Psychoneurobiologische Grundalgen und aktuelle Ergebnisse der Therapieforschung

Atf-Tagung, Zürich, 12.11.2015

Michael Soyka



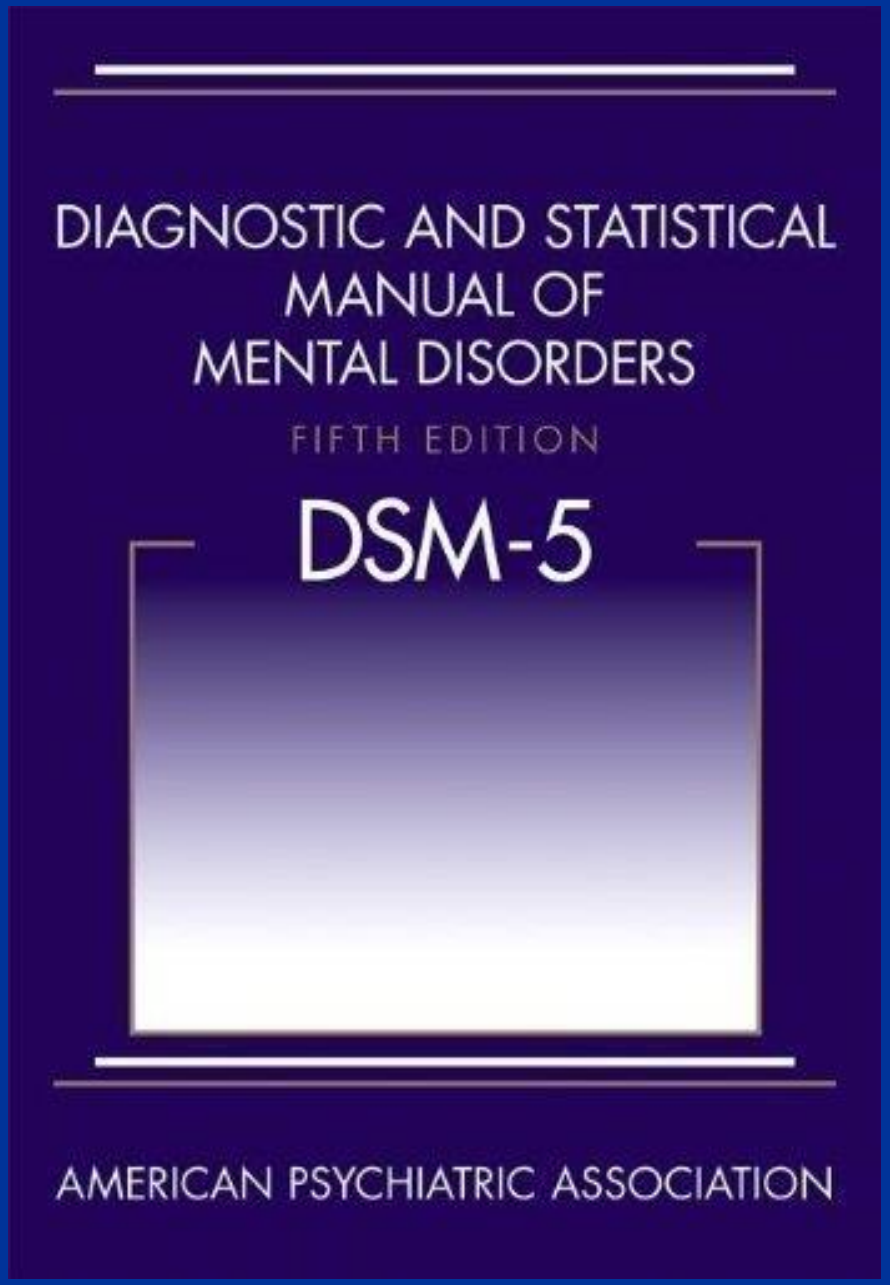
Neil MacGregor

Eine Geschichte der Welt in 100 Objekten

C.H.Beck

Schrifttafel
Südirak, ca. 3000 v. Chr.




DIAGNOSTIC AND STATISTICAL
MANUAL OF
MENTAL DISORDERS
FIFTH EDITION
DSM-5
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

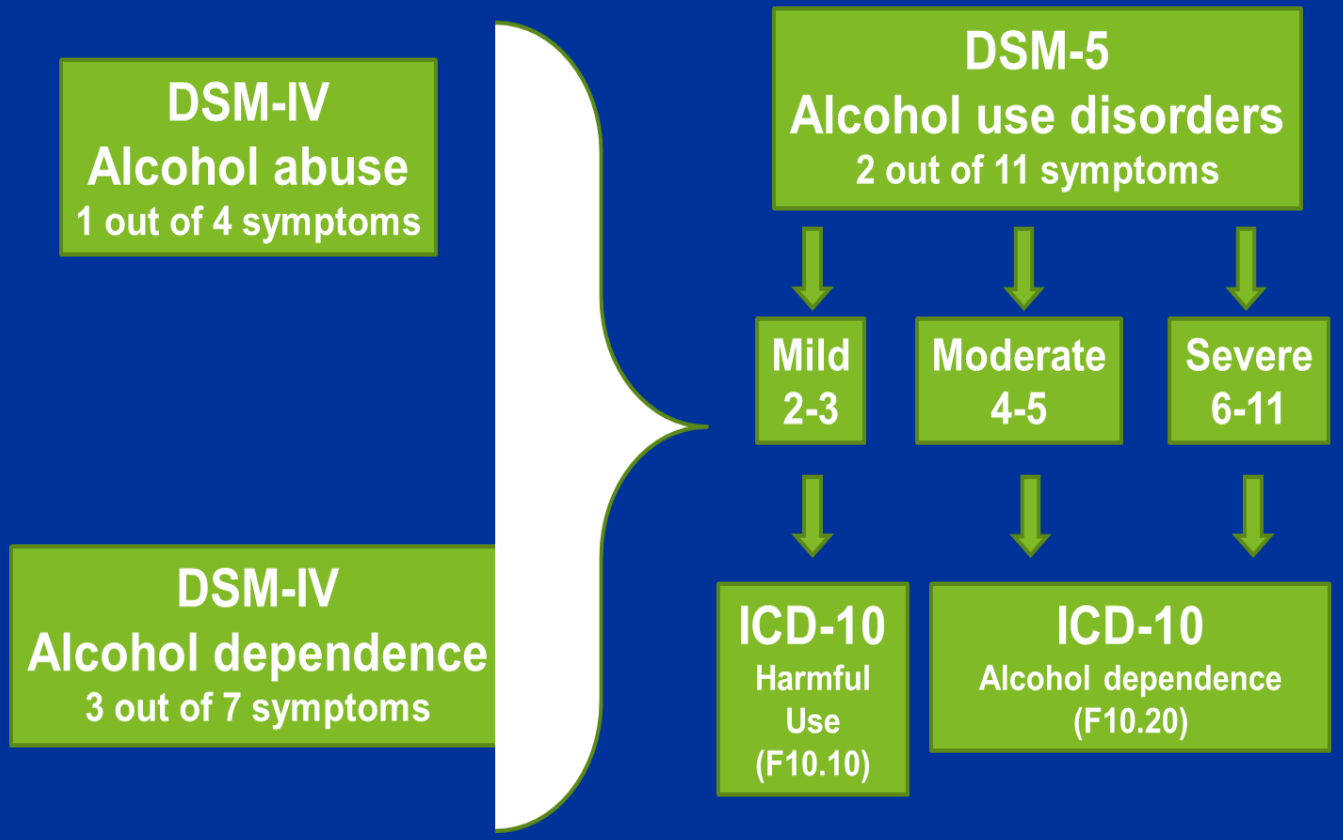
DSM 5

11 Kriterien für suchtbezogene Störungen

- Erfüllt Rollenerwartungen nicht
- Physische Schädigung
- Wiederkehrende soziale/interpersonelle Probleme
- Toleranz
- Entzug
- Höherer Konsum als vorgesehen
- Verlangen, Kontrollminderung
- Hoher Zeitaufwand für Beschaffung und Einnahme
- Vernachlässigung wichtiger Aktivitäten
- Konsum trotz Wissen um negative gesundheitliche Folgen
- Suchtverlangen (Craving)

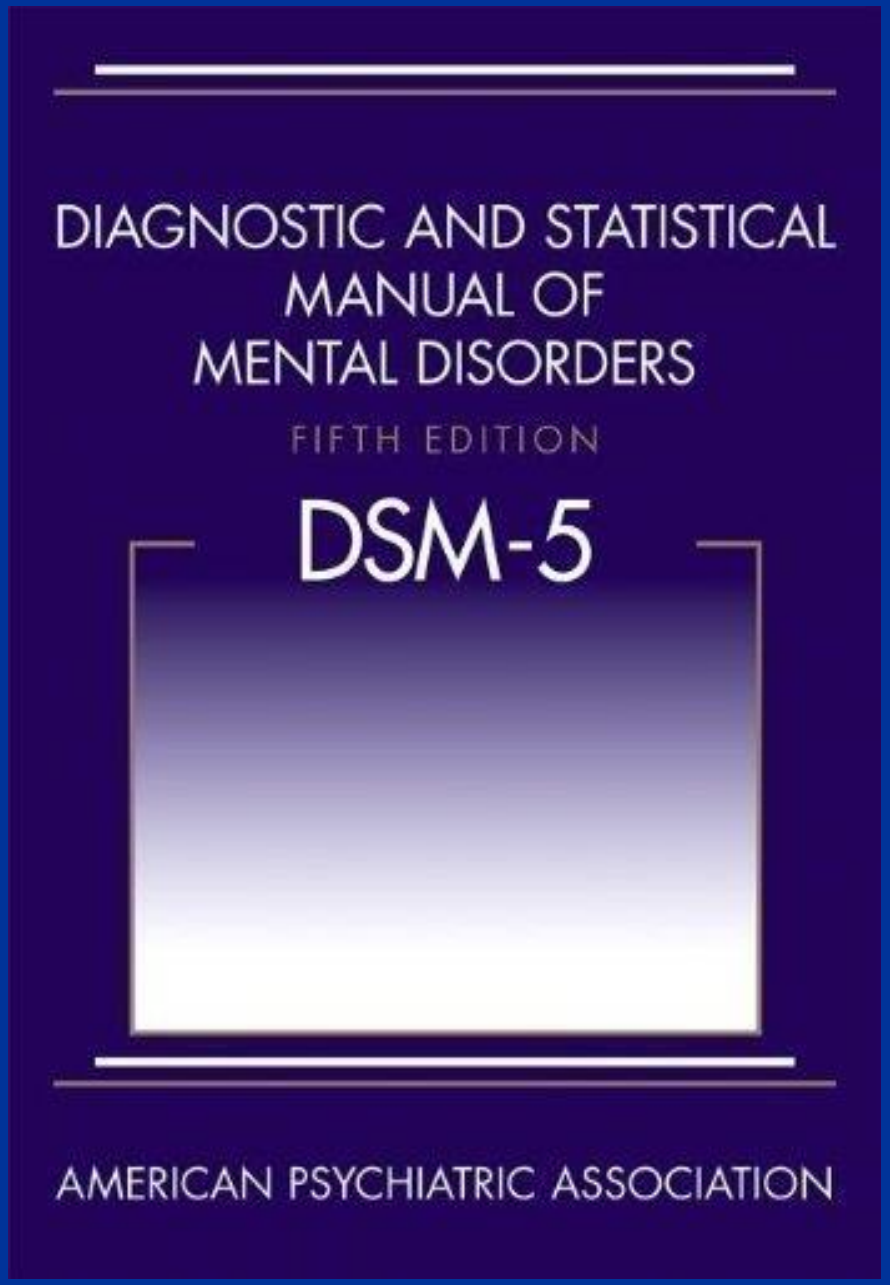
Änderungen im DSM-5: Alkoholgebrauchsstörung

Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit werden neu zusammengefasst in Alkoholgebrauchsstörung (AUD: alcohol use disorder) mit den Schweregraden: mild, moderat und schwer.



ICD-10=International Classification of Diseases,Tenth Revision;

DSM=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th and 5th editions) (APA, 2000 and 2013)


DIAGNOSTIC AND STATISTICAL
MANUAL OF
MENTAL DISORDERS
FIFTH EDITION
DSM-5
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

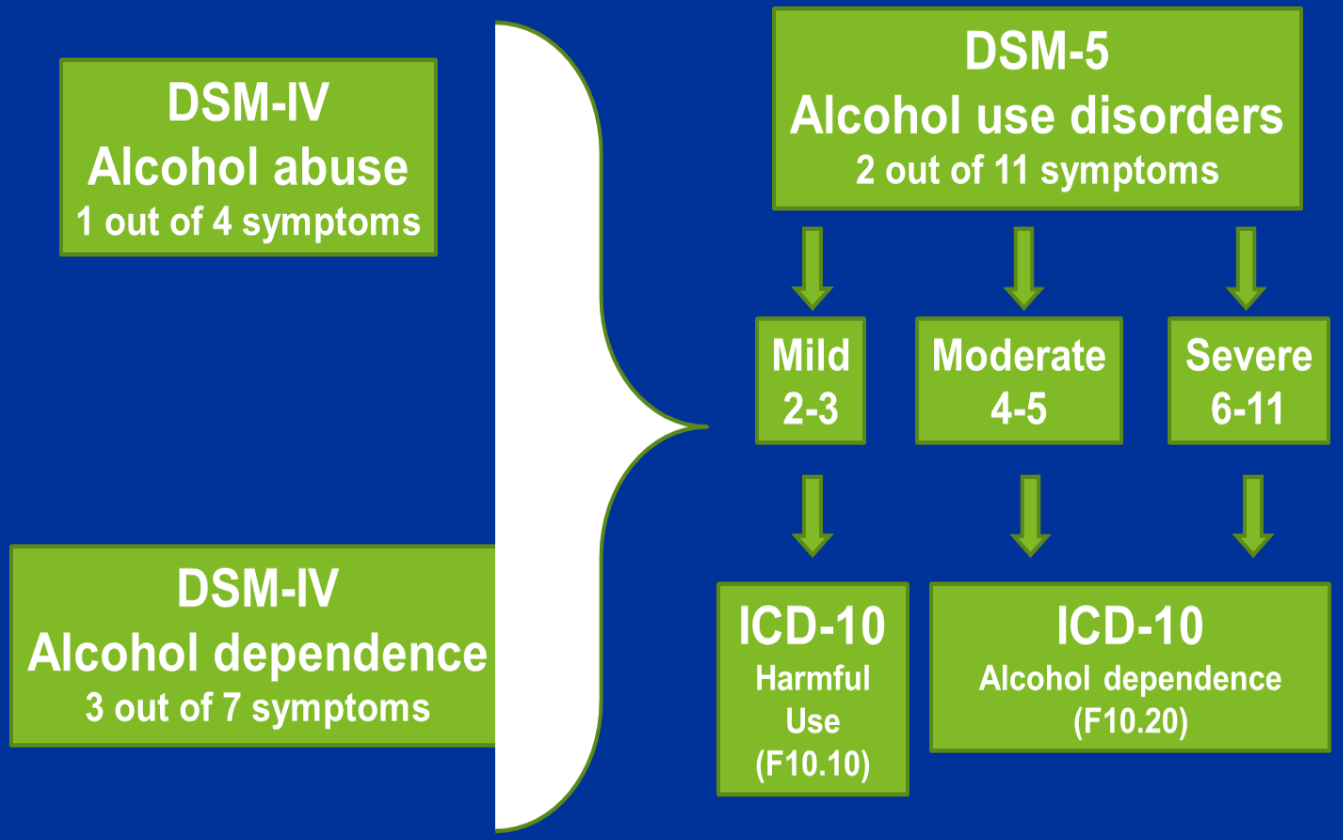
DSM 5

11 Kriterien für suchtbezogene Störungen

- Erfüllt Rollenerwartungen nicht
- Physische Schädigung
- Wiederkehrende soziale/interpersonelle Probleme
- Toleranz
- Entzug
- Höherer Konsum als vorgesehen
- Verlangen, Kontrollminderung
- Hoher Zeitaufwand für Beschaffung und Einnahme
- Vernachlässigung wichtiger Aktivitäten
- Konsum trotz Wissen um negative gesundheitliche Folgen
- Suchtverlangen (Craving)

Änderungen im DSM-5: Alkoholgebrauchsstörung

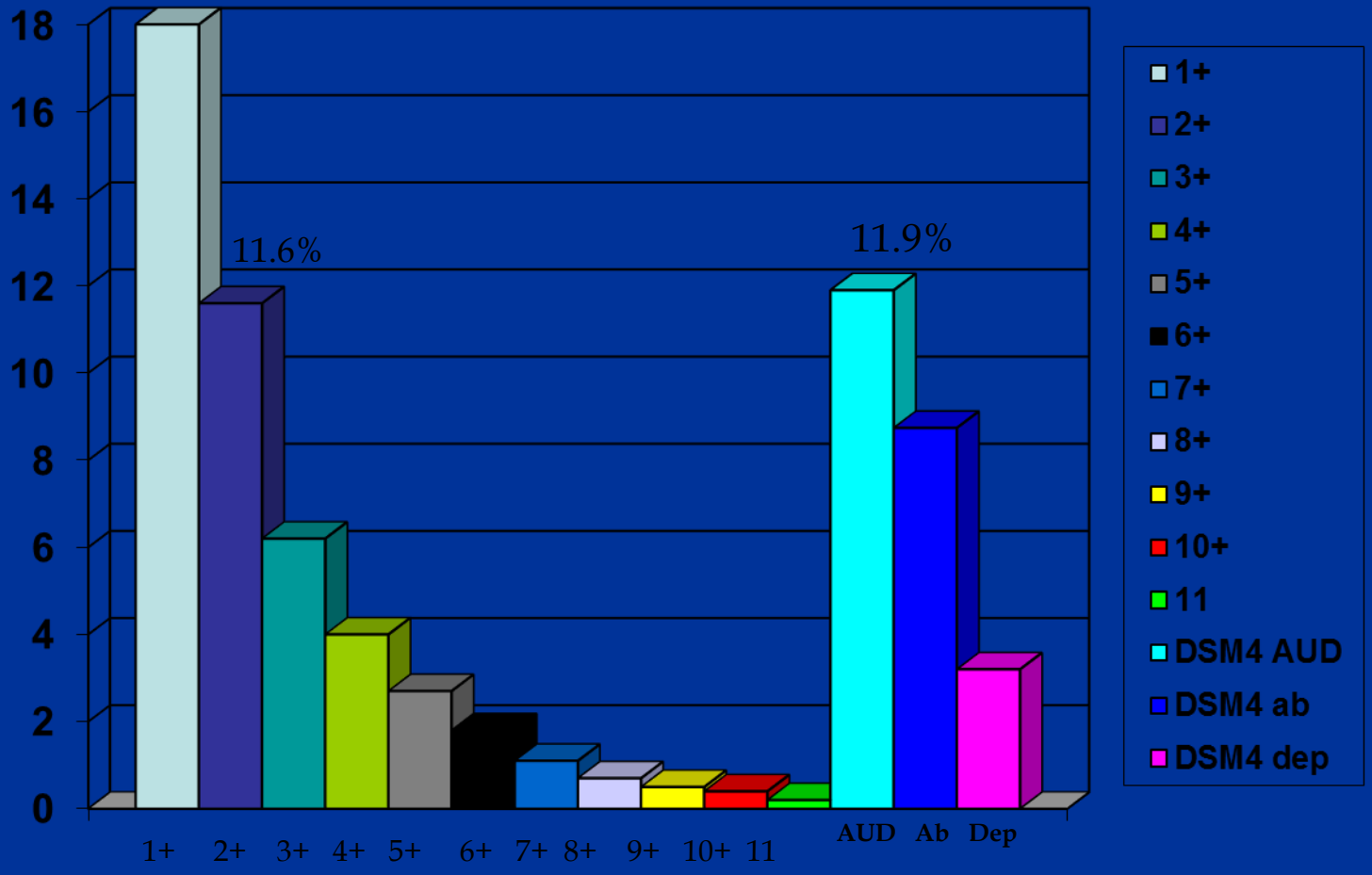
Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit werden neu zusammengefasst in Alkoholgebrauchsstörung (AUD: alcohol use disorder) mit den Schweregraden: mild, moderat und schwer.



ICD-10=International Classification of Diseases,Tenth Revision;

DSM=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th and 5th editions) (APA, 2000 and 2013)

Prevalence by varying thresholds for alcohol use disorder in DSM5 (craving included, legal problems excluded)



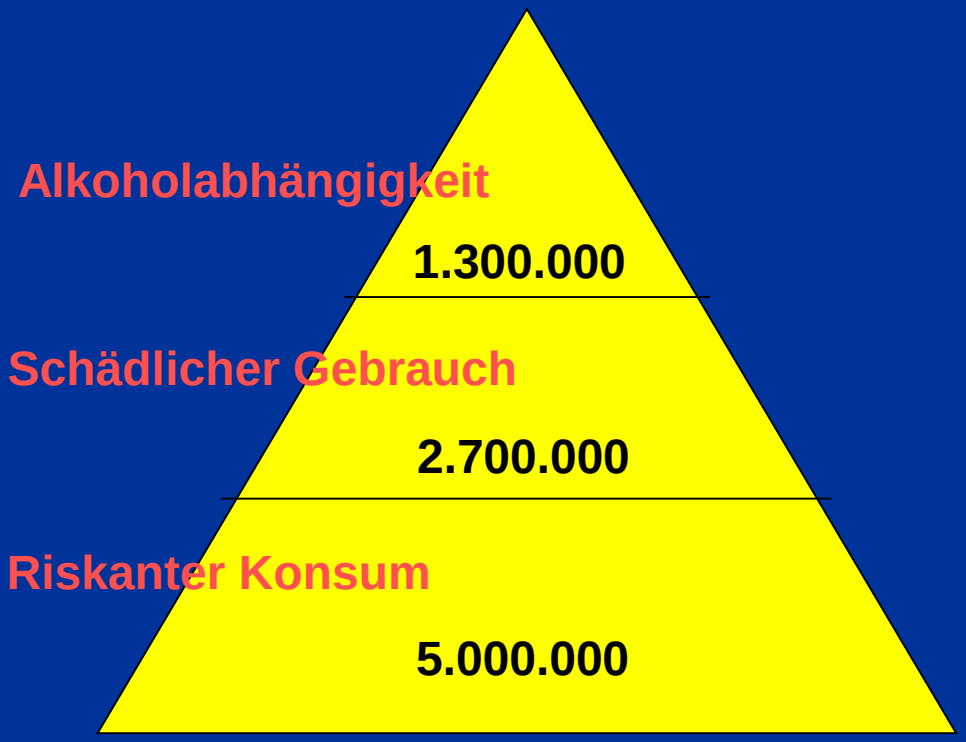
Note: count of criteria within 12 month period with greatest problems COGA adolescents/young adults

Zahlen für die Schweiz

- 250‘000-300‘000 Alkohol abhängige Personen
- Schweizer Konsum 10.8 Liter reiner Alkohol/Jahr und Person: entspricht ca. 840 Bierdosen. Doppelt soviel wie der weltweite Durchschnitt
- Männer trinken im Durchschnitt gut 3 Standarddrinks pro/Tag, Frauen knapp die Hälfte
- Jeder 5. konsumiert Alkohol mit erhöhtem Risiko für die Gesundheit
- Ca. 1’600 pro Jahr sterben an den Folgen des Alkoholkonsums
- 14% aller schwer oder tödlich verletzten Strassenverkehrsopfer sind alkoholbedingt
- Alkohol am Arbeitsplatz: Produktivitätsverlust 15%, alkoholbedingte Unfallkosten verursachen ca. 1 Mrd CHF
- Enorme Auswirkungen: jährliche Kosten >4.2 Mrd CHF

Bundesamt für Gesundheit (BAG): Zahlen und Fakten, Suchtmonitoring Schweiz, 2013; Telser et al. 2010, WHO 2014

Häufigkeit von Alkoholproblemen in der Bevölkerung



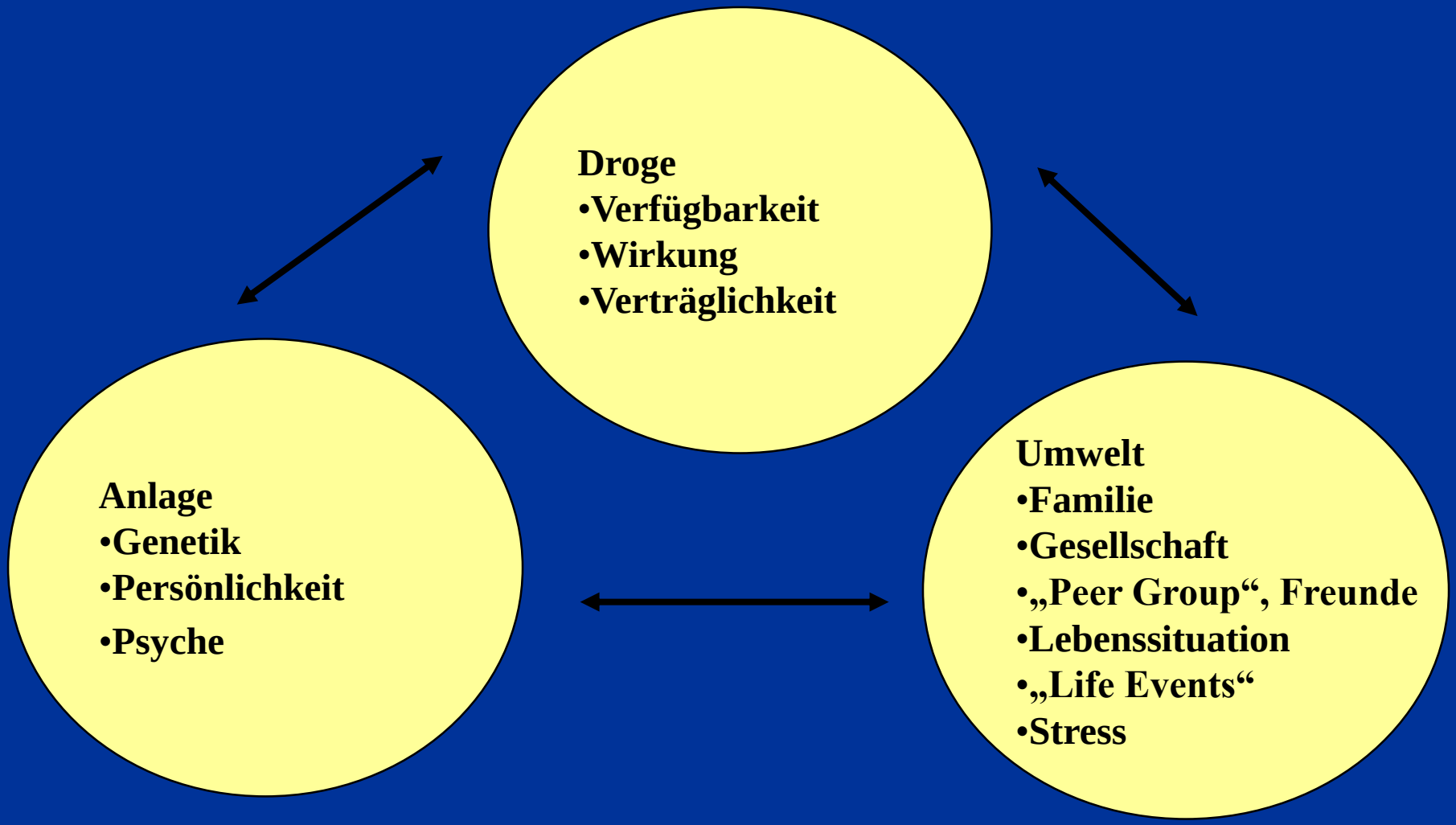
Bei ca. 9 Mio. Menschen in Deutschland besteht alkoholbedingter Beratungs- und Behandlungsbedarf !

aus: Mann, K.: Neue ärztliche Aufgaben bei Alkoholproblemen. Dt. Ärzteblatt 10, A632, 2002

Lebenszeit- und 12-Monats-Prävalenzraten für illegale Drogen in der Schweiz und in Deutschland

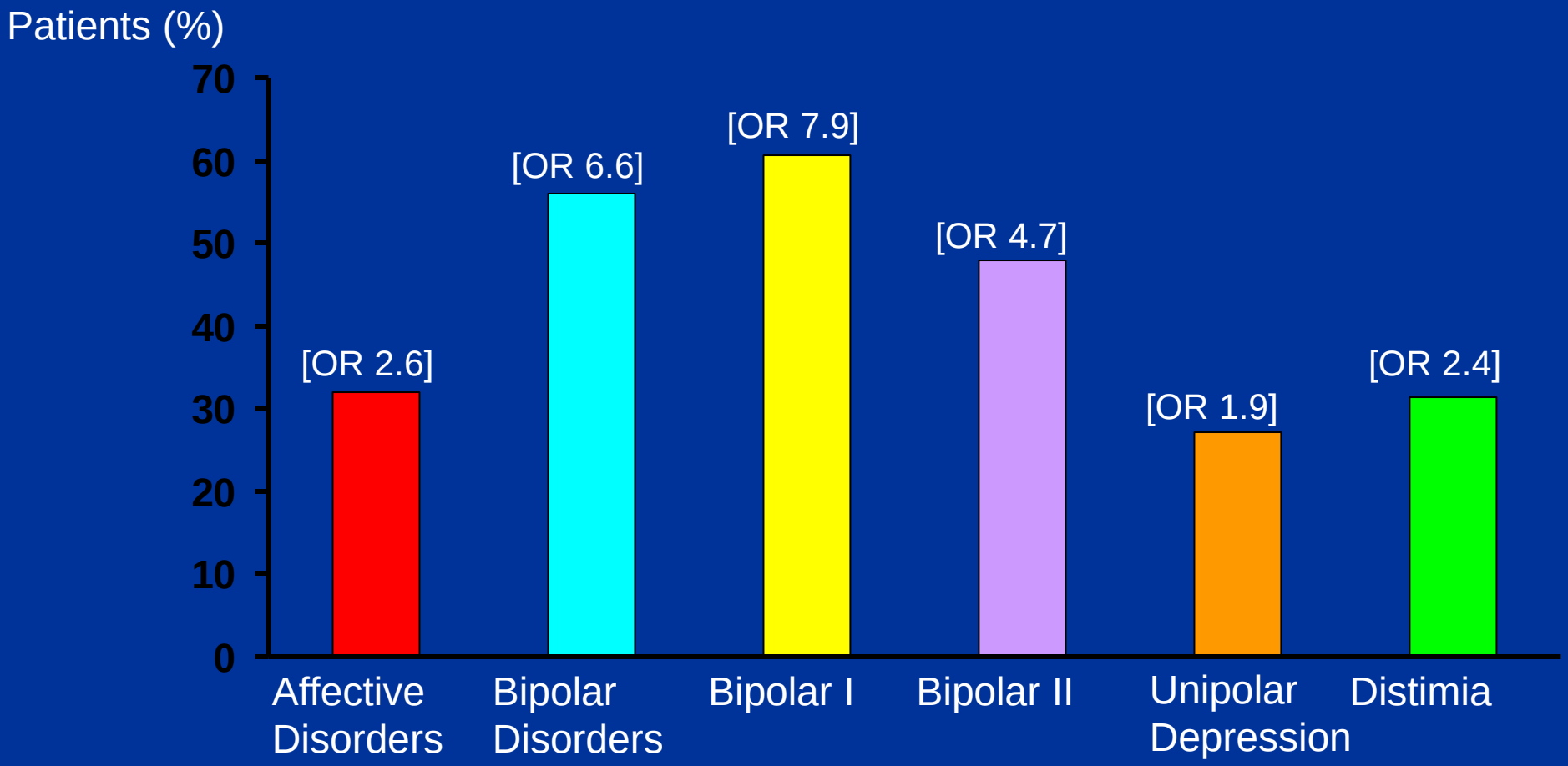
	Lebenszeit-Prävalenz		**12-Monats-Prävalenz**	
	CH	**D**	**CH**	**D**
Cannabis	16.3%	15.6%	5.1%	4.9%
Kokain	2.7%	1.4%	0.4%	0.4%
Amphetamine	1.1%	2.9%	0.2%	0.5%
Heroin	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%

Entwicklung einer Abhängigkeit



Comorbidity of SUD in affective disorders

National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program



OR=odds ratio of substance abuse following the absence or existence of an affective disorder

Regier et al 1990

Alkoholgenetik (1)

1859 «Charles Darwin»
Entstehung der Arten

1865 (Treffen der naturforschenden Gesellschaft Brünn) Mendelsche Regeln

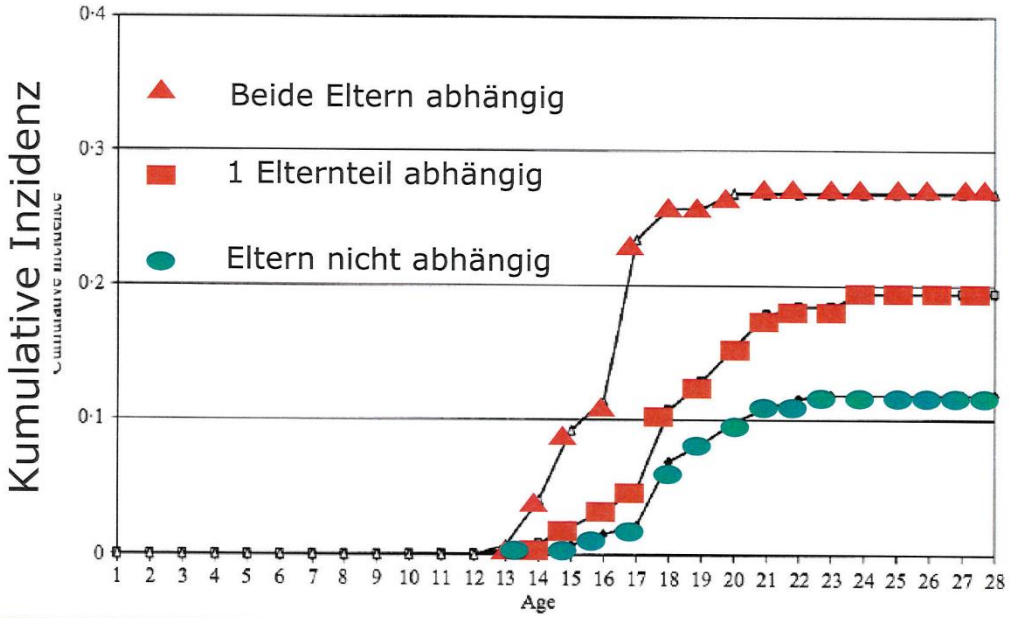
Versuche im Klostergarten

- Kreuzen unterschiedlicher Erbsensorten
- Ziel: Verbesserung der Getreidezucht





Alkoholabhängigkeit der Eltern



Lieb et al., Psychol Medicine, 2002

MHH Medizinische Hochschule Hannover

The JAMA Network

From: **Genetic and Familial Environmental Influences on the Risk for Drug Abuse: A National Swedish Adoption Study**

Arch Gen Psychiatry. 2012;69(7):690-697. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2112

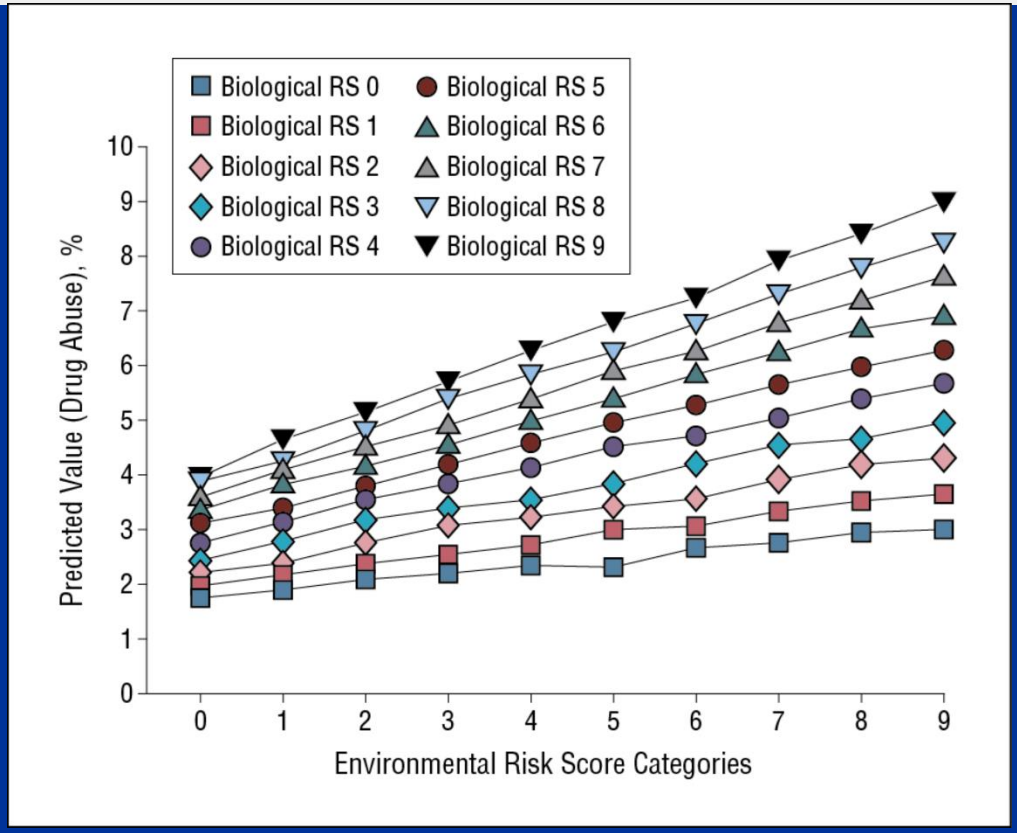


Figure Legend:

Figure. Predicted values for the risk for drug abuse in adopted children from the multivariate analysis of the genetic and environmental risk scores (RS) and the interaction between them on the scale of raw probabilities using an identity link in a generalized linear model. The 10 categories of increasing environmental risk (from 0 to 9) are depicted on the x-axis and the predicted risk for drug abuse on the y-axis. The lines depict the predicted risk for drug abuse as a function of the level of increasing genetic risk (from 0 to 9).

Date of download: 7/8/2012

Copyright © 2012 American Medical Association. All rights reserved.

Original Investigation

An Extended Swedish National Adoption Study of Alcohol Use Disorder

Kenneth S. Kendler, MD; Jianguang Ji, PhD; Alexis C. Edwards, PhD; Henrik Ohlsson, PhD; Jan Sundquist, MD, PhD; Kristina Sundquist, MD, PhD

Alkoholismusrisiko bei Adoptivkindern

18115 Adoptivkinder (1950 – 1993)

Ergebnisse

Alkoholrisiko bei Adoptivkindern alkoholkranker Eltern deutlich erhöht (OR 1.46), oder bei Alkoholismus bei Geschwistern (OR 1.94) sowie Adoptiveltern (OR 1.4).

Andere Risikofaktoren

Drogenmissbrauch

Psychiatrische oder psychotische Erkrankungen

Kriminalität (bei biologischen und Adoptiveltern)

Identification of functional vulnerability alleles

Domain	Gene	Locus	Minor allele frequency
Pharmacokinetics	*ADH1B* *ALDH2*	His47Arg Glu487Lys	0.35 (Southeast Asia) 0.35 (Southeast Asia)
Dyscontrol/cognition	*COMT* *MAOA*	Val158Met MAOA-LPR	0.49 0.41
Reward	*OPRM1* *DRD2* *CHRNA5*	Asn40Asp -141C Ins/Del Asp398Asn	0.13 0.09 0.42
Stress/resiliency	*NPY* *COMT* *SLC6A4*	T-399C Val158Met HTTLPR	0.50 0.49 0.40
Treatment response	*OPRM1*	Asn40Asp	0.13

Bevilacqua L, Goldman D. Clin Pharmacol Ther. 2009;85:359-61.

Individuelles Risiko für Gesundheitsschäden (Risikoklassen der WHO)

Risk level	Durchschnittlicher Gesamtkonsum (g/Tag)	
	Männer	Frauen
Low risk	1 to 40	1 to 20
Medium risk	>40 to 60	>20 to 40
High risk	>60 to 100	>40 to 60
Very high risk	>100	>60

Bevilacqua L, Goldman D. Clin Pharmacol Ther. 2009;85:359-61.

Alkoholkonsum





Ein Standardgetränk = 10 g reiner Alkohol
entspricht ca. 3 dl Bier (5 Vol. %) oder 1 dl Wein (12.5 Vol. %)

Riskanter und chronischer Alkoholkonsum



Riskanter Konsum:
mehr als 4 Standardgetränke pro Tag bei Männern und mehr als 2 bei Frauen

Chronischer Konsum:
häufiger als 3 x pro Woche risikoreicher Konsum

10% der Bevölkerung mit chronischem Alkoholkonsum

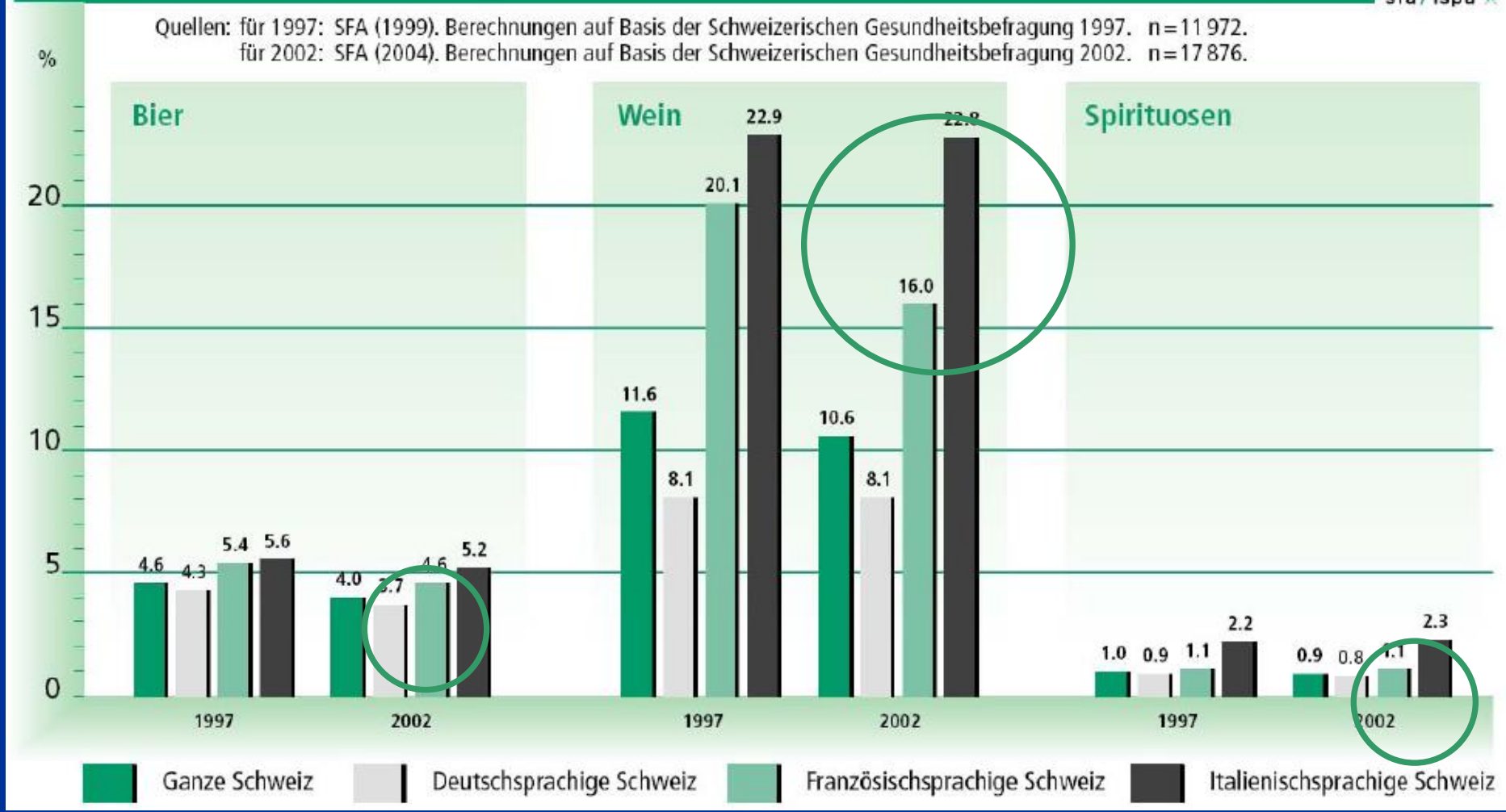
Nimmt mit dem Alter nicht stetig ab

graf_a04

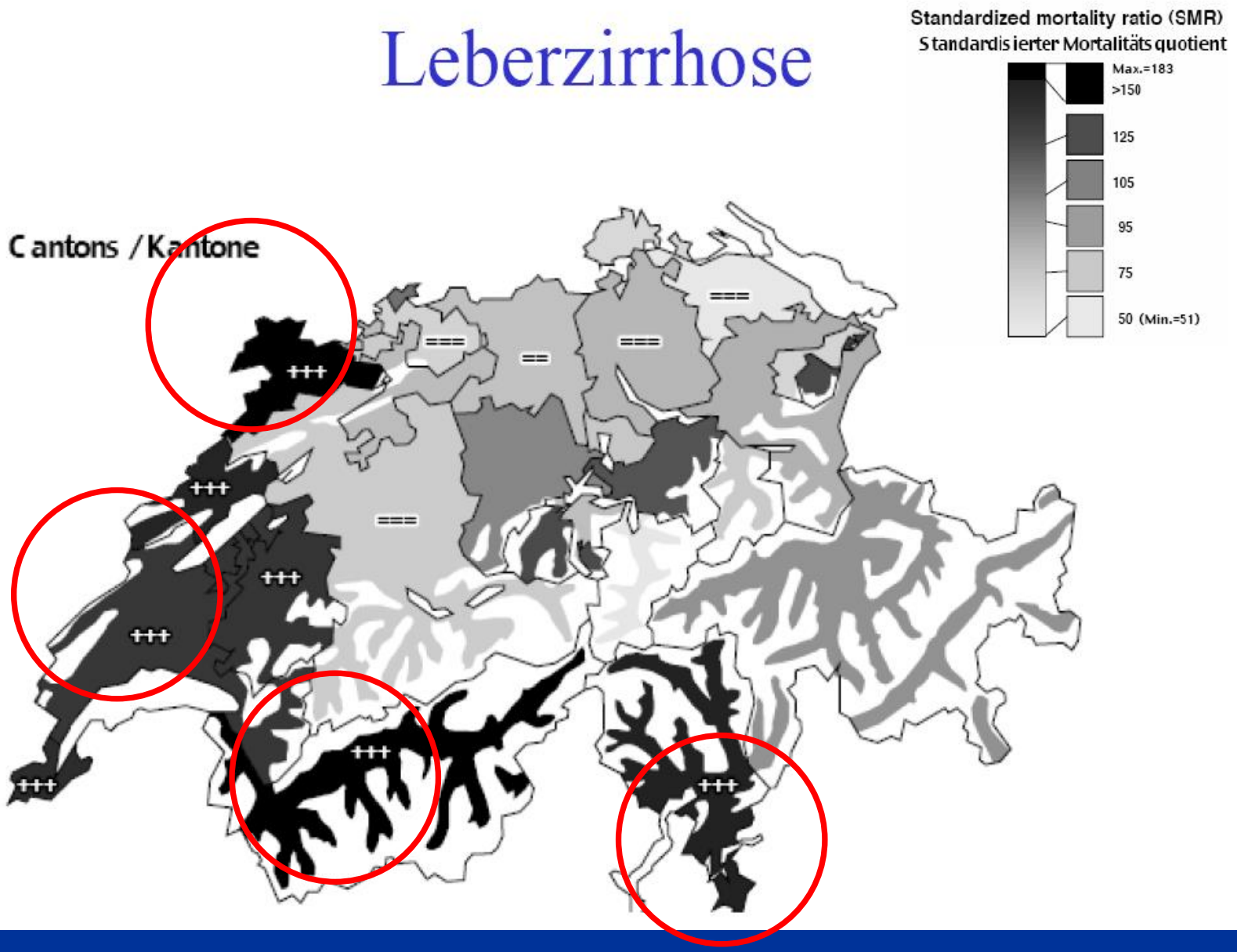
Täglicher Konsum
bei 15- bis 74-Jährigen

sfa / ispa

Quellen: für 1997: SFA (1999). Berechnungen auf Basis der Schweizerischen Gesundheitsbefragung 1997. n = 11 972.
für 2002: SFA (2004). Berechnungen auf Basis der Schweizerischen Gesundheitsbefragung 2002. n = 17 876.



Leberzirrhose



Alkoholunfälle in der Schweiz

Anteil der Unfälle mit Verletzungsfolge, bei welcher der Verursacher auf 0,5 Promille oder mehr getestet wurde, 2012



TA-Grafik kmh / Quelle: Unfalldatenbank Astra, Sotomo

Unfälle im Wochenverlauf



TA-Grafik kmh / Quelle: Unfalldatenbank Astra, Sotomo

Folgen der Sucht

Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010

Harvey A Whiteford, Louisa Degenhardt, Jürgen Rehm, Amanda J Baxter, Alize J Ferrari, Holly E Erskine, Fiona J Charlson, Rosana E Norman, Abraham D Flaxman, Nicole Johns, Roy Burstein, Christopher J L Murray, Theo Vos

Burden of mental disorders

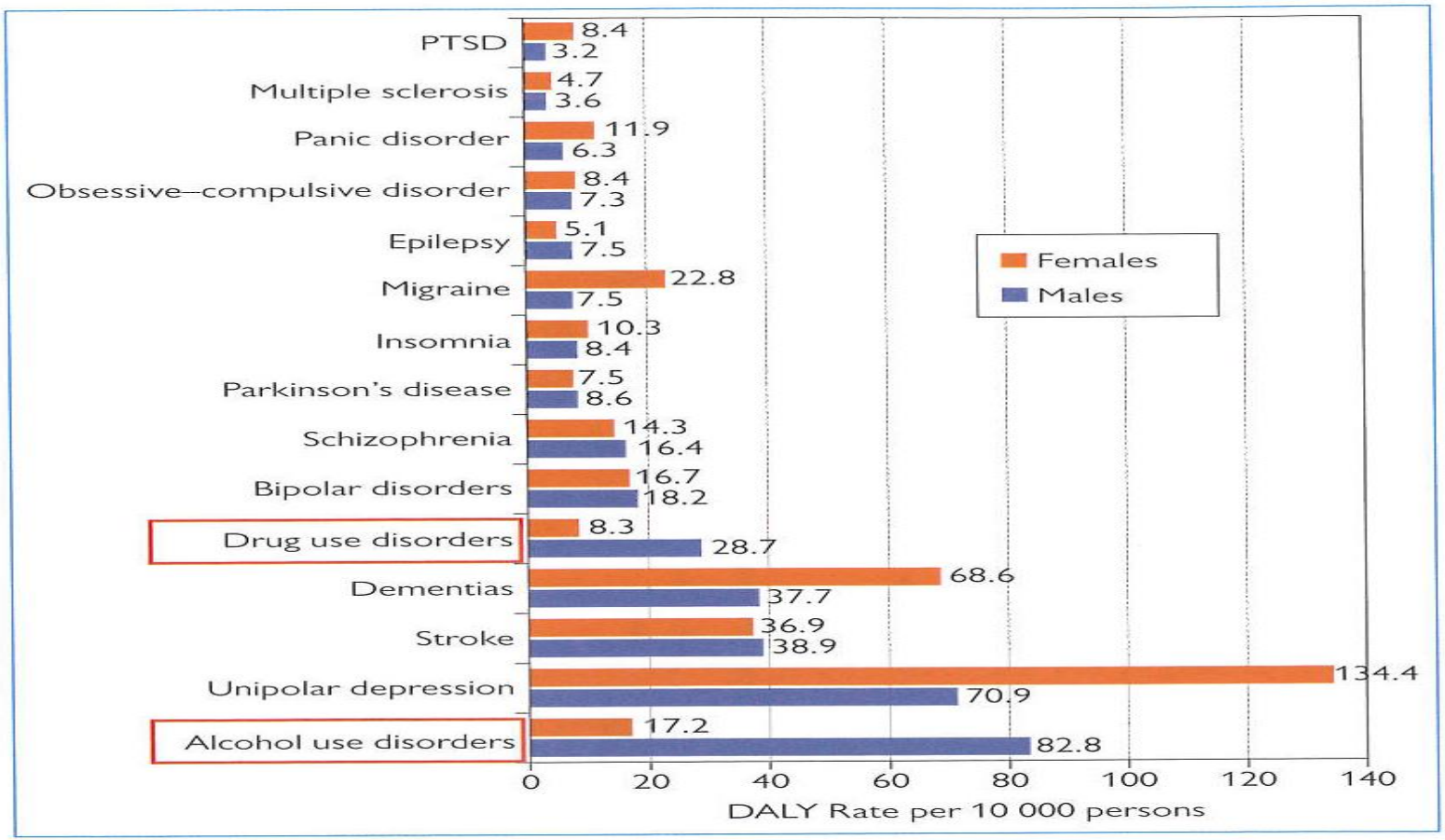


Figure 2.3 Alcohol use as a disabling brain condition. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. This study shows that alcohol was one of the four most disabling single conditions, along with depression, dementias, and stroke. Drug use disorders were also prevalent. Reprinted from Eur Neuropsychopharmacol, 21(9), Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., *et al*. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010, 655–679, Copyright (2011), with permission from Elsevier.

Gesundheitsauswirkungen des Alkoholkonsums in Europa

Harm	Impact
Road traffic accidents	17 000 deaths per year (1 in 3 of all road traffic fatalities)
Homicides	2 000 (4 in 10 of all murders c
Accidental deaths	27 000 deaths
Suicide	10 000 deaths (1 in 6 of all sui
Cancer	50 000 deaths
Liver cirrhosis	45 000 deaths
Neuropsychiatric conditions	17 000 deaths
Depression	200 000 episodes
Alcohol dependence	23 million people in any one year (5 % men and 1 % women)

17.000 Verkehrstote

10.000 Suizide

50.000 alkoholbedingte Krebstote

45.000 Todesfälle durch Leberzirrhose

Anderson and Baumberg, 2006

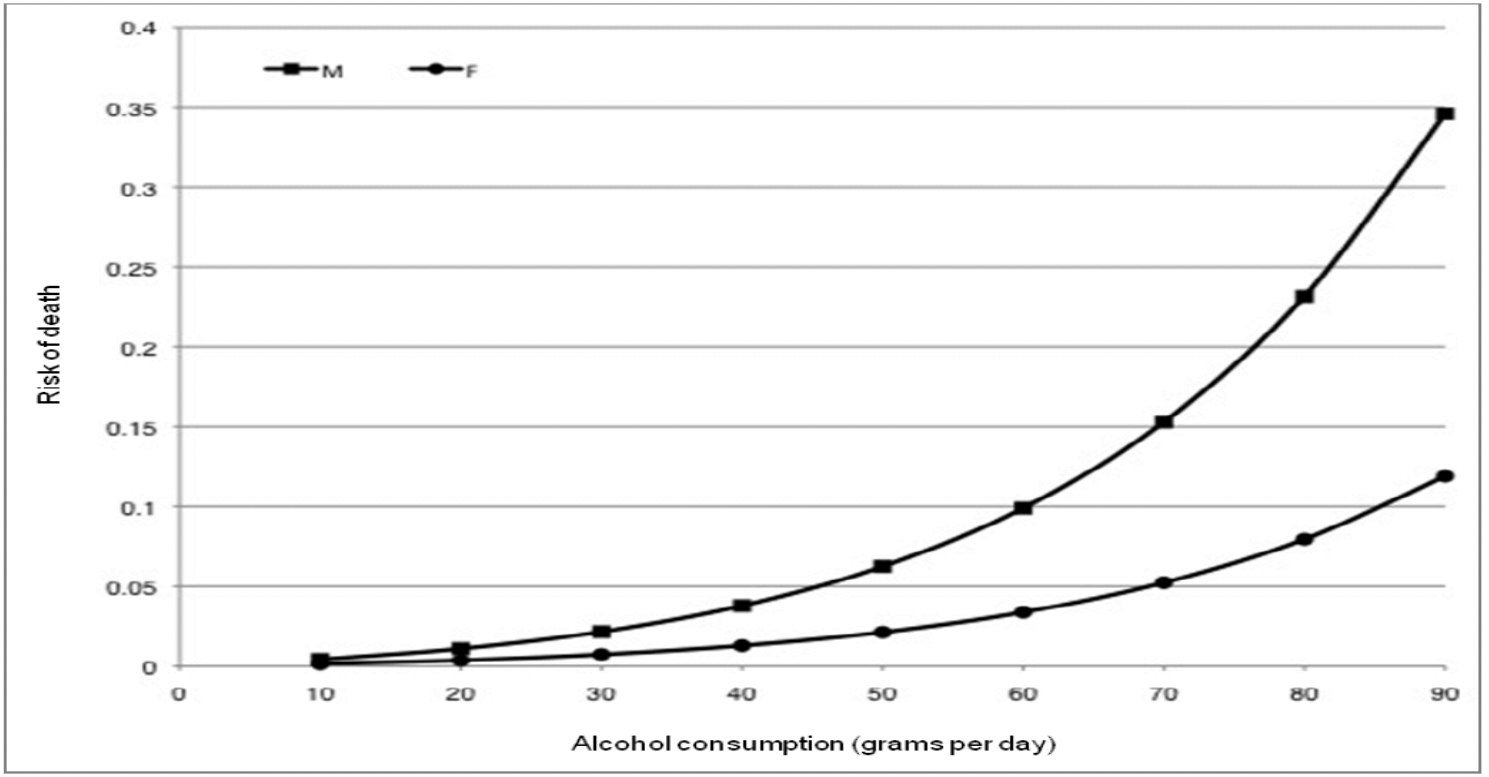
Prävalenz Alkoholfolgestörungen Deutschland

Straftaten unter Alkoholeinfluss:

Widerstand gegen die Staatsgewalt:	65.4%
Gewalt/Kriminalität (gesamt):	31.8%
- Mord	21.3%
- Totschlag	40.1%
- Vergewaltigung etc.	29.3%
- Körperverletzung	34.7%

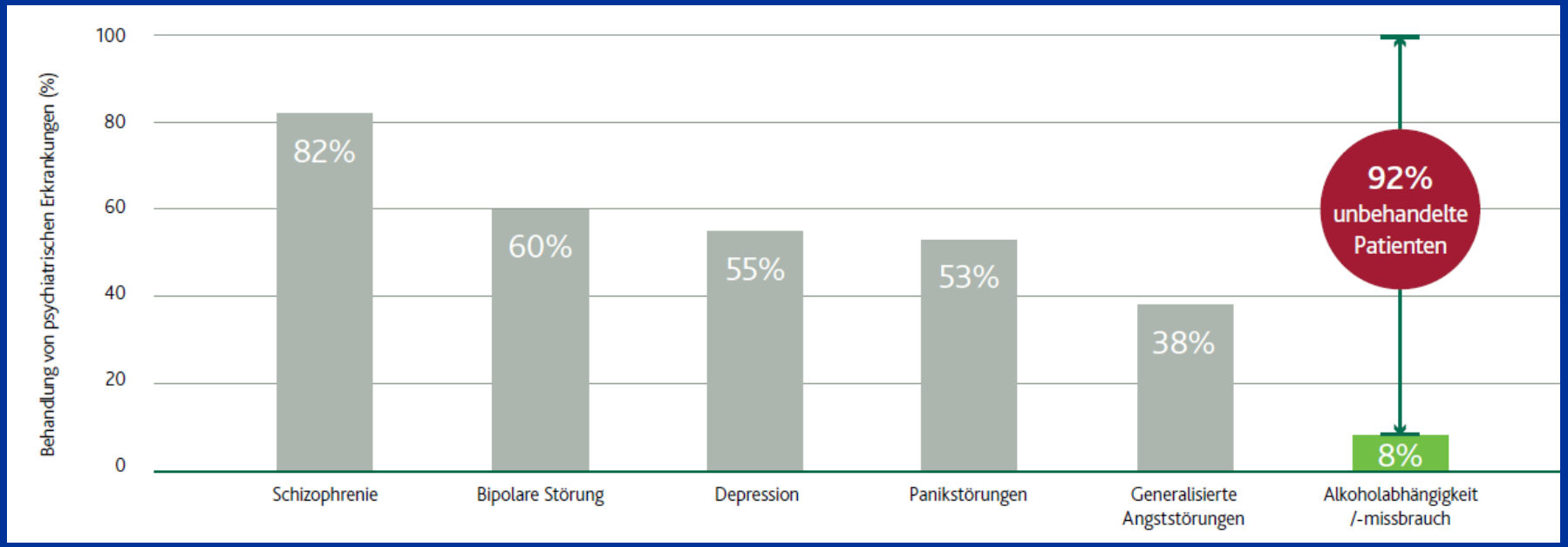
Und schliesslich: lebt man(n) doch nicht länger!

Fig. 2. Life-time risk of death from alcohol-related injuries[a]



[a] Absolute lifetime risk of death from alcohol-related intentional and unintentional injuries from drinking a certain average amount of alcohol daily from 10 g alcohol/day to 90 g/day, age-standardized for adults aged over 15 years for the WHO European Region (*Source:* Taylor, Rehm & Anderson, 2010, personal information).

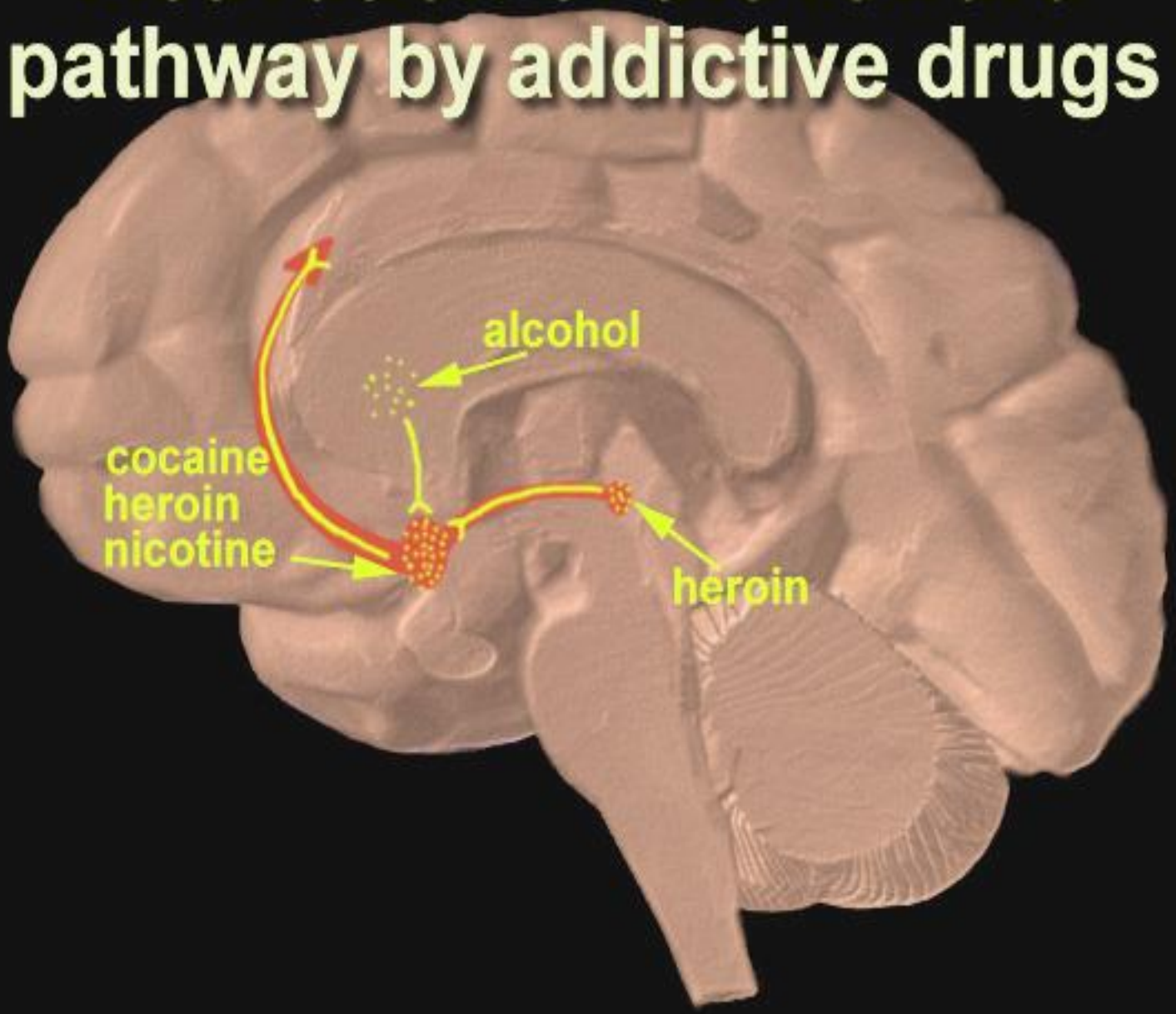
Alkoholabhängigkeit und -missbrauch sind die am wenigsten behandelten psychiatrischen Erkrankungen



< 10% der Patienten mit Alkoholabhängigkeit oder -missbrauch werden behandelt

Kohn et al. Bull World Health Organ 2004;82:858–866

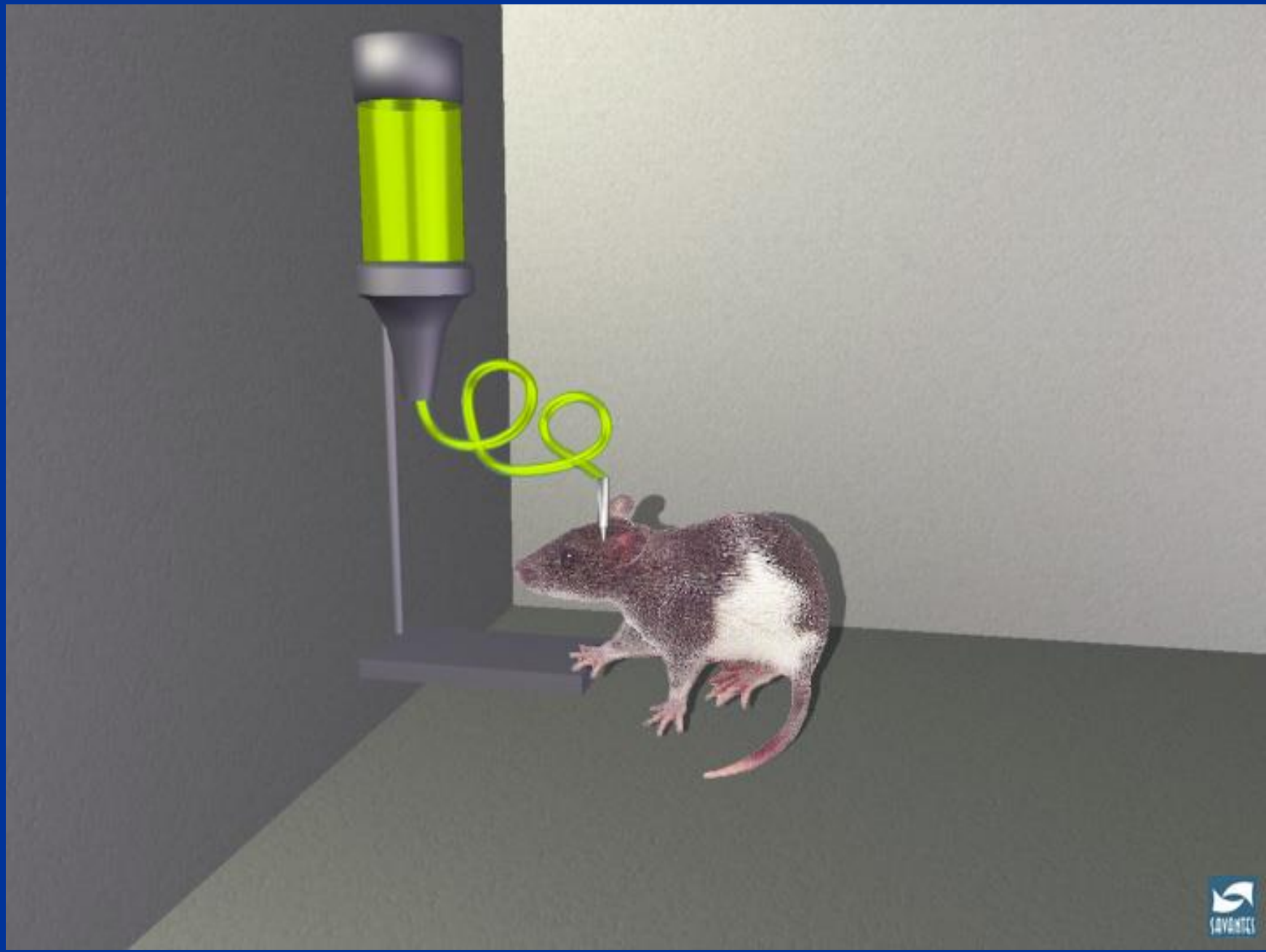
Activation of the reward pathway by addictive drugs



Natürliche Belohnungsreize

- Essen
- Trinken
- Sex
- Pflege, Versorgung, Zuwendung…





Neuronale Korrelate der Sucht

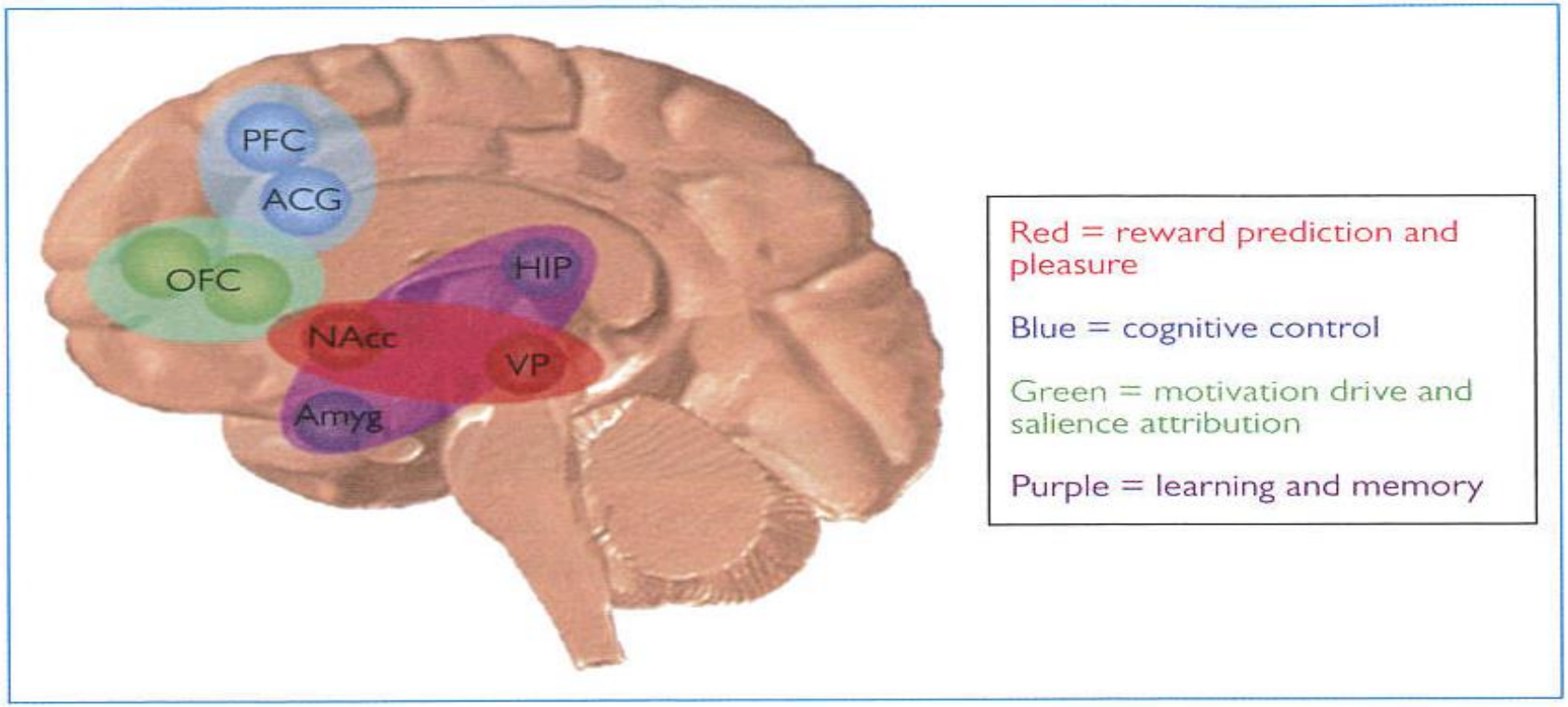
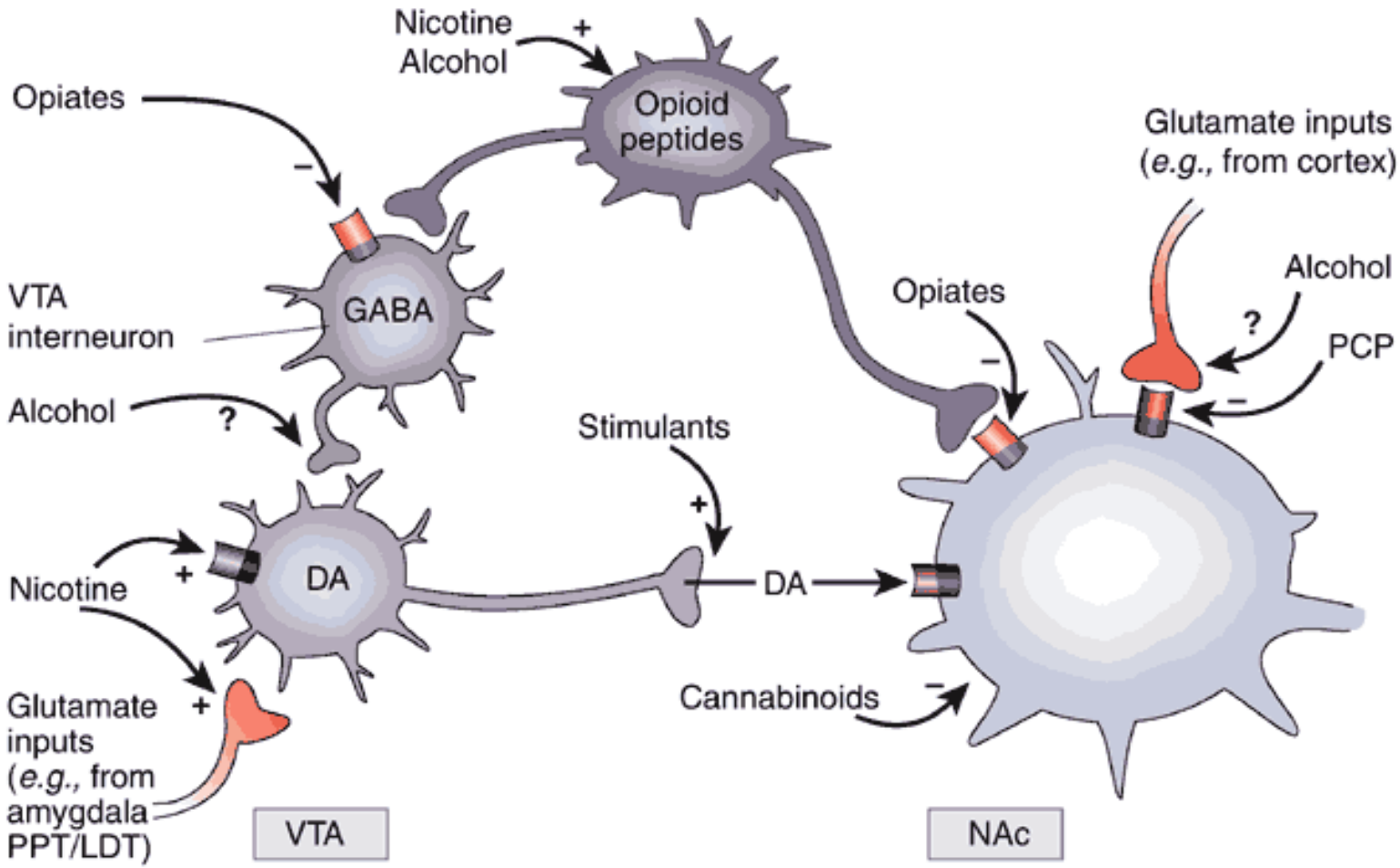


Figure 4.1 Key neural substrates. The network of four independent and overlapping circuits consisting of: (i) reward (in red), located within the nucleus accumbens (NAcc)/ventral striatum (VS) and ventral pallidum (VP); (ii) motivation and/or drive (in green), located in the orbitofrontal cortex (OFC); (iii) learning and memory (in purple), located in the amygdala (Amyg) and hippocampus (HIP); and (iv) cognitive control (in blue), located in the prefrontal cortex (PFC) and cingulate gyrus (ACG). Reprinted from Trends Mol Med, 12(12), Baler, R. D., & Volkow, N. D., Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control, 559–566, Copyright (2006), with permission from Elsevier.


Nicotine
Alcohol
+
Opiates
–
Opioid peptides
Glutamate inputs
(e.g., from cortex)
VTA
interneuron
GABA
Opiates
–
Alcohol
?
PCP
–
Alcohol
?
Stimulants
+
Nicotine
+
DA
DA
Cannabinoids
–
Glutamate
inputs
(e.g., from
amygdala
PPT/LDT)
+
VTA
NAc
Ann Thomson

Neurobiologische Konzeptionen

Baler & Volkov, 2006

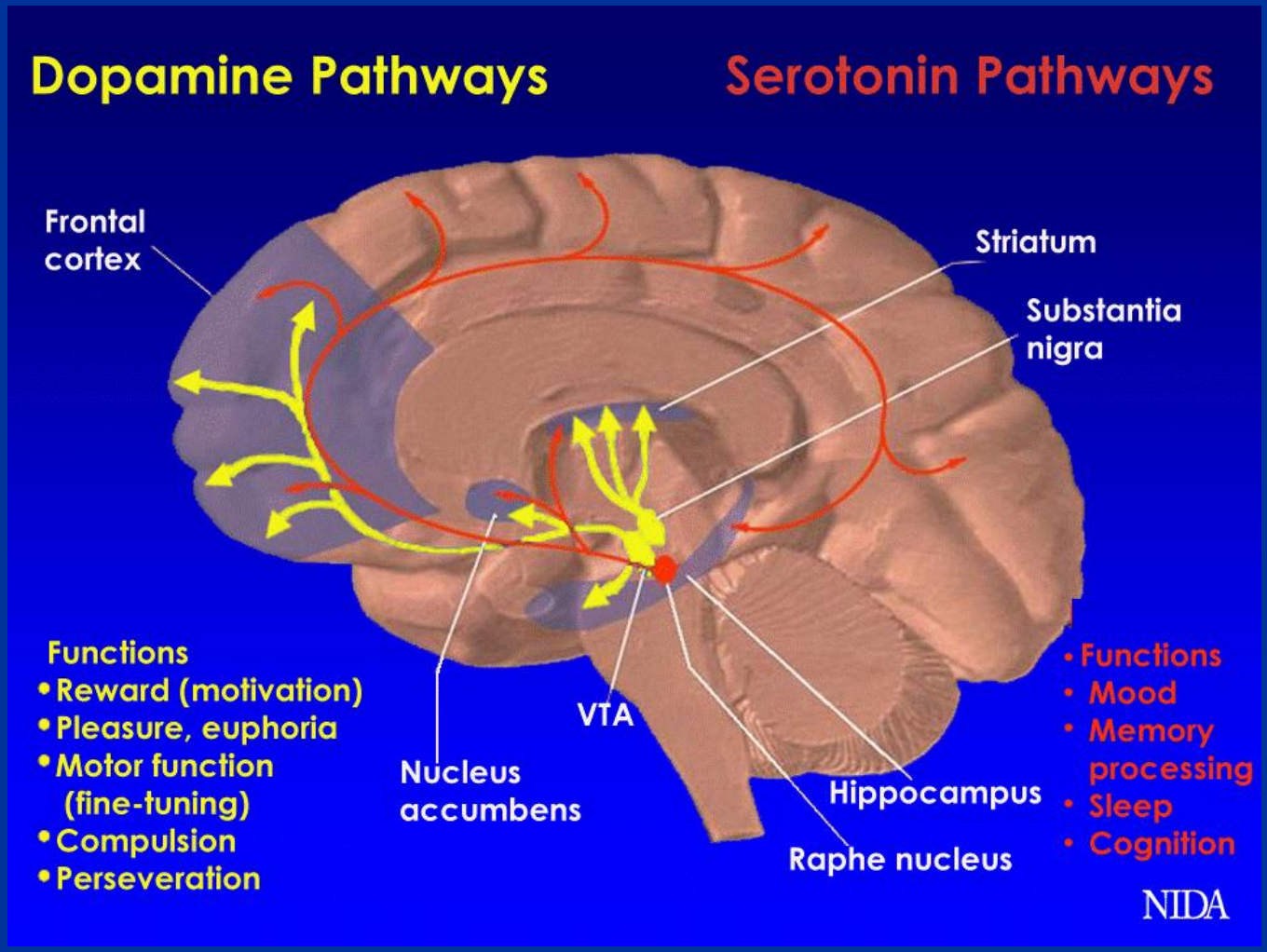
1. Das System für die Belohnungserwartung (insbesondere Nucleus accumbens u. ventrales Pallidum)

2. Das Gedächtnis- und Lernsystem (Amygdala, Hippocampus)

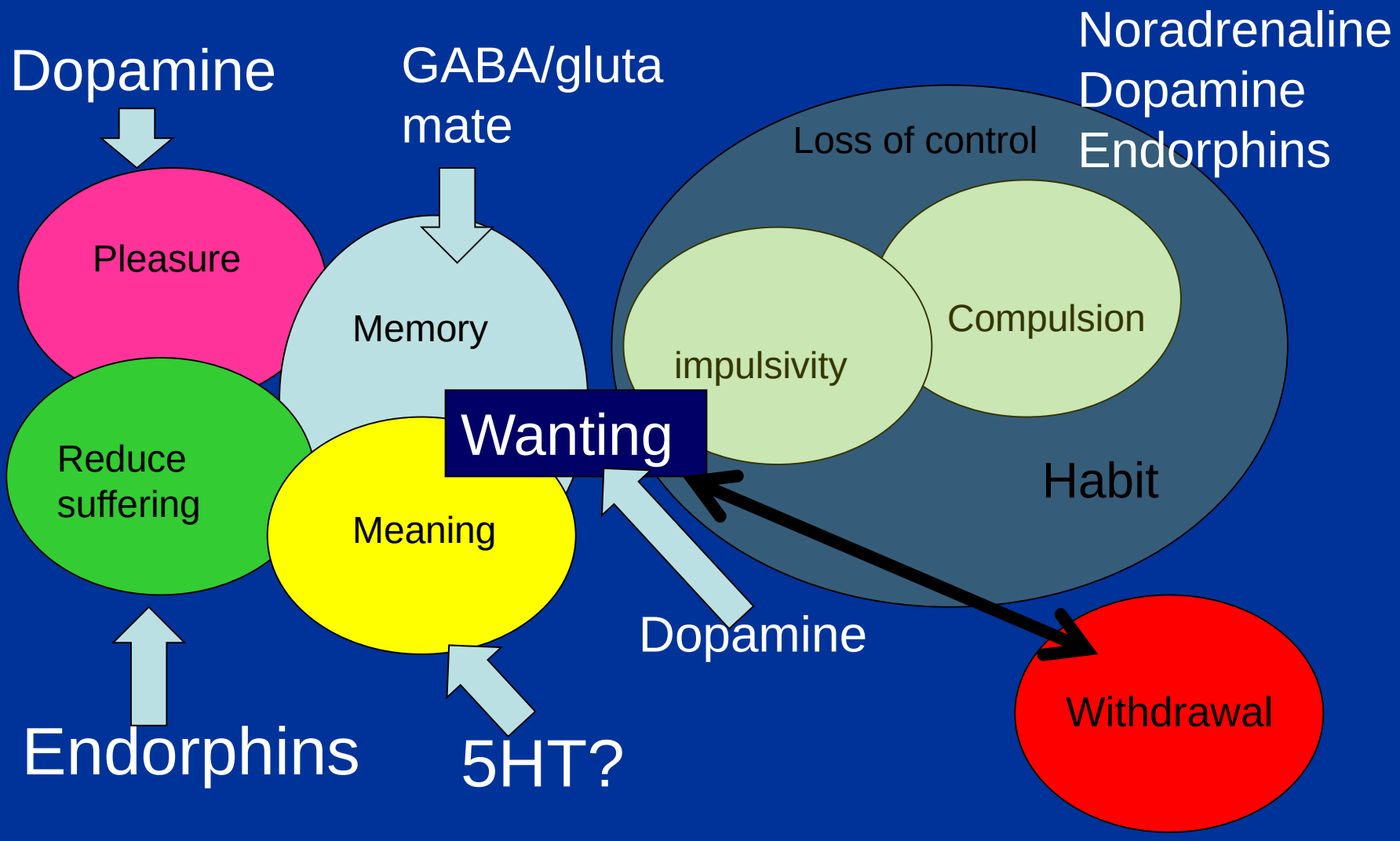
3. Das Motivations- und Antriebssystem (orbitofrontaler Cortex)

4. Das kognitive Kontrollsystem (präfrontaler Cortex)

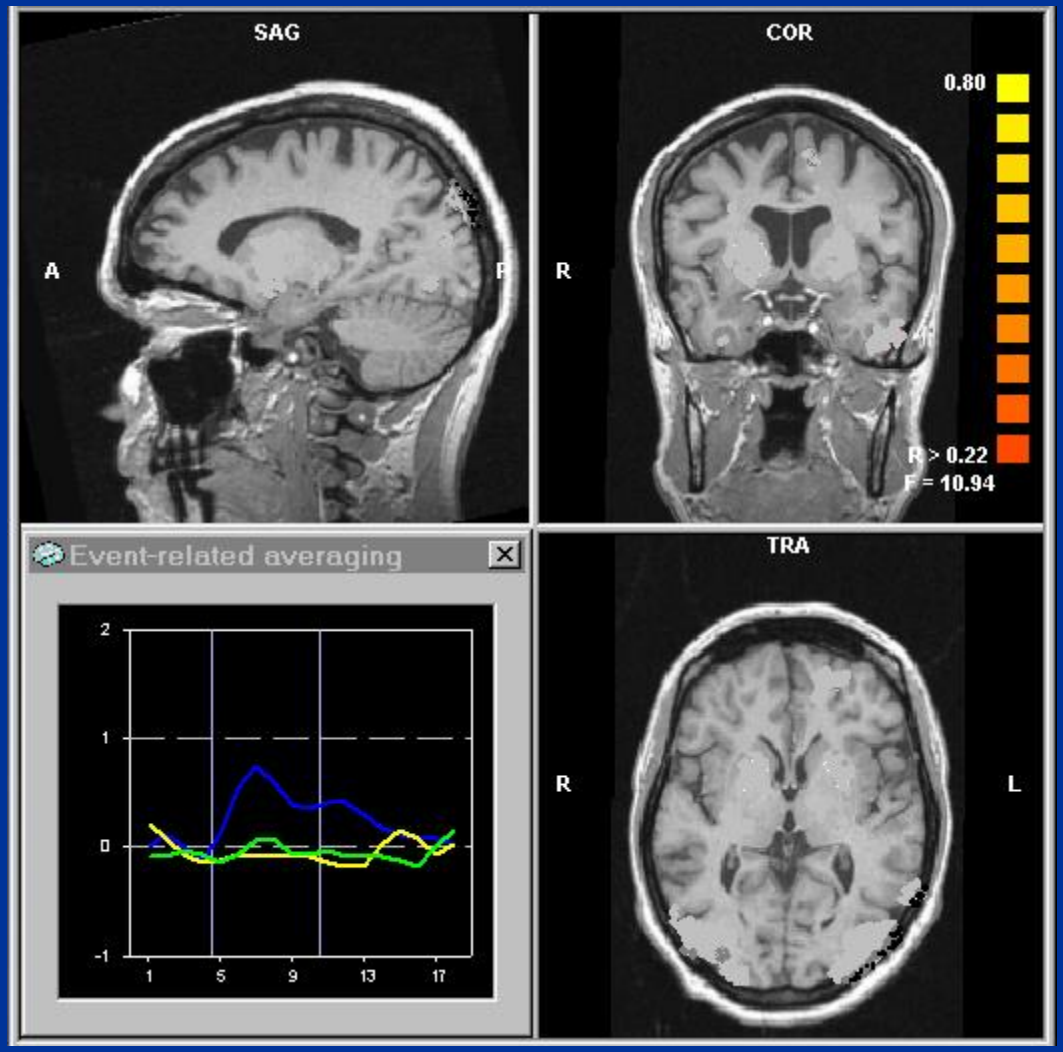
Dopaminerges Belohnungssystem (verhaltensverstärkendes System)



Possible neurotransmitters



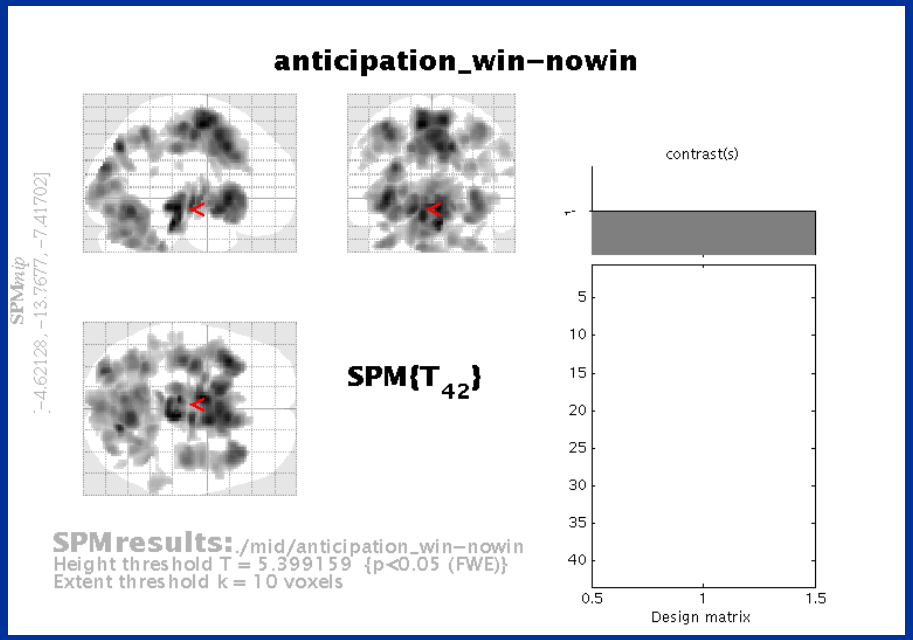
Multiple – drug related

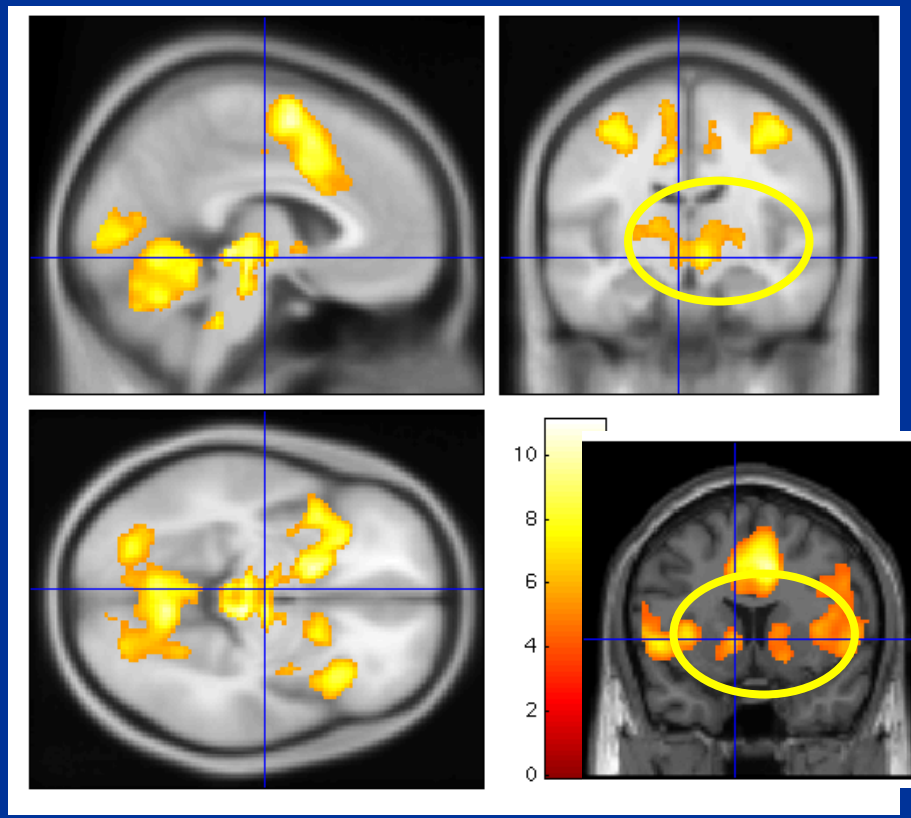

SAG
A
COR
R
0.80
R > 0.22
F = 10.94
Event-related averaging
2
1
0
-1
1
5
9
13
17
TRA
R
L




HB
MÜNCHEN

Activation of n accumbens during anticipation of reward

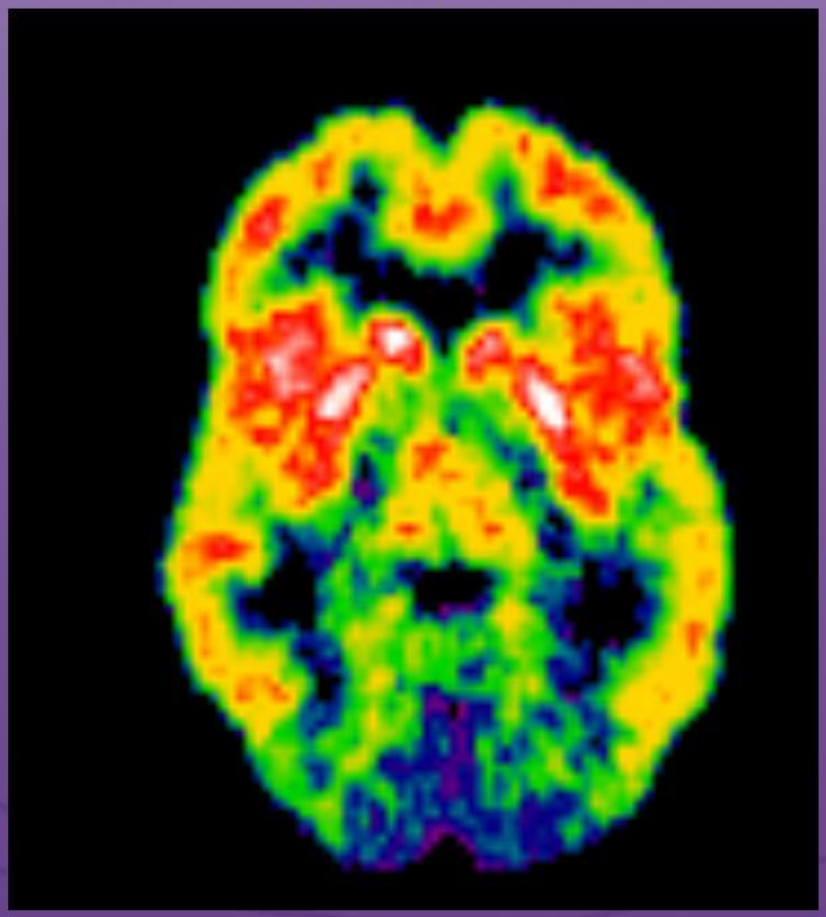




Reed et al 2011

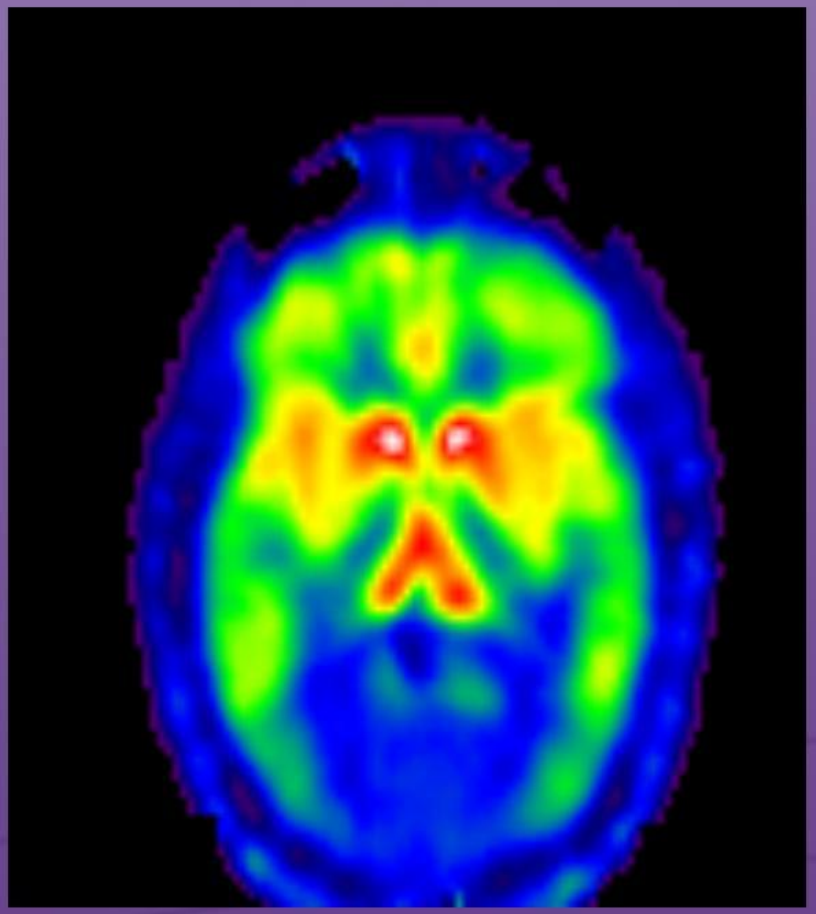
PET maps of human opioid receptors

μ, κ, δ



^{11}C-diprenorphine

μ



^{11}C-carfentanil

Endorphinfreisetzung durch Alkohol

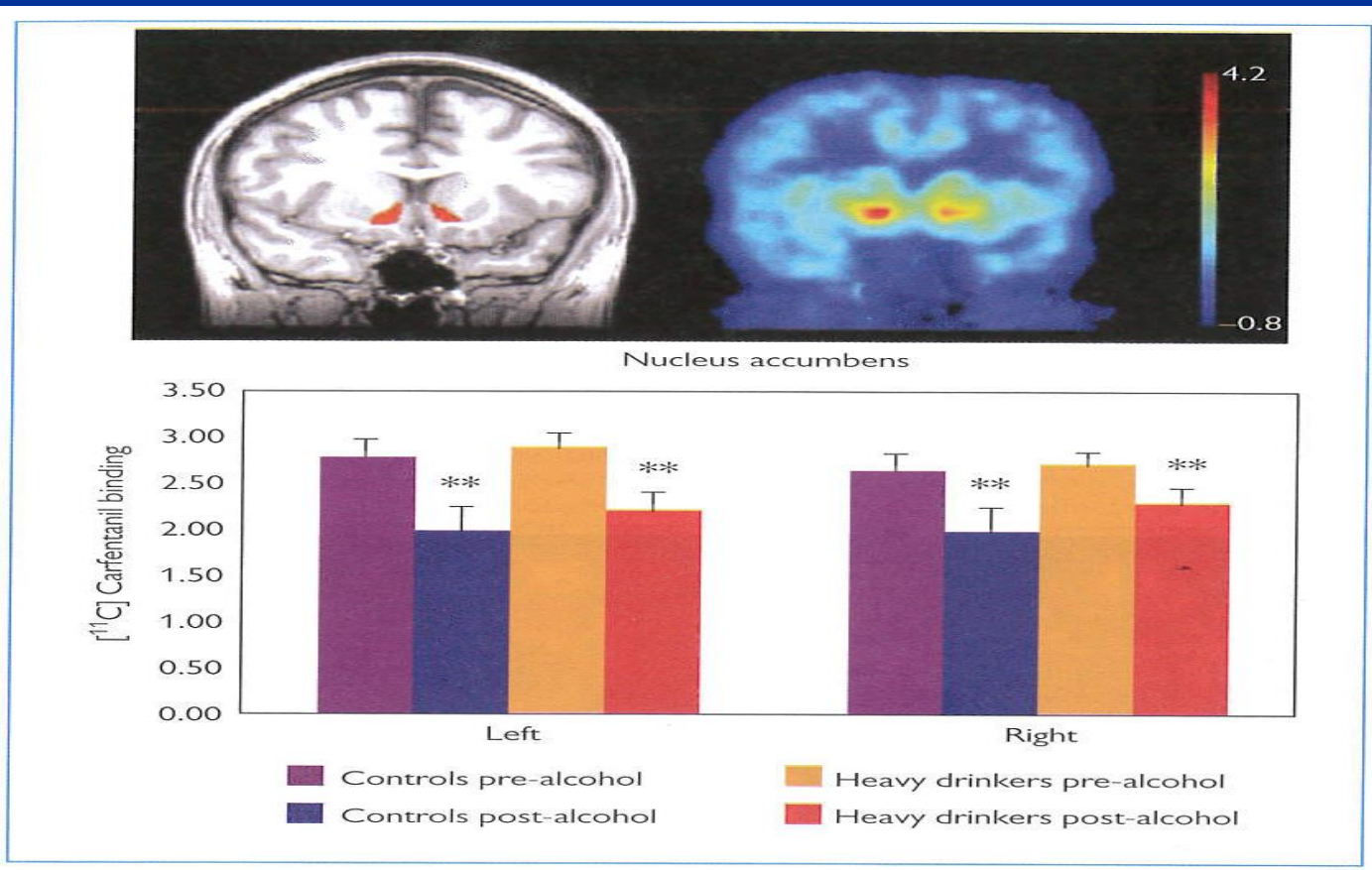
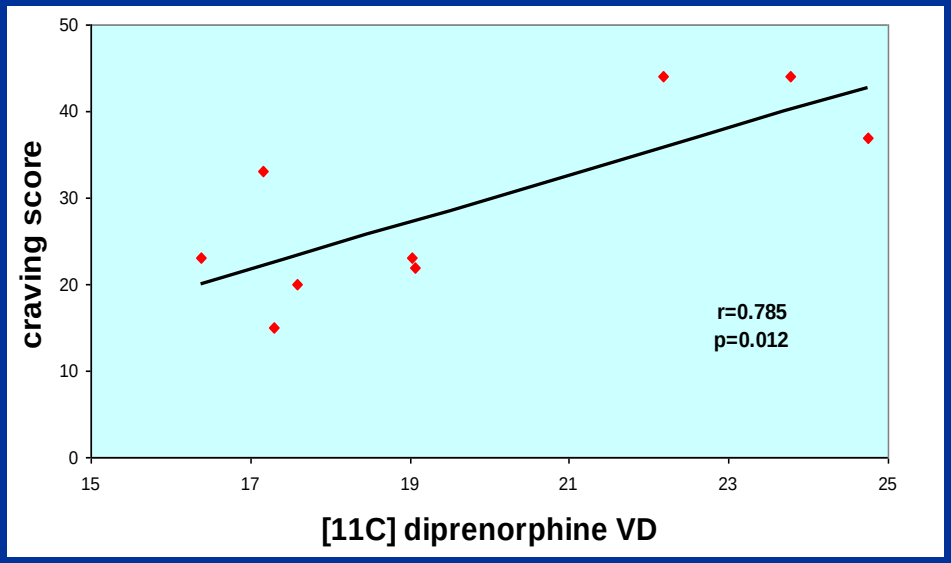
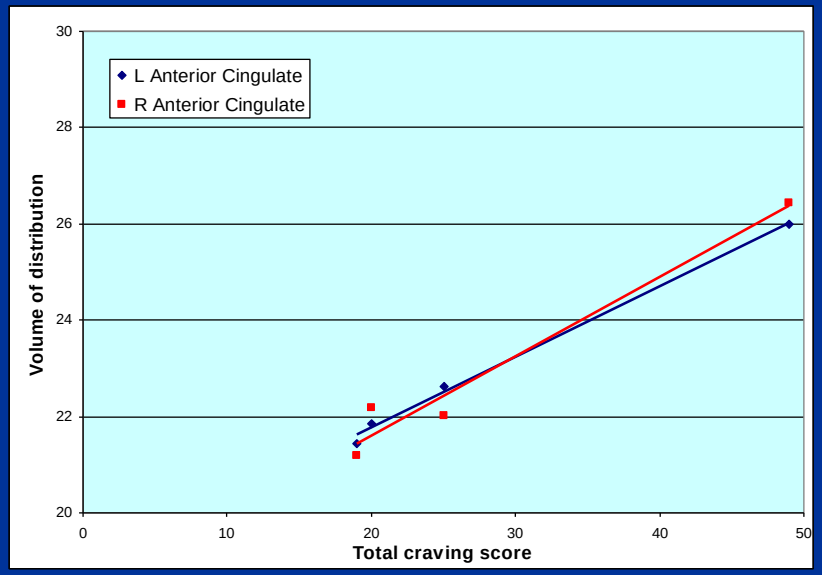


Figure 10.3 Alcohol releases endorphins. Changes in mOR binding in ROIs following alcohol consumption. Top panel of the figures shows spatially co-registered coronal MRI (left) and PET (right) images from a single representative control subject, indicating designation of individually drawn NAcc ROIs. Left: a coronal section MRI with the NAcc ROI hand-drawn in orange. Right: carfentanil binding potential, with highest binding potential in hot colours (see colour scale). The bar graph shows the binding potential (B_{max}/K_d) NAcc ROI. $^{**}p < 0.01$, on paired *t*-tests for heavy drinking ($n = 12$) and control subjects ($n = 13$) before and after alcohol consumption (Mitchell, J. M., O'Neil, J. P., Janabi, M., Marks, S. M., Jagust, W. J., & Fields, H. L. (2012). Alcohol consumption induces endogenous opioid release in the human orbitofrontal cortex and nucleus accumbens. Sci Transl Med, 4(116), 116ra116).

In alcohol dependence opioid receptor PET binding correlates with craving





Early withdrawal - Ant cingulate

Williams et al 2009

Late withdrawal 3 months – ?recovery Ant cingulate

Also in cocaine [Volkow, Zubietta] and opioid dependence [Williams]

Reduzierte Dopaminrezeptoren bei Suchterkrankungen

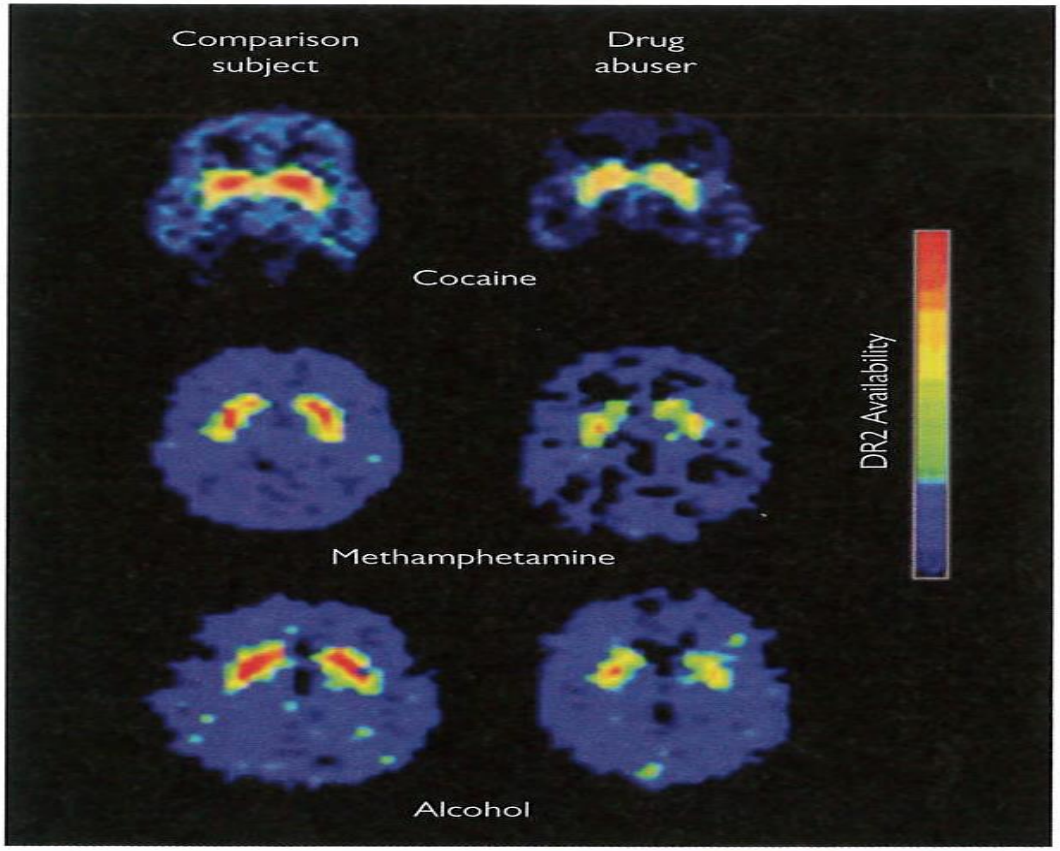


Figure 7.4 Reduced D2R numbers in substance addiction. Lower striatal D2R binding in substance abusers during withdrawal from cocaine, methamphetamine, and alcohol, compared with normal comparison subjects; [^{11}C]raclopride binding in the striatum. The colour scale (from red to blue) represents the amount of [C-11]raclopride emission decreasing in areas where there are fewer D2R numbers. Note the decrease in emission in the substance-dependent groups compared with the controls due to fewer receptors (Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 159(10), 1642–1652). Reprinted with permission from the American Journal of Psychiatry. (Copyright ©2006). American Psychiatric Association. All Rights Reserved.

Gibt es eine gemeinsame Endstrecke für Rauschdrogen im Gehirn?



Neurobiologie „Neuer Süchte“





ORIGINAL ARTICLE

ONLINE FIRST

Neural Correlates of Food Addiction

Ashley N. Gearhardt, MS, MPhil; Sonja Yokum, PhD; Patrick T. Orr, MS, MPhil; Eric Stice, PhD; William R. Corbin, PhD; Kelly D. Brownell, PhD

Harvard, Glueck und Alkohol

John F. Kennedy



Harvard, Glueck und Alkohol

Hintergrund

- 1938 kam Arlie Bruck, Leiter des Gesundheitsdienstes in Harvard, auf die Idee, sich um das Glück zu kümmern.

- 268 gesunde, normale Studenten wurden ausgewählt, um fortan nachuntersucht zu werden.

Harvard, Glueck und Alkohol

Gemessen wurde u.a.:

- Milchsäureproduktion
- Penislänge
- EEG
- Herztöne
- Blut-, Stuhl- und Urinproben

Finanzierung:

- Kaufhausbesitzer W. T. Grant

Harvard, Glueck und Alkohol („Triumphs of Experience“, 2012)

Leiter

George Vaillant (seit 1967)

Vorteile der Studie

„Theorielosigkeit“

Ergebnisse

Immerhin 1/3 hatten psychische Störungen bis zum Alter von 50 Jahren.

Prämorbide Persönlichkeit und Alkoholabhängigkeit

Untersuchungen von Vaillant (1980)

College-Studenten mit späterem Alkoholismus wiesen im MMPI erhöhte Werte in den Skalen Hypomanie und Psychopathie auf.

Kein Zusammenhang zwischen Depressivität und Sucht

Harvard, Glueck und Alkohol

Vaillant

Alkoholismus-Ergebnisse (60 Jahres Follow up)

Im Alter von 70:

Wenige alkoholkranke Überlebende – verstorben oder Abstinent

Core city Man (n=140)

- 54% verstorben
- 32% abstinent
- 1% „kontrollierte Trinker“
- 12% aktive Trinker

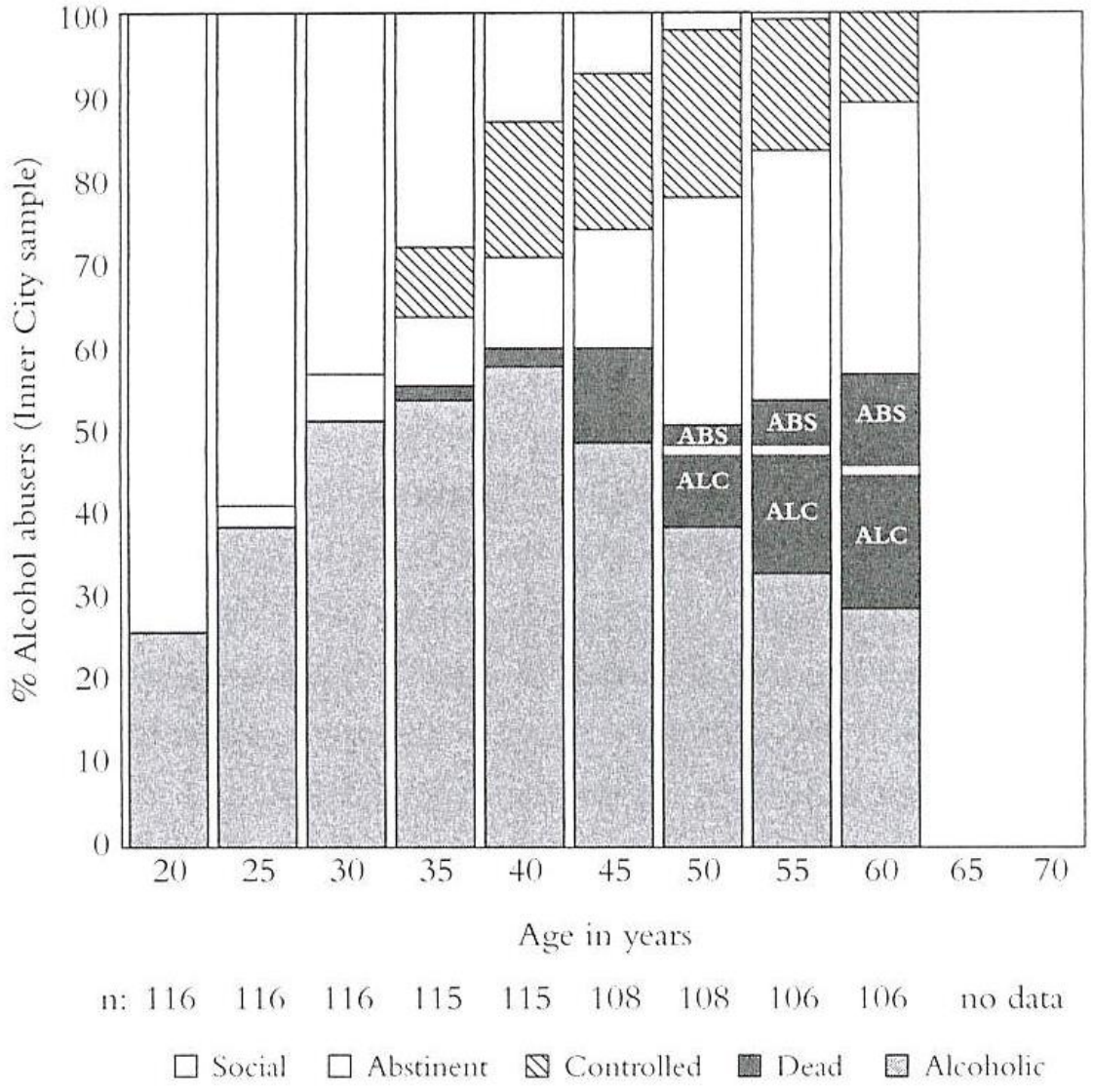


Figure 9.1 Final alcohol outcome status.


TO
THING
WITH
AT

Therapie

Therapieziele bei Alkoholabhängigen

Sicherung des Überlebens

Behandlung von Folge und Begleiterkrankungen

Förderung von Krankheitseinsicht und Motivation zur Veränderung

Aufbau alkoholfreier Phasen

Verbesserung der psychosozialen Situation

Dauerhafte Abstinenz

Angemessene Lebensqualität

Generelle Wirksamkeit der Behandlung von Drogenabhängigen im Vergleich zu Alkoholabhängigen

Therapieerfolg hinsichtlich Abstinenz (Hauptsuchtmittel, nach 1 Jahr):

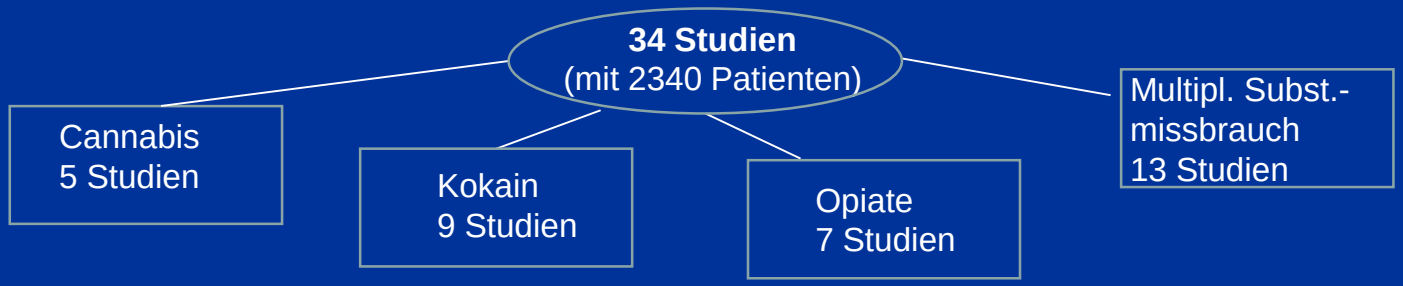
Stationäre Alkoholismusbehandlung: (Berechnet aus Sonntag & Künzel, 2000)	49%
Stationäre Behandlung von Drogenabhängigen	
(med. Rehabilitation):	
- basierend auf 3 Studien mit 12-Monatkatamnese	26,7%
- in 11 Studien (Sonntag & Künzel, 2000)	10 – 37%
- Stat. Reha-Behandlung	34.8%
(3 Studien, 1- Jahreskat., DGSS-3, Küfner 2012)	20.0 – 47.2%

Vorzeitige Beendigung

bei Drogenabhängigen in Reha (Fischer et al 2007) :	68,9% (74,5%)
Bei Alkohol/Medikamentenabhängigen (Bachmeier et al 2010)	34,4%

Meta-Analyse über psychosoziale Interventionen bei Drogenabhängigen
(Dutra et al., 2008)

Störungsgruppen: Opiate; Kokain; Cannabis, multipler Substanzmissbrauch
Selektion von Studien: gut kontrollierte Studien, aber nicht nur RCT Studien, keine Studien mit sehr kurzer Therapiedauer (d.h. ohne MI Studien)
Kontrollgruppe: keine andere Therapieform (aber z.B. AA 12-Stufenprogramm)



Folgende Psychosoziale Therapien:

-Kontingenzmanagement		14 Studien
-Rückfallprogramme	5 Studien	
-Allg. kognitive Therapie		13 Studien
-Kognitive Therapie+Kontingenz	2 Studien	
-Durchschnittliche Behandlungsdauer: (4-52 Wochen)		21 Wochen
-Therapiesitzungen pro Woche:	1,8 (1-3)	

Erfolgskriterien:
a) Therapieabbruch bzw. Haltequote b) Reduzierter Konsum der Hauptsubstanz oder Abstinenz erfasst mit Urin-Kontrollen oder per Selbstaussage

Rangfolge der Effektivitätsindices verschiedener Behandlungsmethoden: Gegenüberstellung von Holder et al. (1991) [10]und Finney und Monahan (1996) [11] (nach Finney und Monahan, 1996, [11]), WEIn: weighted evidence index, AEIn: adjusted evidence index

Holder et al. WEIn	Behandlungsmethode*1	Behandlungsmethode*1	Finney/ Monahan AEIn
18	Soziales Kompetenztraining	Gemeindeprogramme	59
12	Paartherapie, VT	Soziales Kompetenztraining	37
6	Gemeindeprogramme	Paartherapie, VT	36
6	Stressmanagement Training	Paartherapie, andere	21
1	Paartherapie, andere	Stressmanagement Training	12
0	Kognitive Therapie	Kognitive Therapie	-8
-4	Konfrontationsbehandlung	Psychoedukation	-11
-5	Psychoedukation	Gruppentherapie	-13
-9	Gruppentherapie	Residential Milieu Therapie	-27
-12	Residential Milieu Therapie	Konfrontationstherapie	-31

Studiendesign: Untersuchungszeitpunkte

Prä-Test Zu Beginn der Therapie

Post-Test Zum Abschluß der Therapie

6-Monats-Follow-up	K 1	Ausschöpf-Quote 95%
12-Monats-Follow-up	K 2	Ausschöpf-Quote 90%
24-Monats-Follow-up	K 3	Ausschöpf-Quote 87%
36-Monats-Follow-up	K 4	Ausschöpf-Quote 88%

mb 00

Klassifikation Feuerlein und Küfner

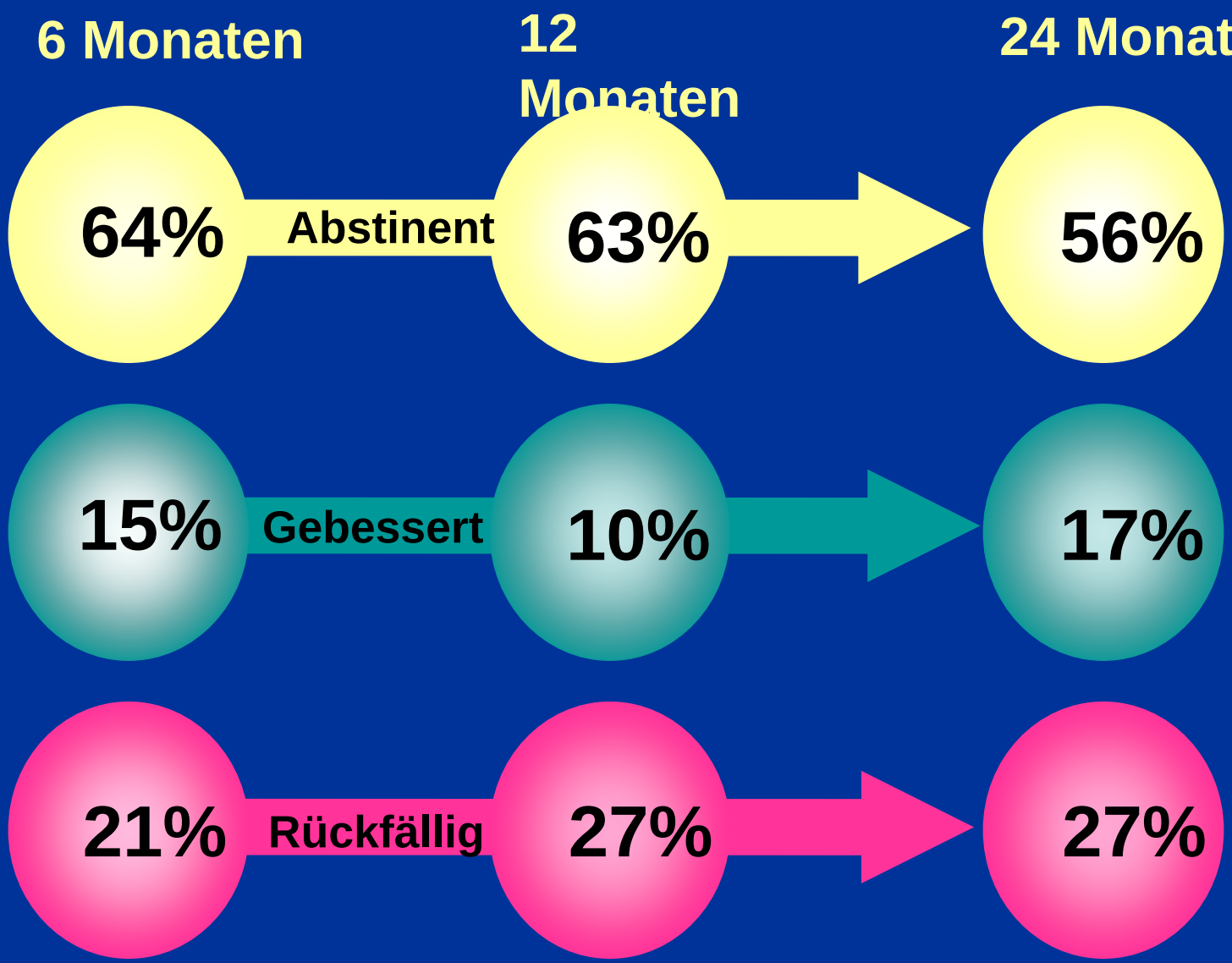
(Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1989)

ABSTINENT:
weder ein subjektiver Bericht noch ein objektiver Hinweis für Alkoholkonsum

GEBESSERT:
max. 3 Trinkperioden (Dauer < 1 Woche) = lapse, oder regelmäßig Konsum von weniger als 30/60g (w/m) Alkohol pro Tag, keine Anzeichen für pathologisches Trinken, weder körperliche bzw. psychiatrische Erkrankungen noch stationäre Behandlung aufgrund von Alkoholkonsum

RÜCKFÄLLIG:
> 3 lapses oder regelmäßiger Konsum von mehr als 30/60 g Alkohol pro Tag, alkoholassoziierte Erkrankungen oder stationäre Behandlung

Nachuntersuchung nach:



Motivierende Gesprächsführung oder «wie motivieren»?

Wertfreie Kommunikation

auf gleicher Augenhöhe

Keine konfrontative Interventionen

Empathische Grundhaltung

Klärung von Ambivalenzen bezüglich des Substa



Von der Evidenz zu den Empfehlungen

Datenbewertung nach Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM) (Phillips, Ball & Sackett, 2001):

Evidenzstärke	Interventionsstudien
Hohe Evidenz Klasse Ia, Ib	**Systematisches Review von RCTs (mit Homogenität) oder einzelnes RCT**
Mäßige Evidenz Klasse IIa, IIb, IIc	**Systematisches Review von Kohorten-studien (mit Homogenität) oder einzelne Kohortenstudie**
Schwache/sehr schwache Evidenz Klasse III, VI, IV	**Systematisches Review von Fall-Kontroll-Studie, einzelne Fall-Kontroll-Studie, Fall-serien, Expertenmeinung**

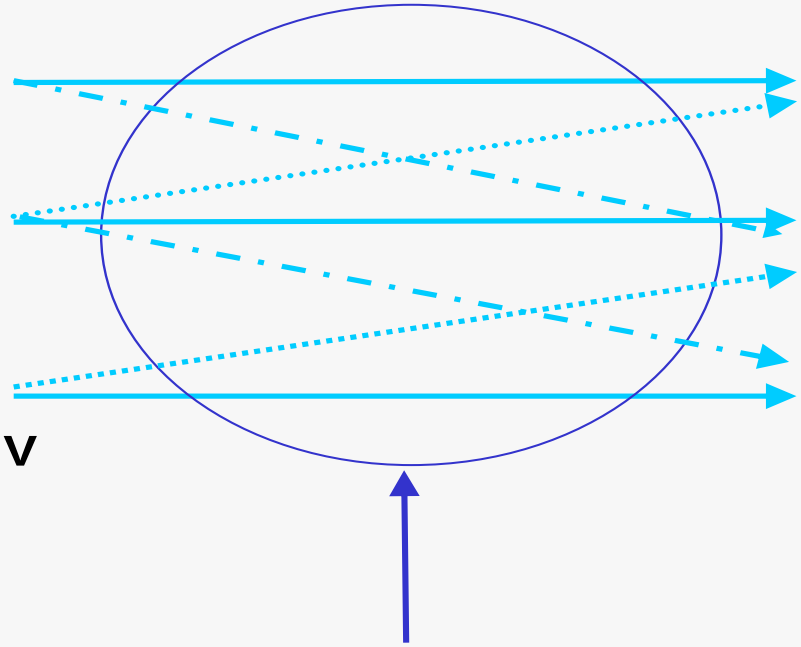
Von der EVIDENZ zu den Empfehlungen

Evidenzstärke (CEBM)

Hoch
Klasse I

Mäßig
Klasse II

Schwach
Klasse III, IV,V



Empfehlungs-grad (NVL)

Starke Empfehlung
„soll“ A, ⇑⇑

Empfehlung
„sollte“ B, ⇑

Empfehlung offen
„kann“ 0, ⇔

Klinischer Konsenspunkt (KKP)

Kriterien für die Graduierung (Konsensusaspekte)

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte & Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

AWMF-Konsensregel:
>= 95% (Starker Konsens)
< 75-95% (Konsens)
> 50-75% (Mehrheitl. Zustimmung)
<= 50% (Kein Konsens)

(Kopp, 2012)

S3-Leitlinie

Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störung (2/2015, 406S.)

Abstinenz primäres Therapieziel, Trinkmengenreduktion legitim (A)

Interventionskomponenten:

Verhaltenstherapie (A)

Kontingenz-Management (B)

Paartherapie (A)

Psychodynamische Kurzzeittherapie (B)

Angehörigenarbeit (A)

Entwöhnung als «Komplexbehandlung»

Acamprosat, Naltrexon (B)

3.8 Entwöhnungsbehandlung und andere Formen der Postaktutbehandlung

Peter Missel*, Andreas Koch*, Julia Arens, Wilma Funke, Joachim Köhler, Nikolaus Lange, Johannes Lindenmeyer, Gerhard Reymann, Monika Ridinger, Michael Soyka, Eva Hoch, Karl Mann

	Empfehlungen	Empfehlungsgrad
3.8.3.2	**Therapieziele** Bei postakuten Interventionsformen ist Abstinenz bei Alkoholabhängigkeitssyndrom (ICD10: F10.2) primäres Therapieziel. Ist die Erreichung von Abstinenz z.Z. nicht möglich oder liegt schädlicher bzw. riskanter Konsum vor, soll eine Reduktion des Konsums (Menge, Zeit, Frequenz) im Sinne einer Schadensminimierung angestrebt werden. Empfehlungsgrad: A, LoE: 1a Literatur: (1, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 34) Gesamtabstimmung: 100%	**A**

3.8 Entwöhnungsbehandlung und andere Formen der Postaktutbehandlung

Peter Missel*, Andreas Koch*, Julia Arens, Wilma Funke, Joachim Köhler,Nikolaus Lange, Johannes Lindenmeyer, Gerhard Reymann, Monika Ridinger, Michael Soyka, Eva Hoch, Karl Mann

	Empfehlungen	Empfehlungsgrad
3.8.3.12	**Bedingungen: Interventionskomponenten** Verhaltenstherapie soll im Rahmen der Postakutbehandlung angeboten werden. Empfehlungsgrad: A, LoE: 1b Literatur: nach systematischer Recherche (1) Gesamtabstimmung: 96,8%	**A**

3.8 Entwöhnungsbehandlung und andere Formen der Postaktutbehandlung

Peter Missel*, Andreas Koch*, Julia Arens, Wilma Funke, Joachim Köhler,Nikolaus Lange, Johannes Lindenmeyer, Gerhard Reymann, Monika Ridinger, Michael Soyka, Eva Hoch, Karl Mann

	Empfehlungen	Empfehlungsgrad
3.8.3.21	**Bedingungen: Interventionskomponenten*** Nach Berücksichtigung von und Aufklärung über mögliche Risiken sollte bei Alkoholabhängigkeit in der Postakutbehandlung außerhalb der stationären Entwöhnung eine pharmakotherapeutische Behandlung mit Acamprosat oder Naltrexon im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes angeboten werden. Empfehlungsgrad: B, LoE: 1a Literatur: nach systematischer Recherche (1, 4, 5, 6, 7, 12, 33, 42) Gesamtabstimmung: 84,4%	**B**

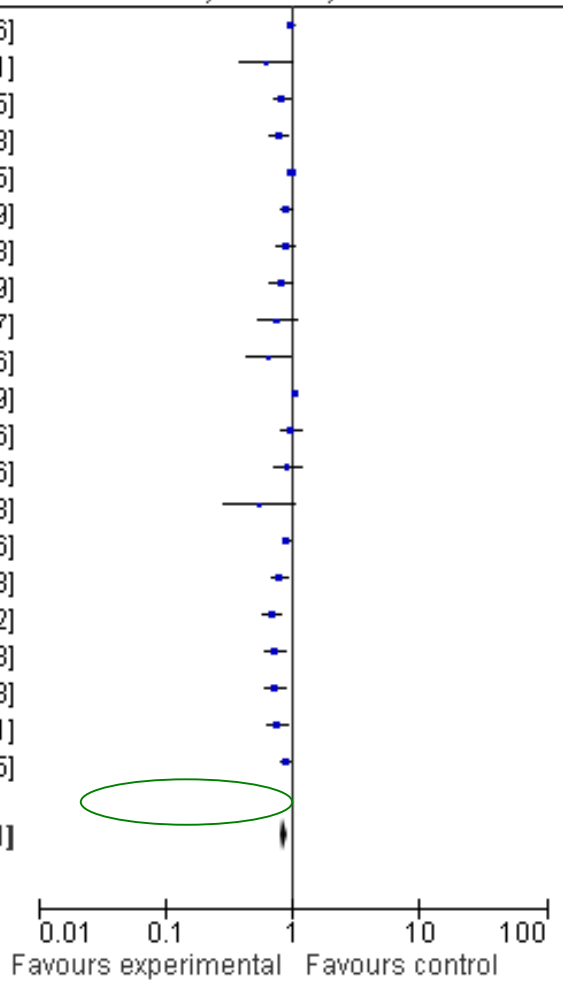
*Im finalen Abstimmungsprozess haben 45 von 46 Fachgesellschaften der Empfehlung zugestimmt. Keine Zustimmung erfolgte von der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Die Erläuterungen dazu finden sich im Sonderkapitel „Schriftwechsel mit den Fachgesellschaften“.

Meta-analyse: Konsumrisiko für Acamprosat

Study or Subgroup	ACAM Events	ACAM Total	PLACEBO Events	PLACEBO Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Anton 2006	244	303	254	309	6.8%	0.98 [0.91, 1.06]
Baltieri 2003	15	40	21	35	1.4%	0.63 [0.39, 1.01]
Barrias 1997	98	150	121	152	5.5%	0.82 [0.71, 0.95]
Besson 1998	41	55	52	55	5.0%	0.79 [0.67, 0.93]
Chick 2000	254	289	260	292	7.0%	0.99 [0.93, 1.05]
Geerlings 1997	103	128	121	134	6.3%	0.89 [0.80, 0.99]
Gual 2001	92	141	109	147	5.2%	0.88 [0.75, 1.03]
Kiefer 2003	30	40	37	40	4.3%	0.81 [0.66, 0.99]
Ladewig 1993	17	29	25	32	2.3%	0.75 [0.53, 1.07]
Lhuintre 1985	17	37	30	42	1.9%	0.64 [0.43, 0.96]
Mason 2006	322	335	237	257	7.3%	1.04 [1.00, 1.09]
Morley 2006	44	55	50	61	4.8%	0.98 [0.82, 1.16]
Namkoong 2003	45	72	48	70	3.7%	0.91 [0.72, 1.16]
Niederhofer 2002	6	13	11	13	0.9%	0.55 [0.29, 1.03]
Paille 1995	294	361	161	177	6.9%	0.90 [0.84, 0.96]
Pelc 1992	42	55	45	47	5.1%	0.80 [0.68, 0.93]
Pelc 1997	74	126	53	62	4.7%	0.69 [0.57, 0.82]
Poldrugo 1997	66	122	92	124	4.5%	0.73 [0.60, 0.88]
Sass 1996	75	136	102	136	4.7%	0.74 [0.61, 0.88]
Tempesta 2000	87	164	115	166	4.8%	0.77 [0.64, 0.91]
Whitworth 1996	183	224	208	224	6.8%	0.88 [0.82, 0.95]
Total (95% CI)		**2875**		**2575**	**100.0%**	**0.85 [0.80, 0.91]**
Total events	2149		2152			

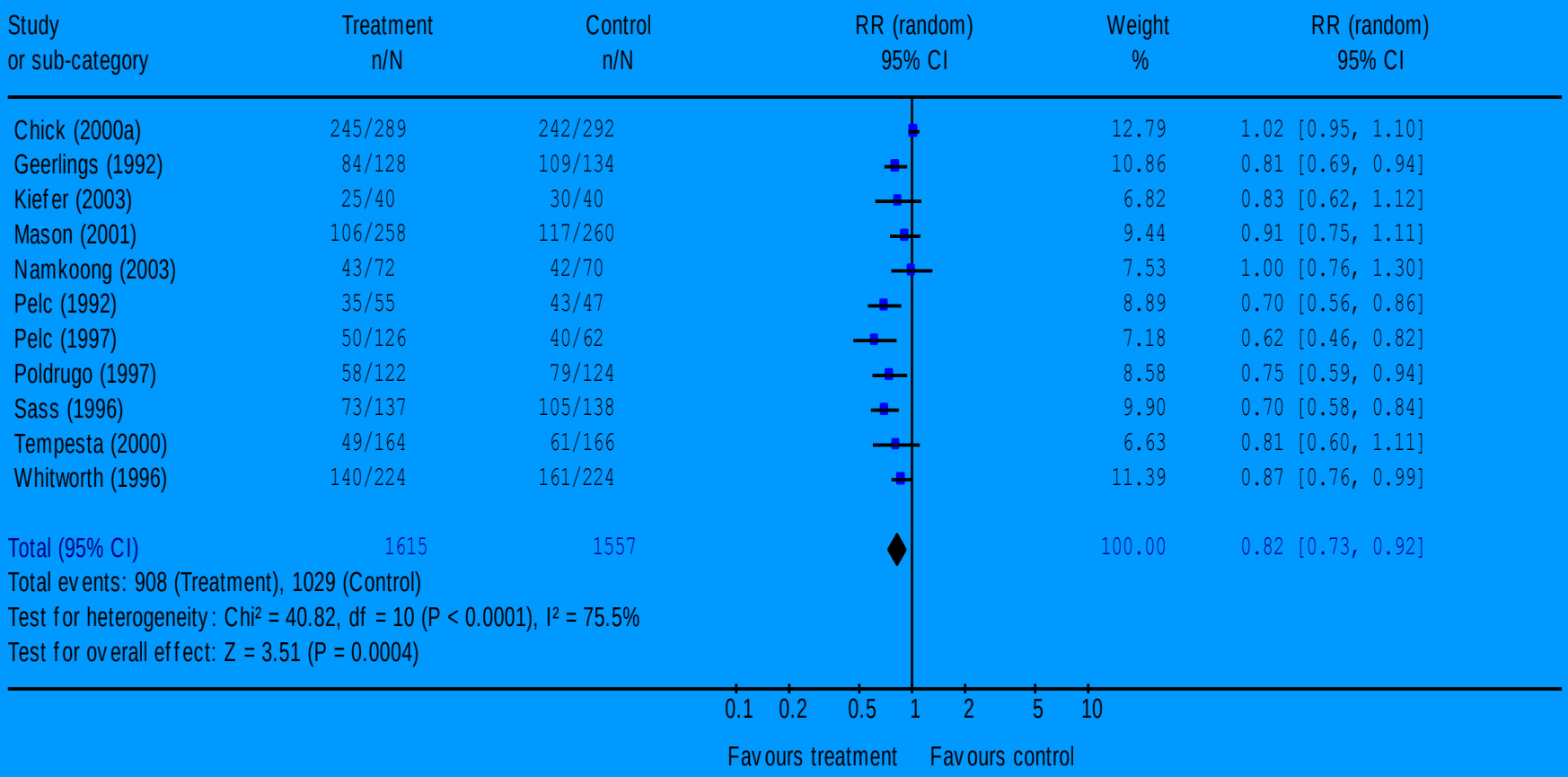
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 111.09, df = 20 (P < 0.00001); I² = 82%

Test for overall effect: Z = 5.00 (P < 0.00001)



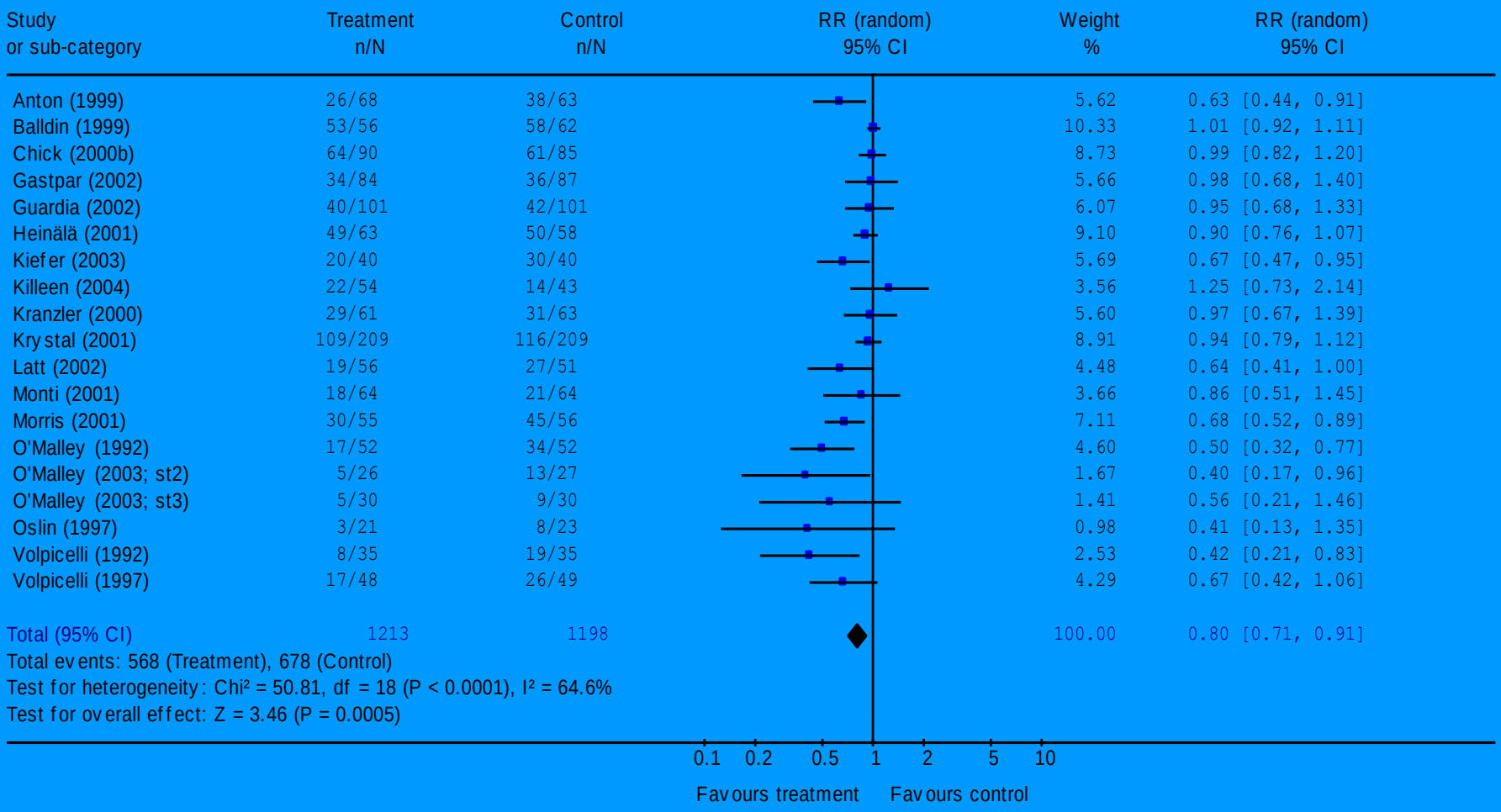
Relative risk ratio of heavy drinking for acamprosate

Review: Relapse prevention with acamprosate
Comparison: 01 acamprosate vs placebo
Outcome: 02 Relapse



Relative risk ratio of heavy drinking for naltrexone

Review: Relapse prevention with naltrexone
Comparison: 01 naltrexone vs. placebo
Outcome: 02 Relapse



Ergebnisse der Cochrane Reviews zu Acamprosat und Naltrexon (I):

Acamprosat

Nebenwirkungen:

Diarrhö RD = 0.11 (0.09, 0.13)

Naltrexon

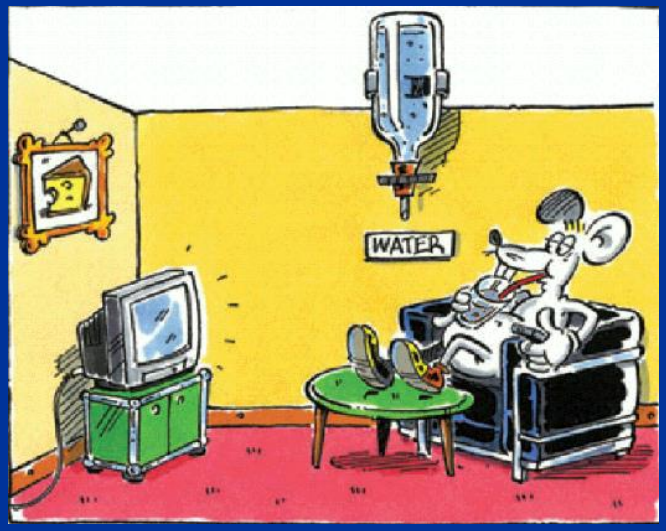
Nebenwirkungen

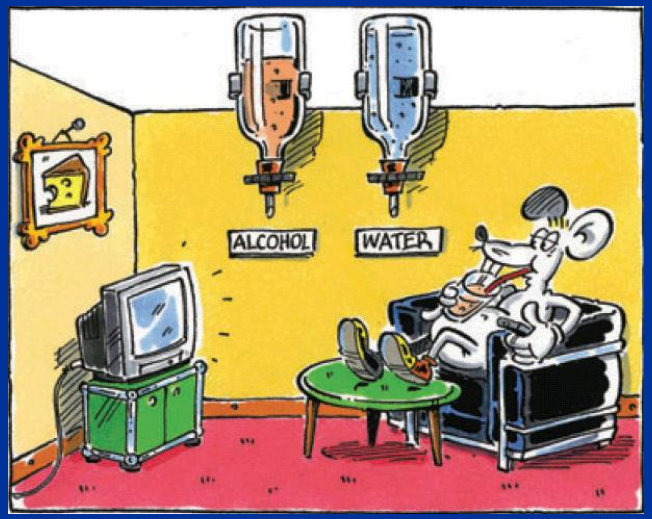
Bauchschmerzen	RD = 0.16 (0.01, 0.31)
Tagesmüdigkeit	RD = 0.09 (0.05, 0.14)
Schwindel	RD = 0.06 (0.04, 0.08)
Benommenheit	RD = 0.10 (0.00, 0.19)
Appetitminderung	RD = 0.07 (0.03, 0.11)
Libidominderung	RD = 0.08 (0.01, 0.16)
Übelkeit	RD = 0.12 (0.08, 0.16)

Differentielles Wirkprofil

Acamprosat unterstützt die Abstinenz

Naltrexon unterstützt das kontrollierte Trinken





Addiction

MONOGRAPH

doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04054.x

Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful?

Natalya C. Maisel[1], Janet C. Blodgett[1], Paula L. Wilbourne[1], Keith Humphreys[1,2] & John W. Finney[1,2]

Center for Health Care Evaluation, VA Palo Alto Health Care System (152MPD), Menlo Park, CA, USA[1] and Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University Stanford School of Medicine, Stanford, CA, USA[2]

Meta-Analyse

Maisel et al (2013)

Ergebnisse der Meta-Analyse

Ergebnisse I

Acamprosat hat eine signifikant höhere Effekt-size als Naltrexon im Hinblick auf Abstinenzerhaltung

Naltrexon hatte eine grössere Effekt-size als Acamprosat in Bezug auf Reduktion von heavy drinking und craving

Pharmacogenomics

Alcoholism: Clinical and Experimental Research

Vol. 36, No. 3
March 2012

The Role of the Asn40Asp Polymorphism of the Mu Opioid Receptor Gene (*OPRM1*) on Alcoholism Etiology and Treatment: A Critical Review

Lara A. Ray, Christina S. Barr, Julie A. Blendy, David Oslin, David Goldman, and Raymond F. Anton

Medications, Genetic Variant and Outcomes

Medication	Genetic Variant	Outcomes	Notable Studies
Topiramate	GRIK1 {rs2832407)	Hvy drinking days(%)	Kranzler et al., 2014
		Side effects	Ray et al., 2009
Naltrexone	OPRM1 (Asn40Asp) (rs1799971), DRD4 VNTR	Hvy drinking days(%) Abstinence rates; Relapse to heavy drinking	Anton et al., 2008; Kim et al., 2009; Oslin et al., 2003; Tidey et al., 2008
Ondansetron	LULS/SS(S·HTILPR) (rs1042173), SLC6A4 (5-HTILPR)	Drinks per drinking day; Days abstinent {%)	Johnson et al., 2011
Sertraline	5-HTILPR triallelic SLC6A4	Hvy drinking days(%) Drinking days	Kranzler et al., 2011
Acamprosate	GATA4 (rs1327367)	Relapse	Kiefer et al., 2011
Disulfiram	DBH (rs161115)	Adverse events	Mutschler et al., 2012

Die Pille gegen Alkohol

Ärzte erforschen einen **neuen, sanften Weg aus der Sucht.** Ein Medikament hilft Abhängigen, ihre Trinkmenge zu reduzieren. Aufhören wird wesentlich leichter

Jeder kennt die Situation. Kaum hat man sich aus seinem Mantel geschält, bietet einem der Gastgeber einen Drink an. Eine harte Probe für Ex-Alkoholiker. Denn für ehemalige Süchtige gilt das eiserne Gesetz, dass sie keinen Tropfen trinken dürfen. Selbst eine Praline mit Alkoholfüllung kann einen Rückfall auslösen. Dies lehrt die Suchtmedizin bis heute.

Nun eröffnet ein Medikament die Möglichkeit, auf sanftere Weise der Abhängigkeit zu entkommen – was besonders denjenigen Hoffnung gibt, die ernsthaft mit dem Trinken aufhören möchten, aber bislang erfolglos behandelt wurden. Eine Gruppe renommierter Suchtforscher hat in internationalen Studien die Wirksamkeit der Alkoholentwöhnungspille Nalmefen nachgewiesen.

Mitte Dezember empfahl die Europäische Arzneimittelagentur, den Wirkstoff der schwedischen Firma Lundbeck zuzulassen. Experten rechnen damit, dass das Mittel ab Herbst 2013 in Deutschland verfügbar sein wird. Nalmefen unterdrückt das Wohlgefühl, das der Genuss von Alkohol auslöst. Das Trinken wird damit im Gehirn nicht mehr „belohnt". Weil das Glücksgefühl ausbleibt, soll, so die Hoffnung der Forscher, den Patienten das Verlangen nach Alkohol vergehen.

Ziel der Therapie ist vor allem, dass die Süchtigen die Anzahl der Tage ver-



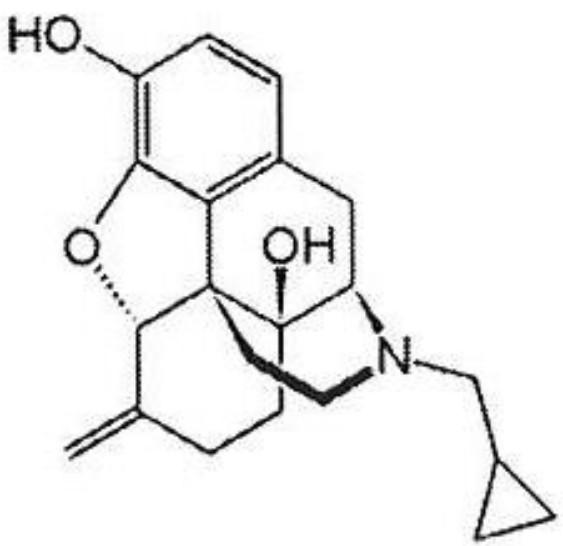
»Die Einstiegshürde, ihr Leben lang gar nichts mehr zu trinken, ist für die meisten Alkoholiker zu hoch«

Prof. Dr. Karl Mann, Uni Mannheim/Heidelberg

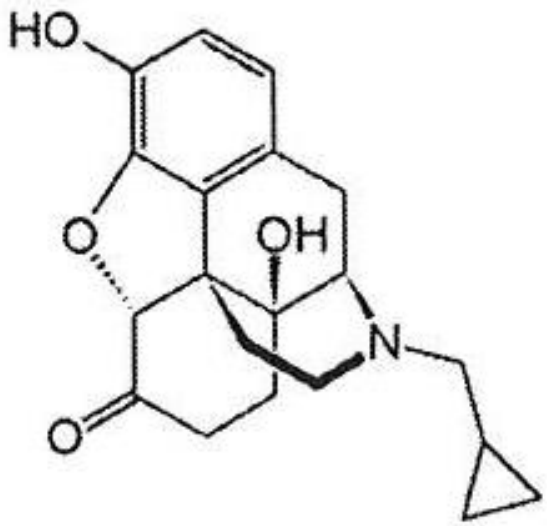
Nalmefen (Selincro)

- Entwickelt in der 1970er Jahren als Antidot bei Opiatvergiftungen
- Opioidmodulator mit antagonistischer Wirkung an μ- und σ-Rezeptoren und partiell agonistischer Wirkung am κ-Rezeptor
- Unterdrückt die Dopaminausschüttung im mesolimbischen System (Hemmung des positiven Belohnungssystems)
- T1/2 = 8-10 h, max. Plasmakonzentration nach 1,5h
- Keine relevanten Interaktionen mit Alkohol

Chemische Strukturen

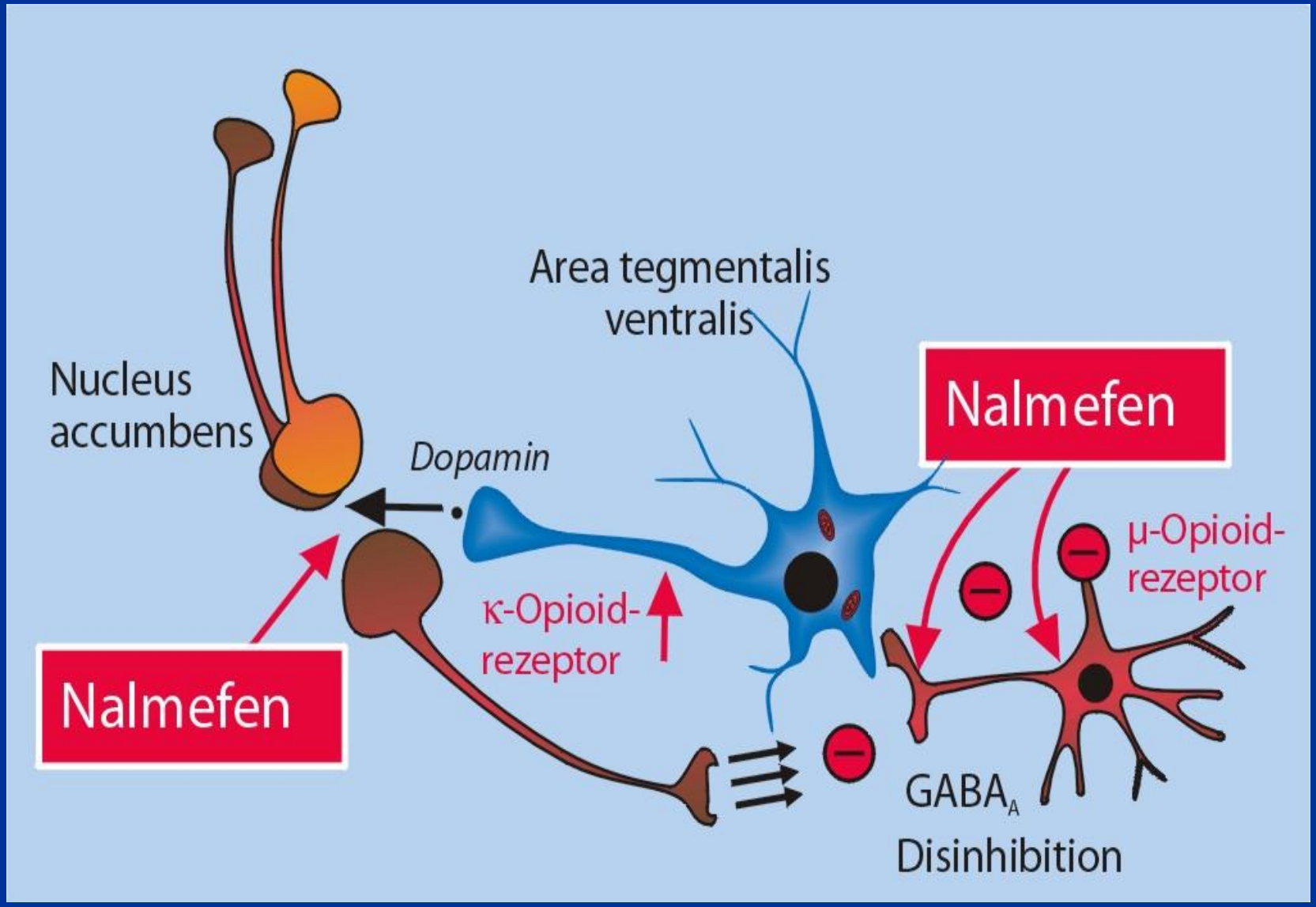


Nalmefene



Naltrexone

Figure 1. Chemical structures of nalmefene and naltrexone.


Area tegmentalis ventralis
Nucleus accumbens
Dopamin
Nalmefen
μ-Opioid-rezeptor
κ-Opioid-rezeptor
Nalmefen
GABA$_A$
Disinhibition

Das Opioidsystem

- Opioidsystem: 3 Subtypen der Rezeptoren und 3 endogene Liganden:

Receptor	Endogenous ligand
μ-opioid receptor	β-endorphin
δ-opioid receptor	Enkephalin
κ-opioid receptor	Dynorphin

Opioid synapse
β-endorphin or dynorphin



Opioid receptors



Opioid molecule



Kieffer and Evans, 2009

Phase III programme overview

Three randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies in patients with alcohol dependence

Active compound: 20 mg nalmefene hydrochloride (~18 mg base)

Dose regimen: as-needed

Study name	Study duration	Patients enrolled
ESENSE 1 (12014A)	24-week plus 4-week run-out	604 (306 NMF + 298 PBO)
ESENSE 2 (12023A)	24-week plus 4-week run-out	718 (358 NMF + 360 PBO)
SENSE (12013A)	52-week	675 (509 NMF + 166 PBO)

NMF=nalmefene;
PBO=placebo

Mann et al. Biol Psychiatry 2013;73(8):706–713;
Gual et al. Eur Neuropsychopharmacol 2013, Epub ahead of print;
van den Brink et al. Poster at Research Society on Alcoholism 2012

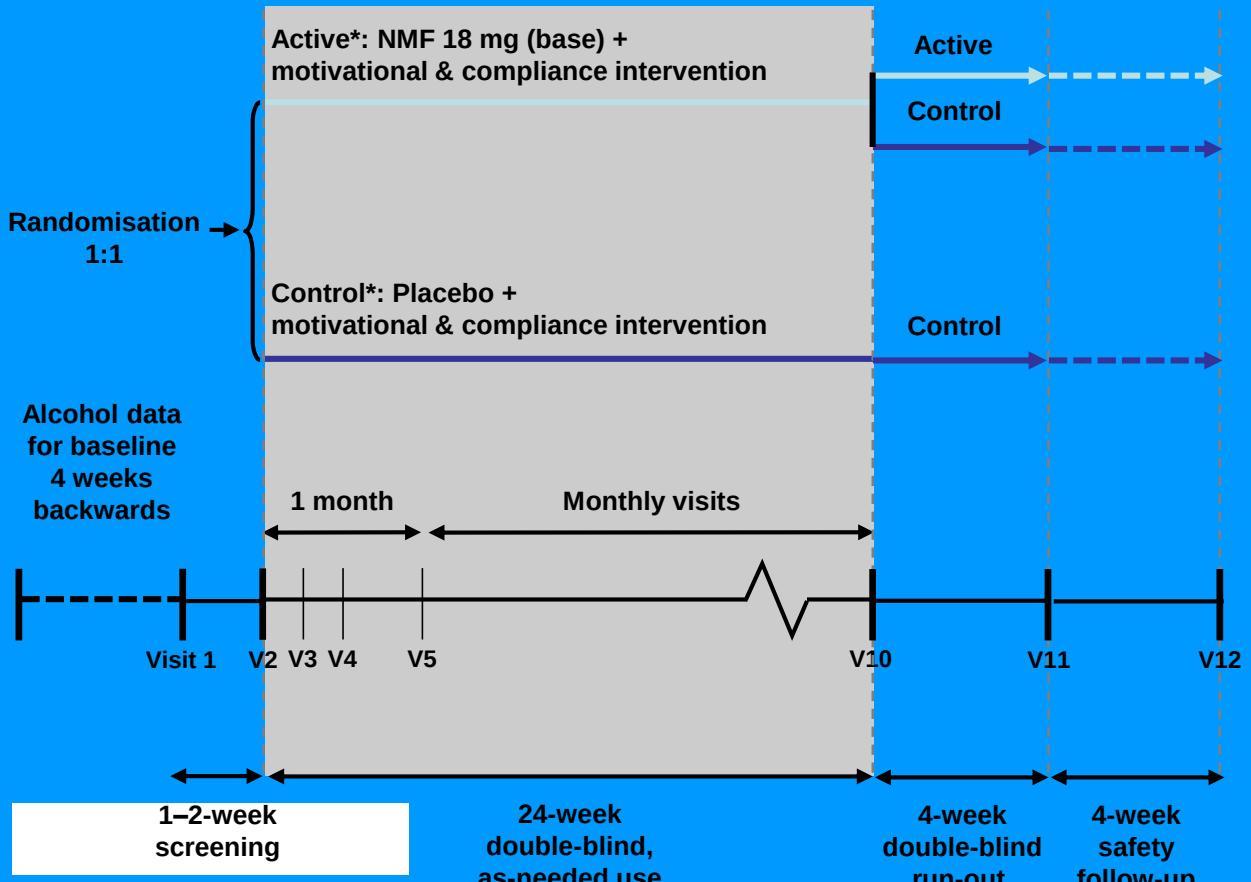
Heavy Drinking Days and Total Alcohol Consumption as study endpoints

- HDDs (≥60 grams/day ♂; ≥40 grams/day ♀)
- TAC (average daily consumption in grams of pure alcohol)[1]
- WHO Drinking Risk Levels[1,2]

Consumption categories	TAC (g/day) – women	TAC (g/day) – men
Very high-risk consumption	>60 g	>100 g
High-risk consumption	40–60 g	60–100 g
Medium-risk consumption	20–40 g	40–60 g
Low-risk consumption	1–20 g	1–40 g

1. WHO International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. © WHO, 2000; 2. Rehm et al. Eur Addict Res 2001;7:138–147

Study design 6-month studies: ESENSE 1 & 2



Main exclusion criteria:

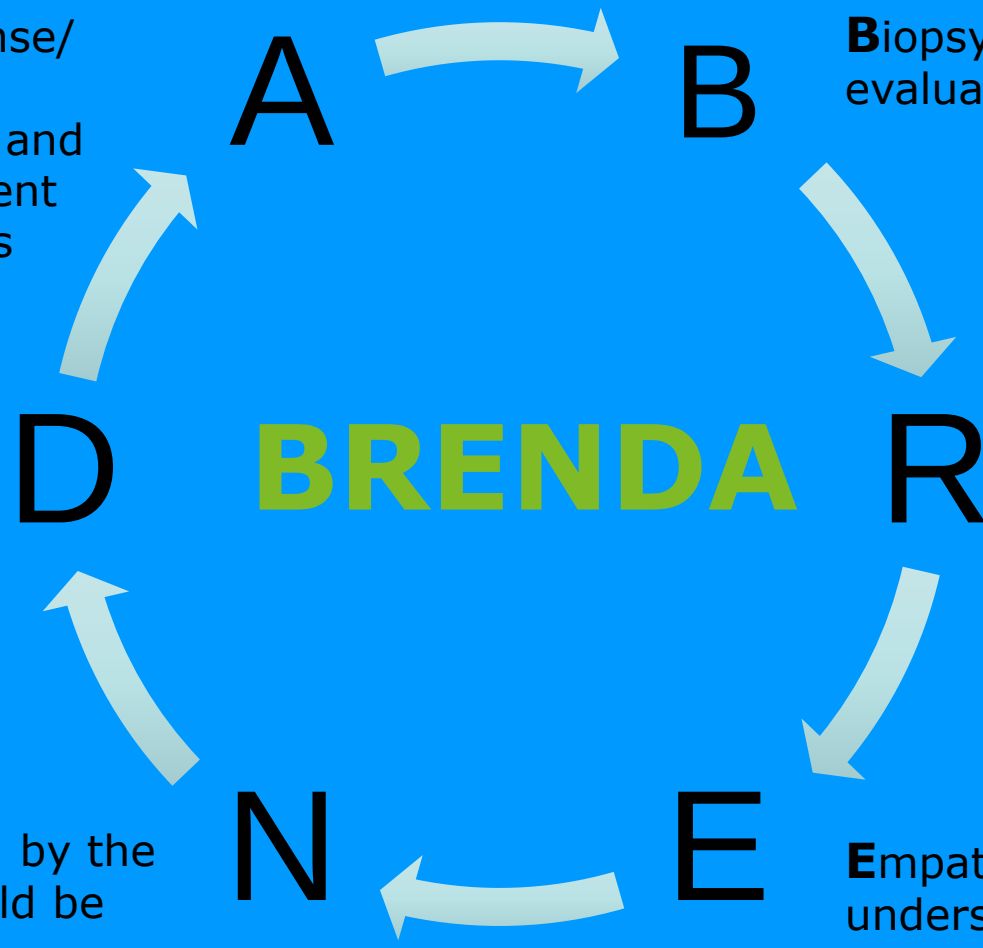
- Patients with below medium EMA/WHO drinking risk level (DRL) at baseline
- Patients with <6 HDDs in previous 4 weeks
- S-ASAT and/or S-ALAT levels >3 times upper normal limit
- Psychiatric comorbidities
- CIWA-Ar score ≥10

*Planned for enrolment: ESENSE 1, n=300; ESENSE 2, n=350

NMF=nalmefene; V=visit; S-ASAT=aspartate aminotransferase; S-ALAT=alanine transaminase; CIWA-Ar=Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol

Mann et al. Biol Psychiatry 2013;73(8):706–713;
Gual et al. Eur Neuropsychopharmacol 2013, Epub ahead of print;
Data on file

Psychosoziale Unterstützung– BRENDA



Assessing response/ behaviour of the patient to advice and adjusting treatment recommendations

Biopsychosocial evaluation

Report to the patient on assessment

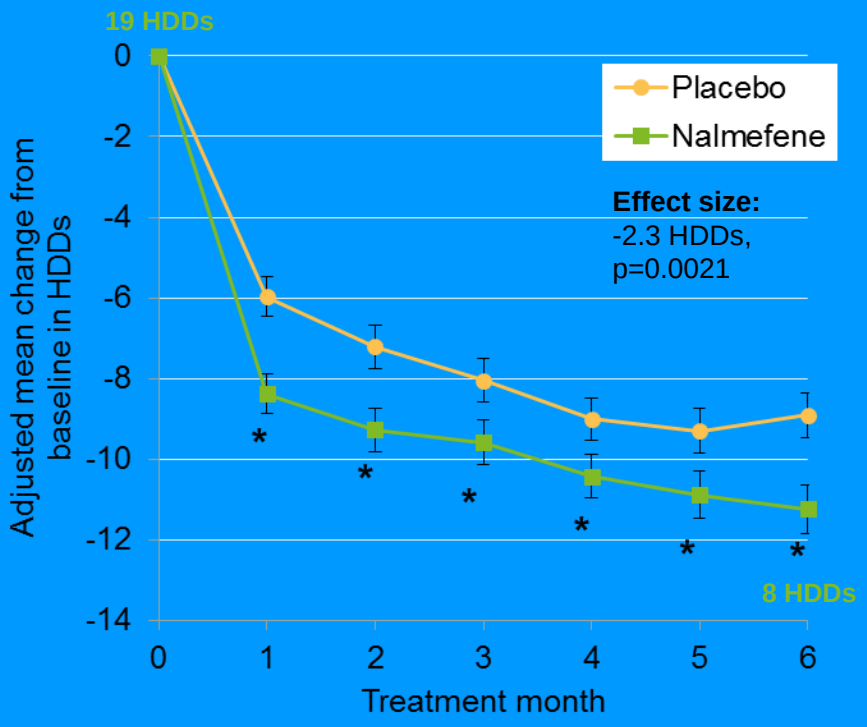
Empathetic understanding of the patient's problem

Needs expressed by the patient that should be addressed

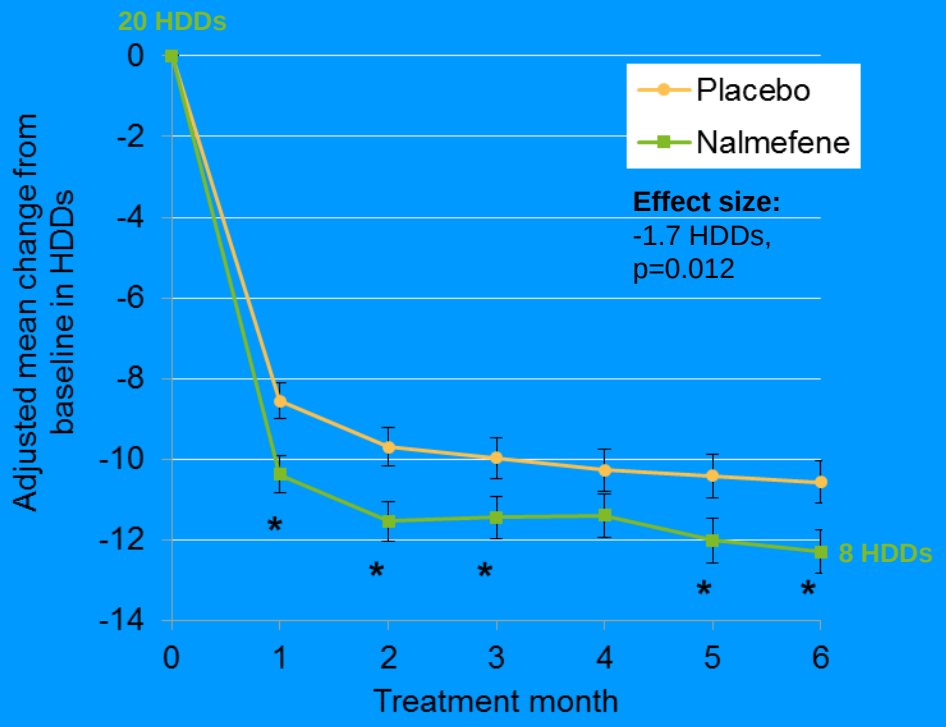
Direct advice on how to meet those needs

Change from baseline in HDDs in the 6-month studies – total patient population

ESENSE 1



ESENSE 2

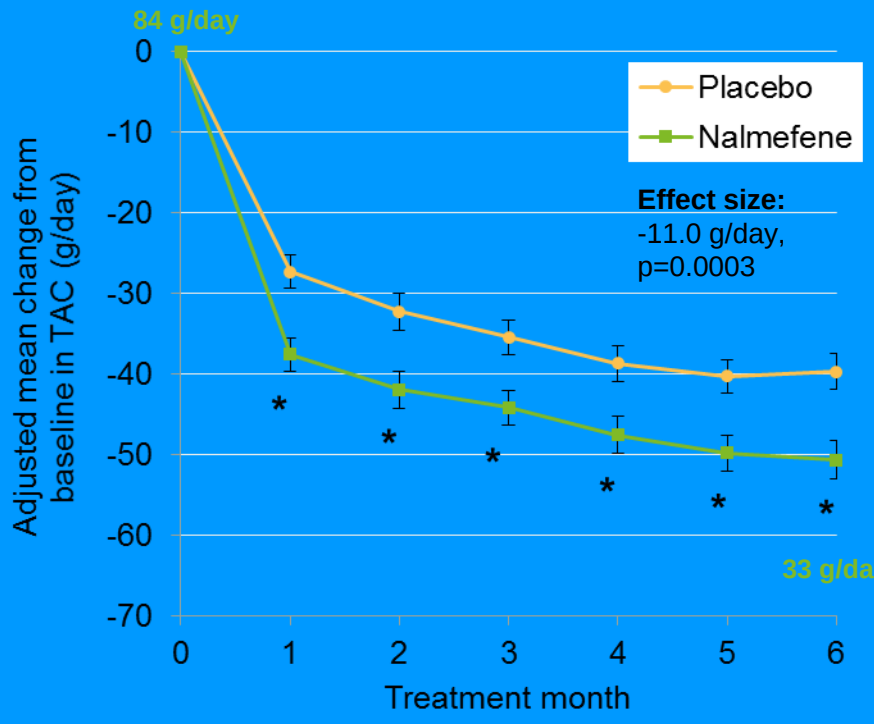


MMRM (OC) FAS estimates and SE;
*p<0.05;
MMRM=mixed-effect model repeated measure; OC=observed cases; FAS=full analysis set; SE=standard error

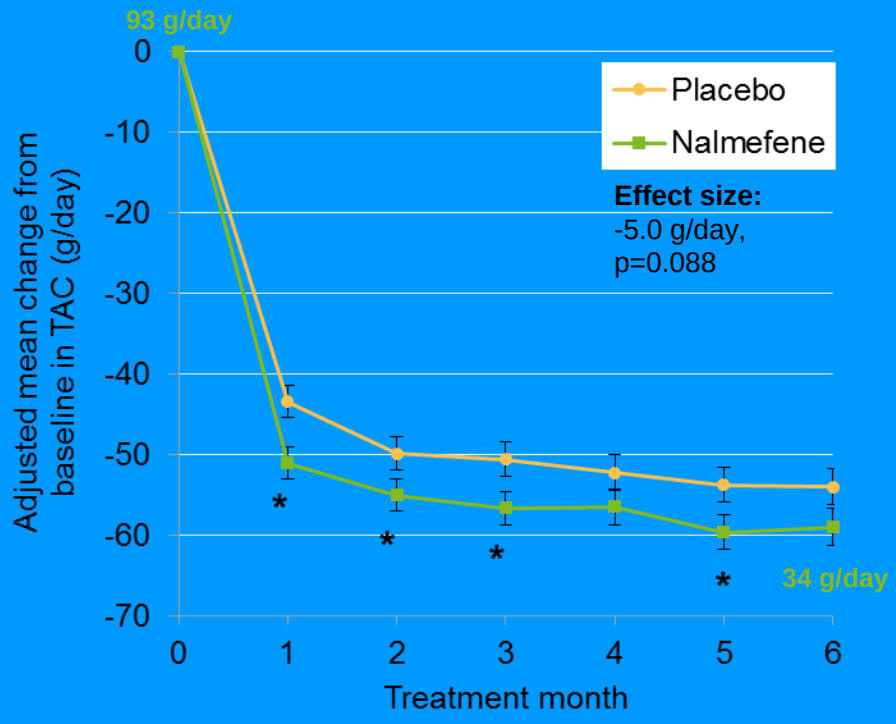
Mann et al. Biol Psychiatry 2013;73(8):706–713; Gual et al. Eur Neuropsychopharmacol 2013, Epub ahead of print; Data on file

Change from baseline in TAC in the 6-month studies – total patient population

ESENSE 1



ESENSE 2

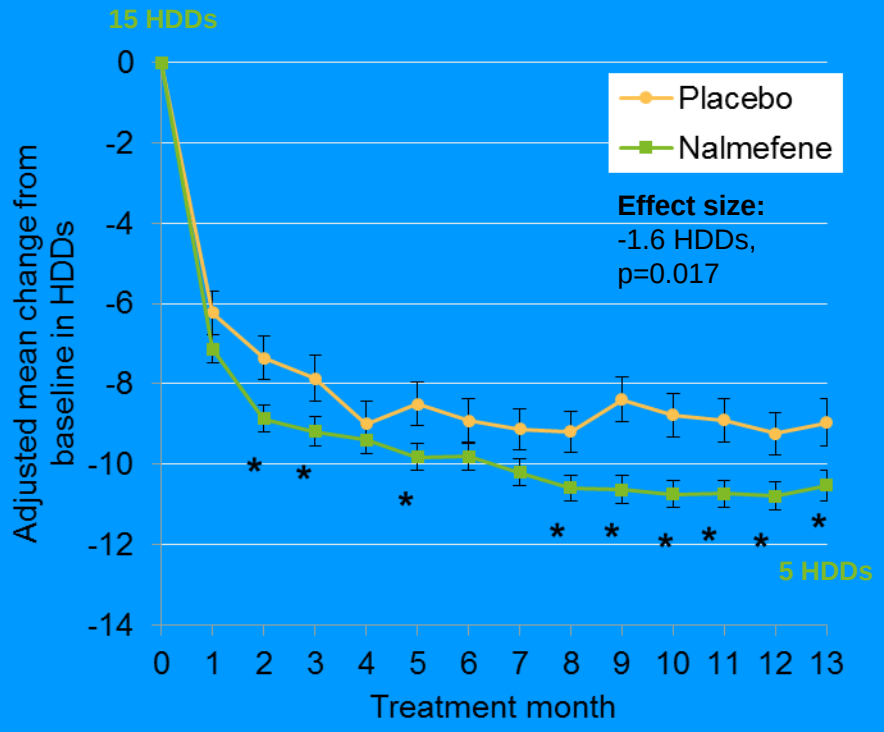


MMRM (OC) FAS estimates and SE; *p<0.05; MMRM=mixed-effect model repeated measure; OC=observed cases; FAS=full analysis set; SE=standard error; CI=confidence interval

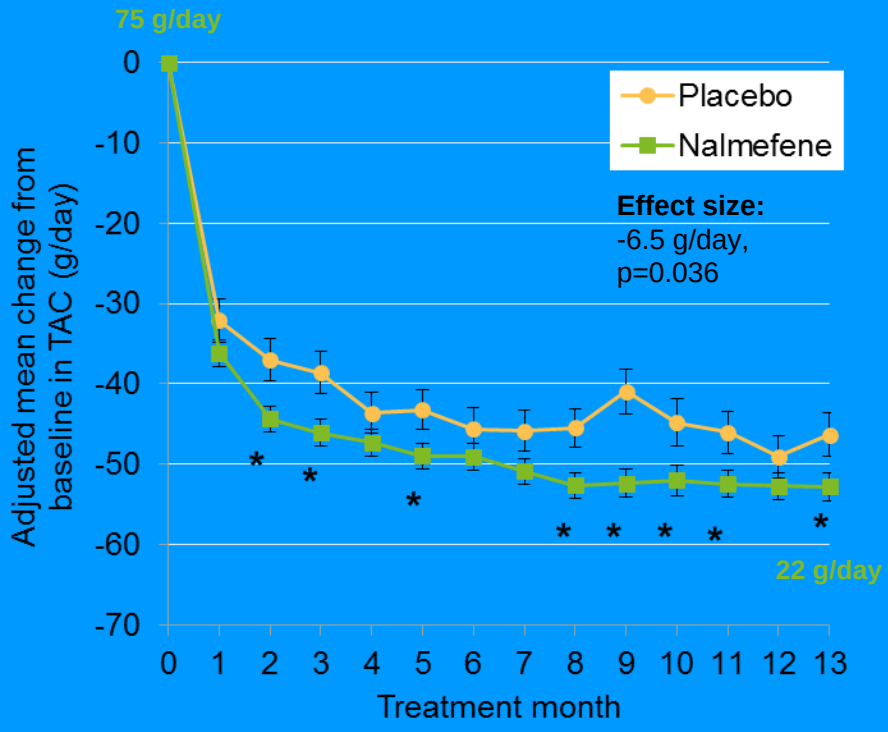
Mann et al. Biol Psychiatry 2013;73(8):706–713; Gual et al. Eur Neuropsychopharmacol 2013, Epub ahead of print; Data on file

Change from baseline in HDDs and TAC in the 1-year study – total patient population

SENSE – change in HDDs



SENSE – change in TAC

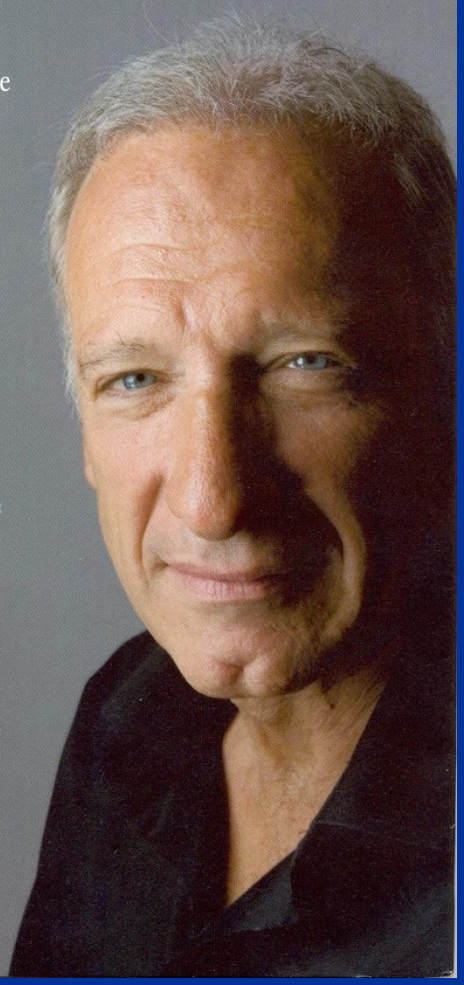


MMRM (OC) FAS estimates and SE; *p<0.05;
MMRM=mixed-effect model repeated measure;
OC=observed cases; FAS=full analysis set;
SE=standard error

van den Brink et al. Poster at Research Society on Alcoholism 2012; Data on file

DR. OLIVIER AMEISEN

Das Ende meiner Sucht



» Dieses Buch erzählt die bewegende Geschichte eines hochbegabten Mediziners, dessen Leben im Alkohol versinkt. Es ist aber auch die Geschichte einer aufsehenerregenden Entdeckung. Wenn Sie oder ein Mensch, der Ihnen nahesteht, an Alkoholsucht leiden, MÜSSEN Sie dieses Buch lesen.«

David Servan-Schreiber,
Autor von »Das Antikrebs-Buch«

Kunstmann

The Efficacy of Disulfiram for the Treatment of Alcohol Use Disorder

Charlotte H. Jørgensen, Bolette Pedersen, and Hanne Tønnesen

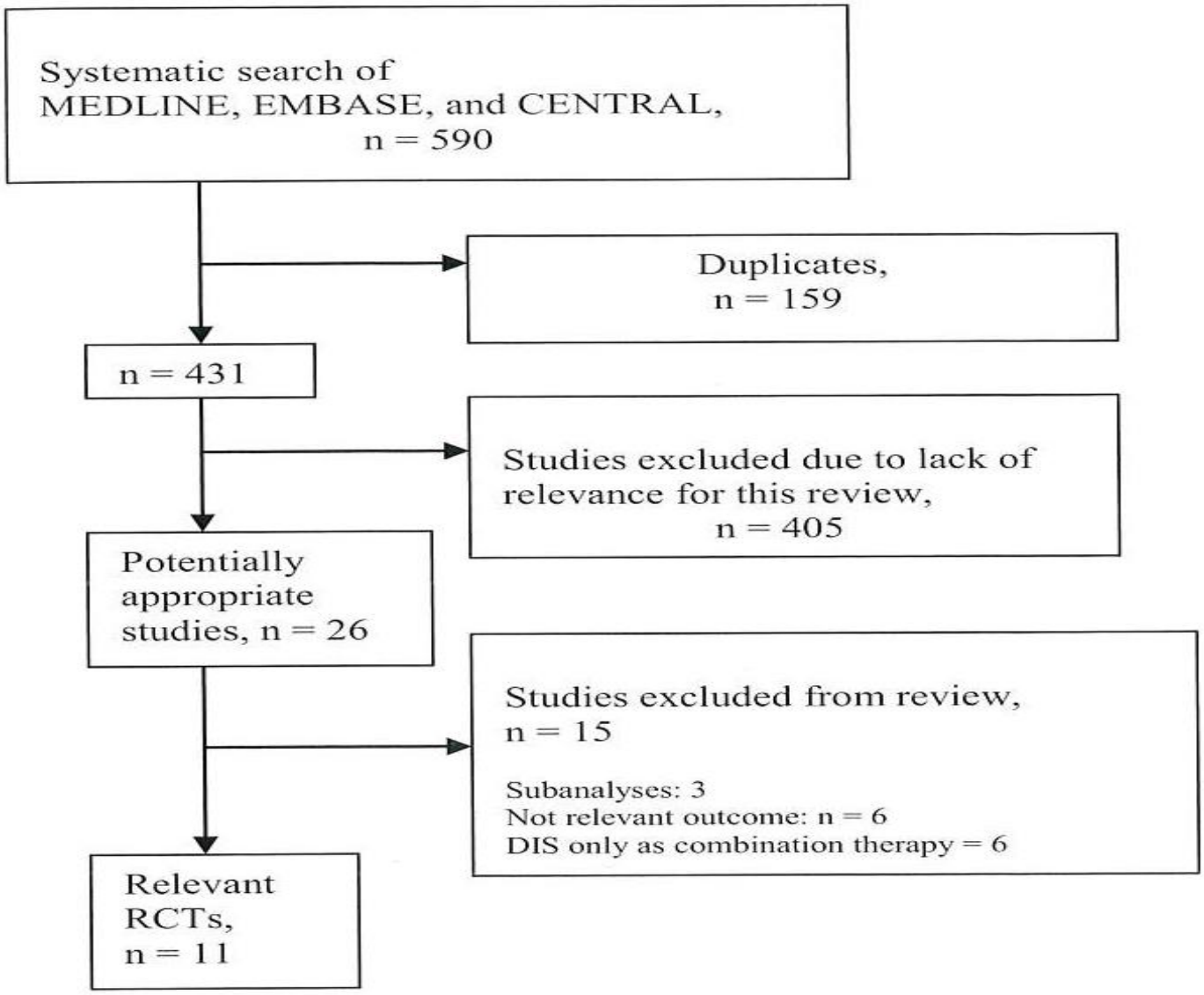


Fig. 1. Trial profile. DIS, disulfiram; RCT, randomized controlled trials.

Meta-analyse Disulfiram

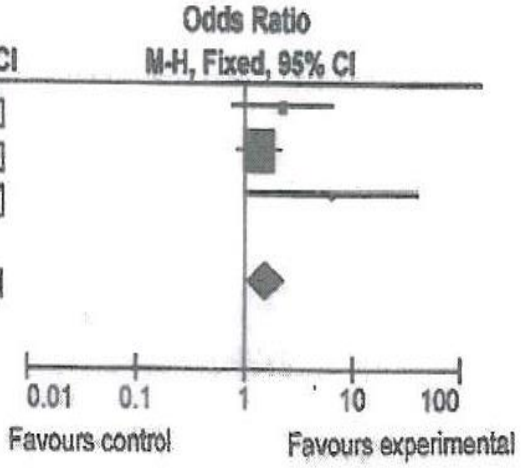
4 Unsupervised disulfiram versus other or no treatment

4.1 Alcohol abstinence

Study or Subgroup	Disulfiram Events	Disulfiram Total	Other or no treatment Events	Other or no treatment Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Fuller et al. 1979	20	86	5	42	12.8%	2.24 [0.78, 6.47]
Fuller et al. 1986	84	406	32	199	84.9%	1.36 [0.87, 2.13]
Niederhofer et al. 2003	7	13	2	13	2.3%	6.42 [1.00, 41.21]
Total (95% CI)		**505**		**254**	**100.0%**	**1.59 [1.07, 2.37]**
Total events	111		39			

Heterogeneity: $Chi^2 = 3.03$, $df = 2$ ($P = 0.22$); $I^2 = 34\%$

Test for overall effect: $Z = 2.27$ ($P = 0.02$)



Entwöhnungsbehandlung/ Postakutbehandlung - 3.8.3-21: Schlüsselempfehlungen -

3.8.3-21	***Bedingungen: Interventionskomponenten*** **Nach Berücksichtigung von und Aufklärung über mögliche Risiken kann bei alkoholbezogenen Störungen bei entsprechender Indikationsstellung im Einzelfall pharmakotherapeutische Behandlung mit Nalmefen zusätzlich zur psychosozialen Beratung angeboten werden.** **Empfehlungsgrad** **KKP** **Level of Evidenz** **Literatur** **1, 4, 5, 7, 12, 42, 53, 54** **Gesamtabstimmung**	**KKP**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

