

## Abhängigkeitserkrankungen

# Zukunft der Suchtmedizin

**Abhängigkeitserkrankungen zählen zu den häufigsten Erkrankungen der Welt und sind mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden. Dieser Artikel liefert einen Überblick über eine Auswahl an neuen und zukünftigen Entwicklungen auf dem Feld der Suchtmedizin.**

Foto: zVg



**Marc Vogel**

Foto: zVg



**Maximilian Meyer**

von Marc Vogel<sup>1</sup> und Maximilian Meyer<sup>1</sup>

### Einleitung

In der Suchtmedizin kommt es, wie in jeder anderen medizinischen Disziplin, zu stetigen Neuerungen und Veränderungen. Abhängigkeitserkrankungen verursachen in der Schweiz jährlich volkswirtschaftliche Schäden in Milliardenhöhe und sind weltweit mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden (1). Der Behandlung von Substanzstörungen kommt somit eine grosse Bedeutung zu. In der stationären, halb stationären und ambulanten psychiatrischen Versorgung erfolgen insbesondere psychotherapeutische und pharmakotherapeutische Interventionen. Bis anhin wird jedoch nur ein Bruchteil der Betroffenen mit den therapeutischen Angeboten erreicht. Dieser Artikel liefert einen Überblick über Innovationen und zukünftige Entwicklungen in der Behandlung von Suchterkrankungen.

### Opioidagonistenbehandlung

Im Bereich der Opioidagonistentherapie (OAT, früher auch als «Substitution» bezeichnet) gibt es mehrere neue Entwicklungen, die bereits zur Anwendung kommen. Die Zukunft ist also schon da, wenn auch die Evidenz noch nicht für alle neuen Ansätze gleichermassen gegeben ist.

Evidenzbasiert und bereits vergleichsweise gut untersucht sind die Depotmedikationen mit Buprenorphin. Verschiedene Formulierungen wurden Studien unterzogen und reichen von der wöchentlichen bis zur monatlichen Anwendung. Auch in der Schweiz ist ein

Präparat seit Dezember 2020 zugelassen (CAM2038, Buvidal®). Die subkutan zu applizierenden Dosierungen reichen von 8 bis 32 mg für die wöchentliche und von 64 bis 128 (160) mg für die monatliche Anwendung. In einer doppelblinden, Double-Dummy-kontrollierten und randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass in Bezug auf den Opioidgebrauch das Depotpräparat der sublingualen Einnahme in flexibler Dosierung als mindestens gleichwertig anzusehen ist (2). Eine kürzlich publizierte offene, randomisierte Studie fand, dass die Depotapplikation auch mit einer höheren Patientenzufriedenheit verbunden war (3). Die Vorteile für die Patienten liegen auf der Hand: Die Notwendigkeit der täglichen Tabletteneinnahme fällt ebenso weg wie die täglichen bis wöchentlichen Bezüge in der Behandlungsstelle oder der Apotheke, welche erheblichen Aufwand bedeuten. Ausserdem hätte das Depot vermutlich Vorteile beim Abbau der Opioidaufnahme. Auf der anderen Seite können die Bezüge des Medikaments wichtige Sozialkontakte für die oft marginalisierten Patienten und Patientinnen darstellen, die dann wegfallen.

Eine weitere Neuerung betrifft die heroingestützte Behandlung, in der schwer opioidabhängige Menschen behandelt werden, die auf konventionelle Behandlungsversuche keine ausreichende Besserung zeigten. Bis anhin ist das pharmazeutische Heroin (Diacetylmorphin, DAM) als injizierbare Form oder als Tablette erhältlich. In den Schweizer Behandlungsstellen wird nun seit 2021 die nasale Anwendung in einer Open-Label-Studie untersucht (4). Hierbei handelt es sich um den weltweit ersten klinischen Einsatz eines nasalen Opioids in der Therapie der Opioidabhängigkeit. Das flüssige DAM wird dabei über einen Atomisierer direkt in die Nase verabreicht. Diese Methode scheint insbesondere geeignet für alternde Patienten, deren Venensituation die Injek-

<sup>1</sup> Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

tion verunmöglicht (5) oder die an chronischen Lungen-erkrankungen wie der chronisch obstruktiven Lungen-erkrankung leiden. Sie bietet erstmals die Möglichkeit, Patienten, deren primärer Konsumweg das Sniffen ist, für die Therapie zu gewinnen und effektiv zu behandeln. Erste Erfahrungen sind in Bezug auf Akzeptanz und Verträglichkeit vielversprechend, sodass davon auszu-gehen ist, dass sich diese Neuerung international durch-setzen wird.

### Onlinepsychotherapie

Vielversprechende neue Entwicklungen in der Psycho-therapie der Sucht lassen sich weniger inhaltlich als in der Form beobachten. Nicht zuletzt die Coronapande-mie hat sich hier beschleunigend auf die Digitalisierung ausgewirkt. Therapiegespräche per Videokonferenz oder Telefon sind in der Regel genauso effektiv wie Face-to-Face-Kontakte, dabei aber niederschwelliger (6). So können auch Patienten in ländlicheren Gegenden die Behandlung bei suchtpsychiatrisch ausgebildeten Therapeuten und Therapeutinnen wahrnehmen. Bere-its jetzt gibt es Onlinetherapieangebote, die für viele Menschen ein einfach erreichbares und effektives An-gebot darstellen (7). Die Verquickung und die Ergän-zung einer Face-to-Face-Behandlung mit Online- und Smartphoneinterventionen und teilweise standardi-sierten Rückmeldungen an die Fachperson, als «blen-ded therapy» bezeichnet, werden sich in den nächsten Jahren etablieren (8). Da bis jetzt immer noch nur ein Bruchteil der von einer Abhängigkeitserkrankung Be-troffenen eine Therapie erhält, besteht die Hoffnung, dass über solche Angebote mehr Menschen erreicht werden können. Virtuelle Kliniken, die Diagnostik, Inter-vention und Videotermine verbinden, werden die Schwelle zur Wahrnehmung einer Therapie weiter sen-ken. Sie werden hoffentlich zu einer positiven Entwick-lung beitragen.

### Psychedelika in der Suchttherapie

Der Einsatz von Psychedelika in der Suchttherapie wurde bereits in den 1960er-Jahren untersucht. Wie für andere Störungsbilder führte die Illegalisierung dieser Substanzgruppe jedoch zu einem Dornröschenschlaf in Bezug auf die Forschung, die nun umso intensiver nach-geholt wird.

Der NMDA-Antagonist Ketamin wurde daher in den letzten Jahren nicht nur aufgrund seines Potenzials als schnell wirksames Antidepressivum erforscht, Studien zeigten auch seine Wirksamkeit in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit (9). Wenngleich diese Studien metho-dische Schwächen aufweisen (etwa die fehlende Randomisierung oder Verblindung), gibt es deutliche Hinweise darauf, dass Ketamin insbesondere in der Rückfallprophylaxe wirksam ist. Ebenfalls konnten posi-tive Effekte in der Behandlung der Kokainabhängigkeit demonstriert werden, wo Ketamin gegenüber Loraze-pam eine stärkere Wirkung hinsichtlich Abstinenzmoti-vation, -aufrechterhaltung und Craving-Reduktion zeigte (10, 11).

Weitere Psychedelika wie LSD und Psilocybin wurden auf ihre therapeutische Wirksamkeit bei der Alkohol- und vereinzelt auch bei Opioidabhängigkeit untersucht. Dabei zeigte sich LSD gegenüber den Kontrollgruppen zwar wirksam in der Verbesserung der Lebensqualität,

eine abstinenz erhöhende Wirkung wurde bisher jedoch nicht eindeutig beschrieben (12). Vielversprechender ist die Evidenz für die Wirkung von Psilocybin, einem Par-tialagonist am Serotonin-2A-Rezeptor. In einer Proof-of-Concept-Studie zeigte sich das Halluzinogen bis zum Ende der Erhebung nach 36 Wochen signifikant absti-nenzfördernd (13). Weitere gross angelegte, randomi-sierte, kontrollierte Studien werden derzeit durchgeführt (14).

### Glutamatsystem als möglicher therapeutischer Angriffspunkt

Der Neurotransmitter Glutamat spielt eine wichtige Rolle im zentralnervösen Belohnungssystem und steht in Zusammenhang mit Konsumrückfällen bei Substanz-abhängigkeiten (15). Für die Entwicklung neuer phar-makotherapeutischer Strategien ist besonders der Glutamatttransporter 1 (GLT-1) zu nennen, der die gluta-materge Signaltransduktion moduliert. Substanzen wie Alkohol, Kokain, Opioide und Cannabinoide beeinflus-sen seine Expression. Eine erhöhte GLT-1-Expression ver-ringerte im Mausmodell die Toleranzentwicklung, die Belohnungseffekte und die Entzugssymptomatik von Cannabinoiden, Alkohol und Opioiden (16). Erste klini-sche Studien zeigten für die Cannabisabhängigkeit beim Menschen bereits vielversprechende Ergebnisse (17).

Ein anderer pharmakotherapeutischer Ansatz ist die direkte Blockade des Glutamat-vermittelten Beloh-nungssystems. Zur Reduktion von Opioid- und Kokain-gebrauch im Mausmodell wurde das Potenzial von Glutamatantagonisten früh erkannt (18, 19). Klinische Studien mit Memantin, D-Cycloserin und Acamprosat, das zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit erfolg-reich eingesetzt wird, zeigten für andere Substanzstö-rungen jedoch ermutigende Ergebnisse (20). Weiterhin erforscht wird der Mechanismus einer indirekten Hem-mung der Glutamatrezeptoraktivität über den mGluR5-Rezeptor, der im Tiermodell zu einer Reduktion von Belohnungsverhalten und Konsumrückfällen führte (21).

### Transkranielle Magnetstimulation und Neurofeedback

Im Bereich der nicht invasiven Interventionen zur Beein-flussung der mit einer Abhängigkeit verbundenen Hirn-aktivität wird zurzeit intensiv geforscht. Vielversprechend erscheinen dabei vor allem die repetitive transkranielle Magnetstimulation und das fMRI-gesteuerte Neuro-feedback. Bei der Magnetstimulation werden über eine Spule magnetische Impulse gesetzt, um Hirnareale wie den präfrontalen Kortex zu stimulieren. Diese sind wich-tig für die exekutiven Funktionen, die inhibitorische Kontrolle und die Entscheidungsfindung (22). Ziel ist die Steigerung der Kontrolle über den Substanzkonsum. Eine kürzlich publizierte und qualitativ hochwertige ran-domisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie konnte zeigen, dass dieses Verfahren in der Raucherent-wöhnung effektiv ist und die Erfolgsrate mehr als ver-doppeln konnte (23). Diese Studie führte zur Zulassung des Verfahrens in den Vereinigten Staaten als unterstüt-zende Intervention bei der Raucherentwöhnung. Auch für Kokain sind die Ergebnisse bei moderaten Effekt-grössen und leider immer noch eingeschränkter Studi-

enqualität vorsichtig als positiv zu werten, während die Effektivität bei Alkoholabhängigkeit noch unklar ist (22, 24). In der Schweiz wird diese Behandlung bereits vereinzelt angeboten.

Beim Neurofeedback handelt es sich um eine Anwendung, die vom Hirn ausgehende Signale für ein Selbstregulationstraining nutzt. Ursprünglich wurden häufig Hirnströme mittels EEG aufgezeichnet und hierzu eingesetzt. In letzter Zeit richtet sich der Fokus eher auf das funktionelle Echtzeit-MRI, mit dem Patienten lernen sollen, gezielt die Aktivität in Hirnregionen, die für suchtspezifische Prozesse relevant sind, zu beeinflussen. Ein Beispiel hierfür wäre die Beeinflussung des Verlangens nach einer Substanz oder des Suchtverhaltens (Craving). Eine randomisierte und kontrollierte Studie konnte entsprechend zeigen, dass es alkoholabhängigen Probanden nach einer Entzugsbehandlung mit dem fMRI-gesteuerten Neurofeedback gelingt, die Reaktion auf alkoholbezogene Reize im Vergleich zu alternativen Stimuli zu «normalisieren». Allerdings zeigten sich in der gleichen Studie bis 12 Monate später keine signifikanten Veränderungen des Konsumverhaltens (25). Ebenso zeigten Studien bei nikotinabhängigen Probandinnen und Probanden, dass diese zwar Craving-assoziierte Hirnregionen beeinflussen konnten, weniger jedoch solche, die in Zusammenhang mit der Resistenz gegenüber dem Drang zu rauchen standen (26). Trotzdem ist dieser Ansatz vielversprechend. Bis anhin zeigt sich jedoch sowohl in der angewandten Methodik als auch in den untersuchten Populationen eine grosse Heterogenität, sodass Studien mit höherer Qualität benötigt werden (27).

### Immunopharmakotherapie

Bereits Ende der 1960er-Jahre kam die Idee auf, Impfungen gegen spezifische Substanzen zu entwickeln, um so die Substanzen rasch abzubauen und deren Wirkung zu verhindern. Die sogenannte Immunopharmakotherapie der Sucht hat in den letzten Jahren zwar Fortschritte erzielt, ist sich aber immer noch ein Stück entfernt von der klinischen Anwendung. Bei dieser Methode werden in Kombination mit immunogenen Trägerproteinen kleine Moleküle (Haptene) verabreicht, die Gemeinsamkeiten mit den Problemsubstanzen aufweisen und das Immunsystem sensibilisieren. In der Folge wird die entsprechende psychoaktive Substanz vom Immunsystem inaktiviert, bevor diese mit dem zentralen Nervensystem interagieren kann – ein eleganter Ansatz, der im Tierversuch vielversprechende Ergebnisse erbracht hat (28). Leider haben klinische Studien den Wirksamkeitsnachweis beim Menschen noch nicht erbringen können, auch weil die Teilnehmer den Immuneffekt mit höheren Dosen umgehen konnten. Trotzdem werden erhebliche Forschungsgelder und Ressourcen in diesen Ansatz investiert. Insbesondere von neuen Impftechnologien erhofft man sich Fortschritte. Dabei gibt es viele offene Fragen, zum Beispiel wie ein solches Vakzin eingesetzt oder wer es anwenden würde. Die Studien scheinen unter erheblichen Rekrutierungsproblemen zu leiden (29). Auch müsste das Vakzin wahrscheinlich alle paar Wochen appliziert werden, um ausreichende Antikörperspiegel aufrechtzuerhalten.

### Politische Vorstösse – erste Schritte zum liberaleren Umgang mit Cannabis in der Schweiz

Die politische Handhabung von Cannabis ist weltweit Gegenstand öffentlicher Debatten. Wie in vielen anderen Ländern zeigte sich in der Schweiz, dass eine Verbotspolitik nicht zum politisch gewünschten Erfolg – dem Konsumrückgang – führt. Hierzulande liegt die Lebenszeitprävalenz für Cannabiskonsum leicht über dem EU-Durchschnitt und im Jahr 2040 werden etwa 40 Prozent der Schweizer Bevölkerung gekifft haben (30, 31). In Kanada, Uruguay und in einigen Bundesstaaten der USA wurde Cannabis für den Freizeitgebrauch bereits legalisiert, und in vielen weiteren Ländern ist der Besitz kleiner Mengen entkriminalisiert.

Am 15. Mai 2021 trat der sogenannte Experimentierartikel in Kraft, der eine streng reglementierte Cannabisabgabe zum Zweck der Durchführung wissenschaftlicher Untersuchungen erlaubt. Überprüft werden kann damit zum Beispiel, wie sich der regulierte Cannabisverkauf in Apotheken auf das Konsumverhalten und die Gesundheit der Teilnehmer sowie die öffentliche Sicherheit auswirkt. Vorteile eines regulierten Verkaufs könnten insbesondere im auf der Verpackung deklarierten festen Tetrahydrocannabinol- und Cannabidiolgehalt, in der Vermeidung von gesundheitsschädlichen Kontaminationen und der Einsparung öffentlicher Ausgaben im Justiz- und Sicherheitsbereich liegen. Eine gesetzliche Regulierung des Cannabisverkaufs würde damit die Sicherheit der Konsumenten erhöhen. Pilotversuche sind unter anderem in den Kantonen Bern, Zürich und Basel-Stadt geplant. ●

*Korrespondenzadresse:*

*PD Dr. med. Marc Vogel*

*Ärztlicher Leiter*

*Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen*

*Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel*

*Wilhelm Klein-Strasse 27*

*4002 Basel*

*E-Mail: marc.vogel@upk.ch*

### Merkpunkte:

- Fortschritte finden in der Suchtmedizin auf pharmakologischer, psychotherapeutischer und politischer Ebene statt.
- Der Einsatz von transkranieller Magnetstimulation und Neurofeedback konnte insbesondere in der Behandlung der Nikotinabhängigkeit vielversprechende Ergebnisse zeigen.
- Während sich die Impfung gegen Problemsubstanzen noch in einem frühen Entwicklungsstadium befindet, sind im Bereich der Psychedelika bereits klinische Wirksamkeitsnachweise erbracht worden.
- Im Bereich der Opioidagonistentherapie werden zurzeit Neuerungen wie Depotmedikation oder nasale Anwendungen umgesetzt.

Referenzen:

1. Fischer B et al.: Volkswirtschaftliche Kosten von Sucht – Studie im Auftrag des Bundesamts für Gesundheit. 2021. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/das-bag/aktuell/medienmitteilungen.msg-id-80553.html>

2. Lofwall MR et al.: Weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot formulations vs daily sublingual buprenorphine with naloxone for treatment of opioid use disorder. *JAMA Intern Med.* 2018;178(6):764. doi:10.1001/jamainternmed.2018.1052
3. Lintzeris N et al.: Patient-reported outcomes of treatment of opioid dependence with weekly and monthly subcutaneous depot vs daily sublingual buprenorphine. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e219041. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.9041
4. Vogel M et al.: Nasal Opioid Agonist Treatment in Patients with Severe Opioid Dependence: A Case Series. *Eur Addict Res.* Published online July 26, 2021:1-6. doi:10.1159/000516431
5. Meyer M et al.: «One prick and then it's done»: a mixed-methods exploratory study on intramuscular injection in heroin-assisted treatment. *Harm Reduct J.* 2021;18(1):134. doi:10.1186/s12954-021-00584-3
6. Mark TL et al.: Addiction Treatment and Telehealth: Review of Efficacy and Provider Insights During the COVID-19 Pandemic. *Psychiatr Serv.* 2021. doi:10.1176/appi.ps.202100088
7. Fröhlich JR et al.: Efficacy of a minimally guided internet treatment for alcohol misuse and emotional problems in young adults: results of a randomized controlled trial. *Addict Behav reports.* 2021;14. doi:10.1016/j.abrep.2021.100390
8. Mellentin AI et al.: BLEND-A: blending internet treatment into conventional face-to-face treatment for alcohol use disorder – a study protocol. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):131. doi:10.1186/S12888-021-03122-4
9. Das RK et al.: Ketamine can reduce harmful drinking by pharmacologically rewriting drinking memories. *Nat Commun.* 2019;10(1):5187. doi:10.1038/s41467-019-13162-w
10. Dakwar E et al.: A single ketamine infusion combined with mindfulness-based behavioral modification to treat cocaine dependence: A randomized clinical trial. *Am J Psychiatry.* 2019;176(11):923-930. doi:10.1176/APPLAJ.2019.18101123
11. Ivan Ezquerro-Romano I et al.: Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology.* 2018;142:72-82. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.017
12. Fuentes JJ et al.: Therapeutic use of LSD in Psychiatry: A systematic review of randomized-controlled clinical trials. *Front Psychiatry.* 2020;10:943. doi:10.3389/fpsy.2019.00943
13. Bogenschutz MP et al.: Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *J Psychopharmacol.* 2015;29(3):289-299. doi:10.1177/0269881114565144
14. A double-blind trial of psilocybin-assisted treatment of alcohol dependence – ClinicalTrials.gov. Accessed December 22, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02061293>
15. Wang W et al.: A mini-review of the role of glutamate transporter in drug addiction. *Front Neurol.* 2019;10(OCT):1123. doi:10.3389/fneur.2019.01123
16. Roberts-Wolfe D et al.: Glutamate transporter GLT-1 as a therapeutic target for substance use disorders. *CNS Neurol Disord – Drug Targets.* 2015;14(6):745-756. doi:10.2174/1871527314666150529144655
17. Gray KM et al.: N-Acetylcysteine (NAC) in young marijuana users: An open-label pilot study. *Am J Addict.* 2010;19(2):187-189. doi:10.1111/j.1521-0391.2009.00027.x
18. Tzschentke TM et al.: N-Methyl-D-aspartic acid-receptor antagonists block morphine-induced conditioned place preference in rats. *Neurosci Lett.* 1995;193(1):37-40. doi:10.1016/0304-3940(95)11662-g
19. Schenk S et al.: Blockade of the acquisition of cocaine self-administration by the NMDA antagonist MK-801 (dizocilpine). *Behav Pharmacol.* 1993;4(6):652-659.
20. Tomek SE et al.: NMDA receptor modulators in the treatment of drug addiction. *Pharmaceuticals.* 2013;6(2):251-268. doi:10.3390/PH6020251
21. Olive MF: Cognitive effects of Group I metabotropic glutamate receptor ligands in the context of drug addiction. *Eur J Pharmacol.* 2010;639(1-3):47-58. doi:10.1016/j.ejphar.2010.01.029
22. Torres-Castaño A et al.: Transcranial magnetic stimulation for the treatment of cocaine addiction: a systematic review. *J Clin Med.* 2021;10(23):5595. doi:10.3390/jcm10235595
23. Zangen A et al.: Repetitive transcranial magnetic stimulation for smoking cessation: a pivotal multicenter double-blind randomized controlled trial. *World Psychiatry.* 2021;20(3):397-404. doi:10.1002/wps.20905
24. Schluter RS et al.: Effects of ten sessions of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-rTMS) add-on treatment on impulsivity in alcohol use disorder. *Front Neurosci.* 2019;13:1257. doi:10.3389/fnins.2019.01257
25. Subramanian L et al.: Neurofeedback training versus treatment-as-usual for alcohol dependence: results of an early-phase randomized controlled trial and neuroimaging correlates. *Eur Addict Res.* 2021;27(5):381-394. doi:10.1159/000513448
26. Kim D-Y et al.: Cigarette craving modulation is more feasible than resistance modulation for heavy cigarette smokers: empirical evidence from functional MRI data. *Neuroreport.* 2021;32(9):762-770. doi:10.1097/WNR.0000000000001653
27. Martz ME et al.: Neuromodulation of brain activation associated with addiction: A review of real-time fMRI neurofeedback studies. *NeuroImage Clin.* 2020;27:102350. doi:10.1016/j.nicl.2020.102350
28. Xu A et al.: Current status of immunotherapies for addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1489(1):3-16. doi:10.1111/nyas.14329
29. Ozgen MH, Blume S. The continuing search for an addiction vaccine. *Vaccine.* 2019;37(36):5485-5490. doi:10.1016/j.vaccine.2019.06.074
30. Vogel M et al.: Cannabis use in Switzerland 2015–2045: A population survey based model. *Int J Drug Policy.* 2019;69:55-59. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.03.008
31. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: European Drug Report 2020: Trends and Developments. doi:10.2810/123451