

**Medikamentöse  
Abstinenzunterstützung bei  
Alkoholabhängigkeit.**

Ein praktisches Update für die  
Grundversorgung.

13.11.2014

FOSUMOS

# Dr. Herbert Leherr

- Leitender Arzt Bereich Abhängigkeitserkrankungen / Forensik Psychiatrische Dienste Thurgau Klinik Münsterlingen
- Vorstandsmitglied SSAM (Schweizerische Suchtmediziner)
- Beirat Forum Suchtmedizin Ostschweiz (FOSUMOS)
- Conflict of interest statement: No conflict of interest declared.

•S•S•A•M•

Swiss Society of Addiction Medicine  
Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin

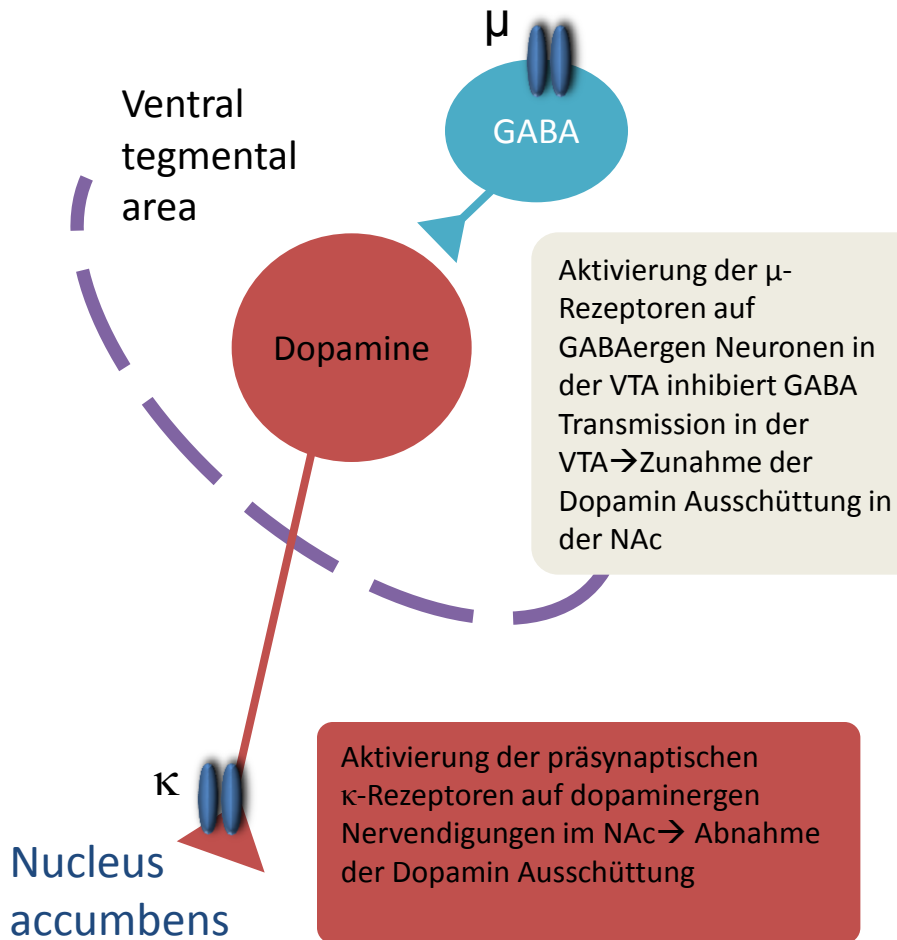
Forum  
Suchtmedizin  
Ostschweiz

**FOSUMOS**



**Psychiatrische Dienste Thurgau**  
Spital Thurgau AG

# Was geht ab im Hirn ?



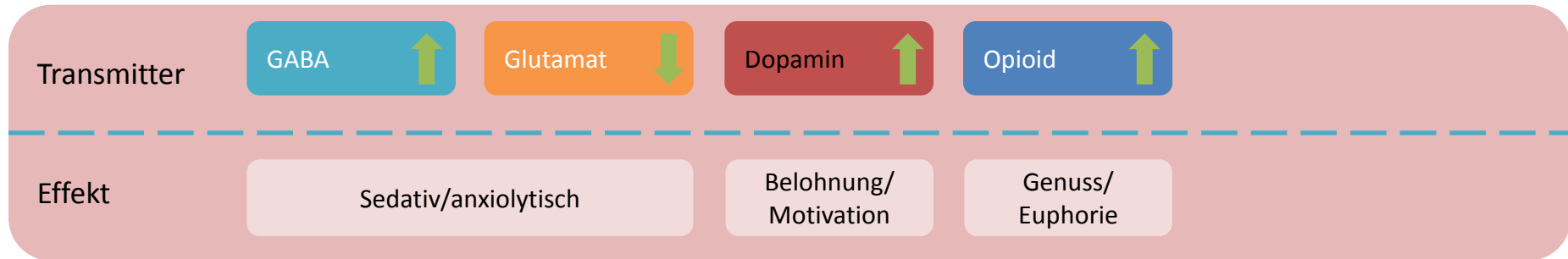
## Funktion

### Entgegengesetzte Aktivität der $\mu$ - und $\kappa$ -Opioid Rezeptoren

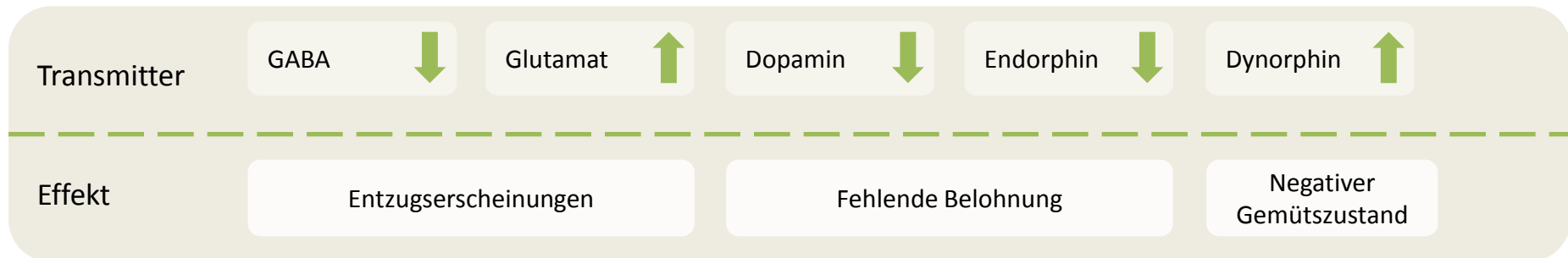
Funktion	$\mu$	$\kappa$
Belohnung	+	-
Meso- limbischer Dopamin- Level	Zunahme	Abnahme
Subjektive Effekte	Euphorie	Dysphorie

# Alkohol beeinflusst verschiedene Neurotransmittersysteme

## Akuter Alkoholkonsum



## Chronischer Alkoholkonsum



# Medikamente-warum?

## Beeinflussung eines Parameters

- Reward craving: Belohnungstrinken.  
Dysregulation im Dopaminsystem. Positive Familienanamnese, früher Krankheitsbeginn
- Relief Craving: Erleichterungstrinken, Reduktion innerer Anspannung. Patienten eher älter.  
Dysregulation im GABA/ Glutamatsystem
- Obsessive Craving. Impulsive Trinkexzesse, Kontrollverlust. Dysregulation im serotonergen System

# Mit welchem Ziel behandeln wir ?

- Individuelle Abstinenzziele der PatientInnen und Individualität der ärztlichen Verschreibungsmodalitäten
- Die Mehrzahl der Menschen mit Abhängigkeitsproblemen hat nicht das Ziel einer dauerhaften, ununterbrochenen Abstinenz

# Medikamentöse Rückfallprophylaxe

- Medikamentöser Versuch, das Alkoholverlangen („Craving“) zu reduzieren und somit
- das Rückfallrisiko
- die Rückfallschwere
- die Häufigkeit
- die Dauer von Trinkphasen zu verringern

# Medikamentöse Ansätze zur Behandlung des Alkoholkonsums

- Beeinflussung des Suchtdruckes durch sog. „Anti-Craving-Substanzen“ (z.B. Campral; Selincro)
- Dämpfung des Rauscherlebens (z.B. Naltrexin bei Alkoholkonsumenten)
- Induktion einer aversiven Reaktion auf Alkohol (z.B. Antabus)



# Pharmakotherapie

- **A**ntabus<sup>®</sup> / Disulfiram („Vergällung“ „Aversionstherapie“)
- **B**aclofen<sup>®</sup> / Lioresal
- **C**ampral<sup>®</sup> / Acamprosat
- **Naltrexin**<sup>®</sup> / Naltrexon
- **Selincro**<sup>®</sup> / **Nalmefene**

# BACLOFEN ZUR THERAPIE DER ALKOHOLABHÄNGIGKEIT?

- Baclofen (Lioresal, Generika) ist als Muskelrelaxans bei zentral bedingter Spastik zugelassen.
- Das grosse Medieninteresse an der Therapie der Alkoholabhängigkeit mit dem GABA\*-Abkömmling ist auf das Buch des französischen Kardiologen Olivier AMEISEN zurückzuführen sein, der seine Alkoholabhängigkeit mit Baclofen geheilt haben will.
- [www.baclofen-forum.com](http://www.baclofen-forum.com) . *Patienten zwingen ein Medikament auf den Markt*

# Altes Mittel- neue Indikation

- Baclofen ist Agonist am GABA-B- Rezeptor
- In den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts als Epilepsiemedikament entwickelt
- Zugelassene neurologische Indikation: Spastik mit täglicher Maximaldosis: 75 - 120mg
- Off-Label-Use bei Alkoholproblemen heisst dokumentieren: anderes hat nichts gebracht, Pat. wurde gut aufgeklärt, zahlt ggf. selbst
- Kosten (werden in der Regel nicht von der Krankenversicherung übernommen).  
Tagestherapiekosten von 2.90 CHF bei Dosis von 80 mg (Stand 03/12).

# Baclofen

- Baclofen bei Alkoholproblemen in kleinen Studien mit 30 mg unwirksam, bei Dr. Ameisen persönlich 150 mg als Erhaltungsdosis, zu Beginn von 30 mg auf 270 mg/Tag aufdosiert
- In der Neurologie zwischen 30 und 120 mg
- In aktuellen klinischen Studien 60 mg/die über 12 Wochen nach 7 Tagen Abstinenz
- Persönliche Erfahrung: Dosierung zwischen 50 und 150 mg möglich. Start mit 30 mg, dann wöchentlich

# Fazit

- Potential von Baclofen ist noch nicht abschliessend zu beurteilen.
- In der Zwischenzeit sollte diese Therapieoption beim Spezialisten bleiben- enn es ihn denn gibt....

# Acamprosat / Campral®

- **Wirkmodus:** früher wurde behauptet : NMDA Antagonist - reduziert die glutamaterge Hyperexzitabilität . Seit Juli 2014 geht man davon aus, da es einfach das Kalzium in den Tabletten ist was wirkt (Erhöhung des extrazellulären Kalziums)
- **Klin. Effekt:** Reduktion von Craving, Rückfallprävention, insgesamt gute Verträglichkeit
- **Probleme:** Compliance über 6-12 Monate, 6 Tabletten/Tag, verzögerter Wirkbeginn ?
- Dosierung: 3x2 Tbl./tgl. ; unter 60 kg gehen auch 2x2 Tbl.

# Alles Käse ??

- Man könnte die Patienten mit gleichem Erfolg mit einem stark kalziumhaltigen Mineralwasser behandeln, oder ihnen dreimal am Tag ein Stück Pecorino geben." Prof. Spanagel *Neuropsychopharmacology*.
- Oder Mineralwasser, Weichkäse, Mohn, Hanfsamen, Sesam etc.
- In derselben Ausgabe kommentiert M.Hellwig, Direktor des U. S. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, das Ergebnis: "Nicht endgültig, aber höchst provokant".



# Nebenwirkungen Campral

- Durchfall in etwa 10 - 20%
- Kopfschmerz
- Juckreiz
- **Kontraindikationen:** Schwangerschaft, Stillzeit; Serumkreatinin > 120 mmol/l; schwere Leberinsuffizienz
- Achtung: limitiert auf 12 Monate. Kosten pro Tag etwa 3 Franken



# Acamprosat / Campral®

- Bezogen auf die drei Behandlungsziele Rückfallvermeidung, Verminderung der Schwere eines Rückfalls und Verbleib in Therapie zeigte Acamprosat (Campral) moderate Therapieeffekte, die zwischen 7% und 13% über dem Placeboeffekt lagen.
- Campral/ Acamprosat : NNT 7
- Naltrexon/ Nemexin : NNT 7,5

## *Naltrexone* - Naltrexin®

- Naltrexon ist ein  $\mu$  (Mü)-Opiat-Antagonist, der dem sogenannten „Craving“ durch Blockade der Dopaminfreisetzung im limbischen System entgegenwirkt
- Beim chronischen Alkoholkonsum wird das Beta-Endorphin stimuliert, welches direkt eine Dopaminfreisetzung im Nucleus Accumbens (Nc Acc) bewirkt und indirekt über die Hemmung der gamma-Amino-Buttersäure die Dopaminausschüttung im Nc Acc fördert.
- Kontraindikationen: Opioidanalgetika, akuter Opiatentzug, Leberinsuffizienz, Hepatitis

# Nebenwirkungen

- sehr häufig: Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Unruhe, Nervosität.
- häufig: Ängstlichkeit, Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Depressionen, Stimmungsschwankungen; Schwerer und dosisabhängiger Schwindel, Durst, Müdigkeit, Benommenheit, Schüttelfrost, vermehrte Transpiration.

# *Naltrexone* - Naltrexin®

- **Dosierung**
- 1 Tbl. à 50 mg pro Tag. Klinisch bewährt hat sich jedoch eine einschleichende Behandlung mit ½ Tbl. pro Tag für mindestens 1 Woche. So treten weniger Nebenwirkungen auf.
- Wegen langer HWZ geht auch Montag 2/  
Mittwoch 2/ Freitag 3 Tabletten
- Depot- und Retardformulierungen von Naltrexon sollen zudem die Compliance verbessern. So gibt es inzwischen eine intramuskuläre Depotformulierung von Naltrexon. Sie ist allerdings sehr teuer (etwa 600 Euro/ 720 CHF für vier Wochen), in Deutschland und der Schweiz nicht erhältlich, Internationale Apotheke)

# *Naltrexone* - Naltrexin<sup>®</sup>

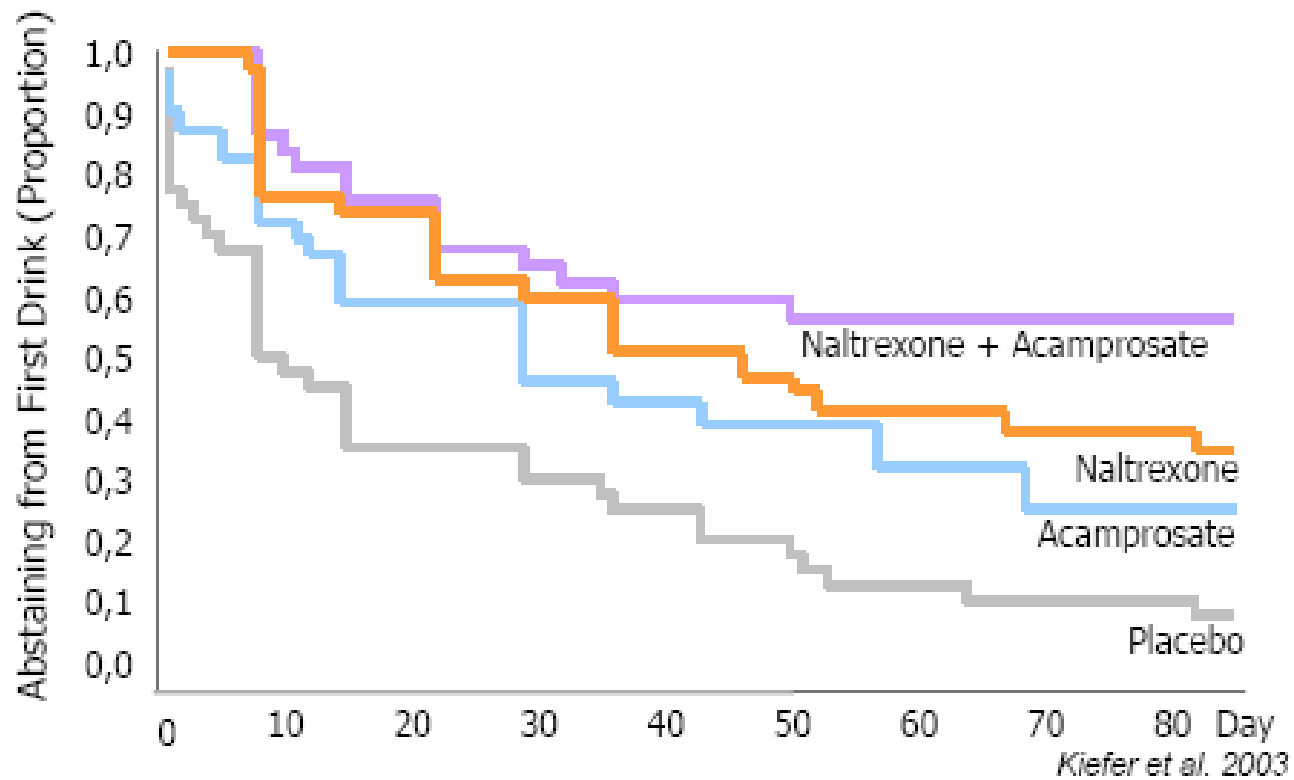
- Auf den Einfluss bei Opioidkonsum und Opiatanalgesie zur Schmerzbekämpfung muss der Patient hingewiesen werden und optimalerweise einen Behandlungsausweis mit sich führen.
- Anmerkung aus klinischer Sicht: Einige mit Naltrexon behandelte Patienten berichteten über ausgeprägte Benommenheit und Schwindel, so dass in diesen Fällen die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen erheblich eingeschränkt bzw. aufgehoben war. Ein entsprechender Warnhinweis fehlt in den Fachinformationen des aktuellen Arzneimittelkompendiums (Stand 08/2012).

# Fazit

- Soll eher beim sog. „Belohnungstrinken“ wirksam sein.
- Wurde eher wegen der NW abgesetzt, bevor Wirkung beurteilt werden konnte
- Vereinzelt gute Langzeitergebnisse

## Results: time to first drink

(Kaplan-Meier)

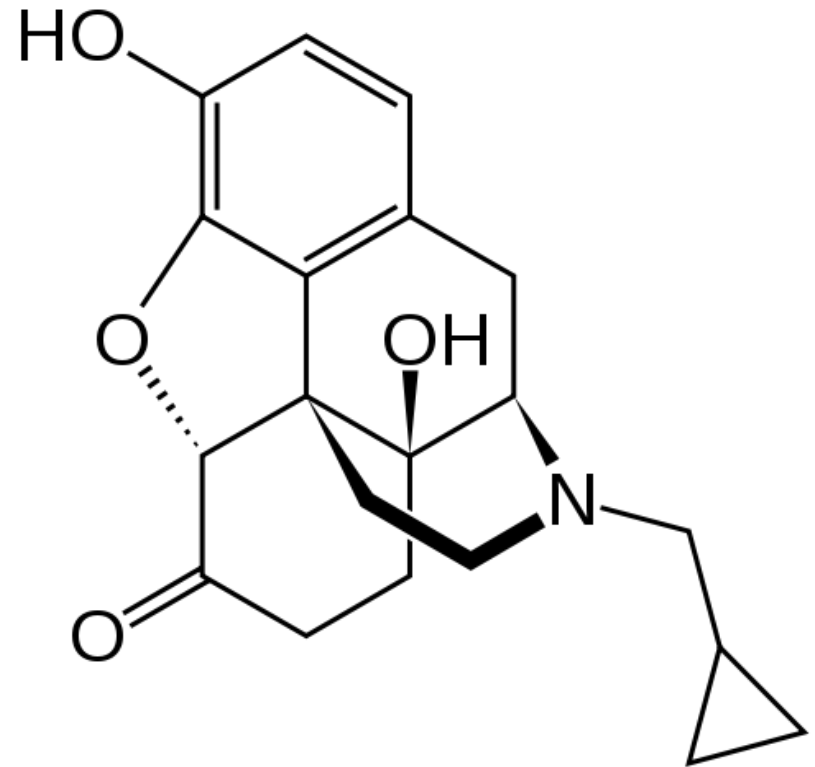
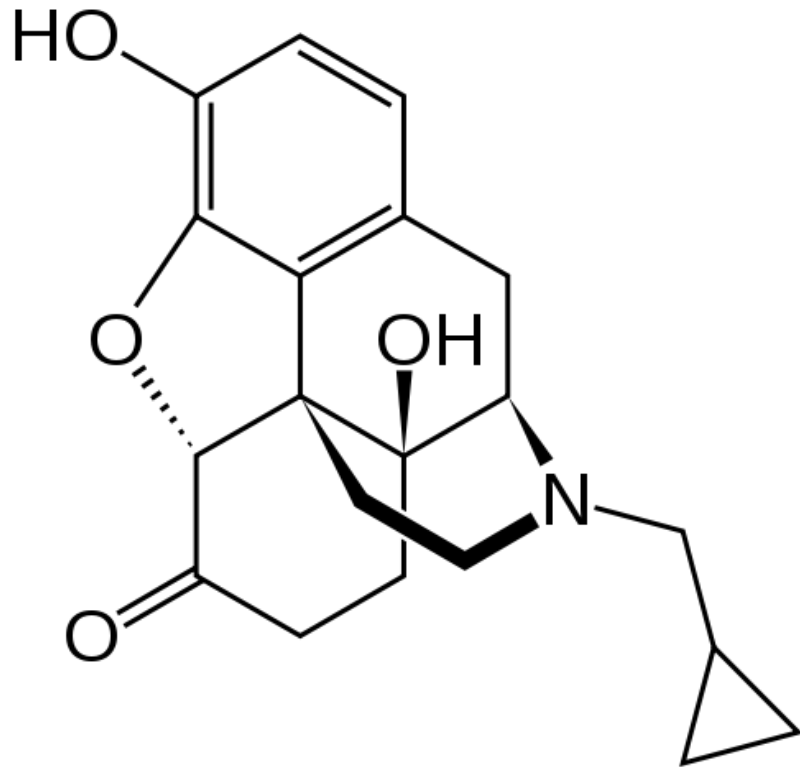


# Jetzt auf dem Markt: Nalmefene/ Selincro

- **Nalmefene** ist ein Ligand an Opioid-Rezeptoren mit antagonistischer Wirkung am  $\mu$ - und  $\delta$ -Subtyp sowie partiell agonistischem Effekt am  $\kappa$ -Subtyp.
- Nalmefene zeigte eine starke Wirkung bereits innerhalb des ersten Monats der Behandlung und führte nach sechs Monaten zu einer Reduktion des Alkoholkonsums um 50 Prozent. Bei Bedarf wurden 20 Milligramm gegeben; die Probanden mussten nicht komplett abstinent sein.



# Strukturformeln von Naltrexin und Selincro.....



# Unterschied zwischen Naltrexin und Selincro

Table 4.1: Nalmefene binding at opioid receptor subtypes<sup>88</sup>

Opioid receptor subtype	Assay	$K_i$ (nM)
$\mu$	$\mu$ -opioid receptor, human, agonist ligand [ <sup>3</sup> H] DAMGO	0.20
	$\mu$ -opioid receptor, human, antagonist ligand [ <sup>3</sup> H] diprenorphine	1.3
$\delta$	$\delta$ -opioid receptor, human, agonist ligand [ <sup>3</sup> H] DADLE	16
	$\delta$ -opioid receptor, human, antagonist ligand [ <sup>3</sup> H] naltrindole	53
$\kappa$	$\kappa$ -opioid receptor, rat, agonist ligand [ <sup>3</sup> H] U-69593	0.31
	$\kappa$ -opioid receptor, human, antagonist ligand [ <sup>3</sup> H] diprenorphene	1.1
	$\kappa$ -opioid receptor, human, antagonist ligand [ <sup>3</sup> H] diprenorphene	0.64

$K_i$ =dissociation constant

- Selincro und Naltrexin haben beide antagonistische Wirkung am  $\mu$  Rezeptor, während Selincro zudem noch partiell agonistische Aktivität am kappa-Opioidrezeptor zeigt. Das ist deshalb so wichtig, weil es im Alkoholabhängigen Gehirn eine Hyperaktivität der Kappa Signale gibt, die zu dysphorischem Gemütszustand führen und somit zu einer reduzierten Motivation und zu erhöhtem Kontrollverlust. Selincro ist das einzige Medikament, das diese duale Wirkung zeigt und  $\mu$  und kappa Signale wieder ins Gleichgewicht bringt und damit das Verlangen nach Alkohol beim Patienten reduziert.

# Kontraindikationen

- Behandlung mit Opioid-Analgetika
- bestehende oder kurz zurückliegende Opioidabhängigkeit oder akute Opioid-Entzugssymptome
- schwere Leber- (Child-Pugh-Klassifizierung) oder schwerer Nierenfunktionsstörung
- in jüngster Vergangenheit aufgetretene akute Alkoholentzugerscheinungen (einschließlich Halluzinationen, Krampfanfällen und Delirium tremens).

# Neu: Einnahme *nach Bedarf*

Nalmefen: 18 mg (base) Tablette, oral  
Placebo: Tablette, oral

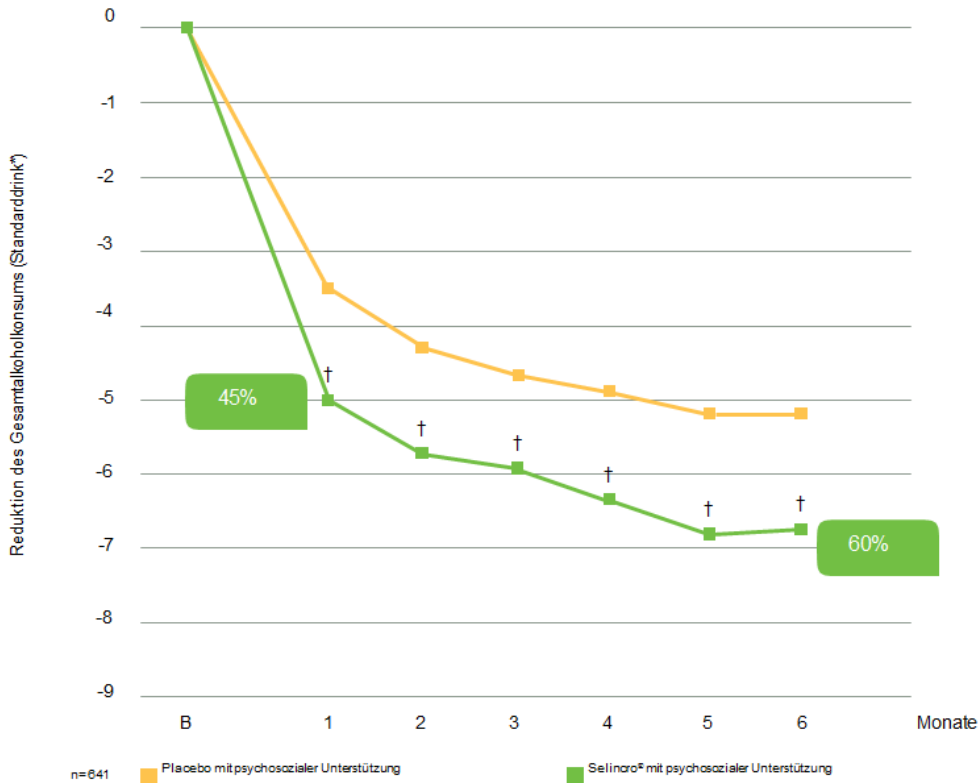
- eine Tablette (18 mg) möglichst 1-2 Stunden vor dem voraussichtlichen Alkoholkonsum einnehmen
- Falls Tablette vergessen wurde, Einnahme der Tablette so schnell wie möglich nachholen
- Kann täglich eingenommen werden, wenn Risiko für Alkoholkonsum jeden Tag besteht
- Maximale Tagesdosis ist 1 Tablette/Tag

# Nalmefene/ Selincro®

- Nalmefene angeblich mit höherem Wirkgrad, längerer HWZ als Naltrexin und leberverträglicher.
  - **Zur Reduktion** des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit **Alkoholabhängigkeit**
  - Bei Patienten mit einem Alkoholkonsum auf **hohem Risiko-Niveau**
  - Bei Patienten ohne körperliche **Entzugserscheinungen**
  - Bei Patienten, bei denen keine sofortige **Entgiftung** erforderlich ist
  - Mit psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und Reduktion des Konsums zielt
-

# Was wirkt ?

Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten mit hohem Gesundheitsrisiko nach VITIC



\*Standarddrink = 10 g reiner Alkohol  
 † p < 0.05 vs Placebo

# Nebenwirkungen

sehr häufig / häufig:

- Verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Ruhelosigkeit, verminderte Libido, Schwindel, Kopfschmerzen, Somnolenz
- Tremor, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie, Hypoästhesie, Tachykardie, Palpationen,
- Übelkeit, Erbrechen, trockener Mund, Hyperhidrose, Muskelspasmen
- Ermüdung, Asthenie, Unwohlsein

Patienten informieren sich im Internet-  
sprechen tun Sie mit dem Arzt

- **Das Selincro® Forum Deutschland - Hilfe bei Alkohol, Sucht, Abhängigkeit - Selincro, Nalmefen, Nalmefene, Lundbeck**
- **Baclofen Forum gegen Alkoholsucht**
- [www.meamedica.ch](http://www.meamedica.ch) - Das unabhängige Forum zum Austausch von Erfahrungen mit Medikamenten





# Evidenz

Acamprosat	Ia	A
Naltrexon	Ib	A
Disulfiram	Ib	D(?)
Selbsthilfegruppen	III	C
Lioresal/ Baclofen	?	?
Motivationale Intervention	Ia	A

Weitere Informationen zum Thema  
Alkohol und Therapieansätze

[www.fosumos.ch](http://www.fosumos.ch)

[www.praxis-suchtmedizin.ch](http://www.praxis-suchtmedizin.ch)