

Substitutionstherapien bei Alkoholabhängigkeit

forel klinik

Priv.-Doz. Dr. med. Monika Ridinger



Inhalt

- Definition von Substitutionstherapie bei Abhängigkeit
- Substitution bei Alkoholabhängigkeit?
- Pharmakologische Aspekte der Substitutionstherapie bei Alkoholabhängigkeit
- Fazit und Ausblick

Definition Substitution

- Teilnahme an einem ärztlich überwachten Ersatzdrogenprogramm
 - Opiat → Opiat
 - Benzodiazepine → andere, nicht abhängig machende Substanzen; Benzodiazepine?
(Liebrenz, Stohler, Caflisch, 2010)
 - Alkohol → ???

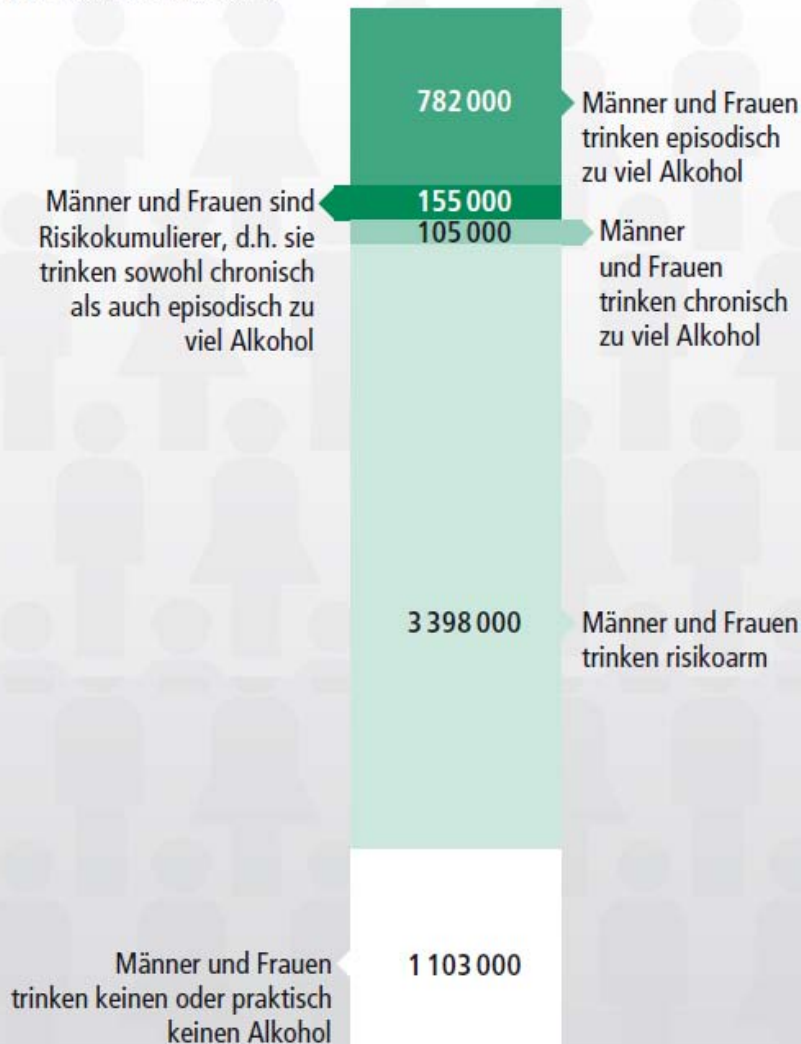
Voraussetzungen für Substitution

- Abhängigkeit mit mehreren gescheiterten Entzugsversuchen
- Hohe gesundheits- und sozialpolitische Bedeutung der Abhängigkeit
- Wirksamkeitsnachweis für Ersatz-Substanzen
- Ziele sind nicht einheitlich definiert
 - niedrige Zugangsschwelle
 - Verbesserung der Gesundheit bei ausgeprägten körperlichen, psychischen, sozialen Folgen
 - Langfristig Abstinenz
 - Verbesserung der Lebensqualität???

Verteilung von Konsummustern in der 15- bis 74-jährigen Gesamtbevölkerung

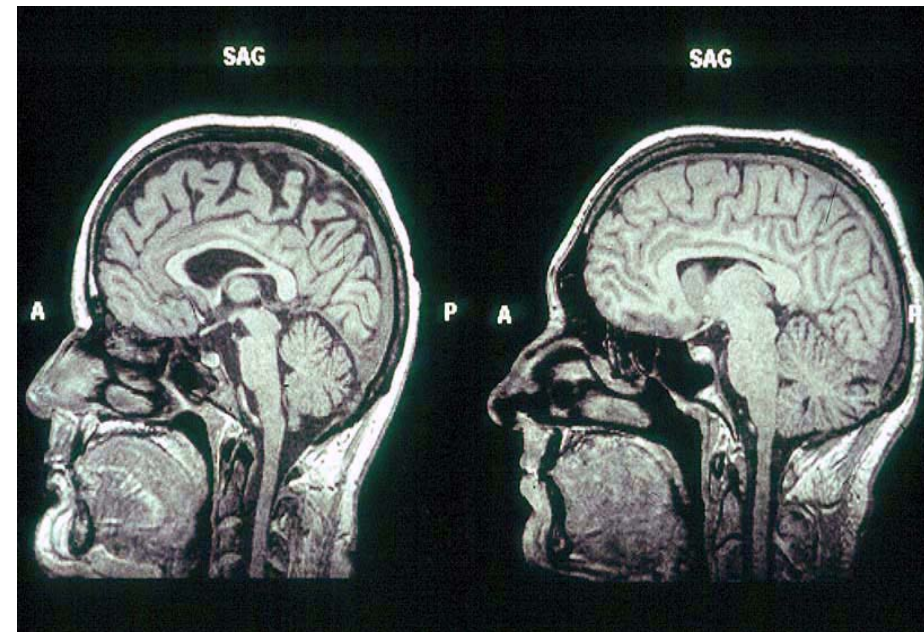
sucht | info | schweiz

Quelle: Wicki & Gmel (2005). Rauschtrinken und chronisch risikoreicher Konsum: Konsistente Schätzung der Risikoverteilung in der Schweiz aufgrund verschiedener Umfragen seit 1997.



forel klinik

Gesundheits- und sozialpolitische Bedeutung



Gründe für eine Substitutionstherapie?

Abstinenzraten

nach körperlicher Entgiftung (~ 7-14 Tage)

- | | |
|-------------|---|
| – 4 Wochen | 50% |
| – 12 Wochen | 25% |
| – 52 Wochen | < 3% (<i>Fleischmann et al., 2001</i>)
16% (<i>Veltrup et al., 1995</i>) |

Effekte nach stationären Entwöhnungsbehandlungen

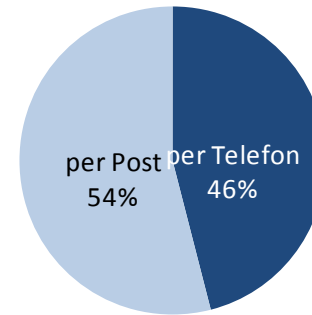
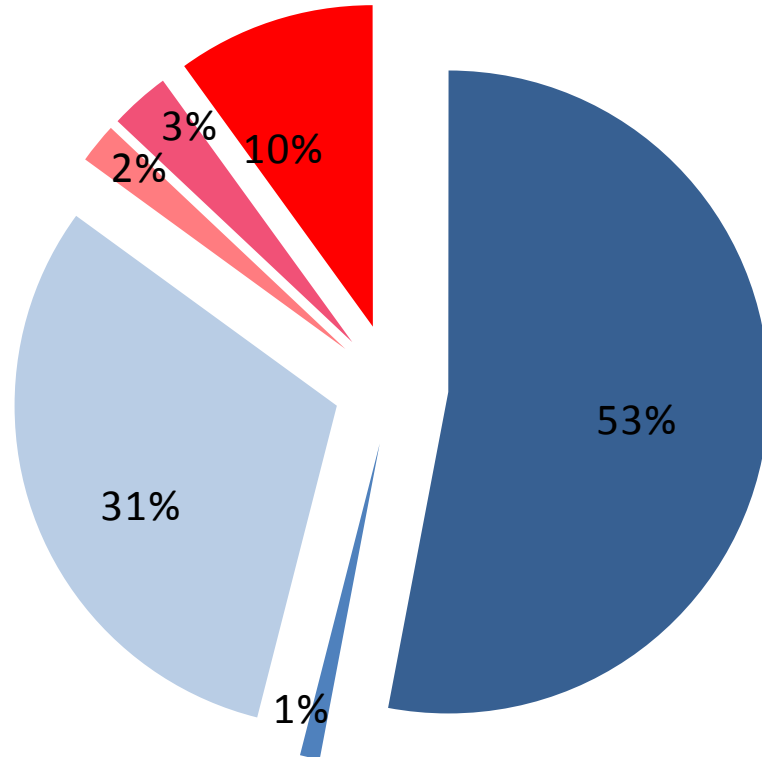
	Küfner, Feuerlein, 1989	Zemlin et al., 1999
Behandlung	4 - 6 Monate (21 Kliniken)	6 Monate
Nachunter- suchung	6 Monate	12 Monate
Anzahl Patienten	1410	3060
Abstinenzrate	67%	60%

(Mann, 2002)

Effekte nach stationärer Kurzzeittherapie

	Veltrup, 1995	Stetter, Mann, 1997	Böning et al., 2001	Olbrich, 2001
Dauer Behandlung	6 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Wo.
Nachunter- suchung	8 Mo.	8 Mo.	12 Mo.	6 Mo.
Patienten	196	529	151	102
Abstinenz er- reichte Pat.	58%	52%	45%	58%
Abstinenz alle Pat.	38%	46%	36%	48%

Einjahreskatamnese Forel Klinik 2009 (Mo 1-6 2008)

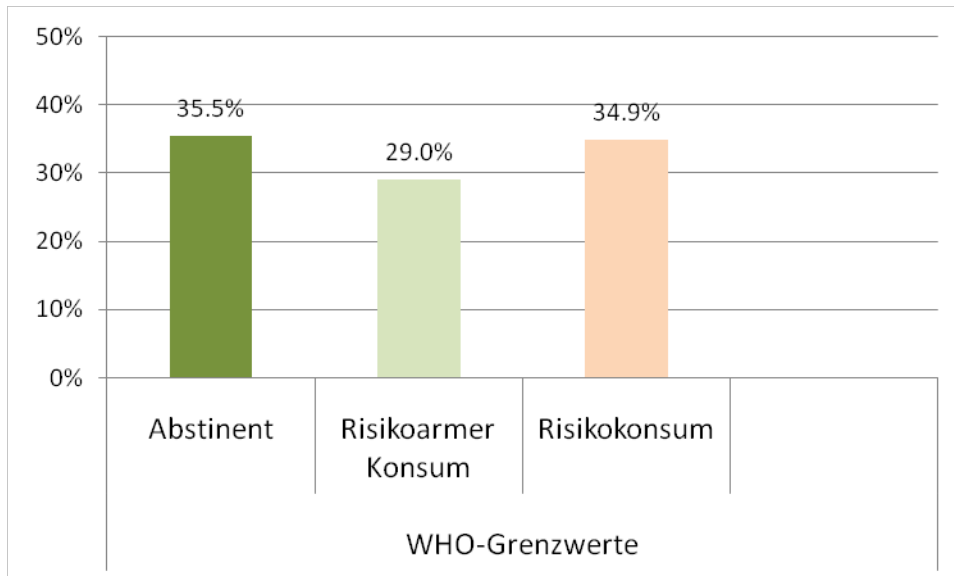
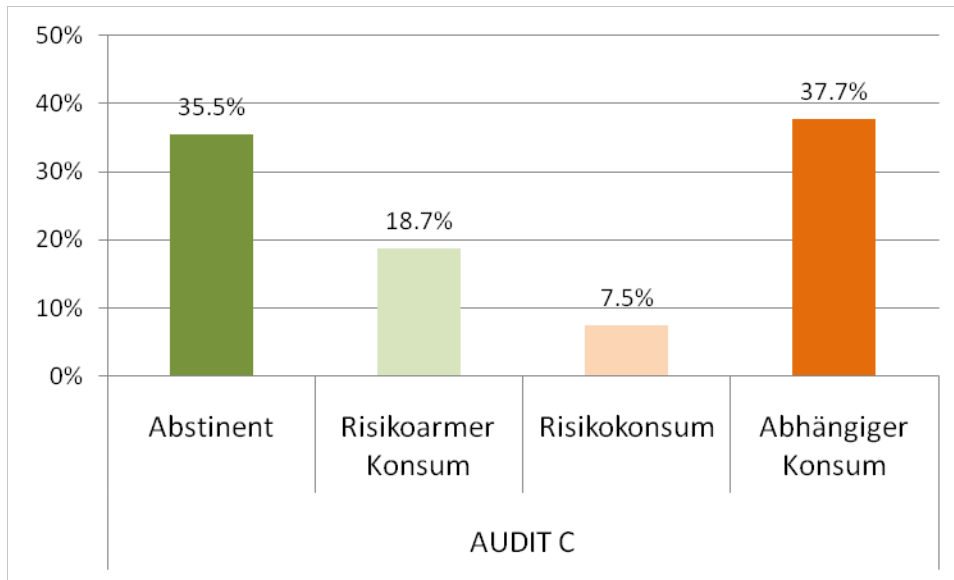


Teilnehmer (n=107)

Gesamtstichprobe (N=200)

- Teilnahme (n=107)
- Teilnahme verweigert (n=2)
- Keine Antwort auf Post (n=62)
- verstorben (n=4)
- hospitalisiert (n=5)
- Kontaktaufnahme verweigert (n=20)

Alkoholkonsum



AUDIT C (Range 0-12)

Risikokonsum:

♂ AUDIT-C ≥ 4

♀ AUDIT-C ≥ 3

abhängiger Konsum

♂ AUDIT-C ≥ 5

♀ AUDIT-C ≥ 4

(Reinert & Allen, 2007)

Durchschnittliche Behandlungsdauer
2.5 bis 3 Monate

WHO-Richtlinien:

Risikokonsum:

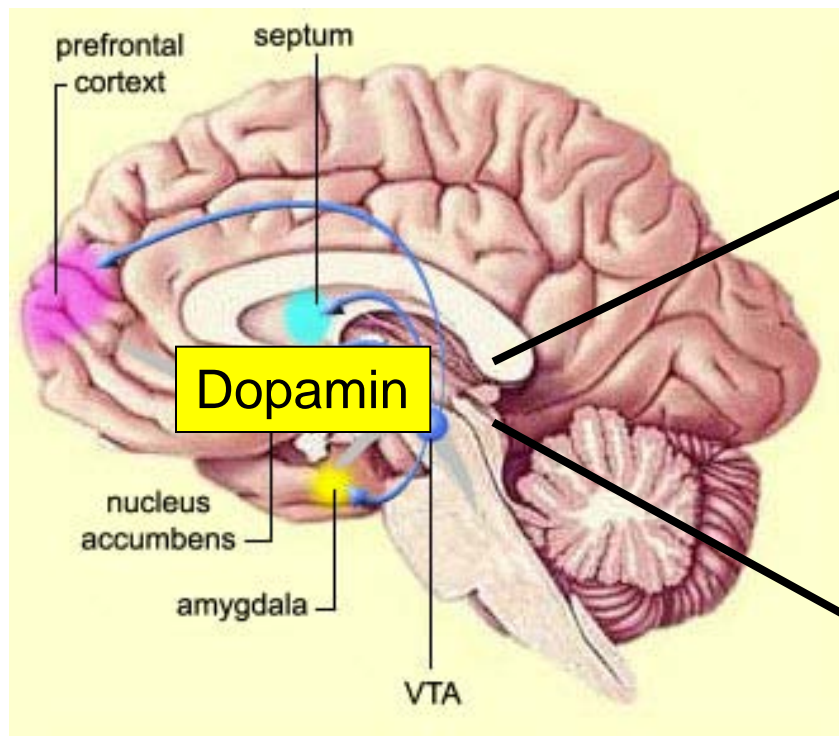
Mehr als 2 (♀) bzw. 4 (♂) SD täglich
oder

Häufiger als 1 mal pro Monat mehr als 6 SD

Ziele Substitution bei Alkoholabhängigkeit

- Höhere Zahlen von Abstinenz/moderatem Konsum?
- Nachhaltige Verbesserung der Ergebnisse Cave „Drehtürpatienten“
- Was müssen die „Ersatzdrogen“ leisten?
 - Entzugssymptome lindern → Frühe Abstinenz
 - Rückfall → Reduktion der Verstärkereffekte
 - Craving reduzieren, Stressregulation
 - Abstinenz allmählich herstellen

Das „Belohnungssystem“



+



-



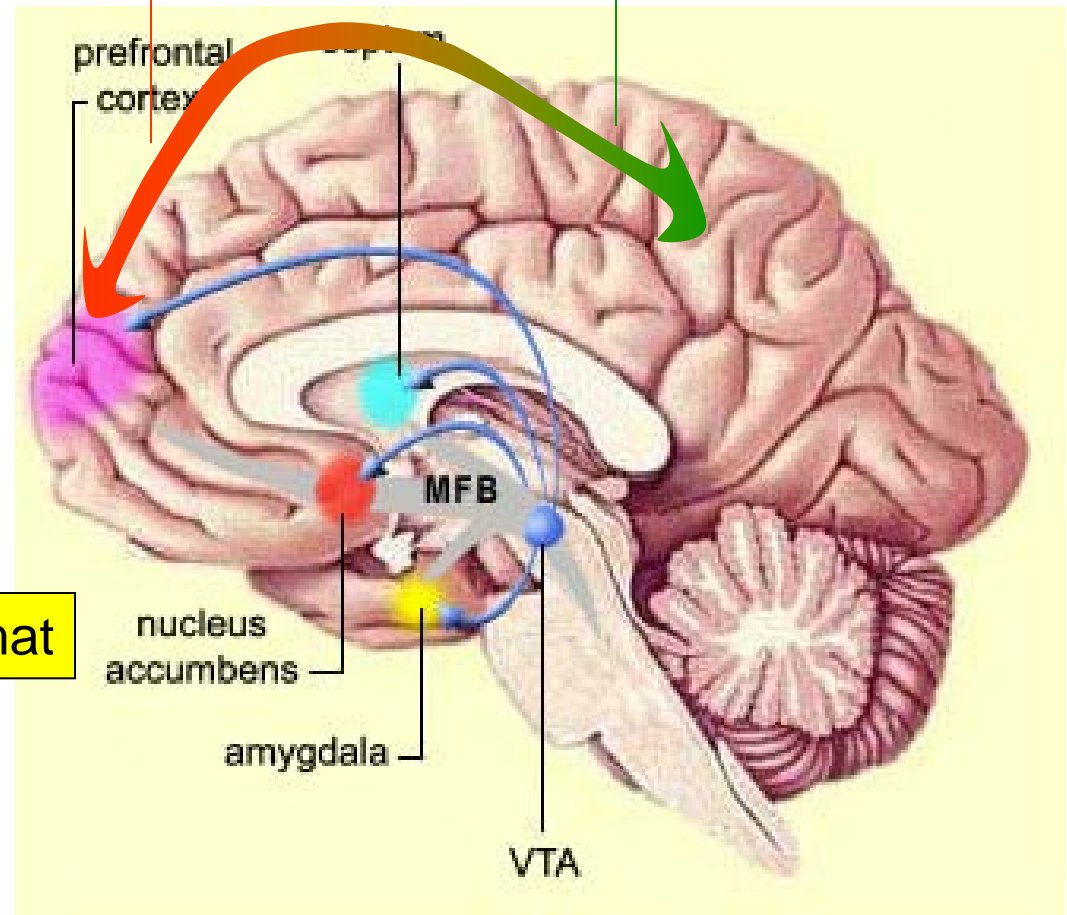
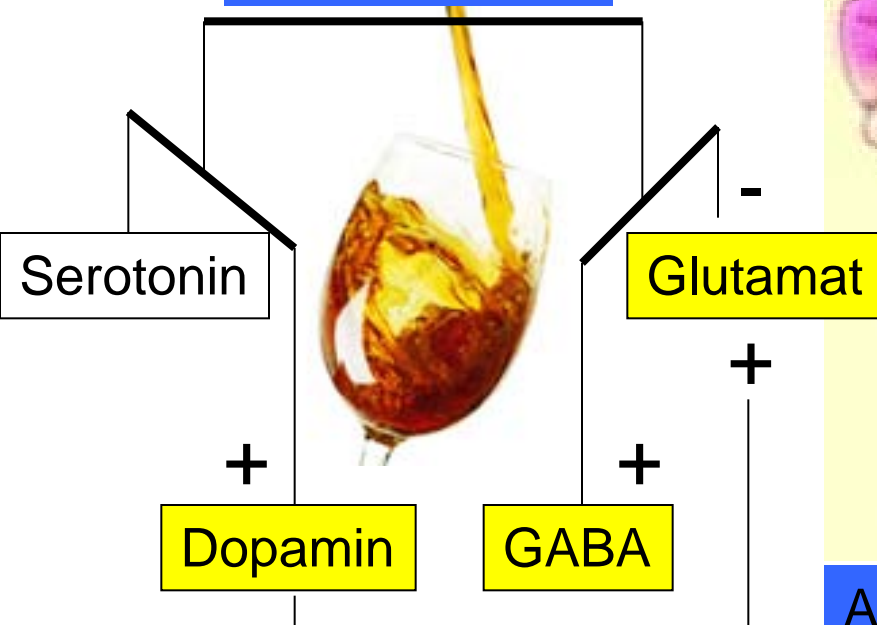
Entzug
GABA ↓
Glutamat ↑

Craving, Rückfall
Dopamin ↓

Glutamat stimuliert

GABA inhibiert

Chron. Alkohol



Akuter Alkohol

(Jupp et al., 2010)

Substanzen, die bereits geprüft sind und angewendet werden

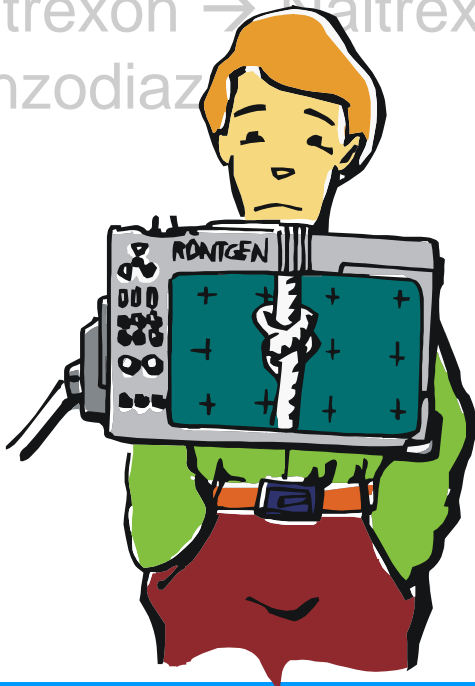
- Disulfiram → Antabus®
(Ehrenreich et al., 2004; Laaksonen et al., 2008)
- Acamprosate, Campral®
- Naltrexone, Reckton®
- Benzodiazepine



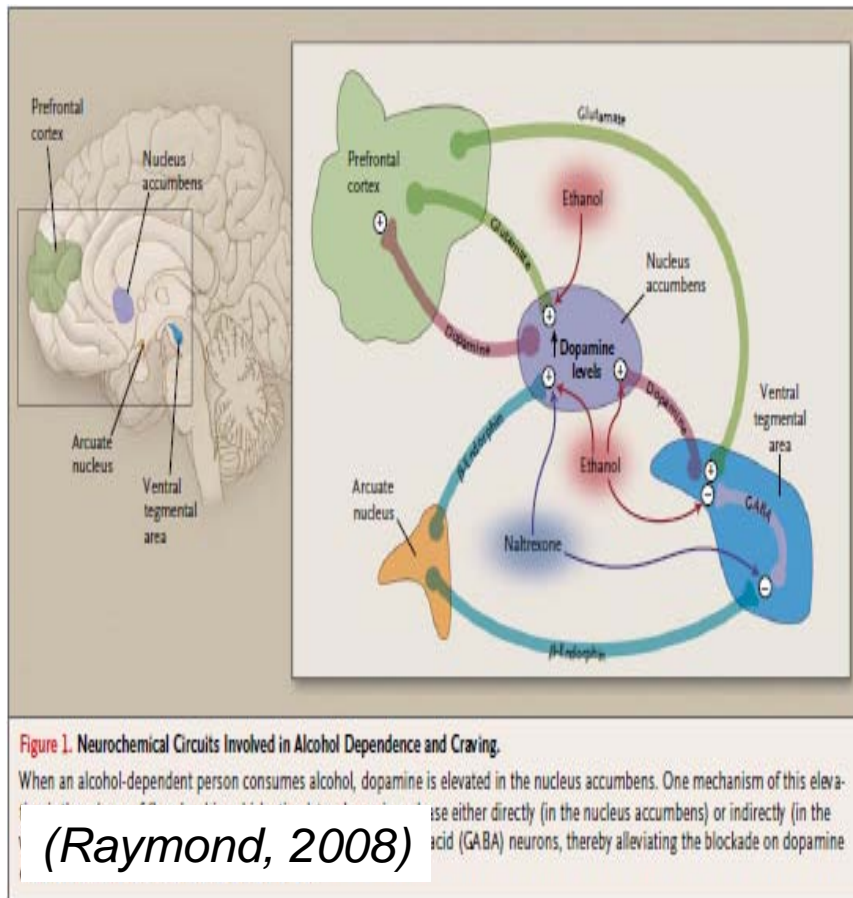
- Aldehyddehydrogenase ↓ → Acetaldehyd ↑ (Flush, Tachykardie, RR ↓, Erbrechen)
 - Aversionstherapie
(Bourdlat-Parks et al., 2005)
- Nachteile
 - Compliance
 - Toxizität

Substanzen, die bereits geprüft sind und angewendet werden

- Disulfiram → Antabus®
(Ehrenreich et al., 2004; Laaksonen et al., 2008)
- Acamprosat → Campral®
- Naltrexon → Naltrexin®
- Benzodiazepine
- GABA Analogon
 - Rückfallprävention (Mann et al., 2008)
 - Craving ↓
 - „Besetzt“ NMDA- und mGlu5-Rezeptoren (Antagonist)
 - Alkoholwirkung ↓
- Nachteile
 - USA-Studien: keine ausreichende Wirkung (Anton et al., 2006; Mason et al., 2006)
 - Toleranzeffekte im Tiermodell (Cowen et al., 2005)



Substanzen, die bereits geprüft sind und angewendet werden



- Nicht-selektiver Opioid-rezeptor-Antagonist (μ)
 - Akuter Alkoholkonsum \rightarrow Dopamin \uparrow NAc
 - \rightarrow Direkt über β -Endorphin \uparrow
 - \rightarrow Indirekt über GABA \downarrow
 - \rightarrow Aufhebung EtOH-Wirkung
 - \rightarrow Alkoholkonsum \downarrow (Graham et al., 2002)
 - \rightarrow Craving \downarrow > Acamprosat (Richardson et al., 2008)
- Cave
 - \rightarrow 6 Mo Haltequote 58% (Krumpal et al., 2004)

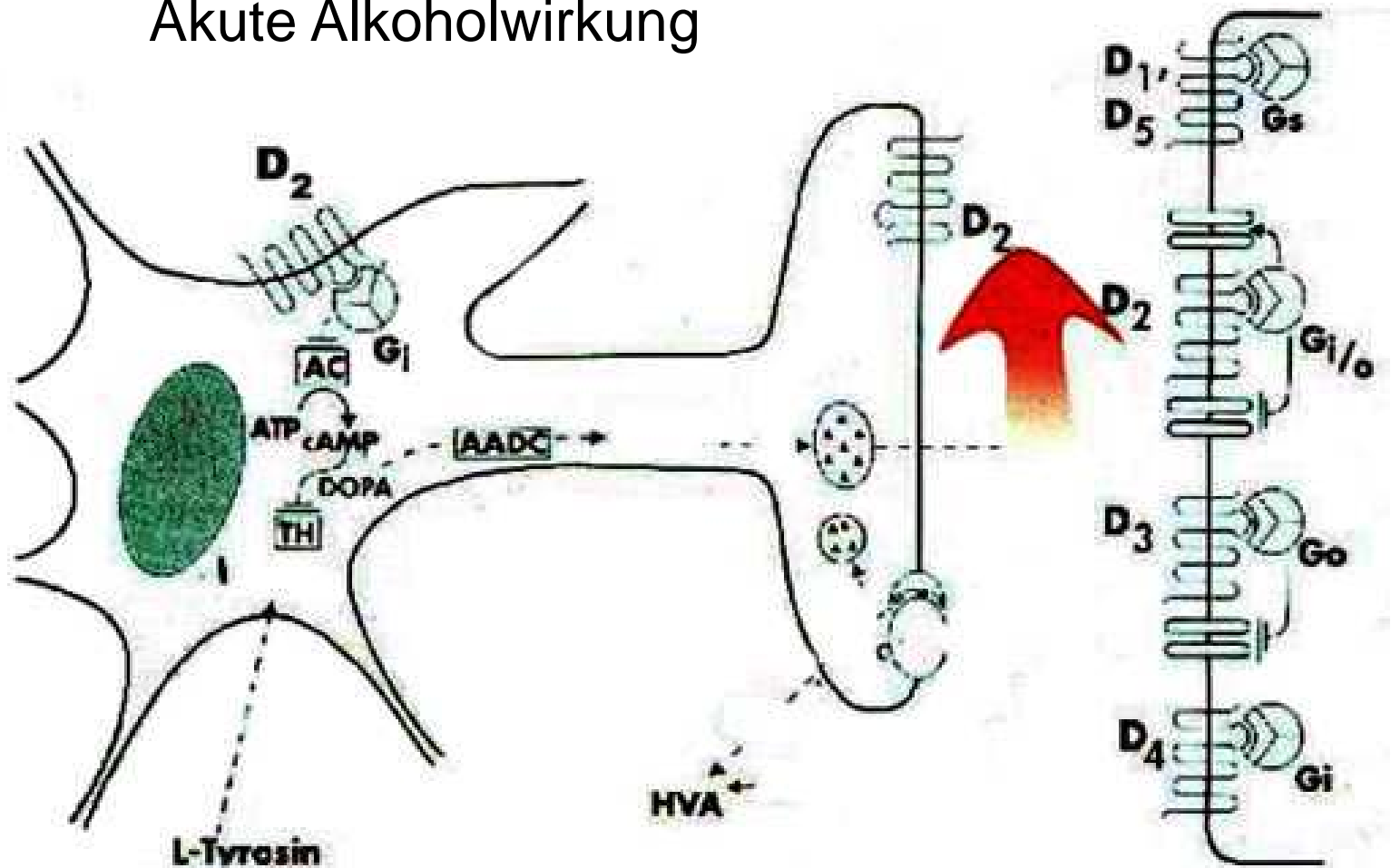
Substanzen, die bereits geprüft sind und angewendet werden



- Disulfiram
Antabus®
al., 2005
- GABA_A-Rezeptor Agonisten → GABA↑
 - Entzugssymptome↓
(Sedierung, Angst↓, Muskelrelaxation) (*Ntais et al., 2005*)
- Cave
 - Langzeitwirkung nicht untersucht
 - Hohes Abhängigkeitspotential
- Benzodiazepine

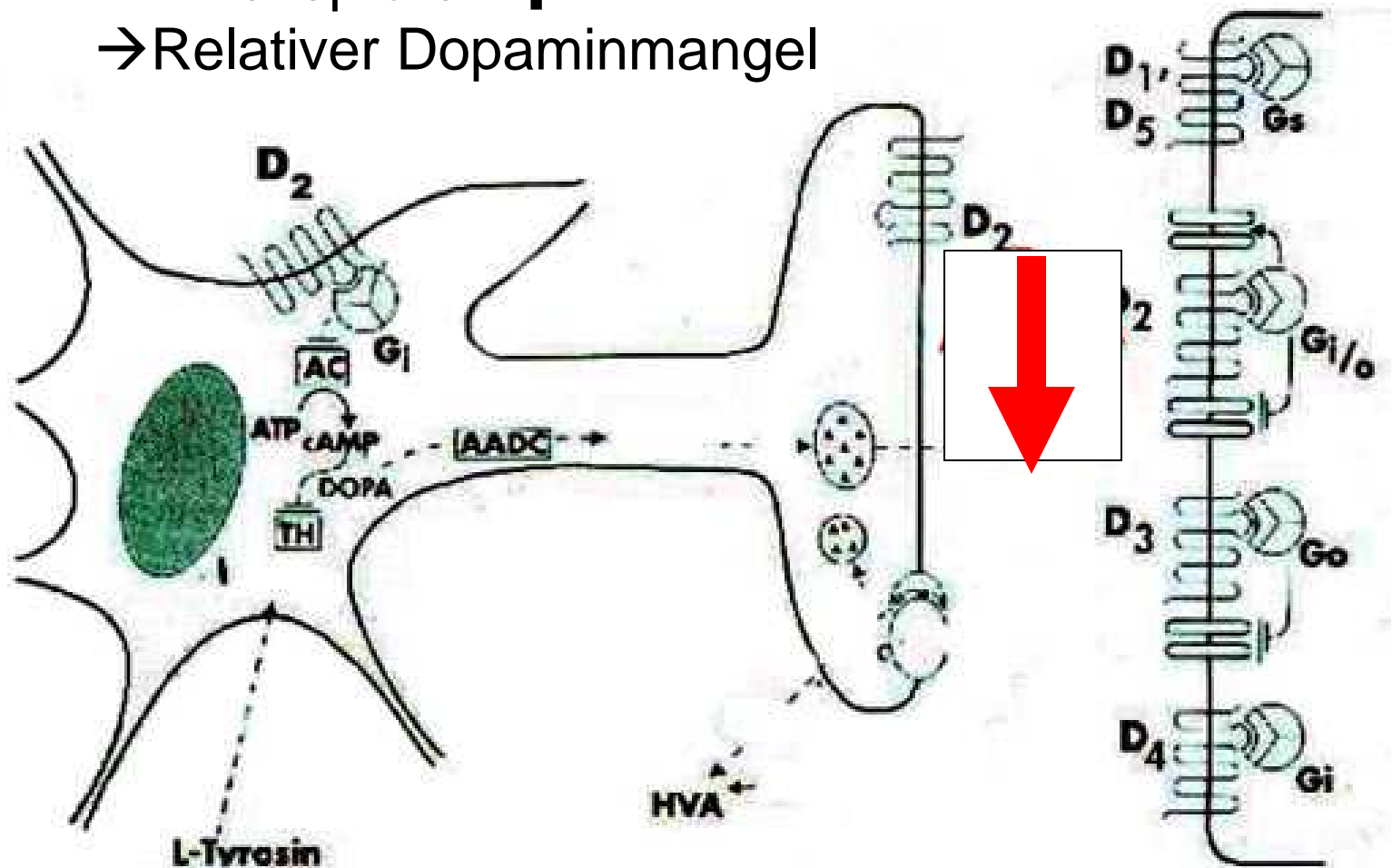
Dopaminerges System

Akute Alkoholwirkung



Chronische Alkoholkwirkung

DA-Rezeptoren ↑
→ Relativer Dopaminmangel



Substanzen, die klinisch interessant sind

- Dopaminrezeptorantagonisten (*Kampman et al., 2007*)
 - Rezeptorblockade → Wiederherstellung Dopamingleichgewicht
 - Antipsychotika: Olanzapin (Zyprexa®) → Gewicht↑, Krampfschwelle↓, Quetiapin (Seroquel®): +Depression, Zwänge, PTSD → Schläfrigkeit
- Dopaminrezeptormodulatoren (*Weiss, 2005; Anton et al., 2008*)
 - **Aripiprazol (Abilify®)**: gleicht als Agonist relativen DA-Mangel aus → Craving?, sonst Rezeptorblockade (Antagonist) → Entzug?
 - Erhöht die positiven Effekte unter Therapie
 - Konsumverringering, cave: Abstinenzrate steigt nicht

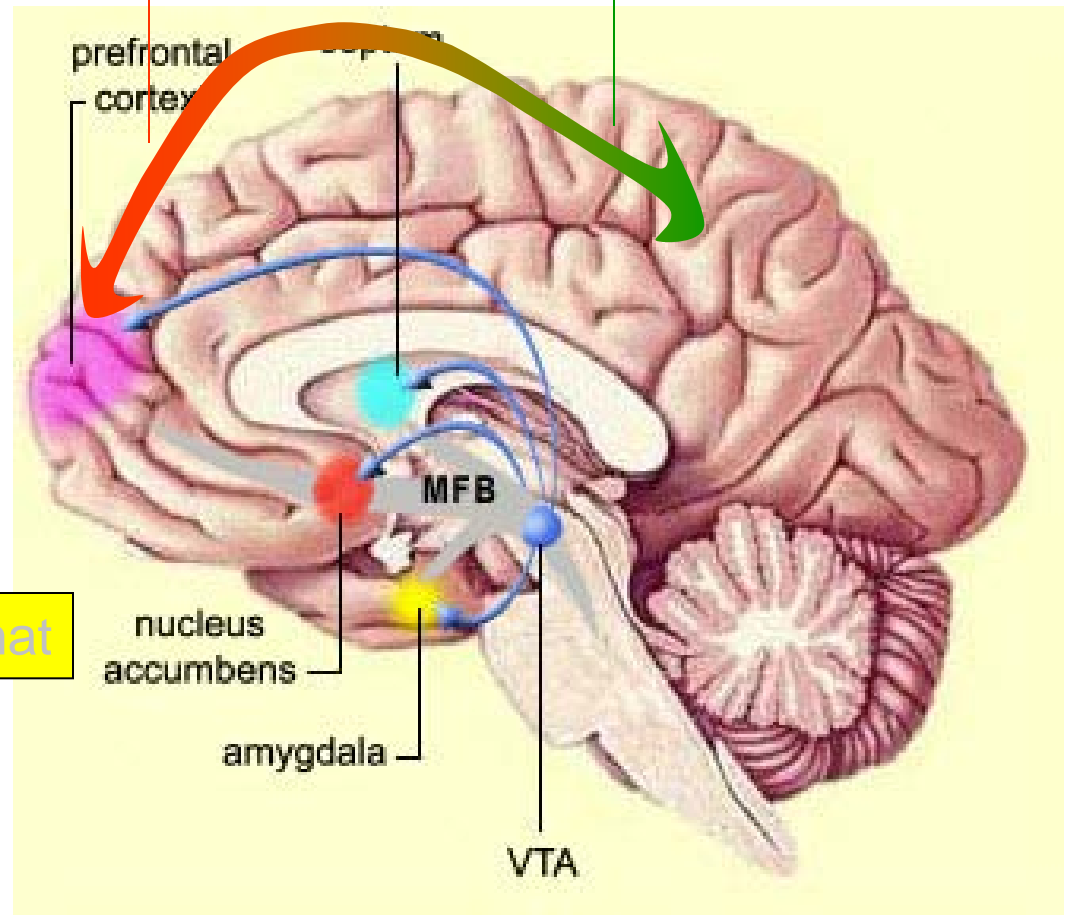
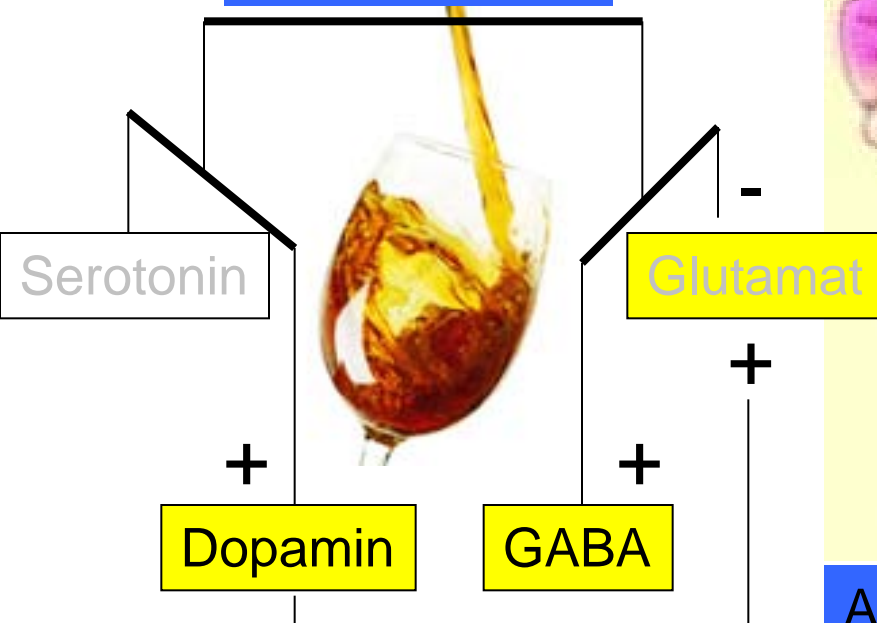
Entzug
GABA ↓
Glutamat ↑

Craving, Rückfall
Dopamin ↓

Glutamat stimuliert

GABA inhibiert

Chron. Alkohol

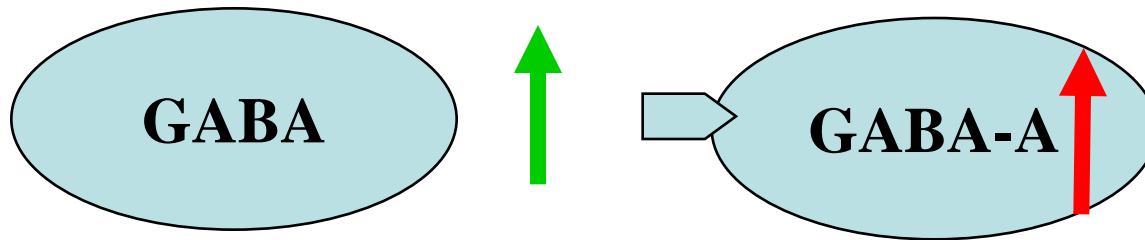


Akuter Alkohol

(Jupp et al., 2010)

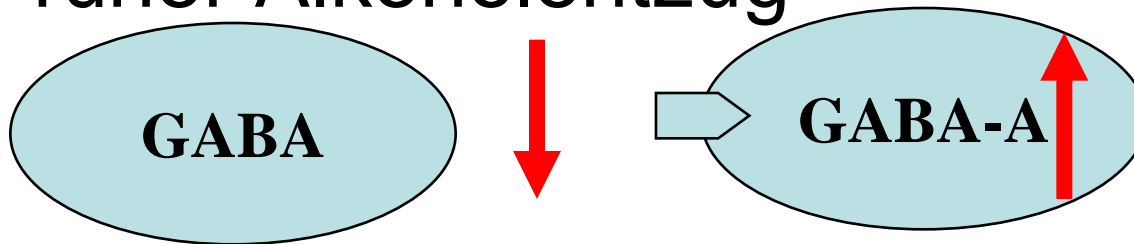
GABAerges System und Alkoholwirkung

Chronischer Alkoholkonsum



Sedierender Effekt
nimmt ab → Toleranz

Früher Alkoholentzug



Relativer GABA-
Mangel



GABAerge Substanzen

(Besheer et al., 2004)

– **Baclofen** (Muskelrelaxans, MS, Spastik)

→ GABA_B-Agonist

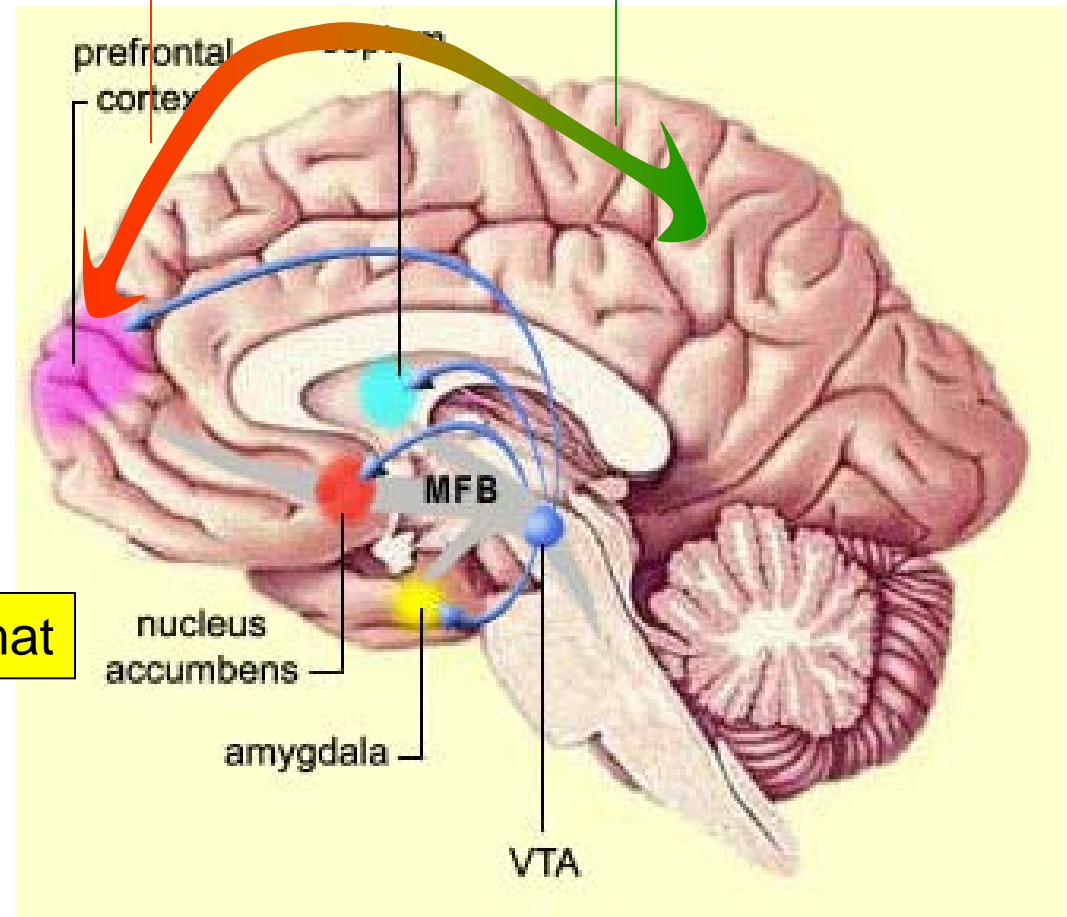
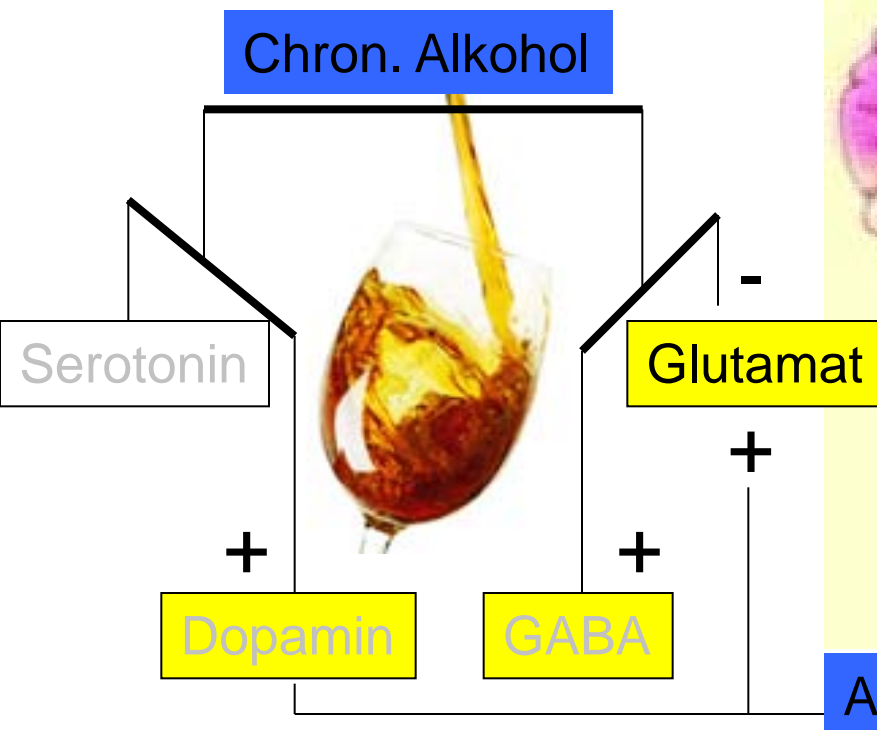
→ DA↑ VTA

- Angst↓, Abstinenz↑, Craving↓ (Addolorato et al., 2007)
- Muskelrelaxation, Sedierung +EtOH → Koma, Schwindel, Dosierung?
- Toleranz? (Colombo et al., 2000)
- Experimentell: + Rezeptormodulatoren → Alkoholkonsum↓, Dosis↓, Toleranz↓ (Liang et al., 2006; Adams et al., 2007)

Craving, Rückfall Dopamin ↓

Glutamat stimuliert

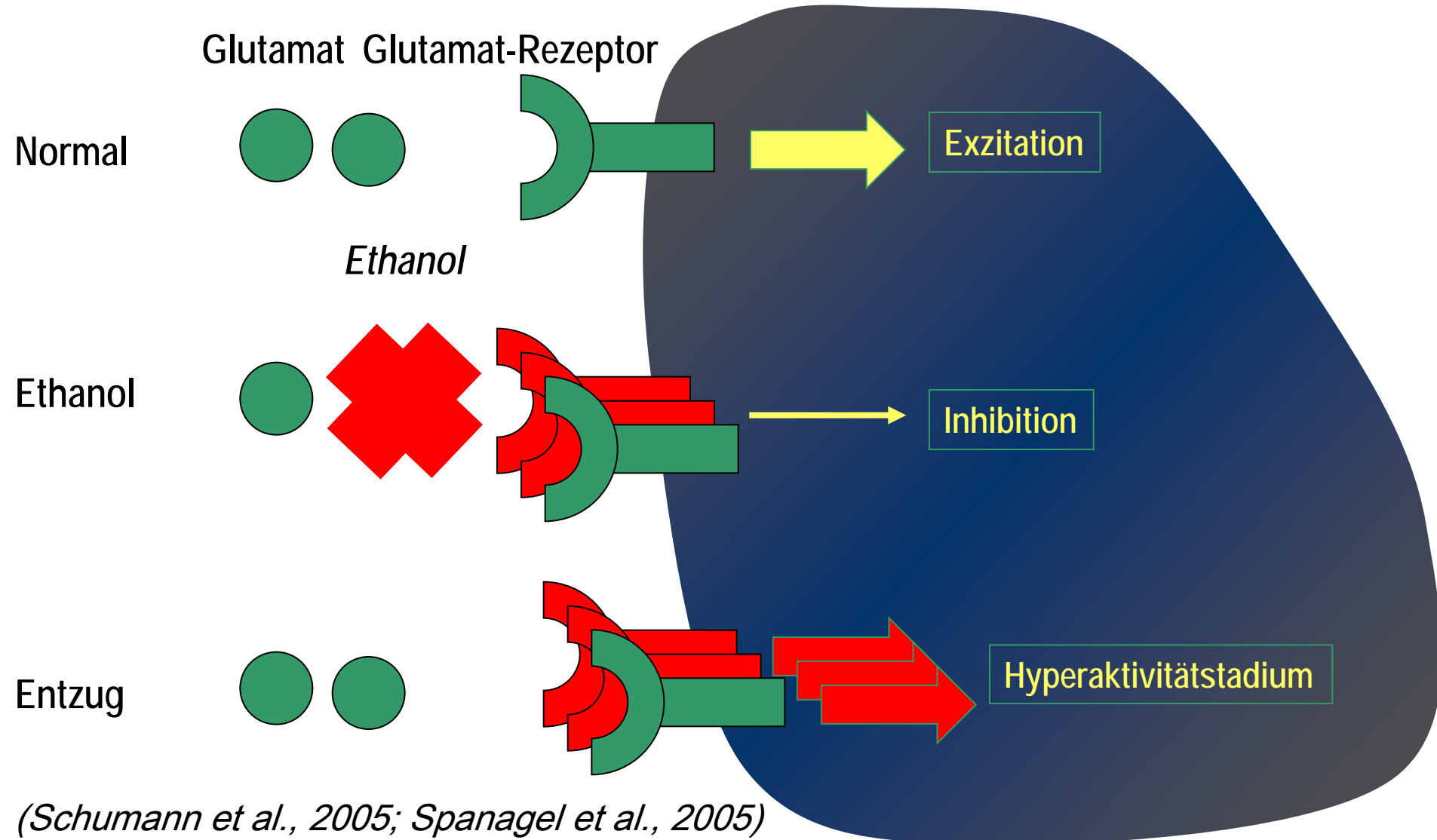
GABA inhibiert



Akuter Alkohol

(Jupp et al., 2010)

Alkohol und glutamaterge Neurotransmission



- **Topiramat (Topamax®)**, Epilepsie, Migräne)

(Johnson et al., 2007)

- Blockiert glutamaterge AMPA-Rezeptoren

Akutes Trinken:

→ Wirkung von Alkohol ↓

→ Alkoholkonsum ↓ *(Nguyen et al., 2007)*

Entzug: Glutamaterge Aktivität ↓ *(Johnson, 2004)*

→ Entzugssymptome ↓ *(Farrok et al., 2007)*

→ Craving ↓

Cave:

- Gang- und Koordinationsstörungen, extreme Müdigkeit, Depressionen

Experimentelle Substanzen **forel** linik

- **Glutamatmodulatoren:**
Rezeptorantagonismus: Entzugssymptome ↓
Rezeptoragonismus: Chron. Alkoholeffekte ↓
 - Alkoholkonsum, Craving ↓, Rückfall ↓
 - Stress, Angst ↓ (*Zhao et al., 2006*)
- **Agonisten am Opiatrezeptor N/OFQ** (Schmerz)
 - Alkoholbev. Ratten → Expression ↓ (*Economidou et al., 2008*)
 - Stresswahrnehmung, Alkoholkonsum, Reaktion auf alkoholbez. Reize, Craving ↓ (*Kuzmin et al., 2007*)
- **Neuropeptide:** Negativ-Symptome im Entzug ↓
→ Substanz P (*Thorsell, 2007; George et al., 2008*)

- „Ersatzsubstanzen“ können
 - In frühen Phasen der Abhängigkeit die Verstärkerwirkung des Alkohols herabsetzen → verhindert Entwicklung zu schweren Verlaufsformen
 - Im Entzug die negativen Symptome lindern
 - Craving abschwächen
- Nebenwirkungen und Langzeiteffekte sind noch nicht zufriedenstellen → Wirkung durch „Nichtauftreten“ von Symptomen
- Leitlinien und klinische Studien sind gefordert, die klären, wann und bei wem die verfügbaren Substanzen eingesetzt werden können