



Alkoholabhängigkeit /-missbrauch Neue medikamentöse Behandlungsstrategien

Norbert Wodarz

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Alkoholabhängigkeit

Medikamentöse Behandlung

- **Grundlagen**
- **Entzug**
- **Rückfallprophylaxe**
 - **Alte Substanz – neues Vorgehen**
 - **Alte Substanz – neue Indikation**
 - **Neue Wirkprinzipien**
- **Psychiatrische Komorbidität**

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische Komorbidität



Alkoholabhängigkeit

Medikamentöse Behandlung

- **Anforderungen an das „ideale Medikament“:**
 - Alkoholkonsum
 - Entzugssymptome ↓
 - craving ↓
 - Rückfall ↓
 - Ohne eigenes Missbrauchspotential
 - Gute Verträglichkeit
 - Möglichst lange Halbwertszeit
 - Besserung komorbider psychischer Störung ↓



Universitätsklinikum
Regensburg

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Alkoholabhängigkeit

Entzugsbehandlung

Clomethiazol	Ia	A
Benzodiazepine	Ia	A
Clonidin	Ib	B
Carbamazepin	Ib	B
Valproat	Ib	B
Gabapentin	Ib	B
Oxcarbazepin	IIa	B
Tiaprid	Ib	B

(Wodarz et al., 2008)

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen
neue Indikation
Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Alkoholabhängigkeit

Entzugsbehandlung

- Gabapentin
- 800 – 3200mg pro Tag
 - nur leichtere Entzugssyndrome
 - trotz der Medikation noch Krampfanfälle im Entzug aufgetreten sind

(Bonnet et al., 2010)



Universitätsklinikum
Regensburg

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

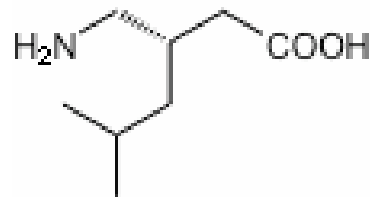
neues Vorgehen
neue Indikation
Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität

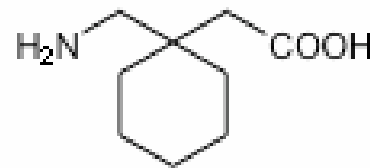


Alkoholabhängigkeit

Entzugsbehandlung



Pregabalin



Gabapentin



GABA

(<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Pregabalin>)

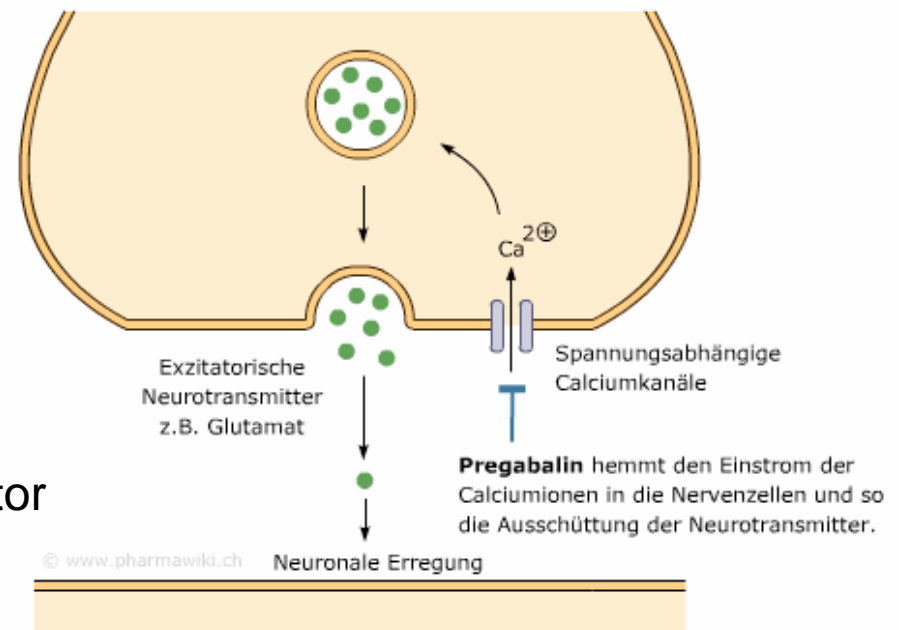


Alkoholabhängigkeit

Entzugsbehandlung

Pregabalin:

- „Nachfolger“ des Gabapentin
- höheren Affinität an Calciumkanäle,
- höhere Bioverfügbarkeit,
- lineare Pharmakokinetik
- präsynaptischer Modulator bei Hyperexzitation exzitatorischer Neurotransmittersysteme



Grundlagen

Entzug

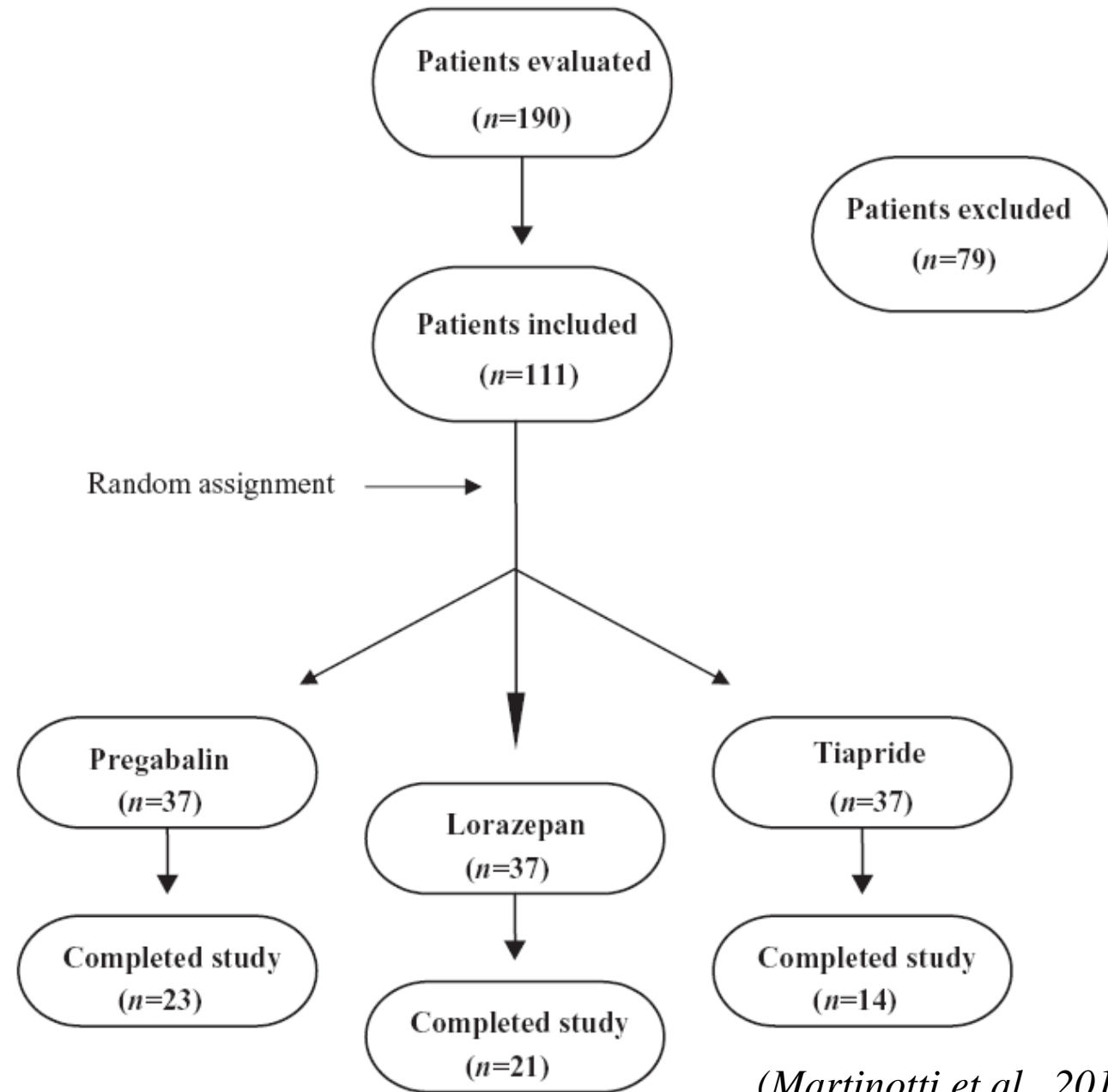
Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen
neue Indikation
Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Pregabalin



(Martinotti et al., 2010)

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

- neues Vorgehen
- neue Indikation
- Neue Wirkprinzipien

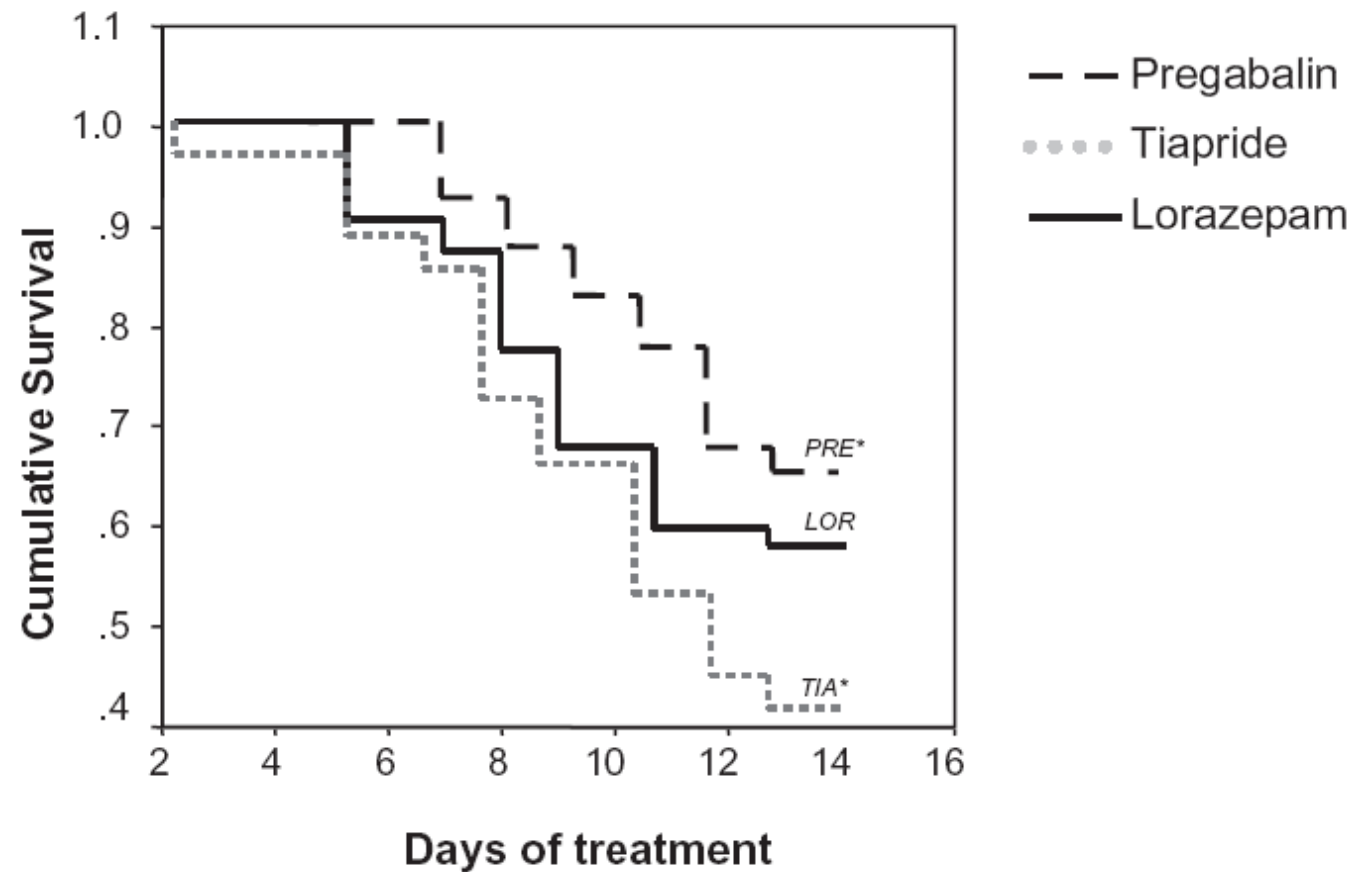
Psychiatrische
Komorbidität



Pregabalin

Alkoholabhängigkeit

Entzugsbehandlung



(Martinotti et al., 2010)

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen
neue Indikation
Neue Wirkprinzipien

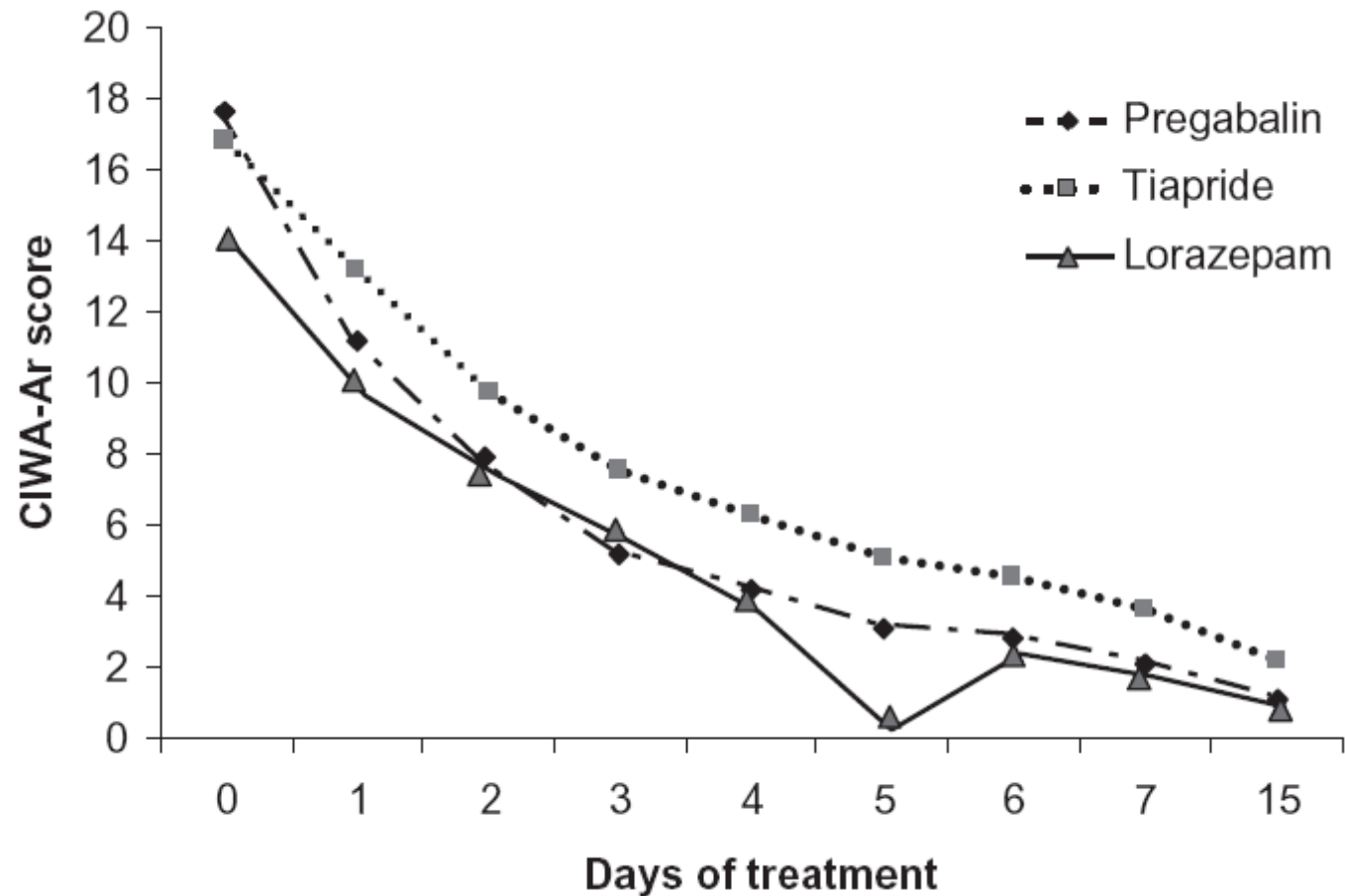
Psychiatrische
Komorbidität



Pregabalin

Alkoholabhängigkeit

Entzugsbehandlung



(Martinotti et al., 2010)

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen
neue Indikation
Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Pregabalin

Alkoholabhängigkeit

Entzugsbehandlung

- Pregabalin:
- Dosierung Score-gesteuert (CIWA-Ar)
 - Pregabalin: bis zu 450mg/Tag =
 - Lorazepam: bis zu 10mg/Tag >
 - Tiaprid: bis zu 800mg/Tag

(Martinotti et al., 2010)



Universitätsklinikum
Regensburg

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



THE COCHRANE LIBRARY

Independent high-quality evidence for health care decision making

Baclofen for alcohol withdrawal (Review)

Liu J, Wang L



THE COCHRANE
COLLABORATION®

(2011)



Universitätsklinikum
Regensburg

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



THE COCHRANE LIBRARY

Independent high-quality evidence for health care decision making

(1) Oral doses of baclofen of 30mg/day, fractionated in 3 daily administrations for 10 consecutive days is safe and well tolerated in treatment of AWS.

(2) Baclofen can significantly decrease the CIWA-Ar score and sweating, tremors, anxiety and agitation score. Although it is slightly slower than diazepam, as indicated by significantly higher scores on days 2 and 3, on subsequent days the efficacy of baclofen and diazepam is comparable.

(3) The evidence of recommending baclofen for AWS is insufficient. More well designed RCTs are demanded to further prove its efficacy and safety.

(Liu et al., 2011)

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Therapie

Alkoholabhängigkeit

Rückfallprophylaxe

Acamprosot	Ia	A
Naltrexon	Ib	A
Disulfiram	Ib	D (?)
Selbsthilfegruppe	III	C

(Wodarz et al., 2008)

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Therapie

Alkoholabhängigkeit

Rückfallprophylaxe

- Neues Vorgehen mit „alten“ Substanzen:
- Naltrexon/Nalmefene:
 - Ziel: Verminderung der Trinkmenge
 - „Bedarfsmedikation“ vor individuellen Trink-Risikosituationen
 - Ziel: Erhöhung der Compliance
 - Retard- bzw. Depotformulierungen:
intramuskuläres Depot (Vivitrol®)
sehr teuer (870US-\$)

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Therapie

Alkoholabhängigkeit

Rückfallprophylaxe

- Neue Indikation für „alte“ Substanzen:
 - serotonerge Wirkmechanismen:
 - SSRI
 - 5-HT₃-Antagonisten (z.B. Ondansetron)
 - keine anhaltende Wirksamkeit in größeren Kollektiven

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Therapie

Alkoholabhängigkeit

Rückfallprophylaxe

- Neue Indikation für „alte“ Substanzen:
 - Baclofen:
 - Agonist am metabotropen G-Protein-gekoppelten GABA-B-Rezeptor
 - In den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts als Epileptikum entwickelt
 - Zugelassene Indikation: Spastik
 - tägliche Maximaldosis: 75 - 120mg
 - Nebenwirkungen: z.B. Benommenheit, Sedierung, Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor, Ataxie, Nystagmus, Akkomodationsstörungen, Palpitationen, Hypotonie, depressive Syndrome, Alpträume, psychotische Phasen, Magen-Darm-Störungen, Übelkeit, Erbrechen, Leberenzymhöhung...

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Therapie

Alkoholabhängigkeit

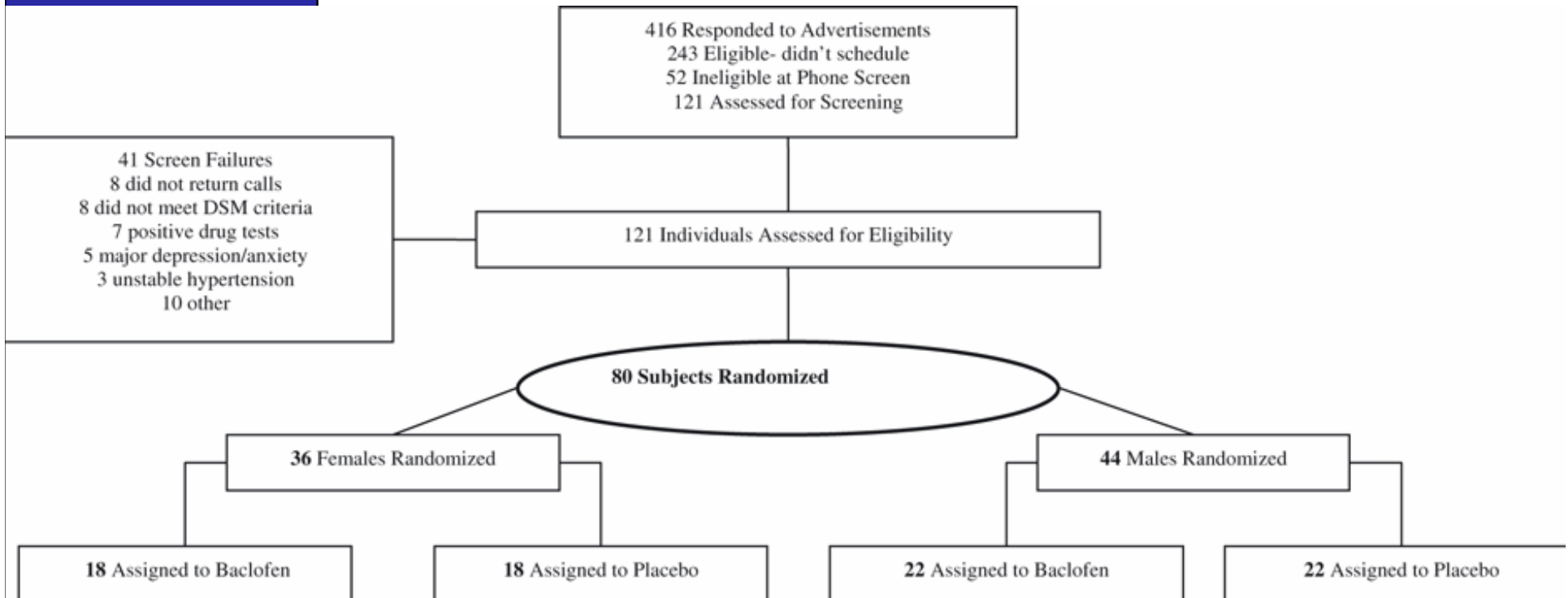
Rückfallprophylaxe

- Neue Indikation für „alte“ Substanzen:
 - Baclofen:
 - VTA: DA↑
 - Angst↓, Abstinenz↑, Craving↓ (*Addolorato et al., 2007*)
 - Muskelrelaxation, Sedierung + EtOH → Koma, Schwindel, Dosierung? Toleranz? (*Colombo et al., 2000*)



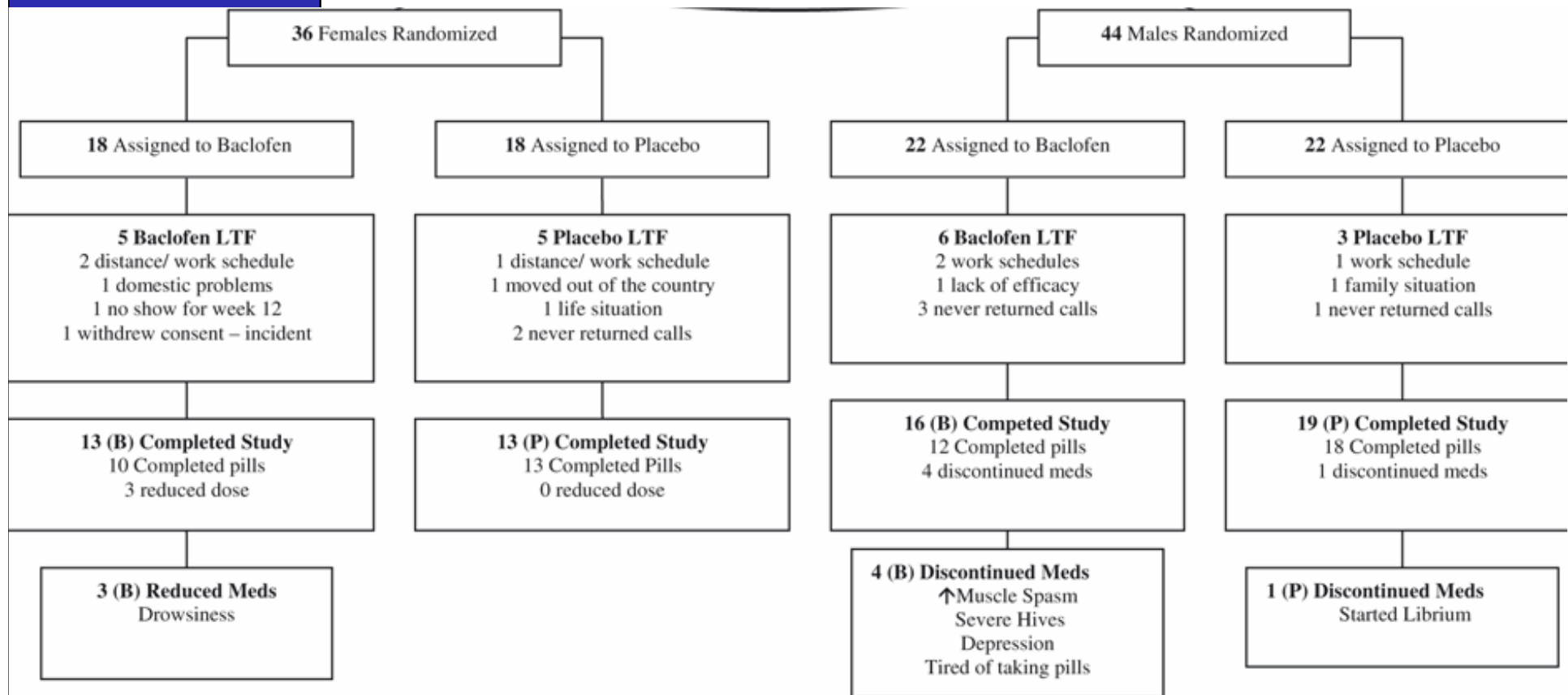
Universitätsklinikum
Regensburg

Baclofen



(Garbutt et al., 2010)

Baclofen





Universitätsklinikum
Regensburg

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

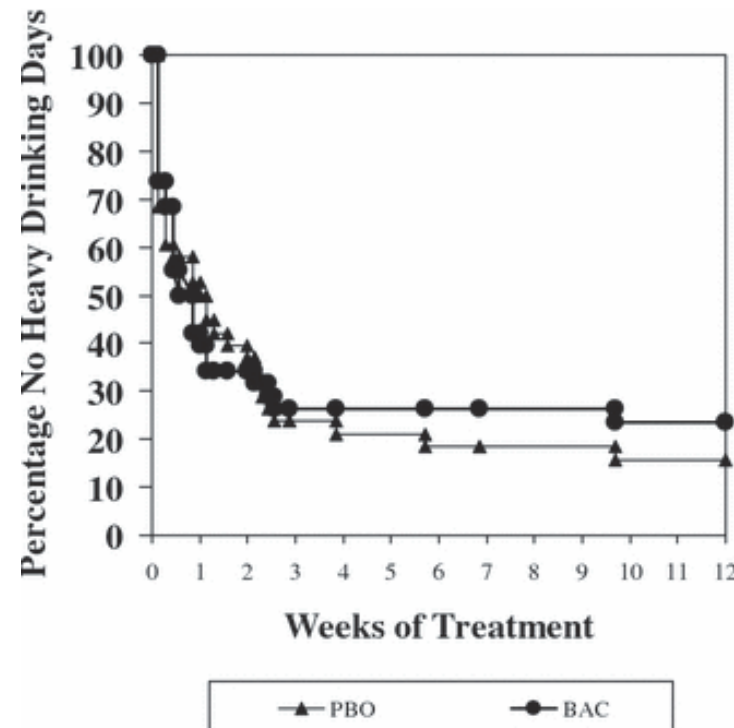
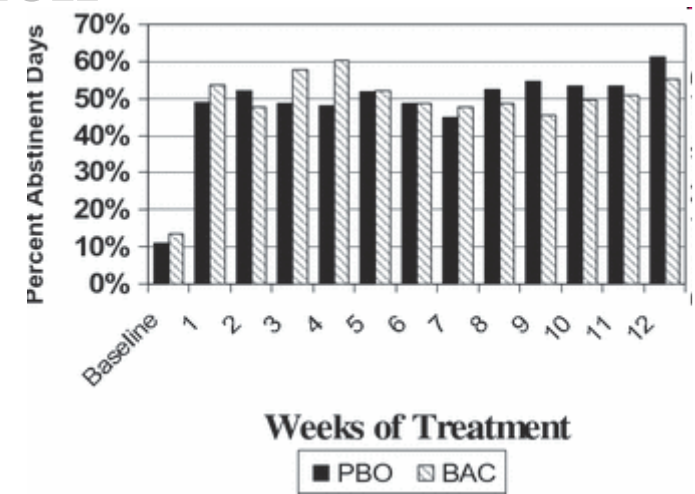
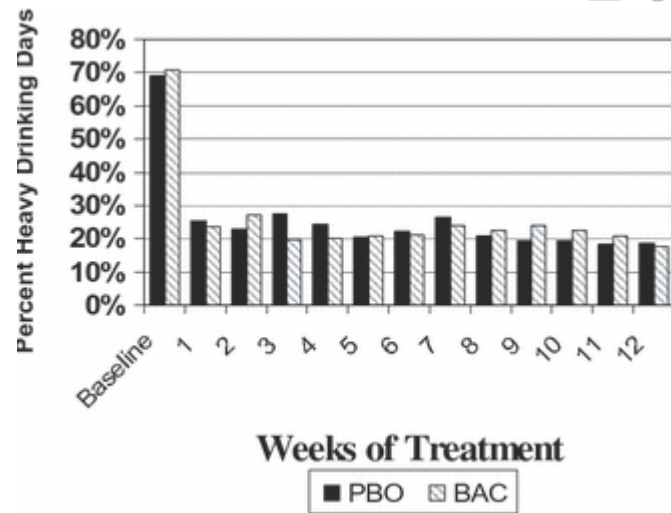
neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Baclofen



(Garbutt et al., 2010)



Baclofen

Alkoholabhängigkeit

Rückfallprophylaxe

- Neue Indikation für „alte“ Substanzen:
 - Baclofen:
 - geringe Penetranz der Blut-Hirn-Schranke
 - kontrollierte Untersuchungen zur Wirksamkeit einer Hochdosistherapie
 - dosisabhängig steigendes Nebenwirkungsrisiko
 - Aktueller Stand:
Behandlung mit Baclofen allenfalls nach ausführlicher Aufklärung und möglichst schriftlicher Einwilligung des Patienten (off-label)



Baclofen

Alkoholabhängigkeit

Rückfallprophylaxe

- Dosierung: 10mg, 3mal täglich
 - vergleichbar bisherigen Studien (Addolorato et al., 2010)
 - Jedoch niedrig im Vergleich zu Einzelfallberichten:
 - Ameisen, 2005: 30 – 270mg
 - Bucknam, 2007: 100 – 140mg; zuvor wirkungslos: Naltrexon, Acamprosat, Topiramate
- Compliance:
 - Placebo: 71.6 - 96.4%
 - Baclofen: 47.8 - 94.9%
- Nebenwirkungen: unter 5%
 - Schläfrigkeit: PLB 10% vs. BAC 28%
 - Kopfschmerzen: PLB 10% vs. BAC 3%

(Garbutt et al., 2010)

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität

Glutamatmodulatoren

Alkoholabhängigkeit

Rückfallprophylaxe

- Neue Wirkprinzipien:

Glutamatmodulatoren:

Rezeptorantagonismus:

Entzugssymptome ↓

Rezeptoragonismus:

Chron. Alkoholeffekte ↓

Alkoholkonsum, Craving ↓, Rückfall ↓

Stress, Angst ↓ (*Zhao et al., 2006*)

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Neurokinin-1-Rezeptor Antagonisten

Alkoholabhängigkeit

Rückfallprophylaxe

- Neue Wirkprinzipien:
- Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten
 - Neurobiologische Basis
 - Abhängigkeitskranke: erhöhte Spiegel stressinduzierender Neurotransmitter, z. B. Substanz P.
 - Blockade des Neurokinin-1-Rezeptors -> Reduktion stressinduzierender Neurotransmitter
 - parallel Reduktion des Suchtdruckes („craving“).

(George et al., 2008)

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Glycin-Wiederaufnahmehemmung

Alkoholabhängigkeit

Rückfallprophylaxe

- Neue Wirkprinzipien:
- Glycin:
 - inhibitorischer Neurotransmitter
 - GlyT2: hochspezifisch in hemmenden Interneuronen des Rückenmarks und des Hirnstamms
 - GlyT1:
 - Glial: Nervenzellen umgebenden Stütz- oder Gliazellen
 - Regulation des NMDA-Rezeptors an erregenden Synapsen
 - Wirkmechanismus vielversprechend bei der Behandlung von Psychosen und/oder Reduktion von Suchtmittelverlangen

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Therapie

Alkoholabhängigkeit

Rückfallprophylaxe

Acamprosat	Ia	A
Naltrexon	Ib	A
Disulfiram	Ib	D (?)
Selbsthilfegruppe	III	C

Motivationale Intervention	Ia	A
-------------------------------	----	---

(Wodarz et al., 2008)



Universitätsklinikum
Regensburg

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Bevölkerung **Klinik**

Substanzmissbrauch/-abhängigkeit

+

Psychiatrische Störungen

33%

50%



Universitätsklinikum
Regensburg

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Alkoholabhängigkeit

+

Psychiatrische Störungen

Bislang:

- Reine Alkoholabhängigkeit OHNE psychiatrische Komorbidität

Aktuell:

- Vielzahl von Studien
- Abhängige MIT psychiatrischer Komorbidität
- breites Spektrum von Komorbiditäten
 - von bipolaren Störungen über Angsterkrankungen und posttraumatische Belastungsstörungen.
- überwiegend neuere Psychopharmaka:
 - Quetiapin,
 - Paliperidon,
 - Aripiprazol,
 - Duloxetine,
 - Varenicline
 - Antikonvulsiva (z.B. Pregabalin, Topiramate, Lamotrigin, Gabapentin, Levetiracetam, Zonisamid).

(Wodarz et al., 2011)

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Alkoholabhängigkeit

+

Psychiatrische Störungen

Aktuell:

- Etablierte Rückfallprophylaktika
- erste Studien bei Abhängigen MIT psychiatrischer Komorbidität

(Wodarz et al., 2011)



Therapie

Alkoholabhängigkeit

+

Schizophrenie

- **Veteranen**
- **Psychotic spectrum disorder: N = 66**
 - **Schizophrenie: N = 11**
 - **Schizo-affektiv: N = 7**
 - **Bipolar: N = 48**
- **Non-psychotic: N = 185**
 - **majore Depression: N= 150**
 - **PTSD: N = 86**
 - **Panikstörung: N = 26**
 - **Generalisierte Angststörung: N = 20**

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität



Therapie

Alkoholabhängigkeit

+

Schizophrenie

Variable	Nonpsychotic Spectrum Disorder (<i>n</i> = 185)	Psychotic Spectrum Disorder (<i>n</i> = 66)
Age (mean, SD)	47.49 (8.31)	45.58 (7.24)
Gender (<i>n</i> , %)		
Male	181 (98%)	63 (95%)
Female	4 (2%)	3 (5%)
Total	185	66

(Petrakis et al., 2006)

Grundlagen

Entzug

Rückfallprophylaxe

neues Vorgehen

neue Indikation

Neue Wirkprinzipien

Psychiatrische
Komorbidität

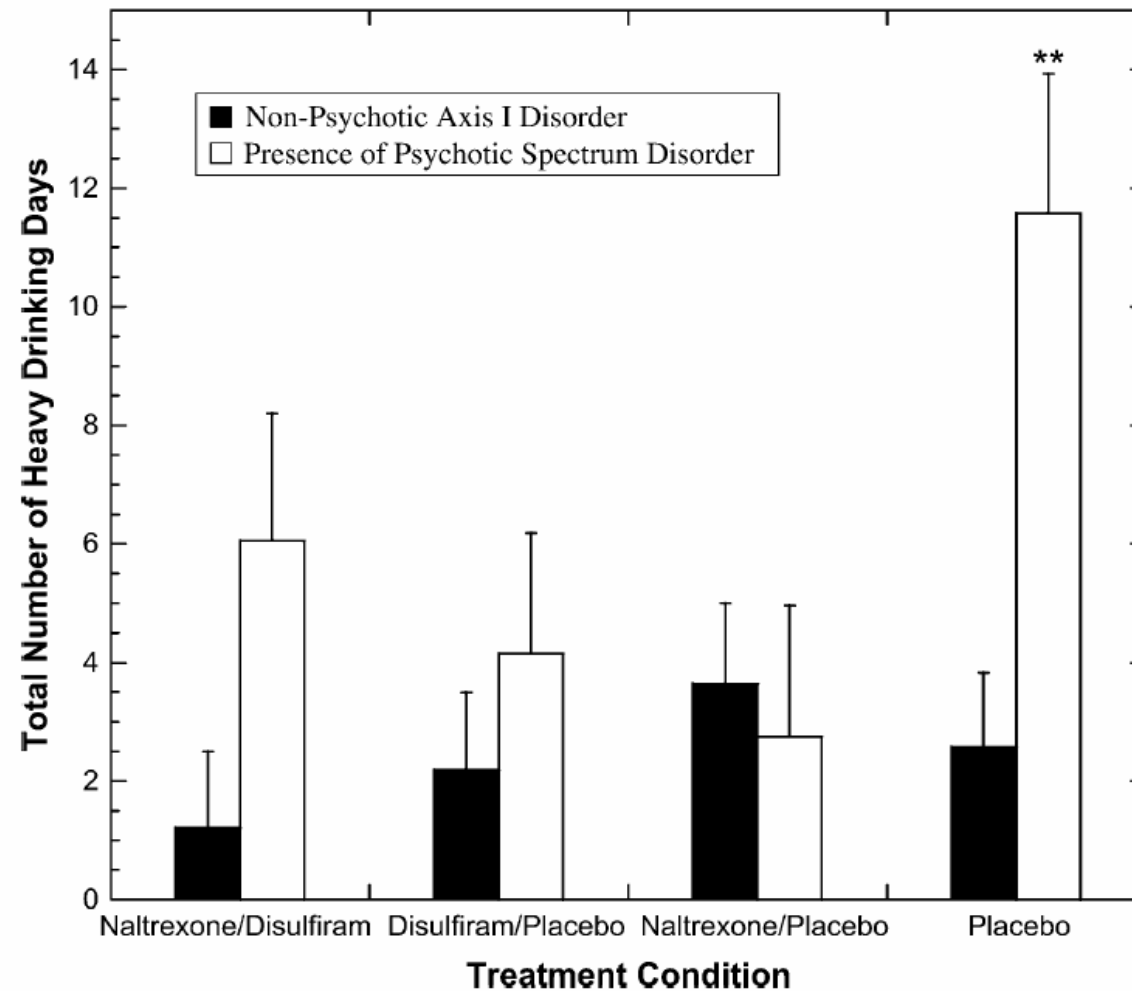


Therapie

Alkoholabhängigkeit

+

Schizophrenie



(Petrakis et al., 2006)

Alkoholabhängigkeit

Medikamentöse Behandlung

- **Grundlagen**
- **Entzug**
- **Rückfallprophylaxe**
 - **Alte Substanz – neues Vorgehen**
 - **Alte Substanz – neue Indikation**
 - **Neue Wirkprinzipien**
- **Psychiatrische Komorbidität**

