bei i.v. Applikation mit ernsthaften Folgen (n = 10) waren 80% „Hospitalisation“ und 20% „lebensbedrohliche Zustände“, bei i.m. Applikation (n = 2) betrafen beide Fälle Hospitalisationen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Fisher Exact Test $p = 0.543$), bei wiederum geringer statistischer Power.

Als kausal beurteilte Zusammenhänge

Die folgende Tabelle listet die Applikationsformen und die jeweils beurteilte Kausalität der Medikation für die eingetretenen NWs auf, wie sie in den PSUR Berichten 1-4 des ISF beurteilt worden sind.

		Wahrsch. Z'hang [n]	Mögl. Z'hang [n]	Kein Z'hang [n]	Z'hang nicht beurteilbar [n]	N
1ste H 2001	i.v.	57	25	23	24	129
2te H 2001	i.v.	33	17	44	8	102
1ste H 2002	i.v.	17	18	36	5	76
2te H 2002	i.v.	32	14	22	3	71
Total i.v.						378
1ste H 2001	i.m.	12	2	3	4	21
2te H 2001	i.m.	8	2	4	2	16
1ste H 2002	i.m.	5	2	5	2	14
2te H 2002	i.m.	2	2	1	3	5
Total i.m.						56
1ste H 2001	p.o.	1	1	1	2	6
2te H 2001	p.o.	1	1	3	1	6
1ste H 2002	p.o.	-	-	2	2	4
2te H 2002	p.o.	-	-	-	-	-
Total p.o.						16
Total Meldungen						450

Tabelle 10: Beurteilte Kausalität der Zusammenhänge zwischen Heroineinnahme und schwerwiegenden NW Folgen

Hinsichtlich der NW Folgen mit wahrscheinlichem Zusammenhang und der Applikationsform i.v. vs. i.m. liess sich kein überzufälliger Zusammenhang nachweisen.

Schwerwiegende UAW in der Spontanmeldestelle HegeBe basierend auf Personen

Die oben genannten Analysen der gemeldeten Ereignisse wurden zur Vermeidung möglicher Fehlschlüsse (potenzielle Abhängigkeit mehrerer Ereignisse innerhalb einer Person) auch Personen bezogen 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 Applikationsart und UAW nachgewiesen werden.

Subjektiv berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen unmittelbar nach Injektion in Abhängigkeit der Applikationsform

Im folgenden wird zunächst über Unterschiede hinsichtlich Symptomen unmittelbar nach der Injektion berichtet, wobei „unmittelbar“ als der Zeitraum bis zu einer Stunde nach Injektion definiert worden war. Es zeigte sich, dass bei den meisten Symptomen keine Unterschiede zwischen i.m. und i.v. berichtet wurden. Im folgenden findet sich eine Liste all jener Symptome, wo sich keine Unterschiede zeigen liessen:

- 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. I.v. Applikation war signifikant häufiger mit Juckreiz an anderen Orten als der Injektion verbunden (Tabelle 11; $\chi^2=18.53$; $df=3$; $p=0.005$) und i.m. Applikation von Heroin signifikant häufiger mit Schwellungen am Injektionsort (Tabelle 12; $\chi^2=7.86$, $df=3$, $p=0.050$).

Applikationsform	Nie	Selten 1-2 mal	Oft 3-7 mal	Fast immer 8-10mal	Gesamt
i.v.	49.4% (44)	43.8% (39)	5.6% (5)	1.1% (1)	100% (89)
i.m.	45.5% (5)	18.2% (2)	9.1% (1)	27.3%(3)	100% (11)
Gesamt	49.0% (49)	41.0% (41)	6.0%(6)	4.0%(4)	100% (100)

Tabelle 11: Schwellungen am Injektionsort (N=100, missing values=7)

Applikationsform	Nie	Selten 1-2 mal	Oft 3-7 mal	Fast immer 8-10mal	Gesamt
i.v.	24.2% (22)	47.3% (43)	19.8% (18)	8.0% (8)	100% (91)
i.m.	63.6% (7)	18.2% (2)	9.1% (1)	9.1% (1)	100% (11)
Gesamt	28.4% (29)	44.1% (45)	18.6% (19)	8.8% (9)	100% (102)

Tabelle 12: Juckreiz an anderen Körperstellen als dem Injektionsort (N=102; missing values=5)

Beachtet werden muss jedoch, dass durch die hohe Zahl von durchgeführten Tests die Schlüsse mit einer geringeren Sicherheit behaupten werden können, als sie vom nominalen Niveau Alpha = 0.05 angegeben werden (Problem des multiplen Testens). Insbesondere beim Juckreiz an anderen Körperstellen als dem Injektionsort ist dies zu beachten und ein Unterschied der Applikationsformen nur mit Zurückhaltung zu interpretieren. Wegen des explorativen Charakters dieser Studie wurde darauf verzichtet, eine formelle Prozedur zur Korrektur des Fehlerrisikos Alpha einzusetzen.

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

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

- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Gedächtnisstörungen
- Gefühl schwer Luft zu bekommen
- Gesteigerter Appetit
- Gesteigerter Durst
- Gesteigerte Libido
- Gesteigerte Müdigkeit
- Hämatom am Ort der Injektion
- Konzentrationsstörungen
- Kopfschmerzen
- Schmerzen in der Herzgegend
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Taubheitsgefühl in den Beinen oder Armen
- Verminderter Appetit

- Verminderter Durst
- Verminderte Libido

Nur bei einem Symptom ergab sich ein Unterschied zwischen den Applikationsformen. I.m. Applikationsform war signifikant häufiger mit Muskelschmerzen am Ort der Injektion als der Injektion verbunden. (Tabelle 13, Chi² 21.42; df = 2; p = 0.001).

Applikationsform	Nie	Gelegentlich, 1-2 mal	Häufiger als 3mal in 7 Tagen	Gesamt
i.v.	91.3% (84)	8.7% (8)	-	100% (92)
i.m.	54.5% (6)	27.3% (3)	18.2% (2)	100% (11)
Gesamt	87.4% (90)	10.7% (11)	1.9% (2)	100% (103)

Tabelle 13: Muskelschmerzen am Ort der Injektion (N=103, missing value=4)

Subjektiv berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den vergangenen 12 Monaten in Abhängigkeit der Applikationsform

Im folgenden werden über Symptome in den letzten 12 Monaten in Abhängigkeit der Applikationsform berichtet. Für diese Fragestellung verringerte sich die Stichprobe auf diejenigen PatientInnen, die mindestens 12 Monate in Behandlung waren.

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

- Blutung zwischen Monatsblutungen (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 2 Symptomen ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Applikationsform. I.m. Applikationsform war signifikant häufiger mit Muskelschmerzen am Ort der Injektion (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.

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

Tabelle 14: Muskelschmerzen am Ort der Injektion (N=89; missing value= 18)

Applikationsform	Nie	Gelegentlich	Häufig	Gesamt
i.v.	75.6% (59)	21.8% (17)	2.6% (2)	100% (78)
i.m.	27.3% (3)	45.5% (5)	27.3% (3)	100% (11)
Gesamt	69.7% (62)	24.7%(22)	5.6% (5)	100% (89)

Tabelle 15: Muskelverhärtung am Ort der Injektion (N=89; missing value= 18)

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

Referenzliste

Bundesamt für Gesundheit BAG. (2002a). Konsumformen HeGeBe Herbst 1999 - Mai 2002. Bern: Bundesamt für Gesundheit

BAG: Rihs-Middel, M., Jacobshagen, N. & Seidenberg, A. (2002b). Ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln. Praktische Umsetzung und wichtigste Ergebnisse. Bern: Verlag Hans Huber.

Brands, B., Sproule, B. & Marshman, J. (1998). Drugs & Drug Abuse. Third Edition. Toronto: Addiction Research Foundation.

Moldovanyi A, Dürsteler-MacFarland KM, Rey S, Basdekis R, Gschwend P, Eschmann S, Stohler R, Rehm J (eingereicht). Self-reported side effects in heroin maintenance treatment. Addiction.

Reisine, T. & Pasternak, G. (1996) Opiod analgesics and antagonists. In : Hardmann, J.G., Gilman, A.G. and Limbird, L.E. eds Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edn., pp.521-555. New York:McGraw-Hill Inc.

Seidenberg, A. & Honegger, U. (1998). Methadon, Heroin und andere Opiode. Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Huber.

Appendix 1: Fragebogen

Befragung zu Nebenwirkungen von Heroin

Sehr geehrte Damen und Herren

Wie Sie wissen, ist das vom BAG (Bundesamt für Gesundheit, Bern) zur Verfügung gestellte reine Heroin in der Schweiz noch nicht offiziell als Arzneimittel registriert (übrigens wird das identische Heroin in anderen Ländern als Medikament zugelassen und verwendet).

Um die Registrierung bei der IKS (Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel) zu bekommen, müssen auch alle Nebenwirkungen erfasst werden. Daneben sind wir auch daran interessiert zu erfahren, inwieweit andere Medikamente und auch der Beikonsum anderer Drogen einen Einfluss auf diese Nebenwirkungen haben, damit wir Sie diesbezüglich noch besser beraten können.

Wir bitten Sie daher, diesen Fragebogen wahrheitsgetreu auszufüllen und danach im beiliegenden Couvert verschlossen abzugeben. Der Bogen wird dann an das ISF (Institut für Suchtforschung, Zürich) verschlossen weitergeleitet.

Wir sichern Ihnen vollumfänglich zu, dass diese Erhebung strikte anonymisiert erfolgt. Das heisst, das ISF erfährt keinerlei Hinweise über Ihre Identität. Auch das Personal und die Ärzte erfahren nicht die Resultate Ihres individuellen Fragebogens. Diese Befragung erfolgt in sämtlichen Behandlungsstellen der Schweiz gleichzeitig.

Die Auswertung erfolgt, wie schon erwähnt, strikte anonymisiert im ISF.

Für allfällige Fragen zur Beantwortung dieses Bogens können Sie sich gerne vertrauensvoll an das Personal wenden.

Mit der Beantwortung dieser Fragen helfen Sie aktiv mit, dass das Heroin als Heilmittel anerkannt wird und damit auch von der Krankenkasse bezahlt wird.

Besten Dank für Ihre wertvolle Mitarbeit!!

Fragebogen zu Nebenwirkungen von Heroin

Probandennummer _____

1.
Welche Substanzen konsumieren sie momentan in welcher Form in der Behandlungsstelle?

	i.v. (intravenös)	i.m. (intramuskulär)	peroral (schlucken)
Heroin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Methadon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2.
Nehmen Sie momentan Medikamente, welche ausserhalb dieser Behandlungsstelle verschrieben wurden?

nein

ja, welche: _____

3.

Sind bei Ihnen während den letzten 10 Injektionen oder Einnahmen von Heroin folgende Symptome unmittelbar (bis 1 Stunde) nach der Injektion oder Einnahme von Heroin in der Behandlungsstelle aufgetreten?

	nie	selten (1-2 mal)	oft (3-7 mal)	fast immer (8-10 mal)
Juckreiz am Ort der Injektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Juckreiz an anderen Körperstellen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rötungen am Ort der Injektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rötungen an anderen Körperstellen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwellungen am Ort der Injektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwellungen an anderen Körperstellen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwitzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verminderter Speichelfluss (Mundtrockenheit)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesteigerter Speichelfluss	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwindel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Erbrechen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kopfschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Muskelzuckungen an Armen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Muskelzuckungen an Beinen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Muskelzuckungen im Nacken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Muskelzuckungen an anderen Muskeln	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Welche?.....				
Sehstörungen: verschwommen sehen oder kleine Schrift nicht mehr lesen können	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gefühl schwer Luft zu bekommen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4.

Sind bei Ihnen in den letzten 7 Tagen folgende Symptome aufgetreten (d.h. nicht unmittelbar nach der Einnahme oder Injektion von Heroin), die Sie in Zusammenhang mit der Heroinapplikation in der Behandlungsstelle setzen?

	Nie	gelegentlich (1-3 mal)	häufiger als 3 mal in 7 Tagen
Gedächtnisstörungen (Erinnerungsvermögen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Konzentrationsstörungen (z.B. sich nicht lange ohne Ablenkung mit etwas befassen können)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kopfschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verminderter Appetit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesteigerter Appetit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verminderter Durst	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesteigerter Durst	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesteigerte Müdigkeit (tagsüber)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verminderte Libido (Lust auf Sex)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesteigerte Libido (Lust auf Sex)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwierigkeiten beim Wasserlösen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Durchfall	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bauchschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schmerzen in der Herzgegend	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gefühl schwer Luft zu bekommen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Taubheitsgefühl in Beinen oder Armen (Beine oder Arme nicht mehr spüren können)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hämatom (= blaue Flecken) am Ort der Injektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Muskelschmerzen am Ort der Injektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Verstopfung in den letzten 7 Tagen: ja nein

Falls sie weniger als 12 Monate in der heroingestützten Behandlung sind, dann fahren Sie bitte bei Frage 7 auf Seite 7 weiter!!

5. a) Diese Frage ist nur von Männern auszufüllen!!

Sind bei Ihnen in den vergangenen 12 Monaten folgende Beschwerden aufgetreten, die Sie in Zusammenhang mit der Heroinapplikation in der Behandlungsstelle setzen?

Epileptischer Anfall	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> 1 mal	<input type="radio"/> mehr als 1 mal
Kopfschmerzen	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> häufig
Schwindel	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> häufig
Gewichtszunahme	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Gewichtsabnahme	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Taubheitsgefühl in Armen oder Beinen (Arme oder Beine nicht mehr spüren können)	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> 1 mal	<input type="radio"/> mehr als 1 mal
Muskellähmungen (z.B. Beine nicht mehr bewegen können)	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> 1 mal	<input type="radio"/> mehr als 1 mal
Muskelschmerzen Ort der Injektion	am <input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> häufig
Muskelverhärtung Ort der Injektion	am <input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> häufig
Erektion	<input type="radio"/> meist normal	<input type="radio"/> Schwierigkeiten	meist
Orgasmus	<input type="radio"/> Intensität meistens normal	<input type="radio"/> Intensität meistens vermindert	<input type="radio"/> Intensität meistens gesteigert
Knochenbruch	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> 1 mal	<input type="radio"/> mehr als 1 mal
Zahnprobleme (Karies: Löcher in Zähnen)	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> 1 mal	<input type="radio"/> mehr als 1 mal

5. b) Diese Frage ist nur von Frauen auszufüllen!!

Sind bei Ihnen in den vergangenen 12 Monaten folgende Beschwerden aufgetreten, die Sie in Zusammenhang mit der Heroinapplikation in der Behandlungsstelle setzen?

Epileptischer Anfall	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> 1mal	<input type="radio"/> mehr als 1mal
Kopfschmerzen	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> häufig
Schwindel	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> häufig
Gewichtszunahme	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Gewichtsabnahme	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Taubheitsgefühl in Armen oder Beinen (Arme oder Beine nicht mehr spüren können)	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> 1mal	<input type="radio"/> mehr als 1mal
Muskellähmungen (z.B. Beine nicht mehr bewegen können)	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> 1mal	<input type="radio"/> mehr als 1mal
Muskelschmerzen am Ort der Injektion	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> häufig
Muskelverhärtung am Ort der Injektion	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> häufig
Häufigkeit der Monatsblutungen	<input type="radio"/> im Schnitt ca. 1 mal im Monat	<input type="radio"/> im Schnitt weniger als 1 mal im Monat	<input type="radio"/> im Schnitt häufiger als 1 mal im Monat
Unterleibsschmerzen vor oder nach Monatsblutungen	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> häufig (= monatlich oder häufiger)
Blutungen zwischen Monatsblutungen	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> häufig (= monatlich oder häufiger)
Orgasmus	<input type="radio"/> Intensität meistens normal	<input type="radio"/> Intensität meistens vermindert	<input type="radio"/> Intensität meistens gesteigert
Knochenbruch	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> 1mal	<input type="radio"/> mehr als 1mal
Zahnprobleme (Karies: Löcher in Zähnen)	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> 1mal	<input type="radio"/> mehr als 1mal

6.

Wegen welchen der folgenden Beschwerden haben Sie in den letzten 12 Monaten den Arzt aufgesucht? (Mehrfachantworten möglich)

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Juckreiz | <input type="radio"/> Kopfschmerzen |
| <input type="radio"/> Rötungen | <input type="radio"/> Müdigkeit |
| <input type="radio"/> Schwellungen | <input type="radio"/> Gewichtsabnahme |
| <input type="radio"/> Schwitzen | <input type="radio"/> Gewichtszunahme |
| <input type="radio"/> Übelkeit | <input type="radio"/> Verminderter Appetit |
| <input type="radio"/> Erbrechen | <input type="radio"/> Gesteigerter Appetit |
| <input type="radio"/> Speichelfluss | <input type="radio"/> Gesteigerter Durst |
| <input type="radio"/> Sehstörungen | <input type="radio"/> Verminderter Durst |
| <input type="radio"/> Gefühl schwer Luft zu bekommen | <input type="radio"/> Durchfall |
| <input type="radio"/> Gedächtnis-/Konzentrationsprobleme | <input type="radio"/> Verstopfung |
| <input type="radio"/> Hämatom (blaue Flecken) an der Injektionsstelle | <input type="radio"/> Bauchschmerzen |
| <input type="radio"/> Muskelzuckungen | <input type="radio"/> Schmerzen in der Herzgegend |
| <input type="radio"/> Muskelschmerzen an der Injektionsstelle | <input type="radio"/> Epileptische Anfälle |
| <input type="radio"/> Muskelverhärtung an der Injektionsstelle | <input type="radio"/> Erektionsprobleme |
| <input type="radio"/> Muskellähmungen | <input type="radio"/> Zahnprobleme |
| <input type="radio"/> Taubheitsgefühl in Armen oder Beinen | <input type="radio"/> Menstruationsbeschwerden |

7. Fragen zum Nebenkonsum

	In den letzten 7 Tagen			In den letzten 12 Monaten		
	nie	Gelegentlich (1-3 mal in 7 Tagen)	häufiger als 3 mal in 7 Tagen	nie	Gelegentlich (1-4 mal monatlich)	häufiger als 4 mal im Monat
Alkohol*	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cannabis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Heroin (nicht als Cocktail)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kokain (nicht als Cocktail)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kokain und Heroin <i>als Cocktail</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benzos (z.B. Rohypnol)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amphetamine (z.B. Speed, Thaipillen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ecstasy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

*Täglich mehr als 4 Stangen Bier oder 4 Gläser Wein oder 4 Gläser Schnaps

Besten Dank für Ihre Mitarbeit!!