

Joachim Tholuck¹, Daniele Fabio Zullino², Joe Hättenschwiler³, Erich Seifritz¹

- 1 Psychiatrische Privatklinik, Sanatorium Kilchberg
- 2 Service d'abus de substances, Département de Psychiatrie HUG, Genève
- 3 ZADZ · Zentrum für Angst- und Depressionsbehandlung Zürich

Zusammenfassung

Die Phase des körperlichen Entzuges ist bei der Behandlung stoffgebundener Abhängigkeiten ein für den weiteren Behandlungsverlauf entscheidender Abschnitt. Eine vom Patienten komplikationslos und symptomarm erlebte Entgiftungsphase ist der Grundstein für eine erfolgreiche Langzeitbehandlung. Die bisher zur Verfügung stehenden medikamentösen Behandlungsstrategien für diese entscheidende Behandlungsphase bieten nicht zu unterschätzende Nachteile, es besteht also Interesse daran, alternative Behandlungsmöglichkeiten zu untersuchen. Für den Einsatz von Antikonvulsiva sprechen das fehlende Suchtpotenzial dieser Präparate, die Rolle des "Kindling" bei der Entstehung von Entzugssyndromen sowie deren Wirksamkeit bei komorbiden psychischen Erkrankungen.

Die zur Verfügung stehenden Daten unterstützen die Wirksamkeit von Carbamazepin bei der Entgiftungsbehandlung von Benzodiazepinen, Alkohol und Opiaten sowie zur Reduktion von Kokain-Konsum. Die Wirksamkeit von Valproat bei der Alkohol-Entzugsbehandlung ist gut belegt, der Einsatz von Valproat zur Reduktion von Kokain-Konsum scheint vielversprechend, es ist jedoch bei Benzodiazepin-Entzugssyndromen kaum wirksam. Vorläufige Daten lassen vermuten, dass Lamotrigin beim Entzug von Opiaten und Kokain wirksam ist. Gabapentin scheint einen günstigen Einfluss auf Kokain-Abhängigkeiten zu haben und einige Fallstudien berichten von dessen erfolgreichem Einsatz bei Alkohol- und Benzodiazepin-Entzügen.

Auf Grund seines speziellen pharmakologischen Profils ist Topiramate eines der interessantesten neueren Antikonvulsiva: Es gibt Hinweise auf die Wirksamkeit von Topiramate beim Alkohol- und Opiat-Entzug, insbesondere könnte es für die Rückfallprophylaxe hilfreich sein.

Epileptologie 2008; 25: 84 – 91

Schlüsselwörter: Abhängigkeit, Entgiftung, Entzugssyndrome, Antikonvulsiva

Role of Antiepileptic Drugs in the Management of Substance Use Disorders

Minimization of adverse effects during acute detoxification is a crucial entry point to successful and comprehensive treatment of addiction. Anticonvulsants represent important adjunct therapy options because they are not addictive, reduce psychological and physiological withdrawal symptoms, and might be helpful regarding addictive behavior because of their role in kindling and related mechanisms. In addition, the mood stabilizing properties of anticonvulsants can be helpful for the management of conditions comorbid to substance use.

Of the currently available anticonvulsants, carbamazepine has been shown to be beneficial in the detoxification of benzodiazepines, alcohol, opiates, and potentially also of cocaine. Similarly, valproate's effects have been shown in alcohol and suggested in cocaine detoxification. Interestingly, valproate appears not efficacious in benzodiazepine withdrawal.

Promising but clinically not yet well established data suggest a role for lamotrigine in opiate and cocaine dependence, and gabapentin in cocaine, alcohol and benzodiazepine detoxification.

Much attention is afforded by topiramate, which has been suggested efficacious in opiate and benzodiazepine detoxification and – potentially – as anticraving substance.

Key words: Addiction, substance use disorder, detoxification, withdrawal, anticonvulsants

Le recours aux anticonvulsifs pour le traitement de toxicodépendances

La phase de sevrage physique est une phase cruciale dans la prise en charge de la toxicodépendance. Le vécu d'une désintoxication sans complications et symptômes graves pose le fondement d'un traitement réussi sur le long cours. Les stratégies de traitement médicamenteux disponibles à ce jour pour cette phase décisive du traitement comportent des inconvénients non négligeables, d'où l'intérêt de chercher des alternatives. Plusieurs arguments plaident en faveur de l'utilisation d'anticonvulsifs : l'absence de tout potentiel d'induction de dépendance, le rôle du « kindling » lors de l'apparition de syndromes de manque, ainsi que leur efficacité en présence de comorbidités psychiatriques.

Les données disponibles corroborent l'efficacité de la carbamazépine dans les traitements de désintoxication des benzodiazépines, de l'alcool et des opiacés, ainsi que pour la réduction de la consommation de cocaïne. L'efficacité du valproate dans les traitements de sevrage alcoolique est bien documentée, il semble aussi prometteur pour la réduction de la consommation de cocaïne, tandis qu'il reste pratiquement sans effet face aux syndromes de manque de benzodiazépines. Les données actuellement disponibles suggèrent une efficacité de la lamotrigine pour le sevrage d'opiacés et de cocaïne. La gabapentine semble influencer positivement les cocaïno-dépendances et des réussites ont également été signalées pour les traitements de sevrage de l'alcool et des benzodiazépines.

En raison de son profil pharmacologique particulier, le topiramate est un des anticonvulsifs récents qui présentent le plus d'intérêt : le topiramate a notamment été associé à des sevrages réussis de l'alcool et des opiacés et il pourrait en outre jouer un rôle dans la prévention des récives.

Mots clés: dépendance, désintoxications, syndromes de sevrage, anticonvulsifs

Einleitung

Körperliche Abhängigkeit, Toleranzentwicklung und psychische Abhängigkeit sind zu unterscheidende Phänomene, die, jedes für sich, unterschiedliche Herausforderungen an die klinische Behandlung stellen. Die stoffgebundene Abhängigkeit ist durch eines oder mehrere folgender Verhaltensmuster charakterisiert: Kontrollverlust über den Substanzgebrauch, zwanghafter Substanzgebrauch, fortgesetzter Konsum trotz Schädlichkeit und „Craving“. Unter Toleranz versteht man einen durch kontinuierlichen Substanzgebrauch erreichten Zustand der Adaptation, in dem eine oder mehrere der vom Konsumenten erwarteten Wirkungen einer Substanz nachlassen. Symptomatisch zeigt sich die

Toleranzentwicklung durch den zunehmenden Bedarf an höheren Dosen oder häufigerem Konsum einer Substanz, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Körperliche Abhängigkeit ist ein Zustand der Adaptation an einen Substanzgebrauch, der sich durch für die konsumierte Substanzklasse charakteristische Entzugssymptome beim Absetzen der Substanz, schneller Dosisreduktion, sinkenden Serumspiegeln oder Gabe eines spezifischen Antagonisten zeigt. Das Auftreten von Toleranz oder körperlichen Entzugssymptomen impliziert nicht zwangsläufig das Vorhandensein einer psychischen Abhängigkeit, ist aber oft ein entscheidender Schritt zur Entwicklung eines Suchtverhaltens.

Die langfristigen Ziele bei der Behandlung von Patienten mit Suchterkrankungen sind Reduktion des Konsums, das Erreichen von Abstinenz, die Reduktion der Häufigkeit von Rückfällen und die Rehabilitation der Patienten. Obwohl ein universeller Behandlungsansatz wünschenswert wäre, zeigt die klinische Praxis, dass jede spezifische Erscheinungsform von Suchterkrankungen spezifischer Behandlungsstrategien bedarf. Die Pharmakotherapie muss also an die Krankheitsphase, in der sich der Patient befindet, angepasst sein.

Obwohl die eigentliche körperliche Entgiftung nur einen sehr kleinen Teil der Behandlung von Suchterkrankungen darstellt, ist sie ein für den weiteren Behandlungsverlauf entscheidendes Element: Eine vom Patienten komplikationslos und symptomarm erlebte Entgiftungsphase ist der Grundstein für eine erfolgreiche Langzeitbehandlung. Negative Erfahrungen während der Entgiftungsphase können den Patienten entmutigen, ein Rehabilitationsprogramm oder, im Falle eines Rückfalls, eine rasche erneute Entgiftung zu beginnen. Im Sinne einer negativen Verstärkung kann eine für den Patienten unangenehme Entgiftungsphase zu einem Fortsetzen des Substanzgebrauchs führen. Um die Motivation zu einer anhaltenden Abstinenz zu fördern, ist also eine für den Patienten sichere und symptomarme Entgiftungsphase anzustreben.

Entzugssymptome

Bei körperlich abhängigen Patienten, die ihren Substanzgebrauch nach einer längeren Phase des Konsums sistieren oder reduzieren, treten typischerweise Entzugssymptome auf. Die Symptome des körperlichen Entzuges variieren in Abhängigkeit von der konsumierten Substanz, vom Beikonsum verschriebener oder nicht-verschriebener Medikamente, von körperlichen oder psychischen Erkrankungen und im Rahmen individueller biologischer und psychosozialer Faktoren.

Die klassischen Entzugssymptome von Alkohol sind Tremor, epileptische Anfälle und Halluzinationen, die typischerweise 6-48 Stunden nach dem letzten Drink auftreten. In schweren Fällen kann es zu einem Delirium Tremens kommen, das mit schwerer Verwirrung, Halluzinationen und starker Überaktivität des autonomen

men Nervensystems einhergeht. Es beginnt typischerweise zwischen 48 und 96 Stunden nach dem letzten Drink.

Das Entzugssyndrom von *Benzodiazepinen* ähnelt dem Entzugssyndrom von *Alkohol* sehr: Es kommt zu Nervosität, Ängstlichkeit, Unruhe, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit und Krampfanfällen.

Der Entzug von *Kokain* stellt sich klinisch nicht so dramatisch wie der Entzug von vielen anderen Substanzen dar, da die eindrucksvollen körperlichen Entzugssymptome, die bei dem Entzug von Opiaten oder Alkohol auftreten, fast völlig fehlen. Die Entzugssymptome von Kokain treten typischerweise in drei Phasen auf: Die erste Phase, umgangssprachlich „Crash“ genannt, stellt sich in der Regel in den ersten zwei bis vier Tagen ein und ist durch extreme Müdigkeit, depressive Symptome und starkes „Craving“ nach Kokain gekennzeichnet. Die zweite Phase des Kokainentzuges kann bis zu 10 Wochen anhalten und beinhaltet Depressivität, Energielosigkeit, Erregungsdurchbrüche und weiterhin starkes „Craving“ nach der Substanz. In einer dritten Phase, die viele Monate bis Jahre anhalten kann, kommt es episodisch zu starkem „Craving“ nach Kokain, typischerweise durch konditionierte Schlüsselreize ausgelöst.

Das Entzugssyndrom von *Opiaten* kann in Abhängigkeit von der konsumierten Substanz, der Dauer des Abusus, der Darreichungsform des Opiates sowie anderen Faktoren stark variieren. Kurz wirksame Opiate (zum Beispiel Morphin und Heroin) erzeugen schwere, aber kurze Entzugssyndrome, während länger wirksame Opiate (Methadon, Kodein) mildere, aber protrahierte Entzugssyndrome auslösen. Die Symptome beginnen typischerweise sechs bis acht Stunden nach dem letzten Konsum von Heroin respektive 24 bis 48 Stunden nach der letzten Einnahme von Methadon. Die Symptome sind Grippe-ähnlich und beinhalten Magen-Darm-Beschwerden, Ängstlichkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Diarrhoe, Muskelschmerzen, Fieber, Schwitzen, Gähnen, Tränenfluss und Nasenlaufen. Die akute Entzugsphase dauert in der Regel zwei bis zehn Tage, aber Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen können für viele Wochen bis mehrere Monate anhalten.

Pathophysiologie der Entzugssyndrome

In Relation zu verschiedenen Wirkmechanismen der verschiedenen Substanzen existieren verschiedene pathophysiologische Phänomene, die der klinischen Manifestation von Entzugssyndromen zugrunde liegen. Chronische Exposition zu GABA_A-Modulatoren wie Ethanol oder Benzodiazepinen wird, unter anderem, mit herabgesetztem Chlorid-Einstrom und Down-Regulation von GABA_A-Rezeptoren assoziiert [1, 2]. Die reduzierte GABA_A-Rezeptorfunktion resultiert in einer reduzierten inhibitorischen Wirkung, die zu Ängstlichkeit, motorischer Übererregbarkeit und anderen zentralner-

vösen und peripheren Entzugssymptomen beitragen kann.

Die neurobiologische Basis, die Kokainabusus und -abhängigkeit zu Grunde liegt, beinhaltet verschiedene Neurotransmittersysteme, die direkt oder indirekt das mesokortikolimbische dopaminerge System beeinflussen [3]. Es konnte gezeigt werden, dass es bei Probanden mit chronischem Kokainabusus zu einer gesteigerten postsynaptischen D1-Rezeptorfunktion im Nucleus accumbens und zu einer Unterempfindlichkeit der D2-Autorezeptoren kommt. Der „Kokain-Crash“ mit seinen depressiven Symptomen, der Irritabilität und Ängstlichkeit resultiert vermutlich aus einer dopaminergen Hypoaktivität.

Die Toleranzentwicklung unter Opiatkonsum und das Auftreten körperlicher Entzugssymptome wird überwiegend durch den Locus coeruleus, dem größten noradrenergen Gebiet des Gehirns, bedingt. Es gibt starke wissenschaftliche Evidenz dafür, dass chronischer Morphingebrauch zu einer Hochregulation des cAMP-Second-Messenger-Systems in intrinsischen noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus führt, und dass ein Unterbruch des Opiatkonsums zu einer zentralen noradrenergen Überaktivität führt, durch die die meisten Opiat-Entzugssymptome erklärt werden können [3, 4].

Grundlagen der Entzugsbehandlung

Das primäre Ziel der körperlichen Entzugsbehandlung ist das Lindern der Symptome des körperlichen Entzugs. Es können zwei grundsätzliche pharmakologische Strategien unterschieden werden:

1. Substitution mit einem Agonisten (oder partiellen Agonisten) und kontinuierliches Ausschleichen des Substitutes.
2. Abruptes Absetzen der konsumierten Substanz und Einsatz von Präparaten zur Linderung der Entzugssymptome [5].

Jede dieser Methoden hat ihre Grenzen. Während der Substitution mit Agonisten erhalten die Patienten weiterhin suchterzeugende Substanzen, die den fortgesetzten Konsum von Substanzen dieses Typs im Sinne einer positiven Verstärkung unterhalten können. Dies kann insbesondere die Motivation des Patienten zu einer völligen Abstinenz reduzieren. Darüber hinaus kann das Ausschleichen des Substitutes zu wiederholten Entzugssymptomen führen, die im Sinne einer negativen Verstärkung die Motivation des Patienten ungünstig beeinflussen. Die Methode der Substitution mit einem Agonisten ist in der Regel zeitintensiv, wie es beim methadongestützten Heroinentzug immer wieder zu beobachten ist. Benzodiazepine, die immer noch am häufigsten zur Linderung beim Entzug von Alkohol oder Tranquilizern eingesetzt werden, bergen ein eigenes

Suchtpotenzial. Sie interagieren stark mit Alkohol und führen zu Ataxie, Sedation oder Apnoe, wenn der Patient unter der Behandlung mit Benzodiazepinen Alkohol konsumiert.

Zur Linderung der Entzugssymptome bei Opiatabhängigkeit wird häufig Clonidin eingesetzt, ein Stimulator zentraler Alpha2-adrenerger Rezeptoren. Clonidin reduziert die noradrenerge Überaktivität im Locus coeruleus, die für eine Vielzahl der Symptome des Opiat-Entzuges verantwortlich gemacht wird. Der Einsatz von Clonidin wird jedoch zunehmend als unbefriedigend diskutiert, da Symptome wie Ängstlichkeit, Unruhe, Schlaflosigkeit, Muskelschmerzen und „Craving“ nicht auf Clonidin ansprechen. Durch das Auftreten arterieller Hypotonie bei einigen Patienten wird der Einsatz von Clonidin zudem limitiert.

Bedingt durch die beschriebenen Nachteile der aktuellen Behandlungsstrategien besteht also ein Interesse an der Entwicklung alternativer pharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten.

Warum Antikonvulsiva?

Verschiedene Überlegungen lassen den Einsatz von Antikonvulsiva bei der Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen sinnvoll erscheinen. Ein wichtiges Argument ist das Fehlen des Suchtpotenzials. Der Missbrauch von Antikonvulsiva ohne ärztliche Verschreibung wurde bei Suchtpatienten nur sehr selten beobachtet. Bei den wenigen beobachteten Fällen fand der Missbrauch von Antikonvulsiva immer im Rahmen einer Multisubstanz-Abhängigkeit statt [6, 7]. In einem Fall wurde Gabapentin von einem Patienten ohne Verschreibung zur Linderung von Entzugssymptomen und „Craving“ einer Kokainabhängigkeit eingesetzt, möglicherweise fand der Konsument hier eher zufällig eine wirksame Behandlungsmethode [7].

Rational begründen lässt sich der Einsatz von Antikonvulsiva durch Hinweise darauf, dass „Kindling“ bei der Entstehung von Entzugssyndromen eine entscheidende Rolle spielt [8]. Vielen Entzugssymptomen liegen Modulationen des glutaminergen und GABAergen Systems zu Grunde. „Kindling“ und auch der Prozess des Lernens werden in diesem Zusammenhang als Phänomene beschrieben, denen gemeinsame neuronale Strukturen und neurophysiologische Prozesse zu Grunde liegen. Jedes dieser Phänomene kann durch intermittierende Verstärkung, wie zum Beispiel die Gabe suchterzeugender Substanzen, gefördert werden. Es konnte gezeigt werden, dass NMDA-Antagonisten die Entwicklung von Phänomenen wie „Kindling“ oder Lernen verhindern oder verlangsamen können [9, 10, 11]. Antagonisten exzitatorischer Aminosäuren verzögern die Entwicklung von Morphintoleranz und -abhängigkeit in präklinischen Studien [12-16]. Es gibt Studien, die zeigen, dass AMPA- und NMDA-Rezeptorantagonisten Symptome des Opiat-Entzuges mildern können [4, 16].

Ein weiteres Argument für den Einsatz von Antikonvulsiva bei Abhängigkeitserkrankungen ist die hohe Komorbidität zwischen Substanzabusus und anderen psychischen Erkrankungen. Antikonvulsiva sind wirksam bei der Behandlung von bipolaren Störungen [17-19], psychotischen Störungen [20], Essstörungen [21] und Angststörungen [22, 23].

Antikonvulsiva beim Benzodiazepin-Entzug

In der verfügbaren Literatur wird das langsame Ausschleichen von Benzodiazepinen als Methode der Wahl zum Benzodiazepin-Entzug empfohlen [23, 24]. Diese Methode bedingt eine konstante Motivation des Patienten. Eine Vielzahl von Studien untersuchen adjuvante Medikationen, um den Benzodiazepin-Entzug zu erleichtern. Neben Beta-Blockern, Serotonin-Rezeptor-Blockern (Ondansetron) und verschiedenen Antidepressiva werden zunehmend auch Antikonvulsiva zur Unterstützung eines schnelleren und sichereren Benzodiazepin-Entzuges untersucht.

Die vorliegenden Studien unterscheiden sich durch zwei grundlegend verschiedene Behandlungsansätze: Es gibt Studien, im Rahmen derer Benzodiazepine langsam ausgeschlichen wurden und Antikonvulsiva ergänzend verabreicht wurden, um das Ausschleichen der Benzodiazepine zu erleichtern und zu beschleunigen. Andere Studien untersuchen das abrupte Absetzen von Benzodiazepinen und das Behandeln von auftretenden Entzugssymptomen mit Antikonvulsiva.

Carbamazepin

Auf der Basis einiger ermutigender präklinischer Studien [25] und Case-Reports, im Rahmen derer gezeigt werden konnte, dass das Benzodiazepin-Entzugssyndrom durch Carbamazepin gelindert werden kann [26, 27], wurden verschiedene offene Studien [28-30] und drei doppelblind Placebo-kontrollierte Studien [31-33] publiziert, in denen die Wirksamkeit von Carbamazepin nachgewiesen werden konnte.

Valproat

Trotz ermutigender Case-Reports [34, 35] konnte in der verfügbaren Placebo-kontrollierten Studie [36] die Wirksamkeit von Valproat bei der Behandlung der Benzodiazepin-Abhängigkeit nicht nachgewiesen werden.

Gabapentin

Bis auf einige Case-Reports [37] liegen keine Studien bezüglich der Wirksamkeit von Gabapentin beim Benzodiazepin-Entzug vor.

Topiramate

Es gibt einen positiven Case-Report [38] über den Einsatz von Topiramate beim Entzug eines polytoxikomanen Patienten unter Methadon-Substitution.

Antikonvulsiva beim Alkohol-Entzug

Obwohl Benzodiazepine nach wie vor die am häufigsten eingesetzte Substanzklasse zur Behandlung des Alkohol-Entzugssyndroms sind, werden Antikonvulsiva seit über 20 Jahren zu dieser Indikation untersucht und angewandt.

Carbamazepin

Der antikonvulsive Effekt von Carbamazepin während des Alkoholentzuges wurde bereits früh erkannt [39, 40] und ermutigte zur Evaluation der Substanz zur Behandlung des eigentlichen Alkoholentzugssyndroms. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Carbamazepin Alkoholentzugssymptome bei Ratten lindert [41] und die Toleranzentwicklung an den hypnotischen Effekt des Alkohols verhindert. Stuppaeck et al. [42] konnten in einer offenen Studie an 19 ambulanten und 19 stationären Patienten nachweisen, dass Carbamazepin die Symptome des Alkoholentzuges in beiden Gruppen lindert. In einer Placebo-kontrollierten Studie konnten Bjorkvist et al. [43] zeigen, dass Carbamazepin zur Behandlung des Alkoholentzuges, insbesondere bezüglich entzugsassoziierter Schlafstörungen, wirksam ist. Es liegen verschiedene randomisierte Doppelblindstudien vor, in denen Carbamazepin mit Oxazepam und Lorazepam beim Alkoholentzug verglichen wurde. In einer 7-tägigen Doppelblindstudie an 66 Patienten von Malcolm et al. [44] zeigten Carbamazepin und Oxazepam eine vergleichbare Wirkung bezüglich der Behandlung des Alkohol-Entzugssyndroms. In einer kürzlich veröffentlichten Studie verglichen Malcolm et al. [45] die Wirksamkeit von Lorazepam und Carbamazepin beim Alkoholentzug von 136 ambulanten Patienten. Sie konnten eine Überlegenheit von Carbamazepin bezüglich des Verhinderns von Rückfällen, insbesondere bei Patienten mit einer Vorgeschichte von vielen frustrierten Entzügen belegen. In einer weiteren Studie [46] der gleichen Arbeitsgruppe zeigte sich Carbamazepin wirksamer als Lorazepam bezüglich der Reduktion von Ängstlichkeit und der Verbesserung des Schlafes.

Darüber hinaus existieren vielversprechende Publikationen über eine vorbeugende Wirkung von Carbamazepin bezüglich starkem Trinken [45, 47].

Valproat

In präklinischen Studien konnte die Wirksamkeit von Valproat zur Verhinderung von Krampfanfällen beim Alkohol-Entzug, zur Linderung von Entzugssymptomen sowie zur Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Nagetieren gezeigt werden [48]. Valproat wurde bezüglich der Behandlung des Alkohol-Entzugssyndroms in verschiedenen offenen Studien [49-52] sowie in randomisierten doppelblind Placebo-kontrollierten Studien [53, 54, 55] untersucht und zeigte sich als wirksame Substanz. Die Wirksamkeit von Valproat zur Rückfallprophylaxe, wie sie in einem Case-Report [56] vermutet wurde, konnte bislang jedoch nicht nachgewiesen werden.

Andere Antikonvulsiva

Während Phenytoin sich in mehreren Studien als unwirksam zur Behandlung von Alkohol-Entzugssymptomen zeigte [57 - 59], scheinen andere Antikonvulsiva bezüglich dieser Indikation vielversprechend zu sein. Gabapentin konnte im Tierversuch zeigen, dass es sowohl Krampfanfälle im Alkoholentzug als auch weitere Entzugssymptome positiv beeinflusst [60]. Es gibt Untersuchungen bezüglich Gabapentin in Monotherapie [61, 62], als Add-On zu Clomethiazol [63], und einen Bericht über eine schlafanstossende Wirkung von Gabapentin im Rahmen des Alkohol-Entzuges [64]. Eine Placebo-kontrollierte Studie von Myrick et al. konnte 2007 jedoch keine Überlegenheit von Gabapentin bezüglich Craving und Konsum belegen [65]. Chatterjee et al. [66] berichten von einem Patienten mit Zwangsstörung und komorbider Alkoholabhängigkeit, der Gabapentin als Augmentation seiner antidepressiven Medikation erhielt. Etwa drei Wochen nach Beginn mit Gabapentin stoppte er den Alkoholkonsum ohne Auftreten von Entzugssymptomen oder „Craving“.

Antikonvulsiva bei Kokain-Abhängigen

Die Analyse der Literatur bezüglich des Einsatzes von Antikonvulsiva beim Kokain-Entzug ist schwieriger als beim Entzug von anderen Substanzen. Da es im Rahmen des Kokain-Entzuges weitaus seltener zu starken körperlichen Symptomen kommt als bei anderen Substanzen, liegen aktuell keine Studien vor, in denen der Einsatz von Antikonvulsiva zur Reduktion des Kokain-Entzugssyndroms untersucht wurde. Wohl aber gibt es Studien, in denen der Einfluss von Antikonvulsiva auf Substanzkonsum, Rückfallprophylaxe und „Craving“ untersucht wird. Einige Studien konnten zeigen, dass Carbamazepin den Konsum von Kokain reduzieren kann [67 - 69], andere Studien konnten keine signifikante Überlegenheit von Carbamazepin im Vergleich zu Placebo beziehungsweise Desipramin zeigen [70 - 72]. Be-

züglich des Einsatzes von Gabapentin gibt es einige Case-Reports [7] und eine offene Studie [73], in denen ein positiver Effekt von Gabapentin beschrieben wird. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit von Valproat [19], Lamotrigin [18] und Phenytoin, die noch in kontrollierten Studien überprüft werden müssen.

Antikonvulsiva beim Opiat-Entzug

Während Antikonvulsiva eine gut validierte Alternative zur Behandlung beim Alkohol- und Benzodiazepin-Entzug darstellen und der Einsatz von Antikonvulsiva bei Kokain-Abhängigen zumindest gut untersucht wurde, ist die aktuelle Datenlage bezüglich einer Wirksamkeit beim Opiat-Entzug äusserst schwach. Es gibt präklinische Hinweise auf positive Effekte von Lamotrigin beim Morphin-Entzug [74], die sich bislang in einer Studie nicht bestätigen liessen [75]. In zwei Untersuchungen konnte eine gewisse Wirksamkeit von Carbamazepin gezeigt werden [26, 76], auf Grund des Risikos von allergischen Syndromen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom unter Carbamazepin, die möglicherweise bei Drogenpatienten gehäuft auftreten [77], ist dessen Einsatzmöglichkeit aber limitiert. Unter den verfügbaren Antikonvulsiva scheint Topiramat aktuell die vielversprechendste Substanz zu sein. Durch seinen AMPA-Antagonismus ist es möglicherweise nicht nur zur Behandlung des akuten Opiat-Entzuges geeignet, wie in einigen Untersuchungen gezeigt werden konnte [78, 79], sondern auch als präventive Behandlung wirksam. Zu dieser Fragestellung fehlen jedoch aktuell noch die Daten.

Anmerkungen:

Teile dieser Übersicht wurden aus Referenz 81 entnommen.

Referenzen

- Hoffman PL, Tabakoff B. Alcohol dependence: a commentary on mechanisms. *Alcohol Alcohol* 1996; 31: 333-340
- Harris JT, Roache JD, Thornton JE. A role for valproate in the treatment of sedative-hypnotic withdrawal and for relapse prevention. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 319-323
- Sevarino KA, Oliveto A, Kosten TR. Neurobiological adaptations to psychostimulants and opiates as a basis of treatment development. *Ann NY Acad Sci* 2000; 909: 51-87
- Rasmussen K. The role of the locus coeruleus and N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) and AMPA receptors in opiate withdrawal. *Neuropsychopharmacol* 1995; 13: 295-300
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders: Alcohol, cocaine, opioids. *Am J Psychiatr* 1995; 152
- Sullivan G, Davis S. Is carbamazepine a potential drug of abuse? *J Psychopharmacol* 1997; 11: 93-94
- Markowitz JS, Finkenbine R, Myrick H et al. Gabapentin abuse in a cocaine user: implications for treatment? *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 423-424
- Halikas JA, Kuhn KL. A possible neurophysiological basis of cocaine craving. *Ann Clin Psychiatry* 1990; 2: 79-83
- Dingledine R, McBain CJ, McNamara JO. Excitatory amino acid receptors in epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 334-338
- Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. *Ann Rev Neurosci* 2006; 29:565-598
- Escobar ML, Alcocer I, Bermudez-Rattoni F. In vivo effects of intracortical administration of NMDA and metabotropic glutamate receptors antagonists on neocortical long-term potentiation and conditioned taste aversion. *Behav Brain Res* 2002; 129: 101-106
- Trujillo KA, Akil H. Excitatory amino acids and drugs of abuse: a role for N-methyl-D-aspartate receptors in drug tolerance, sensitization and physical dependence. *Drug Alcohol Depend* 1995; 38: 139-154
- Bisaga A, Comer SD, Ward AS et al. The NMDA antagonist memantine attenuates the expression of opioid physical dependence in humans. *Psychopharmacol* 2001; 157: 1-10
- Tsai GM, Coyle JTM. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Ann Rev Med* 1998; 49: 173-184
- Wolf ME. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Prog Neurobiol* 1998; 54: 679-720
- Jackson A, Mead AN, Stephens DN. Behavioural effects of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate-receptor antagonists and their relevance to substance abuse. *Pharmacol Ther* 2000; 88: 59-76
- Brambilla P, Barale F, Soares JC. Perspectives on the use of anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 421-446
- Brown ES, Perantie DC, Dhanani N et al. Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: A replication and extension study. *J Affect Dis* 2006; 93: 219-222
- Salloum IM, Douaihy A, Cornelius JR et al. Divalproex utility in bipolar disorder with co-occurring cocaine dependence: A pilot study. *Addict Behav* 2007; 32: 410-415
- Winterer G, Hermann WM. Valproate and the symptomatic treatment of schizophrenia spectrum patients. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 182-188
- Malhotra S, McElroy SL. Medical management of obesity associated with mental disorders. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(Suppl 4): 24-32
- Berlant J, Van Kammen DP. Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 15-20
- Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1226-1229
- Péturson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction* 1994; 89: 1455-1459
- Martijena ID, Lacerra C, Molina VA. Carbamazepine normalizes the altered behavioral and neurochemical response to stress in benzodiazepine-withdrawn rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 330: 101-108
- Klein E, Uhde TW, Post RM. Preliminary evidence for the utility of carbamazepine in alprazolam withdrawal. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 235-236
- Swantek SS, Grossberg GT, Neppe VM et al. The use of carbamazepine to treat benzodiazepine withdrawal in a geriatric population. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 1991; 4: 106-109

28. Garcia-Borreguero D, Bronisch T, Apelt S et al. Treatment of benzodiazepine withdrawal symptoms with carbamazepine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 241: 145-150
29. Ries RK, Roy-Byrne PP, Ward NG et al. Carbamazepine treatment for benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 536-537
30. Kaendler SH, Volk S, Pflug B. Benzodiazepinentzug mit Carbamazepin. *Der Nervenarzt* 1996; 67: 381-386
31. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Arch Gen Psychiatr* 1991; 48: 448-452
32. Di Costanzo E, Rovea A. La profilassi della sindrome di astinenza da benzodiazepine nell'anziano: l'efficacia della carbamazepina. Uno studio in doppio cieco con placebo. *Minerva Psichiatrica* 1992; 33: 301-304
33. Klein E, Colin V, Stolk J, Lenox RH. Alprazolam withdrawal in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder: vulnerability and effect of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1760-1766
34. Apelt S, Emrich HM. Sodium valproate in benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatr* 1990; 147: 950-951
35. McElroy SL, Keck PE Jr, Lawrence JM. Treatment of panic disorder and benzodiazepine withdrawal with valproate. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1991; 3: 232-233
36. Rickels K, Schweizer E, Garcia EF et al. Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacol* 1999; 141: 1-5
37. Crockford D, White WD, Campbell B. Gabapentin use in benzodiazepine dependence and detoxification. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 287
38. Cheseaux M, Monnat M, Zullino DF. Topiramate in benzodiazepine withdrawal. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 375-377
39. Sternebring B, Holm R, Wadstein J. Reduction in early alcohol abstinence fits by administration of carbamazepine syrup instead of tablets. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 611-613
40. Chu NS. Carbamazepine: prevention of alcohol withdrawal seizures. *Neurology* 1979; 29: 1397-1401
41. Strzelec JS, Czarnecka E. Influence of clonazepam and carbamazepine on alcohol withdrawal syndrome, preference and development of tolerance to ethanol in rats. *Pol J Pharmacol* 2001; 53: 117-124
42. Stuppaek CH, Barnas C, Hackenberg K et al. Carbamazepine monotherapy in the treatment of alcohol withdrawal. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: 273-278
43. Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R, Malinen L. Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicentre double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53: 333-342
44. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatr* 1989; 146: 617-621
45. Malcolm R, Myrick H, Roberts J et al. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 349-355
46. Malcolm R, Myrick H, Roberts J et al. The differential effects of medication on mood, sleep disturbance, and work ability in outpatient alcohol detoxification. *Am J Addict* 2002; 11: 141-150
47. Mueller TI, Stout RL, Rudden S et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol: Clin Exptl Res* 1997; 21: 86-92
48. Gardell LR, Whalen CA, Chambers MD et al. Valproate reduces intake of alcoholic beverage among rats. *Behav Pharmacol* 1998; 9: 683-689
49. Myrick H, Brady KT, Malcolm R. Divalproex in the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000; 26: 155-160
50. Rosenthal RN, Perkel C, Singh P et al. A pilot open randomized trial of valproate and phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Am J Addict* 1998; 7: 189-197
51. Longo LP, Campbell T, Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention. *J Addict Dis* 2002; 21: 55-64
52. Lambie DG, Johnson RH, Vijayasenan ME, Whiteside EA. Sodium valproate in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Aust NZ J Psychiatr* 1980; 14: 213-215
53. Hillbom M, Tokola R, Kuusela V et al. Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid. *Alcohol* 1989; 6: 223-226
54. Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA et al. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Alcohol: Clin Exptl Res* 2001; 25: 1324-1329
55. Brady KT, Myrick H, Henderson S, Coffey SF. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67: 323-330
56. Longo LP. Divalproex sodium for alcohol withdrawal and relapse prevention: a case report. *J Clin Psychiatr* 2000; 61: 947-948
57. Saitz R, Friedman LS, Mayo-Smith MF. Alcohol withdrawal: a nationwide survey of inpatient treatment practices. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 479-487
58. Knoll B, Haefeli WE, Ladewig D, Stohler R. Early recurrence of withdrawal symptoms under phenytoin and chronic alcohol use. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 72-73
59. Rathlev NK, D'Onofrio G, Fish SS et al. The lack of efficacy of phenytoin in the prevention of recurrent alcohol-related seizures. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 513-518
60. Watson WP, Robinson E, Little HJ. The novel anticonvulsant, gabapentin, protects against both convulsant and anxiogenic aspects of the ethanol withdrawal syndrome. *Neuropharmacol* 1997; 36: 1369-1375
61. Myrick H, Malcolm R, Brady KT. Gabapentin treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatr* 1998; 155: 1626
62. Bozikas V, Petrikis P, Gamvrula K et al. Treatment of alcohol withdrawal with gabapentin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 197-199
63. Bonnet U, Banger M, Leweke FM et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with gabapentin. *Pharmacopsychiatr* 1999; 32: 107-109
64. Karam-Hage M, Brower KJ. Gabapentin treatment for insomnia associated with alcohol dependence. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 151
65. Myrick H, Anton R, Voronin K et al. A double-blind evaluation of gabapentin on alcohol effects and drinking in a clinical laboratory paradigm. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 221-227
66. Chatterjee CR, Ringold AL. A case report of reduction in alcohol craving and protection against alcohol withdrawal by gabapentin. *J Clin Psychiatr* 1999; 60: 617
67. Kuhn KL, Halikas JA, Kemp KD. Carbamazepine treatment of cocaine dependence in methadone maintenance patients with dual opiate-cocaine addiction. *NIDA Res Monogr* 1989; 95: 316-317
68. Halikas JA, Kuhn KL, Crea FS et al. Treatment of crack cocaine use with carbamazepine. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992; 18: 45-56
69. Halikas JA, Crosby RD, Pearson VL, Graves NM. A randomized double-blind study of carbamazepine in the treatment of cocaine abuse. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 89-105
70. Campbell JL, Thomas HM, Gabrielli W et al. Impact of desipramine or carbamazepine on patient retention in outpatient cocaine treatment: preliminary findings. *J Addict Dis* 1994; 13: 191-199

71. Cornish JW, Maany I, Fudala PJ et al. Carbamazepine treatment for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 1995; 38: 221-227
72. Kranzler HR, Bauer LO, Hersh D, Klinghoffer V. Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 1995; 38: 203-211
73. Myrick H, Henderson S, Brady KT, Malcolm R. Gabapentin in the treatment of cocaine dependence: a case series. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 19-23
74. Lizasoain I, Leza JC, Cuellar B et al. Inhibition of morphine withdrawal by lamotrigine: involvement of nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1996; 299: 41-45
75. Rosen MI, Rowland Pearsall H, Kosten R. The effect of lamotrigine on naloxone-precipitated opiate withdrawal. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52:173-176.
76. Bertschy G, Bryois C, Bondolfi G et al. The association carbamazepine-mianserin in opiate withdrawal: a double blind pilot study versus clonidine. *Pharmacol Res* 1997; 35: 451-456
77. Petter G, Hausteil UF. Stevens-Johnson syndrome mit Übergang in eine toxisch-epidermale Nekrolyse nach Carbamazepin-Einnahme, Heroin- und Alkoholabusus. *Hautarzt* 1999; 50: 884-888
78. Zullino DF, Kolly S, Krenz S et al. Les nouveaux médicaments dans la prise en charge des addictions. In: Guffens JM (ed): *Colloques THS 5*. Paris: *Frierson-Roche*, 2002: 260-265
79. Zullino DF, Cottier AC, Besson J. Topiramate in opiate withdrawal. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr* 2002; 26: 1221-1223

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Erich Seifritz

Ärztlicher Direktor

Psychiatrische Privatklinik

Sanatorium Kilchberg

Alte Landstrasse 70 - 84

CH 8802 Kilchberg

Tel. 0041 44 7164250

Fax 0041 44 7164343

e.seifritz@sanatorium-kilchberg.ch