

## Medikamentöse Therapie von Suchtkranken – ein Update

# Konsum senken, Rückfällen vorbeugen

Ein rein körperlicher Entzug ist bei Suchtkranken meist nur kurzfristig erfolgreich – der größte Teil wird früher oder später wieder rückfällig. Selbst nach einer stationären Entwöhnung sind die Rückfallquoten noch zu hoch. Gute medikamentöse Strategien könnten eine Unterstützung sein, nicht nur um die Abstinenz aufrecht zu erhalten, sondern auch Menge und Frequenz des Suchtmittelkonsums reduzieren zu können.

NORBERT WODARZ

**A**n das „ideale Medikament“ zur Behandlung einer Abhängigkeits-erkrankung werden vielfältige Anforderungen gestellt. Es sollte den Konsum der Suchtmittel reduzieren ohne sich selbst für den Missbrauch zu eignen, es sollte Entzugssymptome und das Suchtmittelverlangen (Craving) mindern, Rückfällen vorbeugen und dabei gut verträglich sein. Eine möglichst lange Halbwertszeit ist zudem bei der Einnahme-Compliance günstig. Zuguterletzt wäre eine Reduktion komorbider psychischer Störungen wie Depressionen wünschenswert. Keines der bislang verfügbaren Medikamente erfüllt diese Kriterien. Im günstigsten Falle nähern sich manche Präparate den Anforderungen zumindest in Teilbereichen an,

etwa indem sie sich gut zur Entzugsbehandlung, zur Substitution oder zur Rückfallprophylaxe eignen.

### Antiepileptika bei Alkoholentzug

In Deutschland umfasst die Standardmedikation beim stationären Alkoholentzug noch immer Clomethiazol oder alternativ ein Benzodiazepin [Wodarz, Ridinger, 2009]. Inzwischen werden aber vor allem Antiepileptika auf ihre Wirksamkeit hin untersucht.

Für das gabaerg wirksame Antikonvulsivum Gabapentin scheint sich die initial erhoffte gute Wirksamkeit nicht zu bestätigen. So berichtete kürzlich eine Essener Arbeitsgruppe, dass 800 bis 3.200 mg Gabapentin pro Tag nur leichtere Ent-

zugssyndrome lindern können und dass trotz der Medikation noch Krampfanfälle im Entzug aufgetreten sind [Bonnet et al., 2010].

Pregabalin, ein präsynaptischer Modulator bei Hyperexzitation exzitatorischer Neurotransmittersysteme wie Glutamat und Monoaminen, wurde ebenfalls geprüft. Bei unkomplizierten Entzugssyndromen scheint es in Dosierungen von bis zu 450 mg/d besser zu wirken als Tiaprid (800 mg/d) und vergleichbar gut wie Lorazepam (10 mg/d) [Martinotti et al., 2010].

Die klinische Erfahrung zeigt leider, dass bei einem ambulanten Alkoholentzug immer noch häufig Clomethiazol oder Benzodiazepine rezeptiert werden. Dies führt dann nicht selten zu einem gemeinsamen Missbrauch mit Alkohol. Vereinzelt wird sogar eine „Substitution“ von Alkohol mit Medikamenten wie Benzodiazepinen propagiert. Hauptargument ist, dass hierdurch alkoholtoxische Organschäden etwa auf Leber oder Pankreas vermieden werden könnten. Befunde aus Langzeituntersuchungen zeigen jedoch, dass Benzodiazepine bei längerer Anwendung auch nach Absetzen zu anhaltenden kognitiven Einbußen führen können. Darüber hinaus besteht auch hier die größte Gefährdung in einem unkontrollierten Mischkonsum. Bislang gibt es keinerlei Evidenzen für ein solches Vorgehen und die klinische Erfahrung zeigt hier ein hohes Risikopotenzial.

### Kontrollierte Behandlung mit Heroin möglich

Als Besonderheit für Heroinabhängige ist unter bestimmten, gesetzlich geregelt-



Medikamente sollen bei Suchtkranken nicht nur die Rückfallgefahr nach einem Entzug minimieren, sondern auch die Dosis und den Konsum des Suchtmittels mindern.

ten Voraussetzungen eine Substitutionsbehandlung mit Opiaten möglich. Derzeit in Deutschland zugelassen sind Methadon-Razemat, L-Methadon, Buprenorphin und Buprenorphin/Naloxon. Die Auswahl des Substitutionsmittels scheint häufig eher mit den Traditionen bei Behandler und Patienten zusammenzuhängen. So werden in Deutschland mehr als 80 Prozent der Substituierten mit verschiedenen Formen von Methadon therapiert, während es in Frankreich weniger als 10 Prozent sind. Seit kurzem ist in Deutschland unter besonders strengen Vorgaben und Regeln auch eine kontrollierte Behandlung mit Heroin möglich, wie sie in anderen Ländern, etwa der als konservativ geltenden Schweiz, schon seit Jahrzehnten zugelassen ist.

### Methadon ist nicht gleich Methadon

Bei der Behandlung und eventuell notwendigen Umstellung von Substituierten ist zu beachten, dass für eine Wirkäquivalenz unterschiedliche Dosierungen notwendig sind. Was sich banal anhört, ist es in der Praxis aber häufig nicht, wie regelmäßige Rückfragen belegen. So sind beispielsweise zwei verschiedene chemische Formen von Methadon verfügbar: Einerseits eine 50:50-Mischung aus aktiver linksdrehender und inaktiver rechtsdrehender Form (Razemat), andererseits die reine linksdrehende, also aktive Form (Polamidon®). Letztere benötigt in mg nur die halbe Dosierung im Vergleich zu Methadon, sodass 40 mg Polamidon etwa wirkungsäquivalent zu 80 mg Methadon-Razemat sind. Dieser Unterschied ist vielen mit der Substitution sonst nicht befassten Ärzten nicht vertraut. Eine fälschliche Umstellung von 80 mg Methadon-Razemat auf 80 mg Polamidon würde aber eine erhebliche Überdosierung mit eventuell vitaler Bedrohung durch eine Ateminsuffizienz darstellen.

Damit es beim Wechsel zwischen verschiedenen Zubereitungsformen von Methadon nicht zu versehentlichen Über- oder Unterdosierungen durch falsches Umrechnen kommt, hat sich in Deutschland als Quasi-Standard die Angabe der Dosierung in ml der prozentigen Lösung etabliert. So ist eine einfache Umstellung möglich, da 8 ml Methadon-Razemat

dann auch 8 ml Polamidon® entsprechen. Seit kurzem ist jedoch ein neues Fertigarzneimittel mit halbiertem Wirkstoffkonzentration (0,5 Prozent) Methadon-Razemat (5 mg/ml) in Deutschland zugelassen (Eptadone®). Hier entspricht die doppelte ml-Menge der Wirkstärke der anderen beiden Präparate.

Die bereits im NEUROTRANSMITTER [Wodarz und Ridinger, 2009] vorgestellte neue Präparation Buprenorphin/Naloxon (Suboxone®), die zu einem besseren Missbrauchsschutz bei gleicher Wirksamkeit beitragen sollte, konnte sich bislang kaum durchsetzen, was unter anderem auf zum Teil begründete Ängste bei den Patienten zurückzuführen ist.

Zuletzt wurde endlich auch bei drogenabhängigen Patienten im Maßregelvollzug (§ 64 StGB) über eine Verbesserung des Therapieerfolgs durch Substitution oder Naltrexon-Therapie diskutiert [Schalast, 2009]. Dies erfolgt besonders unter dem Eindruck, dass über die Erfolgsquote der Maßregel kaum belastbare Daten vorliegen, aber weniger als 20 Prozent überhaupt auf Bewährung in die Freiheit entlassen werden. Bei über zwei Dritteln wird die Maßnahme bereits im Verlauf „erledigt“, weil keine „Hoffnung auf einen Behandlungserfolg“ mehr vorliegt. Diese Drogenabhängigen verbüßen dann ohne weitere Behandlung ihre Reststrafe in einer JVA, wo in vielen Regionen Deutschlands so basale Maßnahmen wie eine Fortführung einer Substitutionsbehandlung nicht erfolgt.

### Rückfallraten über 80 Prozent

Die Suchtmittelabstinenz gilt zumindest in Deutschland immer noch als Hauptziel der Behandlung von Suchtkranken. Weltweit hat sich jedoch eine deutlich realistischere Einschätzung der erreichbaren Behandlungsziele durchgesetzt. Dass dies notwendig ist, zeigen auch die vorliegenden Katamnese-daten: Beschränkt sich die Therapie, wie leider von den Kostenträgern häufig gefordert, nur auf den rein körperlichen Entzug, werden binnen zwölf Monaten 85 bis 96 Prozent der Abhängigen wieder rückfällig. Interessant ist, dass diese Zahlen für alle Suchtmittel in ähnlicher Höhe liegen. Die maximale Form der weiterführenden Behandlung ist die stationäre Entwöhnung, die jedoch nur etwa 1 bis 2 Prozent der Abhängigen

antreten. Hiermit lassen sich, je nach Untersuchung, immerhin Einjahresabstinenzraten von 32 bis 55 Prozent erreichen. Somit ist es naheliegend, nach Optimierungsmöglichkeiten der bislang verfügbaren Behandlungsangebote zu suchen. Dazu könnte auch eine Pharmakotherapie beitragen.

Außer den evidenzbasierten Behandlungsansätzen etwa mit Disulfiram, Acamprosat und Naltrexon ist zwischenzeitlich auch in Deutschland ein Naltrexon-Präparat (Adepend®) zur Entwöhnung bei Alkoholabhängigen zugelassen, sodass bei Verwendung dieses Präparates die Behandlung keinen Off-Label-Use mehr darstellt. Eine Einbettung in einen Gesamtbehandlungsplan mit psychosozialen und psychotherapeutischen Interventionen verbessert die Erfolgsraten einer solchen Behandlung. Daher wird beim Einsatz von Naltrexon der Nachweis eines Gesamtbehandlungsplanes gefordert, um etwaige Regressansprüche zu vermeiden.

Unverändert erfolgt jedoch der Einsatz oder auch nur die wohlwollende Duldung einer unterstützenden Pharmakotherapie zur Rückfallprophylaxe gerade bei traditionell ausgerichteten Suchttherapeuten sehr zurückhaltend, trotz der dafür zugelassenen Medikamente. Einer der Gründe ist der häufig fehlende Gesamtbehandlungsplan, also die Beschränkung der Behandlung auf die reine Rezeptierung eines Medikamentes.

### Neue Ansätze zielen auf Menge und Frequenz

Zielparameter für die Entwicklung neuer Behandlungsansätze sind nicht nur eine höhere Abstinenzquote, sondern auch die Reduktion der Konsummenge und -häufigkeit, um den Schaden gering zu halten („harm avoidance“). Hierzu liegen einige Studien vor, die eine Verminderung der Trinkmengen bei Alkoholabhängigen unter einer Behandlung mit Naltrexon zeigen konnten. Die Untersuchungsstrategien gehen dabei in mehrere Richtungen: So werden einerseits andere Substanzen aus der Gruppe der  $\mu$ -Opiat-Rezeptor-Antagonisten (etwa Nalmefene) als „Bedarfsmedikation“ vor individuellen Trink-Risikosituationen geprüft. Andererseits versucht man, das Problem der Einnahmecompli-

ance durch Retard- oder Depotformulierungen zu umgehen. So gibt es eine intramuskuläre Depotformulierung von Naltrexon. Dieses Präparat ist zwar in Deutschland noch nicht zugelassen und aufgrund der aufwändigen Herstellung sehr teuer (890 US-Dollar, Wirkdauer vier Wochen), könnte aber über eine internationale Apotheke bezogen werden.

Ein zuletzt häufiger diskutiertes Konzept ist die Unterteilung des Substanzverlangens (Craving) in drei Prototypen: reward versus relief versus obsessive craving (siehe Tabelle). Diesen Prototypen sollen sich bestimmte phänotypische Merkmale zuordnen lassen, die wiederum neurobiologisch begründet sein sollen. Dies könnte dazu führen, dass je nach vorherrschender Form des Substanzverlangens ein jeweils anderer Wirkmechanismus besonders erfolgversprechend sein könnte.

Die folgenden Substanzen wurden in ersten präklinischen, klinischen oder zulassungsrelevanten Studien geprüft.

**Widersprüchliche Daten zu Baclofen**

Besondere mediale Aufmerksamkeit wurde einer altbekannten Substanz zuteil: Baclofen bei Alkoholabhängigkeit. In den 1960er-Jahren als Epilepsiemedikament entwickelt, ist es heute noch zur Behandlung der Spastik bei Rückenmarksverletzungen und Multipler Sklerose zugelassen. Ein Einsatz in anderen Indikationen ist ein Off-Label-Use. Die Substanz wirkt als Agonist am metabotropen G-Protein-gekoppelten GABA-B-Rezeptor, welcher auch an dopaminergen und glutamatergen Neuronen des Beloh-

nungssystems lokalisiert ist. Neurobiologisch wird als möglicher Wirkmechanismus vermutet, dass Baclofen die alkoholinduzierte Dopaminfreisetzung und damit die Dopamin vermittelte Verstärkungsreaktion auf Alkoholkonsum reduzieren könnte. Die tägliche Maximaldosis sollte in der zugelassenen Indikation 75 bis 120 mg nicht überschreiten, da dann die Häufigkeit von Nebenwirkungen deutlich ansteigt. Dazu zählen etwa Benommenheit, Sedierung, Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor, Ataxie, Nystagmus, Akkomodationsstörungen, Palpitationen, Hypotonie, depressive Syndrome, Albträume, psychotische Phasen, Magen-Darm-Störungen, Übelkeit, Erbrechen oder Leberenzymerrhöhung.

Ein renommierter New Yorker Kardiologe hat seine Selbstbehandlung mit bis zu 270 mg (!) Baclofen am Tag in einer Autobiografie verarbeitet (O. Ameisen). Besonderes Interesse weckte diese Darstellung durch die „plötzliche Heilung“ nach einer über Jahre dauernden dramatischen Verschlechterung in einem Kreislauf von Entziehungskuren, Psychotherapien, Treffen mit Selbsthilfegruppen und neuen Rückfällen. Dies führte in der Folge zu einem teilweise beeindruckenden medialen Echo und zu einer zunehmenden Nachfrage nach diesem „neuen Wundermittel“. Als Kasuistik wurden die medizinisch relevanten Teile dieser Darstellung auch in einer Fachzeitschrift veröffentlicht [Ameisen, 2005]. Bemerkenswert ist, dass der Autor gezielt eine Unterdrückung des Alkoholverlangens anstrebte („craving-suppressing effect“), welche er dosisabhängig erlebte. Die eben-

falls dosisabhängige Sedierung, die typischerweise 30 bis 90 Minuten nach der Einnahme auftritt, begrenzte laut eigener Darstellung den Einsatz der subjektiv notwendigen sehr hohen Dosierung.

Bislang liegen drei Placebo-kontrollierte Studien zur Wirksamkeit bei der Aufrechterhaltung einer Abstinenz vor. Dabei wurden Dosen bis 30 mg pro Tag eingesetzt. Die Studien ergaben widersprüchliche Befunde. Aufgrund der eher geringen Penetranz der Blut-Hirnschranke durch Baclofen wären kontrollierte Untersuchungen zur Wirksamkeit einer Hochdosistherapie durchaus sinnvoll. Gleichwohl ist die Off-Label-Behandlung mit Baclofen wegen des dosisabhängig steigenden Nebenwirkungsrisikos zum jetzigen Zeitpunkt allenfalls nach ausführlicher Aufklärung und möglichst schriftlicher Einwilligung des Patienten eine alternative Option.

**Neue Wirkmechanismen im Blick**

Immer wieder rücken serotonerge Wirkmechanismen in den Fokus des Interesses. Bislang haben die entsprechenden Substanzen, wie Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder 5-HT3-Antagonisten (beispielsweise Ondansetron) jedoch keine anhaltende Wirksamkeit in größeren Kollektiven zeigen können.

Vereinzelt werden auch völlig neue Wirkprinzipien untersucht. Hier ist der Weg allerdings besonders steinig, da immer wieder im Verlauf der Untersuchungen oder gelegentlich auch erst danach, seltene, gleichwohl schwerwiegendere Nebenwirkungen auffallen, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Sub-

Craving [modifiziert nach Heberlein et al, 2008]		
Reward craving	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Impulsiver Konsum</li> <li>— Erwartung subjektiv angenehmer Substanzwirkung</li> <li>— Streben nach Anerkennung und Belohnung</li> <li>— Früher Beginn der Abhängigkeit</li> <li>— Positive Familienanamnese</li> </ul>	Dysregulation besonders im opioidergen und dopaminergen Transmittersystem
Relief craving	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Hohe psychische Anspannung</li> <li>— Befürchtet Entzugssymptome</li> <li>— Beginn im höheren Lebensalter</li> <li>— Ängstlich, angespannte Persönlichkeitsstruktur</li> </ul>	Dysregulation besonders im GABA- und Glutamat-System
Obsessive craving	Impulsives Trinkverhalten mit ausgeprägtem Kontrollverlust	Dysregulation besonders im serotonergen System

stanz drastisch verändern und nicht selten zu einer Einstellung der weiteren Prüfung oder Rücknahme vom Markt führen. Eines aktuelles Beispiel ist der Cannabinoid-Rezeptor-1-Antagonist Rimonabant – initial als Appetitzügler eingeführt, in einigen Untersuchungen sowohl bei der Raucherentwöhnung, als auch zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigen wirksam. Nachdem aber unter der Behandlung gehäuft depressive Syndrome und Suizide auftraten, wurde das Präparat wieder vom Markt genommen.

Zu den aktuell untersuchten neuen Substanzen zählen auch Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten. Neurobiologische Basis ist, dass Abhängigkeitskranke in der Regel erhöhte Spiegel stressinduzierender Neurotransmitter aufweisen, wie Substanz P. Durch Blockade des Neurokinin-1-Rezeptors wird die Wirkung stressinduzierender Neurotransmitter deutlich vermindert, parallel dazu zeigt sich eine Reduktion des Cravings. Dieser Zusammenhang wurde erstmals 2008 in der Zeitschrift „Science“ veröffentlicht und hat kurz danach zu ersten kontrollierten Untersuchungen bei Alkoholabhängigen geführt. Belastbare Ergebnisse dazu stehen noch aus.

Auch die Glycin-Wiederaufnahme-Hemmung bietet Ansatzpunkte: Für den hemmenden Neurotransmitter Glycin kennt man heute zwei verschiedene Transporter: Der eine (GlyT1) kommt in Stütz- oder Gliazellen um die Nervenzellen vor, der andere (GlyT2) wird hochspezifisch in hemmenden Interneuronen des Rückenmarks und des Hirnstamms exprimiert. Dem glialen GlyT1 werden hauptsächlich Funktionen bei der Regulation des NMDA-Rezeptors an erregenden Synapsen zugeschrieben. Dieser Wirkmechanismus wird als vielversprechend bei der Behandlung von Psychosen angesehen, aber eben auch bei der Reduktion des Suchtmittelverlangens. Wirklich große randomisierte klinische Studien liegen zu den oben angeführten Substanzen bislang nicht vor, sodass deren Einsatz derzeit möglichst kontrollierten Studien vorbehalten bleiben sollte.

### **Kombitherapien bei psychiatrischer Komorbidität**

Große epidemiologische Untersuchungen belegen, dass etwa ein Drittel der

Menschen mit irgendeiner psychiatrischen Diagnose eine komorbide Suchterkrankung aufweist. Umgekehrt haben 37 Prozent der Alkoholabhängigen und mehr als 50 Prozent der Drogenabhängigen eine begleitende psychiatrische Erkrankung. In der Vergangenheit konzentrierten sich Therapiestudien auf ein sehr eng ausgewähltes Klientel möglichst rein Abhängigkeitskranker. Inzwischen wurde die Wirksamkeit solcher Therapien auch bei psychiatrischen Komorbiditäten kontrolliert untersucht. Daneben gibt es derzeit viele Studien, in denen bei Abhängigen mit psychiatrischer Komorbidität der Nutzen der Medikation explizit auf beide Krankheitsbilder hin geprüft wird. Das Spektrum der Komorbiditäten umfasst von bipolaren Störungen über Angsterkrankungen und posttraumatische Belastungsstörungen die ganze Bandbreite psychischer Krankheiten. Vor allem die Industrie-finanzierten Studien beschäftigen sich mit der Wirksamkeit neueren Psychopharmaka wie Quetiapin, Paliperidon, Aripiprazol, Duloxetin, Vareniclin oder auch mit Antikonvulsiva wie Pregabalin, Topiramamat, Lamotrigin, Gabapentin, Levetiracetam und Zonisamid.

Erste positive Ergebnisse liegen vor für die Kombination der bisher etablierten Medikamente bei Schizophrenie und Sucht sowie Depression und Sucht. So verbessert die Kombination eines Neuroleptikums mit Naltrexon bei alkoholabhängigen Schizophrenen den Erfolg der Suchttherapie – die Wirksamkeit war vergleichbar mit der bei nicht komorbiden Alkoholabhängigen. Analog verbessert die Kombination eines Antidepressivums mit Naltrexon das Outcome bei alkoholabhängigen Depressiven.

#### **Fazit**

Derzeit werden verschiedene neue oder in anderen Indikationen bekannte Substanzen klinisch bei Suchtkranken geprüft. Dabei richtet sich der Blick besonders auch auf die Aufrechterhaltung einer Abstinenz sowie auf die Reduktion der Konsummengen und -frequenz. Ein aktueller Schwerpunkt sind auch Untersuchungen an Suchtkranken, die eine psychiatrische Komorbidität aufweisen. Die Ergebnisse können hoffentlich dazu beitragen, die Versorgung dieser besonders schwer zu behandelnden Patienten endlich zu verbessern. Daneben gilt unverändert, dass die bereits vorliegende Evidenz bei der Behandlung Suchtkrankter und ihr Einsatz im klinischen Alltag weit auseinanderklaffen. □

---

#### **LITERATUR**

beim Verfasser

#### **PD Dr. med Norbert Wodarz**

Komm. Ärztlicher Direktor

Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der  
Universität am Bezirksklinikum Regensburg

Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg

Tel.: (0)941 941 2026

Fax: (0)941 941 2081

E-Mail: [norbert.wodarz@medbo.de](mailto:norbert.wodarz@medbo.de)