

---

S3-Leitlinie

# Medikamentenbezogene Störungen

Langfassung

1. Auflage, 2020

Version 1.0

AWMF-Register-Nr.: 038-025

---

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)

 **dgppn**  
Deutsche Gesellschaft für  
Psychiatrie und Psychotherapie,  
Psychosomatik und  
Nervenheilkunde e.V.

  
Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung  
und Suchttherapie e.V.

**S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen**

Version 1.0, Stand: 06.10.2020

# Impressum

### HERAUSGEBER

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)

[www.dgppn.de](http://www.dgppn.de)

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)

[www.dg-sucht.de](http://www.dg-sucht.de)

### sowie

Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)

<https://agnp.de>

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)

[www.abda.de](http://www.abda.de)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Bundesärztekammer (BÄK)

[www.baek.de](http://www.baek.de)

Bundesdirektorenkonferenz, Verband leitender Ärztinnen und Ärzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie (BDK)

[www.bdk-deutschland.de](http://www.bdk-deutschland.de)

Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK)

[www.bptk.de](http://www.bptk.de)

Bundesverband für Stationäre Suchtkrankenhilfe (BUSS)

<https://suchthilfe.de>

Bundesverband Psychiatrie-Erfahrener (BPE)

[www.bpe-online.de](http://www.bpe-online.de)

Bundesverband selbstständiger Physiotherapeuten e. V. (IFK)

[www.ifk.de](http://www.ifk.de)

Deutsche Fachgesellschaft psychiatrische Pflege (DFPP)

[www.dfpp.de](http://www.dfpp.de)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)

[www.degam.de](http://www.degam.de)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. (DGAI)

[www.dgai.de](http://www.dgai.de)

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM)

[www.dgaum.de](http://www.dgaum.de)

Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP)

[www.dgbp.de](http://www.dgbp.de)

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

[www.dggeriatrie.de](http://www.dggeriatrie.de)

Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG)

[www.dggg-online.de](http://www.dggg-online.de)

Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)

[www.dggpp.de](http://www.dggpp.de)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugend- Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP)

[www.dgkjp.de](http://www.dgkjp.de)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)

[www.dgooc.de](http://www.dgooc.de)

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)

[www.dgpalliativmedizin.de](http://www.dgpalliativmedizin.de)

Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)

<https://dg-pflegewissenschaft.de>

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)

[www.dgrh.de](http://www.dgrh.de)

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

[www.dgsm.de](http://www.dgsm.de)

Deutsche Gesellschaft für Soziale Arbeit in der Suchthilfe (DG-SAS)

[www.dg-sas.de](http://www.dg-sas.de)

Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS)

[www.dgsuchtmedizin.de](http://www.dgsuchtmedizin.de)

Deutsche Gesellschaft für Suchtpsychologie (DG SPS)

[www.dgsps.de](http://www.dgsps.de)

Deutsche Gesellschaft für Verkehrsmedizin

[www.dgvm-verkehrsmedizin.de](http://www.dgvm-verkehrsmedizin.de)

Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS)

[www.dhs.de](http://www.dhs.de)

Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

[www.dmkg.de](http://www.dmkg.de)

Deutsche Schmerzgesellschaft

[www.dgss.org](http://www.dgss.org)

Deutsche Suchtstiftung

[www.deutsche-suchtstiftung.de](http://www.deutsche-suchtstiftung.de)

Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT)

[www.degpt.de](http://www.degpt.de)

Fachverband Sucht (FVS)

[www.sucht.de](http://www.sucht.de)

Gesellschaft für Angstforschung (GAF)

Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel epidemiologie (GAA)

[www.gaa-arzneiforschung.de](http://www.gaa-arzneiforschung.de)

Institut für Arzneimittelsicherheit der Psychiatrie (AMSP)

<https://amsp.de>

Norddeutscher Suchtforschungsverbund (NSF)

[www.nsfv.de](http://www.nsfv.de)

Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP)

[www.psychiatrie.ch/sgpp](http://www.psychiatrie.ch/sgpp)

Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte (VDBW)

[www.vdbw.de](http://www.vdbw.de)

### unter Beteiligung von

Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund)

[www.deutsche-rentenversicherung-bund.de](http://www.deutsche-rentenversicherung-bund.de)

## S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen

Version 1.0, Stand: 06.10.2020

### KOORDINATION UND PROJEKTLEITUNG

Prof. Dr. Anil Batra

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)

Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)

### METHODISCHE BEGLEITUNG

Katrin Krueger, Corinna Schaefer

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

### REDAKTION

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin  
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer  
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)  
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



### KORRESPONDENZ

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)

Reinhardtstraße 27 B | 10117 Berlin

Tel.: 030-240 477 20

Fax: 030-240 477 229

E-Mail: [sekretariat@dgppn.de](mailto:sekretariat@dgppn.de)

Internet: <https://www.dgppn.de/>

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)

Postfach 1453

59004 Hamm

Tel.: 02381-417998

Email: [dg-sucht@t-online.de](mailto:dg-sucht@t-online.de)

Internet: <http://www.dg-sucht.de/>

### FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- I. Langfassung: Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage;
- II. Kurzfassung: Übersicht der Empfehlungen;
- III. Leitlinienreport.

### GÜLTIGKEITSDAUER

Diese Leitlinie wurde am 01. August 2020 verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung beziehungsweise spätestens bis Ende Juli 2025 gültig.

### BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht). S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen – 1. Auflage. Version 01. 2020.

Internet: [www.awmf.org](http://www.awmf.org).

Mit den in diesem Werk verwandten Personen- und Berufsbezeichnungen sind – auch wenn sie nur in einer Form genannt sind – gleichwertig alle Geschlechter gemeint.

# Vorwort

Prof. Dr. Anil Batra, Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

Die Frage, warum eine Leitlinie zum Thema medikamentenbezogene Störungen für Deutschland von Relevanz ist, lässt sich einfach beantworten, indem man sich die aktuellen Diskussionen zur Thematik ansieht, welche bereits seit einiger Zeit sowohl in Wissenschaft als auch Versorgung geführt werden. Zudem zeigen Entwicklungen in Deutschland und in anderen Ländern, dass mit den Risiken der Entwicklung eines schädlichen oder abhängigen Gebrauchsmusters im Rahmen der medikamentösen Therapie von Erkrankungen mit bestimmten Arzneistoffgruppen umgegangen werden muss. Vorsorgemaßnahmen könnten dabei helfen, solche Entwicklungen zu verhindern. Die Frage, ob und wie sich schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit auch im Rahmen einer medizinisch indizierten Therapie unter therapeutischen Dosen und/oder im Rahmen nicht medizinischer Indikation mit Eigenmedikation entwickeln können, sowie mögliche Risikofaktoren sind ebenso wie deren Prävention Diskussionsbestandteil dieser Leitlinie.

Zudem strebt die Leitlinie an, für die Versorgung relevante Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie medikamentenbezogener Störungen zu geben, um eine Grundlage für die Versorgung dieser Patient\*innen zu legen. Für das klassische Suchthilfesystem sind medikamentenbezogene Störungen eine Herausforderung, da das System in Deutschland nicht spezifisch für diese Patientengruppe ausgelegt ist und immer auch zu bedenken ist, dass die entsprechenden Arzneimittel ursprünglich für eine medizinische Symptomatik und Indikation verordnet und von den Patient\*innen benötigt wurden. Daher ist ein anderer Umgang mit der Thematik notwendig als in Bezug auf Abhängigkeitsentwicklungen bei Genussmitteln, illegalen psychotropen Substanzen und missbrauchten Arzneistoffen beziehungsweise Substanzen.

Es war der Leitliniengruppe ein Anliegen, Diagnostik und Therapie medikamentenbezogener Störungen systematisch aufzuarbeiten und die jeweilige Evidenzgrundlage sowie potentielle Forschungsbedarfe zu ermitteln. Ergänzend war es von Bedeutung, die Versorgung der Patient\*innen in einem multiprofessionellen System und unterschiedlichen Settings zu thematisieren und die Interdisziplinarität der Leitliniengruppe zu nutzen, um Lösungsansätze für mögliche Versorgungsprobleme zu finden. Der Einfluss von Komorbiditäten auf die Diagnostik und Therapie medikamentenbezogener Störungen sowie das Thema Kinder medikamentenabhängiger Eltern sind wichtige ergänzende Kapitel, die Eingang in diese Leitlinie gefunden haben. Wichtige Partner in den Diskussionen, waren dabei die Patientenvertreter\*innen, die die Arbeiten an dieser Leitlinie begleitet und durch ihren Beitrag bereichert haben.

**S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen**

Version 1.0, Stand: 06.10.2020

## **Autor\*innen**

Prof. Dr. Udo Bonnet

**Ad personam**

PD Dr. Leopold Ernst Hermlé

**Ad personam**

PD Dr. Eva Hoch

**Ad personam**

Dr. Rüdiger Holzbach

**Ad personam**

Dr. Peter-Michael Sack

**Ad personam**

Prof. Dr. Michael Soyka

**Ad personam**

Dr. Alexander Glahn

**Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie e.V. (AGNP)**

PD Dr. Bernhard Kis

**Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie e.V. (AGNP)**

Prof. Dr. Martin Schulz

**Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)**

Prof. Dr. Burkhard Hinz

**Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)**

Prof. Dr. Hermann-Josef Gertz

**Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**

Prof. Dr. Norbert Scherbaum

**Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitskreis Sucht und Drogen**

Dr. Markus Stuppe

**Bundesdirektorenkonferenz - Verband leitender Ärztinnen und Ärzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie (BDK) e.V.**

Prof. Dr. Norbert Wodarz

**Bundesdirektorenkonferenz - Verband leitender Ärztinnen und Ärzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie (BDK) e.V.**

Prof. Dr. Johannes Lindenmeyer

**Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK)**

Dr. Tina Wessels

**Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK)**

Dr. Clemes Veltrup

**Bundesverband für stationäre Suchtkrankenhilfe e.V. (Buss)**

Dr. Bernd Wessel

**Bundesverband für stationäre Suchtkrankenhilfe e.V. (Buss)**

Jurand Daszkowski

**Bundesverband Psychiatrie-Erfahrener (BPE)**

Reiner Ott

**Bundesverband Psychiatrie-Erfahrener (BPE)**

Dipl. Pflegewirt (FH) Jürgen Hollick, MSc

**Deutsche Fachgesellschaft psychiatrische Pflege e.V. (DFPP)**

Regine Steinauer, BNS, MSc

**Deutsche Fachgesellschaft psychiatrische Pflege e.V. (DFPP)**

Dr. Hans-Otto Wagner

**Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**

Dr. Stephan Fuchs

**Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**

### S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen

Version 1.0, Stand: 06.10.2020

Dr. Klaus Offner

**Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)**

Prof. Dr. Petra Saur

**Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)**

Dr. Kristin Hupfer

**Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)**

Prof. Dr. Wolfgang Retz

**Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e.V. (DGBP)**

PD Dr. Christine Thomas

**Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)**

Dr. Dirk K. Wolter

**Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)**

Dr. Adrian Rosada

**Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e.V. (DGGG)**

Dr. Dirk K. Wolter

**Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie (DGGPP)**

PD Dr. Christine Thomas

**Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie (DGGPP)**

Prof. Dr. Michael Kölch

**Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP)**

Prof. Dr. Rainer Thomasius

**Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP)**

Prof. Dr. Dr. Thomas R. Tölle

**Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)**

Dr. Fritjof Bock

**Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)**

Prof. Dr. Rainer Sabatowski

**Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)**

Andreas Kutschke

**Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)**

Prof. Dr. Susanne Grundke

**Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)**

Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

**Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)**

Prof. Dr. Christoph Baerwald

**Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)**

Dr. Stefan Cohrs

**Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)**

Dr. Hans-Günther Weeß

**Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)**

Ulrike Dickenhorst

**Deutsche Gesellschaft für Soziale Arbeit in der Suchthilfe (DG-SAS)**

Prof. Dr. Rita Hansjürgens

**Deutsche Gesellschaft für Soziale Arbeit in der Suchthilfe (DG-SAS)**

Prof. Dr. Anil Batra

**Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)**

PD Dr. Hans-Jürgen Rumpf

**Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)**



## **S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen**

Version 1.0, Stand: 06.10.2020

Prof. Dr. Ulrich Preuss

**Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS)**

Dr. Tobias Rüther

**Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS)**

Dr. Gallus Bischof

**Deutsche Gesellschaft für Suchtpsychologie e.V. (DG SPS)**

Prof. Dr. Wilma Funke

**Deutsche Gesellschaft für Suchtpsychologie e.V. (DG SPS)**

Prof. Dr. Matthias Graw

**Deutsche Gesellschaft für Verkehrsmedizin e.V. (DGVM)**

Prof. Dr. Gisela Skopp

**Deutsche Gesellschaft für Verkehrsmedizin e.V. (DGVM)**

Jürgen Naundorff

**Deutsche Hauptstelle für Suchfragen e.V. (DHS)**

Dr. Heribert Fleischmann

**Deutsche Hauptstelle für Suchfragen e.V. (DHS)**

PD Dr. Charly Gaul

**Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft (DMKG)**

Dr. Dipl.-Psych. Thomas Dresler

**Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft (DMKG)**

Dr. Ariane Schulte

**Deutsche Rentenversicherung (DRV Bund)**

Prof. Dr. Winfried Häuser

**Deutsche Schmerzgesellschaft**

Prof. Dr. Frank Petzke

**Deutsche Schmerzgesellschaft**

Dr. Jan Malte Bumb

**Deutsche Suchtstiftung**

Prof. Dr. Ingo Schäfer, MPH

**Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT)**

Dr. Monika Vogelgesang

**Fachverband Sucht e.V. (FVS)**

Dr. Dietmar Kramer

**Fachverband Sucht e.V. (FVS)**

Prof. Dr. Dirk Wedekind

**Gesellschaft für Angstforschung (GAF)**

Prof. Dr. habil. Katrin Janhsen

**Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel epidemiologie e.V. (GAA)**

Prof. Dr. Stefan Bleich

**Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP)**

Prof. Dr. Udo Schneider

**Norddeutscher Suchtforschungsverbund (NSF)**

Dr. Robert Haemmig

**Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP)**

Dr. Kristin Hupfer

**Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte (VDBW)**

### **METHODISCHE BEGLEITUNG**

Katrin Krueger, Corinna Schaefer

**Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)**



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Impressum</b>	<b>3</b>
<b>Vorwort</b>	<b>5</b>
<b>Autor*innen</b>	<b>7</b>
<b>I. Anwendungsbereich und Adressaten</b>	<b>13</b>
<b>II. Fragestellung und Ziele</b>	<b>13</b>
<b>III. Methodik</b>	<b>14</b>
Evidenz- und Empfehlungsgrade	14
Formales Konsensusverfahren	16
Umgang mit Interessenkonflikten	16
<b>1. Definitionen und Diagnostik</b>	<b>17</b>
1.1 Präambel	17
1.2 Begriffe und Definitionen	18
1.3 Weitere Begriffe	30
1.4 Diagnostik	33
<b>2. Prävention</b>	<b>39</b>
<b>3. Medikamentenbezogene Störungen</b>	<b>45</b>
3.0 Allgemeine Behandlungsgrundsätze	45
3.1 Opioide	49
3.2 Benzodiazepine und verwandte Substanzen	95
3.3 Cannabinoide	124
3.4 Gabapentionoide	134
3.5 Nicht opioide Analgetika	142
3.6 Stimulanzien	149
3.7 Mischformen/ Multipler Substanzgebrauch	161
<b>4. Medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter</b>	<b>163</b>
<b>5. Rückfallprävention</b>	<b>170</b>
<b>6. Komorbiditäten</b>	<b>175</b>
<b>7. Versorgungskoordination</b>	<b>229</b>
<b>8. Kinder von Eltern mit Medikamentenabhängigkeit</b>	<b>239</b>
<b>9. Forschungsbedarf</b>	<b>250</b>
<b>10. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>250</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>251</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>252</b>
<b>Literatur</b>	<b>253</b>
<b>Anhang</b>	<b>279</b>



## **I. Anwendungsbereich und Adressaten**

Die Empfehlungen dieser S3-Leitlinie richten sich vorrangig an Ärzt\*innen sowie andere in der ambulanten und stationären Versorgung der Betroffenen tätige Berufsgruppen. Des Weiteren richtet sie sich an die Kooperationspartner\*innen der Ärzteschaft, wie Kostenträger\*innen sowie die Öffentlichkeit zur Information über die evidenzbasierten Grundlagen der aktuellen Versorgung der Patient\*innen.

Es handelt sich bei dieser S3-Leitlinie um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss.

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, ist individuell unter Berücksichtigung der beim jeweiligen Patient\*innen vorliegenden Gegebenheiten und Präferenzen sowie der verfügbaren Ressourcen zu treffen.

## **II. Fragestellung und Ziele**

### **Fragestellungen**

Durch die Arbeitsgruppen wurden Schlüsselfragen für die einzelnen Kapitel definiert, welche im Rahmen der Leitlinienarbeiten beantwortet werden sollten.

Da der Schwerpunkt dieser Leitlinie auf der Diagnostik, Risikofaktoren sowie medizinsch-therapeutischen Interventionen lag, wurden für diese Themenbereiche die Schlüsselfragen in systematische Literaturrecherchen überführt (III. Methodik) [1]. Dabei waren der Stellenwert von psychosozialen sowie begleitenden pharmakotherapeutischen Interventionen sowie der Einfluss von Komorbiditäten auf deren Wirksamkeit relevante Fragestellungen.

Zudem wurde nach unterstützenden validen sowie deutschsprachigen diagnostischen Instrumenten (Fragebögen/standardisierte Interviews) bei Benzodiazepin-, Cannabinoid- und Opioid-bezogenen Störungen im Rahmen einer medizinisch indizierten Therapie gefragt, die in der Versorgung eingesetzt werden könnten. Fragen zur allgemeinen Diagnostik wurden im Rahmen von klinischen Konsenspunkten bearbeitet und durch wichtige Hinweise ergänzt.

Für die Kapitel zu Gabapentinoiden und Stimulanzen wurde zudem die Schlüsselfrage nach der Epidemiologie dieser Störungen im Rahmen von medizinisch indizierten Therapien durch systematische Recherchen untersucht. Für die anderen Kapitel sowie allgemeine Aussagen erfolgte eine strukturierte Recherche.

### Ziele

Die in der Öffentlichkeit stehenden Zahlen zur Anzahl potentiell von einem schädlichen Gebrauch oder einer Abhängigkeit von Arzneimitteln betroffener Patient\*innen, die sich im Rahmen einer medizinisch indizierten Behandlung ergeben haben, zeigen die Relevanz der Auseinandersetzung mit diesem Themenbereich und die Notwendigkeit der Evidenzgenerierung zur Diagnostik und zu möglichen Therapieoptionen.

Die Autor\*innen und Herausgeber\*innen dieser S3-Leitlinie erhoffen sich eine breite Berücksichtigung der Empfehlungen dieser S3-Leitlinie und damit die Unterstützung einer einheitlichen Diagnostik, einer evidenzbasierten und erfahrungsgestützten Therapie sowie der Definition von patientenindividuellen Therapiezielen.

Risikofaktoren und Risikogruppen sollen besser identifiziert werden können, Therapieergebnisse verbessert sowie die Koordination und Kooperation im Versorgungsprozess optimiert werden. Weitere Zielstellungen sind die Sensibilisierung für potentielle medikamentenbezogene Störungen sowie die Förderung des sachlichen Umgangs mit der Thematik.

Sekundäre Ziele der Leitlinie sind die Förderung der Prävention, die Förderung eines „shared decision making“, die Adressierung des ambulanten und stationären Bereichs, die Adressierung besonderer Zielgruppen, die Verbesserung der Kenntnis über die Gesamtmedikationen, die Optimierung des Umgangs mit Multimorbidität, die Vermeidung von Nebenwirkungen bei Komorbiditäten, die Vermeidung des Einsatzes von kritischen Arzneimitteln sowie die Steigerung der Verkehrssicherheit.

## III. Methodik

### Evidenz- und Empfehlungsgrade

#### Auswahl und Bewertung der Evidenz

Für diese S3-Leitlinie wurden Suchen nach Quell- und Referenzleitlinien bei fachübergreifenden Leitliniendatenbanken und -anbietern durchgeführt. Aus diesen Suchen gingen sieben potentiell relevante Leitlinien hervor. Da sich alle Leitlinien jedoch auf den nicht-medizinischen Gebrauch von Arznei- und Suchtmitteln bezogen, wurde auf eine Leitlinienadaptation verzichtet und stattdessen für die S3-Leitlinie systematische Recherchen nach aggregierter Evidenz und/oder Primärstudien durchgeführt. Für einzelne Fragestellungen wurde auf Referenzleitlinien Bezug genommen. Die Recherche nach Quellleitlinien wird strukturiert im Leitlinienreport dargestellt [1].

Zu den Arzneistoffgruppen Benzodiazepine, Cannabinoide, Gabapentinoide, Opiode sowie Stimulanzen wurden systematische Recherchen zur Therapie nach aggregierter Evidenz sowie randomisierten, kontrollierten Studien in Form von Update-Recherchen in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank durchgeführt [1]. Ebenso wurde eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz zur Therapie im Themenkomplex Komorbiditäten vorgenommen [1]. Zu den Arzneistoffgruppen Benzodiazepine, Cannabinoide sowie Opiode wurde zudem eine systematische Recherche sowie ergänzende systematische freie Suchen nach diagnostischen Studien in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank umgesetzt [1]. Ergänzende orientierende Recherchen zu epidemiologischen Studien, insbesondere auch bezüglich möglicher Risikofaktoren wurden vorgenommen.

Zur Erstellung der Kapitel zur Epidemiologie wurden zudem epidemiologische Daten aus Deutschland in einer strukturierten Recherche identifiziert [1]. Für die Arzneistoffgruppen Gabapentinoide und Stimulanzen wurden zusätzlich systematische Recherchen nach epidemiologischen Studien in Medline via Pubmed, der Cochrane-Datenbank sowie in PSYNDEX via PubPsych durchgeführt [1]. Die systematische Recherche, deren Umsetzung und Bewertung sowie die Ergebnisse werden detailliert im Leitlinienreport dargestellt [1].

Die methodische Bewertung der recherchierten Übersichtsarbeiten erfolgte mit dem AMSTAR2-Tool [1]. Die methodische Bewertung der randomisierten kontrollierten Studien erfolgte in Anlehnung an das Cochrane Risk of Bias Tool, wobei die Domänen „Selection bias“, „Performance bias“, „Detection bias“, „Attrition bias“, „Reporting bias“ sowie „andere Bias-Ursachen“ jeweils mit „high“, „low“ oder „unclear“ bewertet wurden. Für die methodische Bewertung der diagnostischen Studien war die Verwendung des QUADAS Tools geplant.

#### **Formulierung der Empfehlungen**

Die Empfehlungsstärken wurden durch die Leitlinienautor\*innen im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vergeben. Die Empfehlungsstärken drücken aus, wie sicher sich die Leitliniengruppe ist, dass der größte Teil der beschriebenen Patientengruppe von einer Intervention profitiert. Dies richtet sich nach:

- der Aussagekraft der Evidenz, beurteilt an Hand von: Studienqualität beziehungsweise Verzerrungsrisiko, Konsistenz der Studienergebnisse, Übertragbarkeit, gegebenenfalls Kenntnis/Wahrscheinlichkeit von nicht veröffentlichten Studien zum selben Thema;
- dem Nutzen-Schaden-Verhältnis;
- alternativen Handlungsoptionen;
- den Behandlungszielen und Präferenzen;

- der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag, in verschiedenen Versorgungssettings/Sektoren;
- ethische, rechtliche sowie sonstigen Erwägungen.

Das Schema zur Einstufung der Empfehlungen ist in Tabelle 1 dargestellt. Zunächst bestimmt die Qualität der Evidenz den Empfehlungsgrad. Aufgrund der oben genannten Kriterien kann es jedoch zu einem begründeten Auf- oder Abwerten der Empfehlungsstärke kommen.

Tabelle 1 Schema zur Einstufung der Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	soll (nicht)	↑↑ (↓↓)
B	Empfehlung	sollte (nicht)	↑ (↓)
0	Offen	„kann“	↔

## Formales Konsensusverfahren

Die Empfehlungen und Hintergrundtexte dieser S3-Leitlinie wurden innerhalb der Arbeitsgruppen diskutiert und erarbeitet sowie abgestimmt. Die in den Arbeitsgruppen vorbereiteten Empfehlungen und Algorithmen wurden in den Konsensuskonferenzen sowie in einem formalisierten, schriftlichen Abstimmungsverfahren unter Anwendung der Delphi-Technik formal konsentiert. An den Abstimmungsprozessen nahmen die benannten Vertreter der Leitliniengruppe teil. Tiefergehende Informationen finden sich im Leitlinienreport [1].

## Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Autor\*innen der S3-Leitlinie haben etwaige Interessenkonflikte am Anfang des Leitlinienprozesses schriftlich offengelegt [1]. Potentielle Interessenkonflikte wurden im Rahmen der Diskussion der Leitliniengruppe offen thematisiert. Ausschlüsse wurden als nicht erforderlich angesehen. Bei Empfehlungen, bei denen bei einem Expert\*innen ein Interessenkonflikt entweder von einem anderen Expert\*innen oder von der Sitzungsleitung vermutet wurde, stimmte ein anderer Vertreter\*innen der jeweiligen Fachgesellschaft ab. Nähere Informationen finden sich im Leitlinienreport [1].

## Hinweis

Teile dieser Leitlinie wurden auszugsweise von den Autor\*innen der Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS 2020) verwendet [2, 3].



# 1. Definitionen und Diagnostik

Prof. Dr. Anil Batra, Dr. phil. Dipl.-Psych. Thomas Dresler, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Hermann-Josef Gertz, Prof. Dr. Winfried Häuser, Prof. Dr. Frank Petzke, OA Dr. Adrian Rosada, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

## 1.1 Präambel

Das Kapitel Definition enthält kurze Darstellungen der für die Leitlinie relevanten Begriffe und deren Erläuterung für Fachpersonal. Das Kapitel erhebt den Anspruch, die in der Literatur häufig verwendeten Begriffe zu erläutern, jedoch kein Glossar sämtlicher im Zusammenhang mit substanzbezogenen Störungen verwendeten Begriffe darzustellen.

Als Datengrundlage werden die Klassifikationen nach ICD-10/-11 sowie DSM-5 verwendet. Bewertungen der Kriterien in Bezug auf die Schweregrade werden ergänzt sowie weitere – zum Teil einander überlappende – Begriffe, die in der Literatur gebräuchlich sind, erläutert.

Es stand den Arbeitsgruppen frei, Ergänzungen in den jeweiligen Kapiteln vorzunehmen, die Grunddefinitionen sollten jedoch nicht verändert werden. Bei der Beurteilung von Studien war zu überprüfen, ob die dort verwendeten Einschluss- und Ausschlusskriterien für Patient\*innen den hier verwendeten Definitionen entsprachen.

Der Übergang eines verordneten Gebrauchs zu einem riskanten Konsum beziehungsweise schädlichen Konsum stellt bei substanzbezogenen Störungen im Bereich von Medikamenten ein Problem dar, dass sich nicht auf der Basis der Definition allein klären lässt: hier ist der Kontext der jeweiligen Untersuchung beziehungsweise Situation vom Patient\*innen zu bedenken. Nachfolgende Abbildung gibt eine Übersicht zu den verwendeten Begrifflichkeiten.

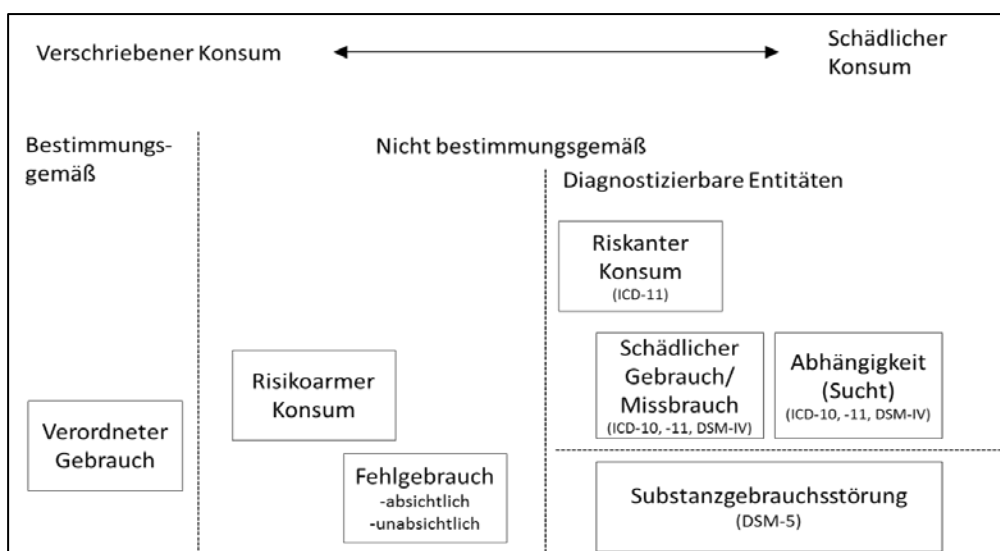


Abbildung 1 Überblick Begrifflichkeiten

## **1.2 Begriffe und Definitionen**

### **1.2.1 Hinweise zum Off-Label-Use von Arzneimitteln**

Unter „Off-Label-Use“ wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden, insbesondere bei Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete.

Die in dieser Leitlinie empfohlenen Therapieoptionen sind möglicherweise nicht für alle adressierten Patientengruppen oder Indikationen zugelassen. Auch weichen Dosisangaben und Applikationsform eventuell von Inhalten der Fachinformation und damit von Bedingungen der Zulassung ab. Empfehlungen oder Angaben, die einen Off-Label-Use beinhalten könnten, sind nicht zwingend gesondert gekennzeichnet. Für den aktuellen Zulassungsstatus wird auf die Fachinformation der Hersteller verwiesen.

Um Arzneimittel als Off-Label-Use in der klinischen Praxis einzusetzen, sind folgende Kriterien zu erfüllen: nachgewiesene Wirksamkeit durch wissenschaftliche Studien; günstiges Nutzen-Risikoprofil; fehlende wirksame Alternativen. Weiterhin hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung etc.) gegenüber dem Patient\*innen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

### **1.2.2 Klassifikationssysteme**

#### **ICD-10**

Im ICD-10 werden „Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen“ im Kapitel V, kodiert durch das Präfix „F1“, katalogisiert. Ein schädlicher Konsum (F1x.1) ist zu diagnostizieren, wenn ein tatsächlicher Schaden der psychischen oder physischen Gesundheit, aber keine Abhängigkeit infolge des Substanzkonsums vorliegt.

Diagnostische Kriterien der Abhängigkeit (F1x.2) nach ICD-10:

1. Starker Wunsch oder Zwang, psychotrope Substanzen zu konsumieren
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bzgl. des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums
3. Körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung bzw. Reduktion des Konsums
4. Nachweis einer Toleranz: Um die ursprünglich durch niedrigere Dosen erreichten Wirkungen der Substanz hervorzurufen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügungen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums, erhöhter Zeitaufwand, um die Substanz zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen

6. Anhaltender Substanzkonsum trotz des Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen körperlicher oder psychischer Art, wenn der Konsument sich über Art und Ausmaß der schädlichen Folgen im Klaren war oder zumindest davon auszugehen ist.

Nach ICD-10 müssen drei der Kriterien innerhalb eines Einjahreszeitraums immer wieder oder während eines Einmonatszeitraums erfüllt sein. Eine körperliche Abhängigkeit liegt bei Erfüllung von Kriterien 3 und/oder 4 vor.

Der „schädliche Gebrauch von nichtabhängigkeitserzeugenden Substanzen“ wird nach F55 katalogisiert. Die drei wichtigsten Gruppen sind hierbei psychotrope Substanzen ohne Abhängigkeitspotential wie Antidepressiva, Laxantien und nicht opioide Analgetika. Es handelt sich um einen anhaltenden, ungerechtfertigten Konsum mit schädlichen körperlichen Auswirkungen.

#### **ICD-11**

Nach 11-jähriger Entwicklungsarbeit hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Juni 2018 die ICD-11 vorgestellt, die im Mai 2019 auf der 72. Weltgesundheitsversammlung (World Health Assembly, WHA72) verabschiedet wurde. Sie soll am 1. Januar 2022 in Kraft treten. Nach einer Übergangszeit von fünf Jahren sollen Todesursachen ausschließlich mit der ICD-11 kodiert werden. Der zukünftige Einsatz der ICD-11 in Deutschland – zur Mortalitäts- sowie Morbiditätsverschlüsselung – ist Gegenstand von Beratungen, an denen sich das Bundesgesundheitsministerium (BMG), die medizinischen Fachgesellschaften unter dem Dach der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die Organisationen der Selbstverwaltung im Gesundheitswesen und das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) beteiligen. Laut Auskunft des DIMDI werden der notwendige Evaluationsprozess zu den Anforderungen und die mögliche Einführung in Deutschland mehrere Jahre in Anspruch nehmen [4].

Im ICD-11 werden „Störungen aufgrund von Substanzkonsum oder abhängigen Verhaltensweisen“ zusammengefasst. Die Kriterien aus der 10. Auflage der ICD werden leicht abgeändert. Erweitert wird die Liste der Substanzen um die Stoffklassen aus der ICD-10 Kategorie F55, für die ein Missbrauch ohne körperliche Abhängigkeit charakteristisch ist. Ergänzt werden ferner „abhängige Verhaltensweisen“ (auch „nicht-stoffgebundene Abhängigkeiten“) in Form des Glücksspiels (gambling disorder) und des Onlinespiels (gaming disorder).

Diagnostische Kriterien nach ICD-11:

### QE11: Riskanter Konsum

Die Störungskategorie „riskanter Konsum“ ist abgegrenzt vom „schädlichen Konsum“ (6C4x.1) oder dem „abhängigen Konsum“ (6C4x.2) dem Bereich „Probleme in Verbindung mit dem Gesundheitsverhalten (ICD-11 24) zugeordnet. Der „riskante Konsum“ psychoaktiver Substanzen (QE11) oder anderer spezifischer Substanzen (QE1Y) stellt eine Konsumform dar, aus der heraus durch die Menge oder die Konsumfrequenz, der Konsumart oder im Rahmen eines bestimmten Kontextes schädliche physische oder psychische Konsequenzen für den Konsumenten oder andere Personen resultieren können, ohne dass bereits schädliche Konsequenzen entstanden sind.

#### 6C4x.1 Schädliche Gebrauchsform

Ein über einen Monat kontinuierlich auftretendes oder innerhalb eines Jahres episodisch auftretendes Gebrauchsmuster, das einen tatsächlichen Schaden der psychischen oder physischen Gesundheit infolge der Intoxikation, der direkten und indirekten toxischen Effekte oder der schädlichen Art der Substanzaufnahme verursacht oder zu einem Verhalten geführt hat, das die psychische und/oder physische Gesundheit anderer geschädigt hat, aufgrund dessen aber keine Abhängigkeit infolge des Substanzkonsums vorliegt.

#### 6C4x.2 Abhängigkeit

Eine Abhängigkeit liegt vor, wenn die folgenden Kriterien im Verlauf der letzten 12 Monate oder bei kontinuierlichem Konsum innerhalb eines Monats vorliegen (Übersetzung und Gliederung auf der Basis des von der WHO verabschiedeten Textes z. B. für Opioide (eine Vorgabe der erforderlichen Anzahl von Kriterien ist nicht veröffentlicht):

1. Ein starker innerer Drang oder Craving, Substanzen zu konsumieren
2. Eine eingeschränkte Fähigkeit zur Kontrolle des Konsums
3. Priorität des Konsums gegenüber anderen Tätigkeiten
4. Anhaltender Konsum trotz einer eingetretenen Schädigung oder negativer Folgen
5. Eine Toleranz gegenüber den Auswirkungen der Substanz
6. Entzugssymptome nach Beendigung oder Verringerung des Konsums oder der anhaltende Konsum, um Entzugssymptome zu verhindern oder zu lindern.

### DSM-IV

Die Konzeptualisierung der Störung durch psychotrope Substanzen und diagnostische Kriterien des DSM-IV entsprechen i.w. den Kriterien des ICD-10. Genannt werden 7 (statt 6) Kriterien, „Viel Zeit für Aktivitäten, um Alkohol zu beschaffen, zu sich zu nehmen oder sich von den Wirkungen zu erholen“ und „Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Alkoholgebrauchs eingeschränkt oder aufgegeben“.

Diagnostische Kriterien für „Substanzmissbrauch“ nach DSM-IV:

A) Ein unangepasstes Muster von Substanzgebrauch führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden, wobei sich mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb desselben 12-Monats-Zeitraums manifestiert:

1. Wiederholter Substanzgebrauch, der zu einem Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause führt.
2. Wiederholter Substanzgebrauch in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann.
3. Wiederkehrende Probleme mit dem Gesetz in Zusammenhang mit dem Substanzgebrauch (Verhaftungen aufgrund ungebührlichen Betragens in Zusammenhang mit dem Substanzgebrauch).
4. Fortgesetzter Substanzgebrauch trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme, die durch die Auswirkungen der psychotropen Substanz verursacht oder verstärkt werden.

B) Die Symptome haben niemals die Kriterien für Substanzabhängigkeit der jeweiligen Substanzklasse erfüllt.

Diagnostische Kriterien der „Abhängigkeit“ nach DSM-IV (drei oder mehr Merkmale müssen zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb einer Periode von 12 Monaten aufgetreten sein):

1. Toleranzentwicklung
2. Entzugssymptome
3. wird häufiger in großen Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen
4. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Gebrauch zu verringern oder zu kontrollieren
5. Viel Zeit für Aktivitäten, um zu beschaffen, zu sich zu nehmen oder sich von den Wirkungen zu erholen
6. Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Gebrauchs eingeschränkt oder aufgegeben

7. Fortgesetzter Gebrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den verursacht oder verstärkt wurde

### DSM-5

Im DSM-5 wurde eine andere Konzeptualisierung der Sucht eingeführt: die kategoriale Unterscheidung von Abhängigkeit und schädlichem Gebrauch wird in eine graduelle Einteilung der Schwere des Syndroms überführt. Die Diagnose „substance use disorder“ fußt auf 11 Kriterien.

Die Ausprägung wird durch die Anzahl der erfüllten Kriterien bestimmt: zwei bis drei Kriterien entsprechen einer milden Ausprägung der Störung, vier bis fünf Kriterien führen zur Diagnose einer mittelschweren Störung, bei sechs oder mehr Kriterien gilt die Störung als schwer (APA 2013). Allerdings ist zu beachten, dass Kriterium 10 und 11 nicht bei einer verordneten und bestimmungsgemäßen Einnahme der betroffenen Substanz für die Diagnosestellung verwertet werden dürfen. Zusätzlich wird eine Kategorie für Verhaltenssuchte geschaffen.

Diagnostische Kriterien nach DSM-5:

1. Die Substanz wird häufig in größeren Mengen oder über einen längeren Zeitraum eingenommen als ursprünglich beabsichtigt.
2. Es besteht ein anhaltendes Verlangen oder ein nicht erfolgreicher Versuch, den Substanzkonsum zu kontrollieren oder zu reduzieren.
3. Ein großer Teil der Zeitspanne wird damit verbracht, die Substanz zu besorgen, zu konsumieren oder sich von den Auswirkungen des Konsums zu erholen.
4. Es besteht ein Craving (starkes Verlangen) oder ein Druck, die Substanz zu konsumieren.
5. Wiederholter Substanzkonsum führt zum Versagen bei der Erfüllung wichtiger Aufgaben (Rollenverpflichtungen im Beruf, in der Schule oder zu Hause).
6. Es besteht ein anhaltender Substanzkonsum ungeachtet der bestehenden oder wiederholt auftretenden sozialen oder interpersonellen Probleme, die durch die Effekte des Substanzkonsums verursacht oder verstärkt werden.
7. Relevante soziale, berufliche oder freizeitbezogene Aktivitäten werden wegen des Substanzkonsums aufgegeben oder reduziert.
8. Die Substanz wird wiederholt in Situationen konsumiert, in denen dies körperlich gefährlich ist.

9. Der Substanzkonsum wird ungeachtet des Wissens um bereits bestehende oder wiederauftretende physische oder psychische Probleme fortgesetzt, die sehr wahrscheinlich durch den Substanzkonsum verursacht oder verstärkt werden.
10. Toleranz, definiert durch eines der folgenden Kriterien:
  - a. Ein Bedarf an deutlich erhöhten höheren Substanzmengen, um Intoxikationseffekte oder andere gewünschte Effekte zu erzielen
  - b. Ein deutlich reduzierter Effekt der Substanz bei kontinuierlichem Konsum der gleichbleibenden Menge der Substanz
11. Entzug, definiert als eines der folgenden Symptome, der sich in einer der folgenden Weisen manifestiert:
  - a. ein für die Substanz charakteristisches Entzugssyndrom
  - b. die Substanz (oder eine nahe verwandte Substanz) werden eingenommen, um Entzugssymptome zu abzumildern oder zu vermeiden.

#### 1.2.3 Bestimmungsgemäßer und nicht-bestimmungsgemäßer Gebrauch/Konsum

##### **Definition „bestimmungsgemäßer Konsum“**

Konsum von Substanzen gemäß den ärztlichen Empfehlungen und/oder den Vorgaben der Arzneimittelinformation, mit Einsatz der Substanz im Rahmen der zugelassenen Indikation und Dosierung.

##### **Definition „nicht-bestimmungsgemäßer Konsum“**

Ausnahmen im Sinne eines nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauchs sind möglich im Sinne [5]:

- a) eines „off-label use“. Dieser bezeichnet den Einsatz eines Medikamentes außerhalb der zugelassenen Indikation nach Aufklärung und Verordnung durch einen Arzt bzw. ärztlich verordneter Dosisanpassungen unabhängig der zugelassenen Dosierung aufgrund individueller Gegebenheiten (z.B. bei beschleunigtem enzymatischen Abbau etc.).
- b) eines „Medikationsfehlers“. Dieser liegt vor, wenn vom vorgegebenen Anwendungsschema – mit dem Risiko eines Schadens für den Patienten - abgewichen wird.
- c) eines „Fehlgebrauchs“. Dieser tritt ein, wenn ein Medikament anders eingesetzt wird (in Dosis oder Applikationsart), als es verordnet wurde. Ein Fehlgebrauch kann in „unabsichtlich“ (z.B. Missverständnis in Bezug auf die Umsetzung einer verordneten Anwendung) und „absichtlich“ (z.B. für eine primär nicht intendierte Wirkung, wie Schlafinduktion durch Opioide) unterschieden werden.

### **Bedeutung**

Diese Definitionen sind beispielsweise im Zusammenhang mit der Beurteilung von Risiken und Nebenwirkung der Pharmakotherapie wichtig. Siehe auch Ausführungen unter 1.5 zur Abgrenzungsproblematik von Fehlgebrauch und Missbrauch. Keine Begrifflichkeiten im Sinne des ICD-10.

#### **1.2.4 Risikoarmer und riskanter Konsum**

##### **Definition risikoarmer Konsum**

Ein Konsum von Substanzen in einer Menge und Häufigkeit, die kein Risiko gravierender gesundheitlicher und/oder psychosozialer Konsequenzen mit sich bringt.

##### **Definition riskanter Konsum**

Konsum mit dem Risiko gesundheitlicher und/oder psychosozialer Konsequenzen. Dazu gehören somatische oder psychische Nachteile sowie negative psychosoziale soziale Folgen.

### **Bedeutung**

Diese Definitionen sind bei der Beurteilung der Risiken im Zusammenhang mit dem Einnahmeverhalten wichtig. Keine Begrifflichkeit im Sinne des ICD-10, jedoch im Sinne des ICD-11.

**Grundlagen für Definition:** Saunders 2017 [6]<sup>1</sup>

#### **1.2.5 Missbrauch**

##### **Definition**

Übermäßiger, exzessiver, nicht bestimmungsgemäßer Konsum von Substanzen mit Gesundheitsschäden in klinisch bedeutsamer Weise. Es fehlt entweder an einer medizinischen Indikation oder die vorgegebenen Rahmenbedingungen für den medizinischen Einsatz werden ignoriert. Ziel des Konsumenten sind häufig die Provokation psychotroper Effekte oder die Beseitigung von Entzugssymptomen. Im Sinne des DSM-IV (s. Kap. 1.2.3)

---

<sup>1</sup> Hazardous use: a pattern of substance use that increases the risk of harmful consequences for the user. Some would limit the consequences to physical and mental health (as in harmful use); some would also include social consequences; in contrast to harmful use, hazardous use refers to patterns of use that are of public health significance despite the absence of any current disorder in the individual user (WHO) [6]



war die Begrifflichkeit des „Substanzmissbrauchs“ entsprechend zum „Schädlichen Gebrauch“ des ICD-10 als Konsum bezeichnet, der physische und psychische Schäden nach sich zieht, jedoch im Unterschied zum ICD-10 auch psychosoziale Schäden einschließt.

### **Bedeutung**

Keine Begrifflichkeit im Sinne des ICD-10, jedoch im Sinne des DSM-IV.

Cave Begriffsüberschneidung: Missbrauch ist im „umgangssprachlichen Sinne“ häufig vergesellschaftet mit einem schädlichen und manchmal vergesellschaftet mit einem abhängigen Konsum. Missbrauch als Kategorie des DSM-IV schließt eine „Abhängigkeit“ aus. Im Englischen wird Missbrauch als „abuse“ definiert und abgegrenzt von Fehlgebrauch oder „misuse“.

**Grundlagen für Definition:** Dilling et al. 2009 [7, 8], Smith et al. 2013 [9]<sup>2</sup>

### **1.2.6 Akute Intoxikation (F1x.0)**

#### **Definition**

Substanzkonsum mit dadurch unmittelbar begründeten schweren psychischen, neurologischen oder körperlichen Folgeerscheinungen (Verwirrheitszustände, Bewusstseinsstörungen, kardiale oder metabolische Symptome, zerebrale Konsequenzen).

---

<sup>2</sup> Übermäßiger oder exzessiver Konsum von Substanzen wie Alkohol oder anderen Drogen, der zu Gesundheitsschäden oder zu einem hohen Risiko für solche Schädigungen führt. Ob "schädlicher Gebrauch" oder "Abhängigkeit" von Substanzen, die Voraussetzung ist in jedem Fall zunächst ein missbräuchlicher Konsum, sodass "Missbrauch" den Oberbegriff darstellt. [7]

Definitions of "misuse" (Deutsch Fehlgebrauch) emphasize that the use of the substance does not follow medical indications or prescribed dosing [...], which bears similarity to certain abuse definitions [...]. In some, although not all definitions, misuse is specifically restricted to prescription or over-the-counter medications [...]. Two definitions propose that misuse occurs only when a drug is taken with a therapeutic intent (ie, the use does not involve seeking psychotropic or euphoric effects) in a manner other than as prescribed. Among the various definitions of "abuse," the major characteristic that frequently appears was that the substance be used for nontherapeutic purposes to obtain psychotropic (eg, euphoric, sedative, or anxiolytic) effects [...]. Some definitions also require that use contradicts medical advice, that the medication is not taken as prescribed [--], or that there is harm to the user or to others associated with the use [...]. One definition indicates that abuse can also be used to refer to illegal use of a substance [9]

### **Bedeutung**

Begrifflichkeit im Sinne des ICD und DSM.

#### **1.2.7 Schädlicher Gebrauch (F1x.1)**

##### **Definition**

Ein Konsummuster, das lt. Definition des ICD-10 physische oder psychische Gesundheitsschäden, jedoch keine Abhängigkeit hervorruft.

ICD-11 ergänzt dies dahingehend, dass dieses Konsummuster während eines Monats kontinuierlich bzw. innerhalb eines Jahres episodisch aufgetreten sein muss und einen tatsächlichen Schaden der psychischen oder physischen Gesundheit der einnehmenden Person oder betroffener Dritter geführt hat.

##### **Bedeutung**

Begrifflichkeit im Sinne des ICD.

**Grundlagen für Definition:** Saunders 2017 [6], Dilling et al. 2009 [7], Smith et al. 2013 [9]<sup>3</sup>

#### **1.2.8 Abhängigkeitssyndrom (F1x.2)**

##### **Definition**

Das Abhängigkeitssyndrom wird nach ICD-10, ICD-11 oder DSM-IV kategorial, nach DSM-5 dimensional verstanden. Abhängigkeit ist in diesen Klassifikationssystemen übereinstimmend gekennzeichnet durch den 1) starken Konsumdrang, 2) Kontrollverlust, 3) Toleranzentwicklung und 4) das Auftreten von körperlichen Entzugssymptomen, sowie 5) die

---

<sup>3</sup> ICD-10 regards harmful substance use and substance dependence as having a hierarchical relationship, the former being diagnosed when there is harm but no dependence [6].

Schädlicher Gebrauch ist der Terminus, der von der WHO verwendet wird, obwohl er in der Regel nur auf die Gesundheit und nicht auf die sozialen Konsequenzen bezogen ist. Missbrauch von Substanzen, die keine Abhängigkeit hervorrufen [7].

Harmful use: A pattern of psychoactive substance use that is causing damage to health. The damage may be physical (eg, hepatitis following injection of drugs) or mental (eg, depressive episodes secondary to heavy alcohol intake) (WHO) [9].

Vernachlässigung anderer Interessen (Verpflichtungen) zugunsten des Substanzkonsums und  
6) ein anhaltender Substanzkonsum trotz des Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen.

### Bedeutung

Begrifflichkeit im Sinne des ICD bzw. DSM. Zur detaillierten Darstellung der einzelnen Kriterien wird auf Kapitel 1.2.2 verwiesen. Zur Definition der „körperlichen Abhängigkeit“ und „psychischen Abhängigkeit“ sowie weiterer Fachbegriffe s. Kap. 1.3.

Anmerkung: Für das Erkennen einer Abhängigkeit von Opioidmedikamenten (bezogen auf die letzten 12 Monate) scheinen die Diagnosekriterien der Definition von „Addiction“ (gemäß der American Academy of Pain Society und der American Society of Addiction Medicine) und der ICD-11-Klassifikation am geeignetsten im Vergleich zu anderen gängigen Klassifikationssystemen wie ICD-10, DSM-IV oder DSM-5. Die Kriterien von „Addiction“: Verminderte Kontrolle bezüglich des Substanzgebrauchs, zwanghafter Gebrauch, andauernder Gebrauch trotz schädigender Folgen und Suchtdruck („craving“) diskriminierten in der Studie von Campbell et al. 2016 besonders gut Abhängigkeiten von Opioidmedikamenten. Für die Diagnosestellung reichte das Vorhandensein eines der Items aus. Die Kriterien 10 und 11 aus DSM-5 (Toleranzentwicklung und Entzugssyndrom) diskriminierten am wenigsten eine Diagnose einer Abhängigkeit von Opioidmedikamenten [10, 11]. Das heisst im Umkehrschluss aber nicht, dass Toleranzentwicklung und Entzugssymptome im Falle einer Abhängigkeit von Opioidmedikamenten nicht das klinische Bild einer Abhängigkeit von Opioidmedikamenten entscheidend mitbestimmen können. Diese beiden Symptome spielen eine wichtige Rolle für Therapieentscheidungen, wie z.B. für die Frage der Notwendigkeit einer Entzugsbehandlung oder im Falle der Toleranzentwicklung für die Erkennung einer bisher unerkannten chronischen Intoxikation. Zu beachten ist auch, dass es bei einer sich wieder zurück entwickelten Toleranz gegenüber der Opioidmedikation nach Entzug bei Einnahme der früheren hohen Dosis zur Atemdepression bis hin zum Tod kommen kann.

**Grundlagen für Definition:** Saunders 2017 [6], Dorsch-Lexikon [12], Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) [13]; Dilling 2009 [7], Smith et al. 2013 [9]<sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> "Substance dependence has been retained in the draft ICD-11. The description in it is that substance dependence is 'a disorder of regulation of use of a psychoactive substance arising from repeated or continuous use of the substance. Its central feature is a strong internal drive to use the substance, manifested by impaired ability to control use, increasing priority given to use of the substance over other

activities, and persistence of use despite harm and adverse consequences. Individuals with substance dependence often develop tolerance and withdrawal symptoms. The constellation of behaviors suggesting dependence is evident over a period of at least 12 months if use is episodic, or over a period of at least one month if use is continuous (daily or almost daily)" [6]

(= A.) [engl. addiction], [KLI, PHA], Bez. für das unausweichliche Angewiesensein eines Individuums, einer Sache, eines Zustandes auf andere Individuen usw., z.B. die A. des Kleinkindes, die A. bei der Sucht. Subj. erlebter Zwang oder subj. erlebte Notwendigkeit zu einer wiederholten (periodischen) oder dauernden Einnahme psychotroper Substanzen (auch Nikotin, Alkohol; Alkoholismus, Substanzabhängigkeit) oder Ausführung pathologischen Verhaltens (Internetabhängigkeit, Verhaltenssucht). Dieser Zwang entwickelt sich oft erst im Verlauf von Monaten oder Jahren der häufigen Einnahme. Opiate bewirken dagegen oft schon nach wenigen Tagen psych. Abhängigkeit. Psych. Abhängigkeit lässt sich schwer objektivieren oder erkennen. Vielfach sind die Übergänge zur physischen Abhängigkeit fließend. Beide können auch nebeneinander bestehen (Drogenabhängigkeit). Abhängigkeitsentwicklung tritt ein, wenn z.B. kurzfristig verordnete Medikamente mit möglichem Abhängigkeitspotenzial nach Abklingen der ursprünglichen Krankheitssymptome weiter eingenommen werden (weil der Pat. sie z.B. pos. erlebt). psychotrope Substanzen, Psychopharmakologie. [12]

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Abhängigkeit als einen seelischen, eventuell auch körperlichen Zustand, der dadurch charakterisiert ist, dass ein Mensch trotz körperlicher, seelischer oder sozialer Nachteile ein unüberwindbares Verlangen nach einer bestimmten Substanz oder einem bestimmten Verhalten empfindet, das er nicht mehr steuern kann und von dem er beherrscht wird. Durch zunehmende Gewöhnung an das Suchtmittel besteht die Tendenz, die Dosis zu steigern. Einer Abhängigkeit liegt der Drang zugrunde, die psychischen Wirkungen des Suchtmittels zu erfahren, zunehmend auch das Bedürfnis, unangenehme Auswirkungen ihres Fehlens (Entzugserscheinungen wie Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Angstzustände, Schweißausbrüche) zu vermeiden. Abhängigkeit wird heute als Krankheit angesehen. [13]

Abhängigkeit beschreibt als allgemeiner Begriff den Zustand eines Menschen, der eine andere Person oder eine Sache zur Unterstützung, zur Bewältigung des Alltags oder zum Überleben benötigt. Bezogen auf Alkohol oder andere Substanzen bezeichnet dieser Begriff die Notwendigkeit wiederholter Substanzeinnahme, um sich wohl zu fühlen oder um zu vermeiden, sich schlecht zu fühlen. Im DSM-IV ist Abhängigkeit als ein Muster von kognitiven Verhaltens- und physiologischen Symptomen definiert, das auf verminderte Kontrollfähigkeit des Menschen bezüglich des Konsums psychotroper Substanzen hinweist; trotz schädlicher Folgen wird der Konsum der Substanz weitergeführt. Dem entspricht weitgehend das Abhängigkeitssyndrom der ICD-10. Der Begriff wird häufig als Synonym mit Sucht und Alkoholismus verwendet. 1964 führte die WHO den Begriff "Abhängigkeit" ein, um Sucht und Gewöhnung zu ersetzen (WHO 1964). Generell kann der Begriff auf alle psychotropen Substanzen oder speziell auf bestimmte Substanzen bezogen werden. Die charakteristischen Symptome der

### 1.2.9 Entzugssyndrom (F1x.3)

#### Definition

Zustand, der bei Absetzen oder Reduktion des Substanzkonsums auftritt und mit substanzspezifischen psychovegetativen Symptomen einhergeht. Ein Entzugssyndrom geht zurück, sobald dem Körper wieder die ursprüngliche oder eine ähnliche Substanz zugeführt wird. Das Entzugssyndrom ist häufig selbstlimitierend, tritt wenige Stunden nach der letzten Einnahme auf und kann über Tage bis Wochen anhalten.

#### Bedeutung

Begrifflichkeit im Sinne des ICD-10.

---

Abhängigkeit variieren bei den einzelnen Substanzen. Das Abhängigkeitssyndrom besteht aus körperlichen und psychischen Elementen. Psychische Abhängigkeit bezieht sich auf die eingeschränkte Kontrolle oder den Kontrollverlust über das Trinken oder den Konsum von Drogen unter Suchtdruck bzw. aus unabweisbarem Verlangen nach dem Stoff (Craving), während physiologische oder körperliche Abhängigkeit sich in Toleranzveränderung und Entzugssymptomen äußert (siehe auch Neuroadaptation). In der biologisch orientierten Diskussion ist häufig damit körperliche Abhängigkeit gemeint. Im Zusammenhang mit psychopharmakologischer Behandlung wird Abhängigkeit im Sinne von Adaptationsprozessen verwendet, wenn bei Absetzen der Medikation Entzugssymptome auftreten. In diesem eingeschränkten Sinne ist Kreuzabhängigkeit komplementär zu Kreuztoleranz zu sehen, die sich beide auf eine körperliche Symptomatik beziehen. Darüber hinaus gibt es auch nicht-stoffgebundene Abhängigkeit, z.B. pathologisches Spielen. [7, 8]

"Physical and psychological dependence are defined separately by the classification systems reviewed. All definitions of "physical dependence" suggest that it is associated with withdrawal symptoms or a withdrawal syndrome [1,23,29,41,43] (Table 4) and most indicate that it is a physiologic response to a drug that manifests due to rapid reduction in exposure or exposure to an antagonist [1,23,29,41]. Some physical dependence definitions also include the development of tolerance to the effects of the substance [23,29,43]. There are fewer consensus definitions of "psychological dependence" and many of those that exist have elements in common with addiction and abuse. For example, two definitions focus on impaired control or compulsion [41,43] and two definitions discuss drug use to alter mood or attain a positive effect [29,41]. Definitions of psychological dependence also suggest that psychological dependence involves craving [5,29], as well as other psychological symptoms when a medication is withdrawn [5]. Psychological dependence is further characterized as a "non-physiological attachment" to a medication that is associated with relieving negative effects and symptoms [12,29]." [9]

## **1.3 Weitere Begriffe**

### **1.3.1 Sucht**

#### **Definition**

Im allgemeinsprachlichen Gebrauch Synonym für Abhängigkeit mit der Konsequenz der periodischen oder chronischen Intoxikation.

#### **Bedeutung**

Keine Begrifflichkeit im Sinne des ICD-10.

**Grundlagen für Definition:** Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) [14], Dorsch-Lexikon [12], Dilling et al. 2009 [7], Smith et al. 2013 [9]<sup>5</sup>

---

<sup>5</sup> Im allgemeinen Sprachgebrauch wird der Begriff Sucht oft gleichbedeutend mit Abhängigkeit verwendet. Im Jahre 1964 hat die WHO den Begriff „Sucht“ jedoch offiziell zugunsten des Begriffs „Abhängigkeit“ aufgegeben. „Abhängigkeit“ könne als Bezeichnung vielseitiger eingesetzt werden und lasse sich sowohl auf die körperliche wie auch die psychische Abhängigkeit beziehen. [14]

Physische und psychische Abhängigkeit (Substanzabhängigkeit). Die WHO definiert Sucht als Zustand periodischer oder chronischer Vergiftung, der für das Individuum und (oder) für die Gemeinschaft schädlich ist. Zu unterscheiden zwischen Drogenabhängigkeit (drug dependence) und Drogenmissbrauch (drug abuse), ebenso zwischen physischen und psychischen Suchtfolgen, wobei empfohlen wird, den unscharfen Begriff Droge durch Suchtstoff zu ersetzen [12].

Wiederholte Verwendung von psychoaktiven Substanzen in einem Ausmaß, das zu periodischer oder chronischer Intoxikation des Konsumenten bzw. des Süchtigen führt, und da er als einen Zwang erlebt, die betreffenden Substanzen einzunehmen. Es bereitet ihm große Schwierigkeiten, mit dem Konsum aufzuhören, sodass er sich schließlich die psychotropen Substanzen auf fast jede nur erdenkliche Weise beschafft. Typisch ist die Zunahme der Toleranz. Ein Entzugssyndrom entsteht häufig dann, wenn die Substanz nicht mehr zugeführt wird. Das Leben des Süchtigen kann schließlich durch den Substanzkonsum dominiert werden bis hin zum Ausschluss aller anderen Tätigkeiten und jeder Verantwortlichkeit. Der Begriff Sucht wird auch in dem Sinne verstanden, dass eine solche Substanz nicht nur individuell, sondern auch in der Gesellschaft schädliche Wirkungen zeigt. Sucht ist ein Begriff, der unterschiedlich verwendet wird. Viele betrachten Sucht als abgrenzbares Krankheitsbild, wobei die fortschreitende Krankheit ihre Ursache in den pharmakologischen Wirkungen der Droge hat, die dazu führen, dass sich die Krankheit ständig verschlechtert. Zwischen 1920 und 1960 machte man Versuche, zwischen Sucht und Gewöhnung zu unterscheiden, einer weniger schweren Form mit einer gewissen psychischen Anpassung. In den 60er Jahren empfahl die WHO dann, dass beide Begriffe zugunsten

### 1.3.2 Toleranz (Gewöhnung)

Die Drogenwirkung lässt nach Phasen längeren Konsums nach. Toleranz entsteht durch a) eine neurologische Adaptation bzw. b) einen beschleunigten Abbau (verkürzte biologische Halbwertszeit) zugeführter Substanzen sowie c) psychovegetative Anpassungsvorgänge an die Substanzwirkung. Der Wirkverlust führt oft zu einer Dosissteigerung.

### 1.3.3 Körperliche Abhängigkeit

Körperliche Abhängigkeit erklärt das Auftreten eines Entzugssyndroms. Der Zustand tritt bei Absetzen oder Reduktion des Substanzkonsums auf und geht mit substanzspezifischen psychovegetativen Symptomen einher. Ein Entzugssyndrom geht zurück, sobald dem Körper wieder die ursprüngliche oder eine ähnliche Substanz zugeführt wird. Das Entzugssyndrom ist häufig selbstlimitierend, tritt wenige Stunden nach der letzten Einnahme auf und kann über Tage bis Wochen anhalten.

Die körperliche Abhängigkeit wird mit einem Entzugssymptom gleichgesetzt, das sich dann ergibt, wenn die Dosis verringert oder im Verlauf eines Abstinenzversuchs weggelassen wird.

### 1.3.4 Psychische Abhängigkeit

Die psychische Abhängigkeit wird häufig als Ausdruck des Kontrollverlustes, des zwanghaften Konsums und eines starken Cravings beschrieben. Psychische Abhängigkeit bezeichnet das Abhängigkeitssyndrom außerhalb der Dimensionen, die mit dem körperlichen Abhängigkeitssyndrom verbunden sind (Entzugssymptomatik, Toleranzentwicklung).

Psychische Abhängigkeit geht einher mit der individuellen funktionellen Bedeutung des Konsums: Aversive Zustände werden mit Hilfe des Drogenkonsums überwunden, ein Verzicht auf die Substanz fällt schwer, da antizipierte Wirkeffekte ausbleiben bzw. aversive Effekte erwartet werden. Psychische Abhängigkeit entsteht im Gegensatz zur körperlichen

---

von "Abhängigkeit" unterschiedlichen Schweregrades aufgegeben werden sollten. Somit ist Sucht kein diagnostischer Begriff der ICD-10, wird aber auch weiterhin von Fachleuten wie auch in der allgemeinen Öffentlichkeit verwendet. Wenn der Begriff Sucht im Zusammenhang mit Alkohol verwendet wird, ist dieses gleichbedeutend mit Alkoholismus. [7]

„Addiction is primarily defined as compulsive substance use that occurs despite personal harm or negative consequences [1,23,29,41,43] (Table 3). Many definitions also state that addiction is a chronic disease [1,3,23,29] that may involve impaired control [1,3,43] and craving [1,3]. Two definitions also identify addiction as involving neurobiological dysfunction.“ [9]

### **S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen**




Version 1.0, Stand: 06.10.2020





Abhängigkeit vor allem bei einer selbst intendierten Drogeneinnahme, weniger bei einer passiven Verabreichung von Medikamenten.



## 1.4 Diagnostik

### 1.4.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>1.1-1</b></p> <p>Die Diagnose einer Medikamentenabhängigkeit soll den diagnostischen Kriterien der ICD-10 folgen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>1.1-2</b></p> <p>Bei der Diagnosestellung soll beachtet werden, dass die fortgesetzte Einnahme in ärztlicher Absprache unter angemessener Abwägung von Schaden und Nutzen nicht das Kriterium des ICD-10 für Abhängigkeit bzw. die Diagnose des schädlichen Gebrauchs erfüllt.</p> <p>Es soll beachtet werden, dass fortgesetzter eigenständiger Konsum und/oder Dosissteigerung ohne/gegen ärztliche Empfehlung bei negativen Konsequenzen das Kriterium des ICD-10 für Abhängigkeit bzw. die Diagnose des schädlichen Gebrauchs erfüllt.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>1.1-3 Statement</b></p> <p>Es besteht ein fließender Übergang zwischen bestimmungsgemäßem Gebrauch, Fehlgebrauch (Synonym: nicht-bestimmungsgemäßer Gebrauch (engl. misuse)), missbräuchlichem Gebrauch (engl. abuse) und abhängigem („süchtigen“) Gebrauch (engl. dependence bzw. addiction) von aus medizinischen Gründen verordneten Arzneimitteln.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>1.1-4</b></p> <p>Eine interdisziplinäre Beurteilung unter Einbeziehung von weiteren Sozial-, Gesundheits- und/oder Therapieberufen sollte erfolgen, wenn die diagnostische Einordnung unsicher ist.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 94 %</p>	

<p><b>1.1-5</b></p> <p>Wenn in begründeten Einzelfällen das Fortführen einer Therapie mit einem Arzneimittel mit Abhängigkeitspotential trotz einer Abhängigkeit medizinisch indiziert ist, sollte dieses in Absprache mit einem Suchtmediziner*innen oder einem Psychiater*innen erfolgen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 77 %</p>	
<p><b>1.1-6</b></p> <p>Bei Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen sollen bestehende psychische und somatische Komorbiditäten erhoben werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>1.1-7</b></p> <p>Derzeit können keine spezifischen Screeninginstrumente für das Risiko, die Entwicklung oder das Vorliegen einer Abhängigkeit von medizinisch indizierten Arzneimitteln empfohlen werden.</p> <p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>1.1-8</b></p> <p>Bei schädlichem Gebrauch oder Abhängigkeit von medizinisch indizierten Arzneimitteln sollen laborchemische Analysen empfohlen werden, wenn bei konkretem Verdacht auf Einnahme einer anderen Substanz keine anderweitige Klärung (durch ein Gespräch) möglich war.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	

### 1.4.2 Hintergrund und Evidenz

#### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 1.1-1.6

Für die Formulierung von Empfehlungen zur Diagnostik einer Medikamentenabhängigkeit, sowie für die Bewertung der Kriterien für die Diagnosestellung nach ICD-10 wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

Die diagnostischen Empfehlungen 1.1–1 bis 1.1–2 wurden aus dem aktuell gültigen Klassifikations- und Diagnosesystem (ICD-10) abgeleitet.

Die Feststellung, dass ein fließender Übergang zwischen den verschiedenen Formen substanzbezogener Störungen (1.1-3) besteht, wurde im Expertenkreis konsentiert. Gleichwohl wurde angesichts der Verankerung der substanzbezogenen Störungen in der Suchtmedizin und Psychiatrie im Konsens bestimmt, dass eine interdisziplinäre Beurteilung, eine suchtmedinische und psychiatrische Mitbehandlung sowie eine über die medikamentenbezogene Störung hinausgehende psychische und somatische Abklärung erfolgen sollte.

Erläuterungen zu den Empfehlungen 1.1–1 – 1.1-3 sind im Kapitel „Begriffe und Definitionen“ verankert. Insbesondere die Empfehlung 1.1–2 soll bei der Interpretation der ICD-10-Kriterien unterstützend zur Kenntnis genommen werden.

Eine substanzbezogene Störung / Abhängigkeitserkrankung beinhaltet sowohl biologische als auch psychosoziale Aspekte. Die Therapie ist daher ein multidisziplinäres Geschehen, das sowohl die medizinische Profession, als auch die psychologische und medizinische psychotherapeutische Unterstützung und die soziotherapeutische/sozialpädagogische Einbeziehung erfordert.

Substanzbezogene Störungen sind in hohem Maße mit komorbiden psychischen Störungen und körperlichen/somatischen Störungen als Folgeerkrankungen oder zum Medikamentenkonsum führenden ausgehenden Erkrankungen verbunden; dies begründet die interdisziplinäre Diagnostik.

#### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 1.1-7

Für die Ermittlung möglicher unterstützender diagnostischer Instrumente (Fragebögen/standardisierte Interviews) bei Benzodiazepin-, Cannabinoid- und Opioid-bezogenen Störungen im Rahmen einer medizinisch indizierten Therapie wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt [1]. Es wurden zahlreiche, vor allem englischsprachige Instrumente ermittelt, die im Bereich des Substanzmissbrauchs Einsatz finden,

darunter das Composite International Diagnostic Interview (CIDI, CIDI-SAM oder M-CIDI), der European Addiction Severity Index (EuropASI) oder das strukturierte klinische Interview zur Diagnostik psychischer Störungen nach DSM-IV (SKID-I / SCID-I) [1]. Allerdings konnte mit der Recherche aus insgesamt 2.391 Treffern sowie ergänzenden Handsuchen kein publiziertes, validiertes, deutschsprachiges Instrument, welches die Einschlusskriterien erfüllte, gefunden werden. Nähere Erläuterungen finden sich im Leitlinienreport [1].

Für Opioid-bezogene Störungen wurden in einer systematischen Übersichtsarbeit 14 englischsprachige validierte Instrumente zur Bestimmung des Risikos eines problematischen Analgetikagebrauchs bei Patient\*innen mit chronischen Schmerzen überprüft [15]. Die Autor\*innen schlussfolgern, dass für die Vorhersage eines Missbrauchs mit verschreibungspflichtigen Opioiden der Pain Medication Questionnaire (PMQ) und der Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP) die beste Evidenzgrundlage haben sowie der Current Opioid Misuse Measure (COMM) für einen vorhandenen Missbrauch [15]. Eine validierte deutsche Übersetzung aller drei Fragebögen liegt aktuell nicht vor.

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 1.1-8**

Die laborchemische Analyse von Blut, Urin und Haaren bei Patient\*innen mit schweren medikamentenbezogenen Störungen und Verdacht auf weitere Substanzgebrauchsstörungen und/oder Verdacht auf Intoxikation dient der Prüfung einer zeitnahen/aktuellen Aufnahme von Substanzen beziehungsweise einer retrospektiven Darstellung der Substanzeinnahme. Sie bietet eine Hilfestellung, um das Ausmaß und die Qualität eines schädlichen Gebrauchs beziehungsweise einer Abhängigkeit abzuschätzen.

Hierzu bieten sich insbesondere chromatographische/ massenspektrometrische Methoden an wie zum Beispiel die Hochdruckflüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Tandemmassenspektrometrie (targeted analysis) oder mit einem Flugzeitspektrometer (untargeted analysis). Die Methoden sind spezifisch und sensitiv; die Nachweisgrenzen reichen für Urin in den unteren ng/ml-Bereich; in Haaren liegen die Nachweisgrenzen im fg-ng/mg-Bereich. Haare bieten gegenüber Urin den Vorteil, eine grobe Abschätzung der Einnahmemenge vorzunehmen, Änderungen im Einnahmeverhalten nachzuverfolgen und möglicherweise die Adhärenz zu Therapieverfahren zu unterstützen. Plasmaspiegel bieten zusammen mit Hilfe von entsprechenden Tabellen von Schulz et al. (2020) und Hiemke et al. (2018) die Möglichkeit zwischen therapeutischen Spiegeln von Substanzen und toxischen Blutspiegeln zu unterscheiden [16, 17].

### 1.4.3 Ergänzende Hinweise für einen schädlichen Gebrauch/ eine Abhängigkeit

Weitere Hinweise für einen schädlichen Gebrauch beziehungsweise eine Abhängigkeit von aus medizinischer Sicht indizierten Arzneimitteln sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2 Weitere allgemeine Hinweise auf einen schädlichen Gebrauch / eine Abhängigkeit**

Nicht-spezifische Hinweise für Fehlgebrauch	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Einnahme trotz geringer bis fehlender Wirksamkeit</li><li>▪ Fehlgebrauch, der trotz Aufklärung, Absprache und engerer ärztlicher Anbindung anhält, ist ein möglicher Hinweis auf einen schädlichen Gebrauch/Abhängigkeit</li></ul>
Nicht-spezifische Hinweise für Abhängigkeit	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ nicht abgesprochene Dosiserhöhungen</li><li>▪ Drängen auf Dosiserhöhung ohne Verbesserung der Symptome/Funktion oder trotz Zunahme der Nebenwirkungen</li><li>▪ wiederholte Unzuverlässigkeit (Unpünktlichkeit, Nicht-Erscheinen) oder mangelnde Compliance</li><li>▪ verschwiegene Einnahme von Substanzen mit Suchtpotential (Diskrepanzen beim Drug-Monitoring)</li><li>▪ Drängen auf Verschreibung weiterer psychotroper Substanzen</li><li>▪ Veränderung der verabredeten Einnahmeintervalle, eigenständige Anpassung nach Bedarf</li><li>▪ Abwehr von Therapieänderungen</li><li>▪ Wesensveränderungen unter der Therapie (z.B. Impulskontrollstörungen) und andere neue psychische Symptome</li><li>▪ Missbrauch anderer Substanzen zu psychotropen Zwecken</li><li>▪ Zunahme von Depressivität, Angststörung, Alpträumen unter Therapie</li></ul>
Spezifischere Hinweise auf Abhängigkeit	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ anhaltender Widerstand gegen Änderungen der Medikation trotz Wirkungslosigkeit und/oder Symptomen einer ärztlich unerwünschten psychotropen Wirkung (Euphorie, Sedierung, Angstlinderung)</li><li>▪ psychotroper (zumeist dosisabhängiger) Nebenwirkungen (Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Konzentrationsstörungen)</li><li>▪ Injektion oraler / transdermaler Verabreichungsformen</li><li>▪ Intravenöse und orale Anwendung transdermaler Systeme</li><li>▪ Rezeptfälschungen</li><li>▪ Stehlen / Borgen von psychotrop wirksamen Arzneimitteln, wie z.B. Opioiden, Benzodiazepinen</li><li>▪ nicht-plausibles Horten der Medikamente</li></ul>

- 
- verheimlichter/abgestrittener Bezug über weitere Ärzt\*innen
  - verschwiegener Konsum von weiteren psychotropen Substanzen einschließlich zusätzlicher Medikamente der verordneten gleichen pharmakologischen Gruppe
  - häufiger Verlust von Rezepten
  - Fordern eines parenteralen Verabreichungsweges
  - Handel von psychotrop wirksamen Arzneimitteln mit Dritten
  - Kontrollverlust (z.B. wiederholte Episoden von Dosiserhöhungen oder zunehmend bedarfsgesteuerte Einnahme trotz klarer Absprache/Warnung, deutliche unmittelbare negative Folgen der Medikamenteneinnahme im privaten und sozialen Umfeld)
  - Zwanghafter Gebrauch

---

Zur Einschätzung der genannten Hinweise werden Befunde aus der körperlichen Untersuchung, der Beobachtung des Patient\*innenverhaltens, Angaben aus der Anamnese, bzw. Fremdanamnese (Angehörige) und der Therapieverlauf berücksichtigt.

## **2. Prävention**

Prof. Dr. Petra Saur, Jurand Daszkowski, Dr. Heribert Fleischmann, Prof. Dr. Winfried Häuser, Jürgen Naundorff

### **2.1.1 Einleitung**





Die Prävention medikamentenbezogener Störungen hat einen hohen Stellenwert für eine sichere und effiziente Therapie der Patient\*innen. Das Vorbeugen medikamentenbezogener Störungen kann Folgeschäden verhindern und zudem zur Kostensenkung im Gesundheitssystem beitragen. Prävention zielt auf die Vermeidung gesundheitlicher Risiken sowie auf die Unterstützung gesundheitsfördernder Faktoren, unter anderem durch innovative Public Health Interventionen. Dabei sind sowohl personen- als auch gesellschaftsbezogene Maßnahmen zu berücksichtigen.

Je nach Fragestellung kommen auf der Verhaltensebene primär, sekundär und tertiär präventive Maßnahmen zum Einsatz. Die Primärprävention hat den Erhalt der Gesundheit beziehungsweise das Vorbeugen von Krankheiten zum Ziel und setzt ein, bevor eine Störung oder Erkrankung auftritt. Die Sekundärprävention befasst sich mit der Früherkennung beziehungsweise der Verhinderung eines Fortschreitens der Störung, unter anderem damit es nicht zu einer chronischen Erkrankung kommt. Voraussetzung ist die aktive und bewusste Beteiligung der Patient\*innen. Die Tertiärprävention setzt im weiter fortgeschrittenen Prozess an und zielt darauf Komplikationen bei manifester Erkrankung zu vermeiden.





In Bezug auf medikamentenbezogene Störungen ist die Primärprävention von besonderer Bedeutung. Sie setzt ein, bevor eine Schädigung, Krankheit oder regelwidriges Verhalten eintritt und sucht nach den Ursachen und möglichen Risikofaktoren. Dabei sind Präventionsziele auf der individuellen Ebene neben der Vorbeugung von Missbrauch und Abhängigkeit die Verhinderung von Schäden und Gefährdungen durch unkontrollierten Entzug, Komplikationen und gefährdenden Wechselwirkungen mit anderen therapeutischen Maßnahmen (zum Beispiel in Notfallsituationen oder bei anderen Erkrankungen), Fehlindikationen sowie Spätschäden (harm reduction) [18].

Es gibt ambulante und stationäre Präventionsprogramme, die entweder allgemein ausgelegt sind oder auch einzelne Substanzen besonders in den Vordergrund stellen wie Opiate, Amphetamine, Cannabis, Stimulantien und Sedativa. Suchtprävention ist die Förderung von Risikokompetenz in Verbindung mit lebensweltnaher Drogenerziehung, Förderung der Persönlichkeitsentwicklung und Basisfähigkeiten der Lebensbewältigung, Ermöglichung erlebnisorientierter Alternativen und Früherkennung von Entwicklungsproblemen und frühzeitige gezielte Hilfen bei problematischem Gebrauch [19].

## 2.1.2 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>2.1-1</b> Patient*in und Ärzt*innen sollen initial und wiederholt Therapieziele vereinbaren und nach vollständiger sowie verständlicher Aufklärung über Nutzen und Schaden der Therapieoptionen Behandlungsentscheidungen im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung treffen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 94 %</p>	
<p><b>2.1-2</b> Werden Arzneimittel mit einem Potential für einen schädlichen Gebrauch oder eine Abhängigkeit verordnet, soll deren Indikation und Wirksamkeit regelmäßig kritisch überprüft werden. Dabei sollen Kontraindikationen der Wirkstoffe sowie Neben- und Wechselwirkungen berücksichtigt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 94 %</p>	
<p><b>2.1-3</b> Medizinisch nicht mehr indizierte Arzneimittel sollen nicht weiter verschrieben werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>2.1-4</b> Auf Anzeichen eines schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit soll insbesondere geachtet werden bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arzneimitteln mit kurzer Halbwertszeit oder schnellem Anfluten</li> <li>• Patient*innen mit psychischen Komorbiditäten (vor allem vorbestehende Suchterkrankungen).</li> </ul> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	



<p><b>2.1-5</b></p> <p>Bei geriatrischen Patient*innen, insbesondere bei Polymedikation, soll die Anwendung von Benzodiazepinen und verwandten Substanzen kritisch überwacht und auf Anzeichen eines schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit geachtet werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 81 %</p>	
<p><b>2.1-6</b></p> <p>Bei Patient*innen, insbesondere bei Risikogruppen, sollen vor der Verordnung von Arzneimitteln mit einem Potential für einen schädlichen Gebrauch oder eine Abhängigkeit Nutzen und Risiken einer Behandlung, die Behandlungsbedürftigkeit sowie mögliche Alternativen abgewogen werden, um einer medikamentenbezogenen Störung vorzubeugen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 90 %</p>	
<p><b>2.1-7</b></p> <p>Bei Veränderungen im Verhalten oder in der Therapie der Patient*innen, die auf einen schädlichen Gebrauch oder eine Abhängigkeit hinweisen, soll in einer gemeinsamen Entscheidungsfindung die Medikation kritisch, indikationsbezogen überdacht und ggf. angepasst werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 87 %</p>	
<p><b>2.1-8</b></p> <p>Bei gesetzlich Krankenversicherten soll bei der Verordnung von Medikamenten mit Abhängigkeitspotential nicht auf Privatrezepte ausgewichen werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	

### 2.1.3 Hintergrund und Evidenz

Für das Kapitel Prävention wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Alle Empfehlungen in diesem Kapitel basieren auf klinischen Konsenspunkten und einzelnen Publikationen. Es wurden zudem in den nachfolgenden substanzspezifischen Kapiteln jeweils ergänzende Empfehlungen oder Hintergrundtexte in Bezug auf die Prävention medikamentenbezogener Störungen formuliert, auf die separat verwiesen wird (Tabelle 3).

#### Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 2.1-1 und 2.1-3

Die Kenntnis von Risikofaktoren und bestimmten Risikogruppen hat für die Primärprävention eine große Bedeutung. Nur der gezielte Ansatz einer Intervention lässt eine effiziente Wirkung erwarten. Das Bewusstsein für Risiken ist entscheidend, weshalb zunächst die kritische Prüfung der weiter bestehenden Indikation für eine Arzneimitteltherapie sowie von Kontraindikationen und Nebenwirkungen im Vordergrund steht, insbesondere bei Langzeittherapie [20–22]. Die leitliniengerechte Therapie der Grunderkrankung ist hierbei ein wichtiger Ansatzpunkt. Besondere Aufmerksamkeit dient dabei den Übergängen und Schnittstellen im Versorgungssystem, also beispielsweise bei Entlassung aus dem Krankenhaus oder bei Wechseln in der Patient\*innenbetreuung. Die Patient\*innen mit in die Therapieentscheidung einzubeziehen und gemeinsam Therapieziele zu vereinbaren sind weitere wesentliche Punkte für eine erfolgreiche Intervention. Die adäquate Aufklärung und Beratung über Risiken und Nebenwirkungen sind dabei die Grundlage für eine vertrauensvolle Begleitung der Patient\*innen.

#### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 2.1-4

- Wirkstoffe mit einer kurzen Halbwertszeit haben ein besonderes Risiko für die Entwicklung eines schädlichen Gebrauchs beziehungsweise einer Abhängigkeit und zeigen schneller Toleranz- und Rebound-Effekte, weshalb hier eine erhöhte Aufmerksamkeit bei diesen Wirkstoffen gegeben ist [23].
- Das abrupte Absetzen solcher Wirkstoffgruppen kann zu einer Entzugssymptomatik führen.
- Bei komorbiden weiteren substanzbezogenen Störungen ist gesteigerte Aufmerksamkeit geboten.
- Zudem weisen Menschen mit psychischen Erkrankungen und Verhaltensstörungen wie Depressionen, Angststörungen, Posttraumatischen Belastungsstörungen, Essstörungen, Schlafstörungen, ADHS und andere Erkrankungen und Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Wasting, Tourette, Narkolepsie und Schmerzerkrankungen ein besonderes Risikopotential für die Entwicklung einer medikamentenbezogenen Störung auf [24, 25]. Diesen Patient\*innen werden oftmals Medikamente verordnet, die

einzelnen und auch bei Polymedikation medikamentenbezogene Störungen auslösen oder verstärken können.

- Auch soziodemographische Parameter spielen eine Rolle wie Geschlecht, Alter, Erwerbstätigkeit, Arbeitsunfähigkeit, städtische und ländliche Bevölkerung wie auch die Berufsausübung von medizinischen und Heilberufen. Ebenso zu erwähnen sind Gewalterfahrungen in der Vergangenheit [25–32].

#### **Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 2.1-5 und 2.1-6**

Patient\*innen, die Risikogruppen zugehören, sind besonders gefährdet einen schädlichen Gebrauch beziehungsweise eine Abhängigkeit zu entwickeln. Es konnte gezeigt werden, dass höheres Alter, niedriger sozialer Status, weibliches Geschlecht und schlechter Gesundheitsstatus die Einnahme von Opioidanalgetika und Benzodiazepinen in Deutschland erhöhen [30]. Belastende Lebensereignisse wie Todesfälle, Familienstreitigkeiten, Probleme in der Arbeit und finanziellen Schwierigkeiten führen wie auch ein höheres Alter, initiale Verschreibung durch einen Psychiater\*in, Vorliegen einer chronischen Krankheit, Krankenhausaufenthalt oder eine zusätzliche Behandlung mit psychotropen Medikamenten zu einem höheren Risiko für medikamentenbezogene Störungen durch Benzodiazepine [33]. Für Opioide liegen Risiken vor für eine missbräuchliche Verwendung bei einem jüngeren Lebensalter (20-40 Jahre), männlichem Geschlecht, psychischen Störungen, depressiven Störungen, somatoformer Schmerzstörung, gleichzeitiger Verschreibung von Tranquilizern sowie Hochdosisopioidthherapie (> 120 mg Morphinäquivalent/d) [10, 34–36].

Stigmatisierung von Suchterkrankungen in der Gesellschaft verhindern, dass besonders auch die genannten Risikogruppen frühzeitig in eine suchtspezifische Therapie kommen und damit chronische Suchtentwicklungen verhindert oder gemildert werden können [32].

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 2.1-7**

Wenn es bei Patient\*innen im Rahmen der Therapie Hinweise darauf gibt, dass

- die Therapie länger andauert, als es angedacht war,
- die Dosis eigenständig erhöht wird,
- Patient\*innen öfter als es das Verschreibungsintervall vorgibt nach einer Neuverordnung oder nach der Verschreibung anderer Substanzen, welche medikamentenbezogene Störungen hervorrufen können, fragen,

ist eine erhöhte Aufmerksamkeit geboten und die Entstehung einer medikamentenbezogenen Störung in Betracht zu ziehen.

**Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 2.1-8**

Eine Befragung von Allgemeinmediziner\*innen ergab, dass Patient\*innen mit einer Alkohol- oder anderen Suchterkrankung oder mit 'unkomplizierten' Insomnia eine Privatverschreibung erhalten, wohingegen Patient\*innen mit einer psychiatrischen Diagnose eher ein reguläres Krankenkassenrezept erhalten [37].

Bei gesetzlich Krankenversicherten soll bei der Verordnung von Medikamenten mit Abhängigkeitspotential nicht auf Privatrezepte ausgewichen werden, weil durch dieses Vorgehen eine Dosissteigerung und/oder eine Neuverordnung von Substanzen, die medikamentenbezogene Störungen hervorrufen könnten, unentdeckt bleiben könnte. Dieses verstärkt die Risiken der Substanzeinnahme, erschwert den offenen und vertrauensvollen Umgang mit den verschreibenden Ärzt\*innen und kann eine mögliche frühzeitige Intervention und Therapie verzögern.

**Tabelle 3 Verweis auf präventive Empfehlungen/Texte in der gesamten Leitlinie**

<b>Kapitel</b>	<b>Unterkapitel/Empfehlung(en)</b>
3.1 Opioide	3.1.3 Risikogruppen / Risikofaktoren
3.2 Benzodiazepine und verwandte Substanzen	3.2.3 Pharmakologie 3.2.5.3 Empfehlungen zu Psychosozialen Therapien 3.2.5.7 Forschungsbedarf
3.3 Cannabinoide	3.3.3 Epidemiologie und Risikogruppen 3.3.4 Prävention
3.4 Gabapentionoide	3.4.3 Risikogruppen 3.4.5 Diagnostik
3.5 Nicht opioide Analgetika	gesamtes Kapitel
3.6 Stimulanzien	3.6.3 Risikogruppen 3.6.5 Diagnostik
3.7 Mischformen/ Multipler Substanzgebrauch	3.7.2 Risikogruppen
5 Rückfallprävention	gesamtes Kapitel
8 Kinder von Eltern mit Medikamentenabhängigkeit	8.1.4 Schutzfaktoren 8.1.5 Möglichkeiten der Hilfe

## 3. Medikamentenbezogene Störungen

### 3.0 Allgemeine Behandlungsgrundsätze

Prof. Dr. Michael Soyka

Obwohl der schädliche Gebrauch beziehungsweise die Abhängigkeitsentwicklung von Arzneimitteln sehr häufige Störungen sind, werden sie bislang in suchtmmedizinischen Einrichtungen kaum behandelt. Dies ist aus den Statistiken, zum Beispiel des jährlich erscheinenden Jahrbuchs Sucht unschwer zu entnehmen (Übersicht in Soyka 2015, [38]).

Auch wenn sich die Diagnostik medikamentenbezogener Störungen prinzipiell an den in ICD-10 (bald ICD-11) definierten Kriterien orientiert, besteht mehr als bei anderen Suchtmitteln ein fließender Übergang zwischen bestimmungsgemäßen Gebrauch, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch (Fehlgebrauch), missbräuchlichen und abhängigen Gebrauch (Kapitel 1.4 Diagnostik). Typische Symptome einer medikamentenbezogenen Störung sind nicht nur immer höheren Dosen der eingenommenen Substanz, sondern auch eine Reihe spezifischer und nicht spezifischer Hinweise für das Vorliegen eines Fehlgebrauchs oder einer Abhängigkeit (vgl. Kapitel 1 Tabelle 2, beziehungsweise weitere spezifische Hinweise in den nachfolgenden substanz-spezifischen Kapiteln).

Alkoholabhängigkeit und drogenassoziierte Störungen werden eher als individuelle Pathologie angesehen. Der/Die einzelne Patient\*in (m/w/d) wird hier möglichst rasch entzogen und sein Konsum beendet. Bei schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln stellt sich die Lage sehr viel differenzierter dar, was schon allein aufgrund der Vielzahl der Medikamente mit Potential für einen schädlichen Gebrauch beziehungsweise eine Abhängigkeitsentwicklung nicht überrascht. Zudem geht es hier nicht, wie bei Alkohol- und Drogenkonsum, um ein einzelnes Individuum, das für seinen Konsum verantwortlich ist. Vielmehr handelt es sich um ein komplexes Bedingungsgefüge bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung einer Medikamentenabhängigkeit mit mehreren Akteuren wie Ärzt\*innen, Apotheker\*innen und andere Therapeut\*innen. Dazu kommt, dass die Medikamente ursprünglich wegen einer medizinischen Indikation verschrieben und eingenommen wurden, wie zum Beispiel Angst, Depression, Schmerz oder neurologische Störungen. Entzug einer ursprünglich mit medizinischer Indikation gegebenen Substanz heißt daher auch Beendigung einer Therapie mit einem Arzneimittel, das ursprünglich einmal medizinisch indiziert war.

Die Indikationsstellung für die Fortführung oder Beendigung einer Therapie mit einem bestimmten Medikament ist daher von der/vom behandelnden Ärztin/Arzt (m/w/d) in Absprache mit einem/einer Psychiater(in) (m/w/d) oder erfahrenen Suchtmediziner\*innen zu

treffen (vgl. Kapitel 1.4). Bei Patient\*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und psychischer und somatischer Komorbidität, sind diese zu erheben und zu beachten (vgl. Kapitel 6).

Das klinische Vorgehen bei Patient\*innen mit medikamentenbezogenen Störungen hängt vom Einzelfall ab. Zu differenzieren ist zunächst zwischen Patient\*innen mit neurologischen, somatischen oder psychischen Störungen, bei denen sich aus der begonnenen Pharmakotherapie heraus eine medikamentenbezogene Störung entwickelt hat sowie Patient\*innen mit primärer Suchterkrankung, zum Beispiel Alkoholabhängigkeit, bei denen die Abhängigkeitsentwicklung von einem Medikament nur eine weitere Facette ihres primär süchtigen Fehlverhaltens ist und die ursprüngliche Sucht ergänzt oder ersetzt hat (Abbildung 2). Diese Patient\*innen sind therapeutisch im bestehenden Suchthilfesystem im Regelfall besser aufgehoben als in medizinischen oder psychiatrischen Settings.

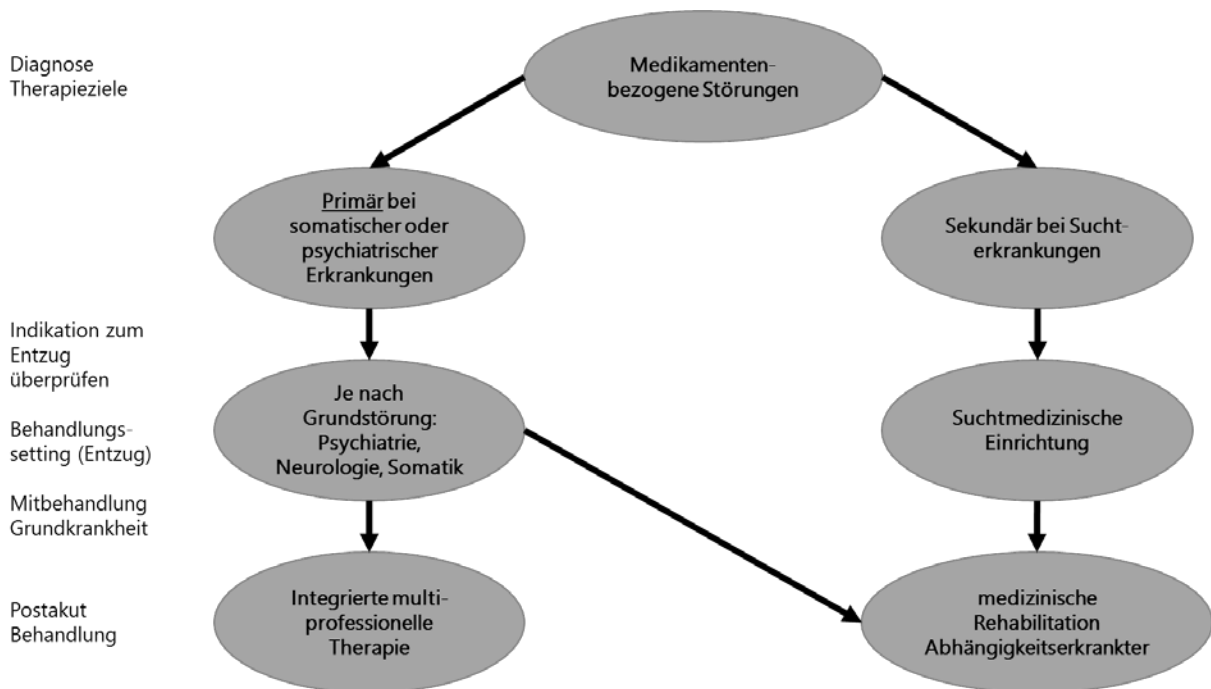


Abbildung 2 Übersicht zu Behandlungspfaden





Für Patient\*innen mit medikamentenbezogenen Störungen gilt generell, dass die Therapieziele individuell vereinbart und im Verlauf regelmäßig überprüft werden (3.0.1 Allgemeine Empfehlungen). Das heißt, dass auch die Indikation für eine Reduktion oder das Absetzen eines bestimmten Medikamentes individuell zu treffen ist (zum Beispiel Schmerzmittelentzug bei Kopfschmerzproblematik, Hypnotika bei Schlafstörungen). Die gemeinsame Entscheidungsfindung ist hierbei sehr wichtig und kann den Erfolg einer Therapie unterstützen sowie die Selbstwirksamkeit der Patient\*innen stärken.

Für die allermeisten Substanzen gilt: Wenn ein Absetzen oder Entzug durchgeführt wird, so ist das jeweilige Medikament langsam auszuschleichen. Die ursprünglichen und eventuell auch konsekutiv aufgetretenen medizinischen oder psychischen Erkrankungen sind dabei leitliniengerecht und möglichst optimal mit zu betreuen.

Qualifizierte suchtmedizinische und psychotherapeutische Methoden zur Förderung von Motivation, Behandlungszuversicht oder Stärkung von Selbstwirksamkeitserwartungen sind anzubieten. Mit anderen Worten: ein multiprofessionelles, integrativ arbeitendes Behandlungsteam ist bei den meisten Patient\*innen zwingend notwendig.

Das therapeutische Vorgehen und Management von Entzugserscheinungen ist dabei von den einzelnen Medikamenten mit Potential für einen schädlichen Gebrauch beziehungsweise eine Abhängigkeit sehr unterschiedlich. Unkomplizierte Entzüge können auch ambulant durchgeführt werden, schwere Entzüge erfolgen im stationären Rahmen, entweder in suchtspezifischen Einrichtungen oder somatischen Kliniken mit psychiatrischer Kompetenz.

### 3.0.1 Allgemeine Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.0-1</b> Die Therapieziele sollen zu Beginn der Behandlung individuell vereinbart und regelmäßig im Verlauf überprüft werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>3.0-2</b> In der Motivationsphase sollten Techniken der motivierenden Gesprächsführungen zur Förderung der Änderungsbereitschaft eingesetzt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>3.0-3</b> Bereits in der Entzugsphase können zusätzlich weitergehende psychotherapeutische Methoden (z. B. kognitive Verhaltenstherapie) angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>3.0-4 Statement</b> Alter, Geschlecht und Komorbidität der Patient*innen sind in der Therapie medikamentenbezogener Störungen zu berücksichtigen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>3.0-5</b> Bei älteren Personen (&gt;65 Jahren, m/w/d) sollen unter Beachtung der erhöhten somatischen und psychischen Komorbidität, Multimedikation, eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion und veränderten Stoffwechselsituation die gleichen Empfehlungen wie für jüngere Patient*innen angewandt werden.</p> <p>Basierend auf [39, 40] Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	



### 3.1 Opioide

Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke, Dr. Fritjof Bock, Dr. Heribert Fleischmann, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Winfried Häuser, Dr. Kristin Hupfer, Dr. Dietmar Kramer, Prof. Dr. Johannes Lindenmeyer, Prof. Dr. Frank Petzke, Prof. Dr. Rainer Sabatowski, Prof. Dr. Ingo Schäfer, Regine Steinauer, Dr. Markus Stuppe, PD Dr. Christine Thomas, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Norbert Wodarz, Prof. Dr. Udo Schneider

#### 3.1.1 Präambel

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf Patient\*innen mit schädlichem Gebrauch beziehungsweise Abhängigkeit von medizinisch indizierten Opioiden, bei denen ein Absetzen der Medikation möglich beziehungsweise indiziert ist. Für Patient\*innen, die aufgrund medizinischer Indikation Opioide benötigen, wird auf die Leitlinie zur Schmerzbehandlung (LONTS-Leitlinie Hinweise zu Indikationen, zur Durchführung und Steuerung der Therapie mit Opioiden [41]) verwiesen. Medizinische Indikationen für den Einsatz von Opioiden sind die Behandlung starker und stärkster akuter und chronischer Schmerzen sowie die second-line Therapie des schweren bis sehr schweren Restless-Legs-Syndroms nach Versagen der dopaminergen Therapie. Es gibt aber nach klinischer Erfahrung besonders in psychiatrischen Kliniken auch Patient\*innen, die bei Aufnahme angeben, Opioide auch wegen anderer Diagnosen, wie zum Beispiel Fibromyalgie oder unspezifischer Rücken- oder Kopfschmerzen, Bauchschmerzen etc. regelmäßig einzunehmen.

Viel diskutiert wird hierbei die Frage, ob und wiefern die Anwendung von Opioidanalgetika im Rahmen des medizinischen Einsatzes als Analgetikum auch zu einem schädlichen und/oder abhängigen Konsum von Opioidanalgetika führen kann und welche diagnostischen und therapeutischen Optionen es in Deutschland gibt. Mittels eines Delphi-Verfahrens wurden in der Arbeitsgruppe folgende klinischen Fragen ermittelt, die für die Versorgung von Patient\*innen mit schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Opioidanalgetika als relevant eingeschätzt werden:

- 1) Wie hoch ist die Inzidenz und Prävalenz des schädlichen oder abhängigen Gebrauchs von Opioid - Arzneimitteln?
- 2) Welche Risikogruppen für schädlichen oder abhängigen Gebrauch von Opioid-Arzneimitteln gibt es? (z.B. Patient\*innen mit vorbestehenden Suchterkrankungen, polyvalentem Medikamentenkonsum, mit nicht indikationsgerechter Opioidbehandlung, komorbiden psychischen Störungen, unterschiedlichen Schmerzentitäten, positiver Familienanamnese bezüglich psychischen Erkrankungen, sowie exponierte

Berufsgruppen und Kinder und Jugendliche, Patient\*innen nach stationärer Behandlung mit inadäquater Entlassmedikation, die im ambulanten Setting nicht angepasst wird)

- 3) Welche Risikofaktoren für schädlichen oder abhängigen Gebrauch von Opioid-Arzneimitteln gibt es? (z.B. Dauer und Frequenz der Einnahme, Dosierung und Merkmale des Medikaments wie Galenik, Kinetik, nicht indikationsgerecht, Schmerzintensitäten)
- 4) Welche klinischen Hinweise für schädlichen oder abhängigen Gebrauch von Opioid - Arzneimitteln gibt es?
  - a) Wie kann schädlicher oder abhängiger Gebrauch von Opioid- Arzneimitteln diagnostiziert werden?
  - b) Wie können psychisch abhängiges Verhalten von alleiniger körperlicher Abhängigkeit unterschieden werden?
- 5) Welche evidenzbasierten Therapieansätze (soziotherapeutisch, psychotherapeutisch, medikamentös, medizinisch rehabilitativ) gibt es zur effektiven Behandlung von schädlichem Gebrauch und körperlich abhängigem sowie psychisch abhängigem Gebrauch von Opioid- Arzneimitteln?
- 6) Welche Möglichkeiten zur Prophylaxe von schädlichem Gebrauch und körperlich abhängigem sowie psychisch abhängigem Gebrauch von Opioid- Arzneimitteln gibt es?

#### 3.1.2 Epidemiologie

Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke, Prof. Dr. Frank Petzke, Dr. Heribert Fleischmann, Dr. Stephan Fuchs, Regine Steinauer, Prof. Dr. Winfried Häuser

#### Verordnung von Opioiden

Opioidanalgetika werden in der Schmerzbehandlung eingesetzt und gewinnen bei der Behandlung von Nichttumorschmerzen zunehmend an Bedeutung [42]. Im Jahr 2017 wurden 423 Millionen definierte Tagesdosen (DDD) Opioidanalgetika in Deutschland verordnet, was einen Anteil von rund 1 % in der Gesamtverordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausmacht [42]. Im Vergleich zum Vorjahr wurde ein Anstieg der Verordnungszahlen von unter einem Prozent berichtet [42]. Allerdings stiegen die DDD der Opioide laut Arzneiverordnungsreport (2016) in der Zeit von 2006-2015 um 30 %, von 318 (2006) auf 410 (2015) [43]. Dies betrifft insbesondere die höher potenten Opioide wie Oxycodon (+7,5 %), Hydromorphon (+9,5 %), und Tapentadol (+17,5 %), deren Verordnungen in 2016 gemäß dem Institut für medizinische Statistik (IMS) gegenüber 2015 noch einmal angestiegen sind [44, 45]. Der Arzneiverordnungsreport 2018 gibt zudem an, dass über die Jahre relativ konstant fast 60 % des Verordnungsvolumens (230 DDD) auf die beiden schwachwirksamen Opioidanalgetika Tramadol und Tilidinkombinationen fallen [42, 46]. Analysen von GKV-Verordnungsdaten von vier Bundesländern zeigen von 2006 bis 2011 eine

kontinuierliche Zunahme der Langzeitverordnungen von Opioidanalgetika, die nach einem geringfügigen Rückgang im Jahr 2012 wieder zuzunehmen und seit 2013 bis 2015 auf einem Plateau über dem Niveau von 2011 verharren [47]. Die Prävalenz der Opioidverordnungen lag in dieser Studie auf der Basis der Rezeptanalysen des Zeitraumes 2006 bis 2016 bei etwa 5 %, von diesen wiederum lag bei knapp 30 % ein Langzeitgebrauch vor [47].

Auch ein metaanalytischer Review von Rosner et al. (2019) beschreibt aufgrund der Analyse von 12 Studien in Deutschland einen Anstieg der Verordnungen der höher potenten Opioide, in der Mehrzahl für nicht-tumorbedingte Schmerzen, mehr bei Älteren, Frauen und in Norddeutschland [48]. Fentanyl wurde von den höher potenten Opioiden im ambulanten Setting hiernach am meisten verschrieben [48].

#### **Gebrauch von Opioiden**

In zwei deutschen nationalen Gesundheitsumfragen unter Älteren (60-79 Jahre) des Robert Koch Instituts für die Zeiten 1997-1999 (GNHIES98, N = 1,606) und 2008-11 (DEGS1, N = 2,501) mit spezifischen Interviews und medizinischen Untersuchungen einschließlich Laboruntersuchungen der Teilnehmer\*innen wurde eine statistisch signifikante Erhöhung des Gebrauchs von Opioidanalgetika von 3,0 % auf 4,1 % gefunden sowie eine Verdoppelung des Langzeit-Opioidgebrauchs von 1 % auf 2,2 % [30]. Zusätzlich wurde in dieser Studie die kombinierte Einnahme von psychotropen Substanzen (Opioide, Benzodiazepine, Antidepressiva, Antidementiva, Antiepileptika) mit täglichem Alkoholtrinken erfasst [30]. Diese unterschied sich in den beiden Zeiträumen nicht signifikant und betrug 1,8 % versus 2,7 % [30]. Der Anstieg des Opioidgebrauchs war bei den 60-79jährigen besonders hoch bei Menschen mit niedrigem sozialen Status (2,9 % versus 7,3 %) sowie bei Menschen mit schlechtem Gesundheitszustand (4,4 % versus 8,1 %) [30]. Zu beachten ist hierbei, dass bei älteren Menschen veränderte pharmakokinetische Bedingungen vorliegen und somit bei höheren Dosen die Wahrscheinlichkeit für toxische Risiken steigen und auch zu einer erhöhten Mortalität führen können [49].

#### **Prävalenz und Inzidenzschätzung der Diagnose schädlicher Gebrauch oder Abhängigkeit von Opioidanalgetika**

Es existieren nur wenige Studien zur Prävalenz- und Inzidenzschätzung der Diagnose eines schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit von medizinisch indizierten Opioiden gemäß ICD-10. Zudem sind bei den Studien methodische und inhaltliche Limitationen zu berücksichtigen.

Der epidemiologische Suchtsurvey ESA 2015 geht von 2,65 Millionen Fällen klinisch relevanten Konsums von Medikamenten (schädlicher und abhängiger Konsum) in der Gruppe der 18 bis 59jährigen in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands aus [50]. Frauen scheinen hinsichtlich des schädlichen oder abhängigen Medikamentenkonsums gefährdeter zu sein. Auch wenn belastbare bevölkerungsepidemiologische Daten hinsichtlich der Abhängigkeitserkrankung im Sinne des ICD-10 F1x.2 fehlen, ist davon auszugehen, dass eine Abhängigkeit oder ein schädlicher Gebrauch (F1x.1) mit dem Risiko für schwere Entzugssyndrome häufig sind. Die Gruppen der Benzodiazepine und Opioide stellen die beiden zahlenmäßig relevantesten Stoffgruppen dar: So gehen mehrere Schätzungen von 1,2-1,5 Millionen Menschen mit einer Benzodiazepinabhängigkeit und von circa 600.000 medikamentös opioidabhängigen Patientinnen in Deutschland aus [50]. Es wird anhand der Daten des Suchtsurveys 2015 eine Prävalenz einer Gebrauchsstörung durch Opioidanalgetika nach DSM-V von 1 % geschätzt [51]. Für 2018 wird in dem Suchtsurvey 2019 eine 12-Monats-Prävalenz von 1,9 % einer substanzspezifischen Störung für die Gesamtgruppe der Analgetika (Opioide und andere) angegeben [52]. Aus methodischen Gründen wird von einem „under reporting“ der eigentlichen Zahlen ausgegangen [52]. Gemäß des Suchtsurveys 2015 wird in Deutschland relativ häufig eine Polytoxikomanie betrieben, das heißt die gleichzeitige missbräuchliche Einnahme von drei oder mehr Medikamenten beziehungsweise Suchtstoffen [50].

In einer retrospektiven Querschnittsstudie auf Basis von Krankenkassendaten aus dem Jahr 2012 mit 800.000 Versicherten der Barmer Ersatzkasse lag die 1-Jahresprävalenz von Krankenhausaufenthalten mit Diagnosen von psychischen und Verhaltensstörungen wegen Alkohol, Opioiden, Tranquilizern und multiplem Substanzgebrauch und Vergiftungen durch Betäubungsmittel bei 0,8 % der Versicherten mit Langzeitopiodtherapie wegen chronischer nicht-tumorbedingter Schmerzen (LTOT) [36]. In einer retrospektiven Querschnittsstudie aus dem Jahr 2014 mit 4.028.618 Versicherten von 69 gesetzlichen Krankenkassen lag die 1-Jahresprävalenz der oben beschriebenen Krankenhausaufenthalte bei 1,75 % der Versicherten mit LTOT [34].

Die Prävalenzraten beider Studien unterliegen dabei Einschränkungen. Zunächst greifen die Datenbanken der GKV auf Abrechnungsdaten zu, die für die Abrechnung und nicht für Forschungszwecke erhoben wurden. Alle Analysen mit Routinedaten unterliegen möglichen Kodierfehlern beziehungsweise Up- und Undercoding. Zudem wurden keine Interviews zu Verhaltensmustern von Missbrauch von verordneten Opioiden beziehungsweise dadurch bedingten Störungen geführt, was zu einer hohen Spezifität, aber geringen Sensitivität führen kann. Es sind Unterschätzungen der Prävalenzen möglich, wenn nur stationäre Daten

Berücksichtigung gefunden haben und Untersuchungen zum illegalen Drogenkonsum oder zusätzlichem Konsum von psychotropen Substanzen nicht möglich waren. Und möglicherweise wurden keine Validierungen der Endergebnisse in der gewählten Datenumgebung vorgenommen. Dennoch liefern diese Untersuchungen trotz aller Limitationen wertvolle Anhaltspunkte für die Prävalenz Opioid-bezogener Störungen in Deutschland für Patient\*innen mit Langzeitopiodtherapie wegen chronischer nicht-tumorbedingter Schmerzen.

In einer Spezialklinik in London wurde in einer älteren Studie (1997) vom Institute of Psychiatry an 125 Patient\*innen mit chronischen Schmerzen differenziert Missbrauch, schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Opioidanalgetika, nicht opioidhaltigen Schmerzmedikamenten, Benzodiazepinen und Antidepressiva mit spezifischen Manualen untersucht [53]. Einen Missbrauch von Substanzen wiesen die Patient\*innen in % wie folgt auf: Opiode 8,8 % (Benzodiazepine 4,8 %, Antidepressiva 1,6 %); die Diagnose eines schädlichen Gebrauchs: Opiode 3,2 % (Benzodiazepine 4 %, Antidepressiva 0 %) und die Diagnose einer Abhängigkeit Opiode 4,8 % (Benzodiazepine 3,2 %, Antidepressiva 0 %) auf [53]. In der Summe wiesen 12 % der Patient\*innen die Diagnose eines schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit von psychotropen Substanzen auf [53]. Besonders die Patient\*innen, die einen schädlichen Gebrauch oder Abhängigkeit entwickelten, wiesen auch eine psychische Störung, insbesondere eine somatoforme psychische Störung auf [53].

Die Daten dieser Studie unterstützen die klinische Beobachtung, dass ein gewisser Anteil der Schmerzpatient\*innen zusätzlich zu den Opioiden potentiell noch andere psychotrope Medikamente einnimmt. Darüber hinaus weist die Studie darauf hin, dass insbesondere Personen mit Schmerzsyndromen und psychischen Störungen gefährdet sein können, eine Analgetikaabhängigkeit von Opioiden, aber auch von anderen Substanzen wie zum Beispiel den Benzodiazepinen zu entwickeln.

Trenddaten zu substanzbezogenen Störungen (Abhängigkeit) nach DSM-IV für 18-59-Jährige (12-Monats-Prävalenzen) für Deutschland werden im epidemiologischen Suchtsurvey 2019 für Analgetika für 2012 und (2018) wie folgt angegeben: Männer 2,5 % (1,9 %, Unterschied nicht signifikant), Frauen 3,4 % (3,1 %, signifikant) [52]. Allerdings konnte bei der Erstellung der Trenddaten aus methodischen Gründen keine Unterscheidung von opioidhaltigen und nicht opioidhaltigen Schmerzmedikamenten vorgenommen werden, sodass die Werte für die opioidhaltigen Medikamente alleine höher sein dürften [52]. Auch ist daher unklar, ob die Geschlechterunterschiede bei Trennung der Analgetika in dieser Weise bleiben. Aufgrund der aktuellen Datenlage wird davon ausgegangen, dass in Deutschland im Vergleich zu den USA keine Opioidepidemie besteht [48, 52].

Ein starker Anstieg des Missbrauchs von verschreibungspflichtigen Opioiden sowie der Übergang in den illegalen Konsum von Opiaten wie zum Beispiel Heroin konnte in den Vereinigten Staaten von Amerika, Kanada und Australien beobachtet werden. In einer nationalen Stichprobe aus den USA erfüllten 18 % der 1.134 Patient\*innen mit Opioid-Verordnungen für eine Langzeittherapie wegen chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LTOT) die DSM-5 Kriterien für substanzbedingte Störungen und 19 % erfüllten die Kriterien des ICD-11 für Abhängigkeit im letzten Jahr, jeweils erhoben mit dem Composite International Diagnostic Interview [10]. In einer australischen Stichprobe erfüllten 8,5 % der 1.424 LTOT-Patient\*innen die Kriterien für eine Lebenszeit-Opioidabhängigkeit nach ICD-10 und 4,7 % für eine Opioidabhängigkeit im vergangenen Jahr nach ICD-10, jeweils festgestellt mittels Composite International Diagnostic Interview [35].

Diese Entwicklungen lassen sich allerdings nicht unkritisch auf Deutschland übertragen. Ein Übergang von der Einnahme verschreibungspflichtiger Opioide zum Heroinkonsum ist für Deutschland nicht bekannt. Die Unterschiede der Prävalenzraten von problematischem Gebrauch von verordneten Opioiden könnten teilweise dadurch erklärt werden, dass unterschiedliche Methoden genutzt wurden (strukturierte Interviews vs. Krankenkassen-Routinedaten). Zudem sind kulturelle Unterschiede zwischen Nordamerika bzw. Australien und Deutschland bezüglich der Einstellung von Patient\*innen und Ärzt\*innen gegenüber Opioiden sowie die Verfügbarkeit von psychosozialen Angeboten zum Schmerzmanagement zu berücksichtigen. Insbesondere besteht in den USA die Möglichkeit der direkten Werbung für Opioide, die von einigen Herstellern in aggressiver Weise genutzt wurde, um Patient\*innen die Einnahme von Opioiden auch bei leichteren Schmerzen nahelegen. Auch werden für die USA Tendenzen des „over-prescribing“ im postoperativen Setting als weitere (Teil-)Ursache des Fehl- und Missbrauchs von Opioiden beschrieben [54]. Nach Daten der Vereinten Nationen (UN) ist der Opioidgebrauch in den USA der höchste der Welt, und mehr als 50 % höher als in Deutschland, gemäß dem International Narcotics Control Board, 2017, das zweite Land in der Reihenfolge [55].

Andere systematische Reviews über 17 (Minozzi et al. (2013)) oder 19 (Chou et al. (2015)) Studien in Patient\*innen, die Opioide wegen Schmerzen verordnet bekamen, machen deutlich, dass die Prävalenzraten eines Opioid-Abhängigkeitssyndroms in den verschiedenen Studien jeweils einen großen Schwankungsbereich aufweisen [56, 57]. So fanden sich im ersten Fall eine Inzidenz von 0,5 % (0 %-24 %) und eine Prävalenz von 4,5 % (0 %-31 %) eines Opioid-Abhängigkeitssyndroms nach ICD-10 und DSM IV-Kriterien [56]. Im zweiten Review fand sich in ambulanten chronischen Schmerzpatienten mit Langzeittherapie mit Opioiden eine Prävalenz einer Opioidabhängigkeit von 3 % – 26 % [57]. Als Ursache werden viele

methodischen Faktoren angegeben, wie zum Beispiel Ausschluss von Patient\*innen mit vorbestehenden Suchterkrankungen, ungenügende Follow-ups, fehlende spezifische Suchtdiagnostik, aber auch setting, Dauer der Behandlung etc. (siehe zum Beispiel Kommentar von Lintzeris 2013 zum Review Minozzi et al. (2013) [58]).


Darüber hinaus sind die epidemiologischen Studien in der Regel ohne Verifizierung der Fälle durch qualifizierte Urinalysen durchgeführt worden, das heißt ohne Klärung, welche und wieviele verschreibungspflichtige Opioide und andere psychoaktive Substanzen von den untersuchten Probanden eingenommen wurden. Es ist daher auch aus diesem Grund von einer relativ hohen Dunkelziffer des Gebrauchs/Abusus von Opioiden auszugehen.



Auch ist bei der Einschätzung des Gebrauchs von Opioiden zu beachten, dass diese, im Gegensatz zu den Opiaten, mit den üblichen immunologischen Urintests nicht detektiert werden können. Ein Missbrauch von Opioiden wie zum Beispiel von Tramadol, Tilidin, Fentanyl und anderen Substanzen wird häufig nur zufällig bei Urinalysen mit gaschromatografischen/massenspektrografischen (GC/MS) Methoden entdeckt, die zum Beispiel wegen einer klinisch schweren Intoxikation durchgeführt wurde.

#### 3.1.3 Risikogruppen / Risikofaktoren

Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke, Prof. Dr. Frank Petzke, Dr. Heribert Fleischmann, Dr. Stephan Fuchs, Regine Steinauer, Prof. Dr. Winfried Häuser

##### 3.1.3.1 Empfehlung

Empfehlung	
<p><b>3.1-1</b></p> <p>Bei der Indikationsstellung und Verordnung von Opioiden soll bei den folgenden Konstellationen besonders auf die Entwicklung eines schädlichen Gebrauchs / einer Abhängigkeit geachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• jüngeres Lebensalter (20-40 Jahre),</li><li>• männliches Geschlecht,</li><li>• Diagnosen psychischer Störungen (z.B. depressive Störungen, somatoforme Schmerzstörung),</li><li>• gleichzeitige Verschreibung von Tranquilizern,</li><li>• Hochdosisopiodtherapie (&gt; 120 mg Morphinäquivalent / Tag).</li></ul> <p>Basierend auf [34, 36, 49, 53, 59, 60] Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	

Empfehlung	
<p><b>3.1-2</b></p> <p>Bei einer Indikationsstellung zu oder Verordnung von Opioiden soll bei einer vorbekannten Abhängigkeitserkrankung die Gefahr eines Missbrauchs, schädlichen Gebrauchs oder eines Rückfalls bedacht werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>3.1-3</b></p> <p>Bei einer Indikationsstellung zu oder Verordnung von Opioiden soll bei den nachfolgend genannten Risikofaktoren die Entwicklung eines schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit bedacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Positive familiäre Suchtanamnese</li> <li>- Gegenwärtig psychische Störung</li> </ul> <p>Basierend auf [25, 59, 60, 60] Abstimmungsergebnis: 95 %</p>	

### 3.1.3.2 Hintergrund und Evidenz

#### Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 3.1-1

Die Diagnosen psychischer und Verhaltensstörungen wegen Alkohol, Opioiden, Tranquilizern und multiplem Substanzgebrauch und Vergiftungen durch Betäubungsmittel bei Langzeitopioidthherapie waren stark mit der Verschreibung von Tranquilizern (Odds Ratio (OR) 3,44; 95 % Konfidenzintervall (KI) 1,8-6,56), mäßig mit Diagnosen depressiver Störungen (OR 2,26; 95 % KI 1,37-6,58) und leicht mit Diagnosen von somatoformer Schmerzstörung (OR 1,92; 95 % KI 1,18-23,16) assoziiert [36]. Es fand sich eine geringe negative Assoziation mit dem Alter (OR 0,96; 95 % KI 0,95-0,98) [36].

Auch eine weitere Studie fand eine starke Assoziation dieser Diagnosen mit der Verschreibung von Tranquilizern (OR 3,63; 95% KI 3,03-4,36), eine mäßige Assoziation mit der Diagnose depressiver Störungen (OR 2,52; 95 % KI 2,12-3,00), eine leichte Assoziation mit der Diagnose somatoformer Schmerzstörung (OR 1,89; 95 % KI 1,56-2,28) sowie einer Hochdosis-LTOT (OR 1,81; 95 % KI 1,44-2,27) [34]. Es fand sich eine negative Assoziation mit dem Alter 41–60 Jahre (OR 0,62; 95 % KI 0,44-0,88), 61–80 Jahre (OR 0,30; 95 % KI 0,21-



0,42), >80 Jahre (OR 0,16; 95 % KI 0,11-0,23) und weiblichem Geschlecht (OR 0,47; 95 % KI 0,40-0,55) [34].

In einer großen Kohortenstudie (Einwohner von Massachusetts, etwa 3,1 Mill) untersuchten Rose et al. (2019) bei mehr als 1,5 Mill. Menschen ab 50 Jahren die Auswirkungen von „potentiell nicht adäquater Verschreibung“ „ von Opioiden auf Überdosierung und Mortalität [49]. Die „potentiell nicht adäquaten Verschreibungen“ von Opioiden waren in fünf Gruppen eingeteilt und wie folgt definiert: 1. Hoch-Dosis Opiode (mehr als 100 mg Morphinäquivalente und länger als drei Monate), 2. Koverschreibung mit Benzodiazepinen, 3. Mehrere Opioidverschreiber, 4. Mehrere Opioidverschreibungen und 5. Kontinuierliche Opioidverschreibung ohne eine Schmerzdiagnose [49]. Sie fanden, dass alle fünf Arten der potentiell nicht adäquaten Verschreibung von Opioiden signifikant mit nichttödlichen und tödlichen Überdosierungen sowie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren [49]. Derartige Verschreibungspraktiken können daher Risikofaktoren darstellen und sind anamnetisch zu berücksichtigen.

Nach einem systematischen Review und Metaanalyse von Fischer et al. (2012) mit deutscher Beteiligung von neun epidemiologischen Studien, fand sich in den Personen, die einen nichtmedizinischen Konsum von verschreibungspflichtigen Opioiden betreiben, eine hohe Prävalenz von Schmerzen (48 %) verbunden mit psychischen Gesundheitsproblemen (32 %), besonders von Depressionen (17 %) und Angsterkrankungen (16 %) [61]. Die Autor\*innen können durch diese Daten keine direkte Kausalität nachweisen, stellen aber fest, dass die genannten Komorbiditäten in der Prävention und in der Behandlung der Patient\*innen mit nichtmedizinischen Opioidkonsum eine wichtige Rolle spielen [61].

#### **Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3.1-2 und 3.1-3**

Eine systematische Übersichtsarbeit von Blanco und Volkow (2019) in Lancet beschreibt Daten zu Faktoren, die das Risiko für das Entstehen einer Abhängigkeitserkrankung von verschriebenen Opioiden erhöhen [60]. Hiernach erhöhen psychische Erkrankungen ein solches Risiko, wobei insbesondere die Anamnese einer Angst bezogenen Störung dieses um 50 % erhöht und das Vorbestehen einer anderen Suchterkrankung sogar um 300 % [60, 62]. Die Daten beruhen unter anderem auch auf Auswertungen des US-amerikanischen nationalen epidemiologischen Survey zu Alkohol und verwandten Bedingungen (N=36.309) [62]. Das Vorbestehen einer anderen Suchterkrankung wies hier für die 12 Monats-Prävalenz einer Opioidabhängigkeit eine signifikante Odds ratio von 17,67 auf, eine psychische Erkrankung allgemein eine signifikante Odds ratio von 1,66 mit einzelnen signifikanten Odds ratios für Angsterkrankungen, PTBS und Persönlichkeitsstörungen [62].

In einer Originalarbeit von Domino et al. (2005), publiziert in JAMA wurden 292 Personen mit ärztlichen Gesundheitsberufen hinsichtlich von Risikofaktoren für einen Rückfall von ihrer Abhängigkeit von überwiegend Alkohol und Opioiden untersucht [25]. Die Daten zeigten, dass der Konsum eines stark wirksamen Opioids mit einer bestehenden psychischen Erkrankung, aber nicht ohne (HR 0,85), das Risiko eines Rückfalls signifikant erhöhte (HR 5,79) [25]. Das Vorhandensein von drei Faktoren, Einnahme eines starken Opioids, eine duale Diagnose (Opioidsucht mit psychischer Erkrankung) und eine positive Suchterkrankungs-Familienanamnese erhöhten das Risiko deutlich (HR 13,25) [25].

Ein systematischer Review und Metaanalyse von 65 Studien zu Risikofaktoren für einen schädlichen Gebrauch von Opioidanalgetika, die wegen nicht-tumorbedingten Schmerzen verschrieben worden waren, zeigte, dass jedweder gegenwärtiger oder vorheriger Substanzgebrauch (Odds ratio OR 3,55; 95 % Konfidenzintervall KI 2,62-4,82), eine psychische Erkrankung (OR 2,45; 95 % KI 1,91 – 3,15), jüngerer Alter (OR 2,19; 95 % KI 1,81–2,64), und männliches Geschlecht (OR 1,23; 95 % KI 1,10 – 1,36) das Risiko für schädlichen Gebrauch von verschriebenen Opioiden statistisch signifikant erhöhte [59].

Aufgrund der hier dargestellten Literatur sollten bei vorbekannter Abhängigkeitserkrankung und besonders bei vorbekannter Abhängigkeitserkrankung plus psychischer Störung Opioide nur verordnet werden, falls und so lange dies medizinisch unumgänglich ist. Es sollte, wenn möglich, in diesem Fall auf die Verordnung von Opioiden verzichtet werden.

#### 3.1.4 Pharmakologie Opiate und Opioide

Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

Die *Opiate* wurden im 19. Jahrhundert in Deutschland aus dem Saft der Mohnkapsel der Pflanze *Papaver somniferum* isoliert und zunächst als schlafinduzierende Substanz und Allheilmittel eingesetzt. Zunehmend gewannen und haben die Opiate seitdem für die Schmerztherapie eine enorm wichtige Bedeutung. Die Opiate sind Alkaloide des Opiums mit morphinartiger Struktur (zum Beispiel Morphin, Kodein), die über Opioidrezeptoren peripher und zentral im Gehirn wirken.

*Opioide* dagegen sind chemisch heterogen. Sie sind halb- und vollsynthetische Substanzen, die seit dem frühen 20. Jahrhundert hergestellt werden und ebenfalls über die Opioidrezeptoren wirken. Hierzu gehören von den höher potenten Opioiden zum Beispiel Oxycodon, Fentanyl, Buprenorphin oder Methadon sowie von den niederpotenten Opioiden zum Beispiel Tilidin und Tramadol (siehe unten). Der Begriff Opioide wird häufig auch als Sammelbegriff für die Opiate und die eigentlichen Opioide verwandt.

Die chemische Unterschiedlichkeit von Opiaten und den chemisch heterogenen Opioiden bedingt, dass die Opioide im Gegensatz zu den Opiaten, mit den üblichen immunologischen Urintests (Urintsticks) nicht detektiert werden können, sondern nur durch aufwendigere Methoden, wie gaschromatografische/massenspektrometrische (GC/MS) Methoden.

Wegen der schon früh erkannten, süchtig machenden Wirkung der Opiate und Opioide unterliegen diese in der Bundesrepublik Deutschland fast alle dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG) und der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV). Es ist die jeweils gültige Fassung zu beachten, da das BtMG halbjährlich aktualisiert wird, was bedeuten kann, dass bestimmte Substanzen, Präparationen oder bestimmte Dosierungen nicht mehr oder neu in das BtMG aufgenommen wurden. Die letzte Fassung des BtMG stammt von 17.12. 2019. In der BtMVV (letzte Fassung 2.7. 2018) sind Einzelheiten des Umgangs und der Verschreibung von Opioiden geregelt. Die jeweils gültige Fassung der beiden Gesetze kann auf der website des Bundesministeriums für Justiz und Verbraucherschutz eingesehen werden ([www.bmjv.de](http://www.bmjv.de); [www.gesetze-im-internet.de](http://www.gesetze-im-internet.de)).

#### **Wirkungen der Opiate und Opioide**

Das *Wirkenspektrum von Opiaten und Opioiden* ist komplex und heterogen. Die wichtigste Zielwirkung für die Klinik ist die der Analgesie. Opioide binden unterschiedlich stark an verschiedenen Opioidrezeptoren ( $\mu$ ,  $\kappa$ , -  $\delta$ ), wobei sie teils aktivierend, aber auch teils hemmend an den Untertypen der Opioidrezeptoren wirken können. Hierdurch können unterschiedliche komplexe pharmakodynamische Wirk- und Nebenwirkungsspektren entstehen. Darüber hinaus unterscheiden die Opiate und Opioide sich auch erheblich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften.

Die Opioidrezeptoren ( $\mu$ ,  $\kappa$ , -  $\delta$ ) sind die Bindungsstellen für die peripheren und zentralen körpereigenen Opioidsysteme, die Neuropeptide wie die Endorphine, die Enkephaline und die Dynorphine. Das beta-Endorphin ist der natürliche Ligand der  $\mu$ -Opioidrezeptoren, die Enkephaline und beta-Endorphin für die  $\delta$ -Opioidrezeptoren und Dynorphin für die  $\kappa$ -Opioidrezeptoren. Folgende Wirkungen werden der Aktivierung der verschiedenen Opioidrezeptoren zugesprochen [11, 63, 64] (Tabelle 4).

**Tabelle 4 Pharmakologische Effekte der Opioidrezeptoren und Beispiele klinischer Bedeutung**

Opioidrezeptor	Effekte	Klinik (Beispiele) und Liganden
μ-Rezeptor	Analgesie (peripher und zentral)	Schmerztherapie
	Spastische Lähmung des Darms	Loperamid gegen Diarrhoe
	Antitussiv	Kodein bei schwerem Husten
	Vegetativ: Atemdepression, Hypotonie, Bradykardie, Miosis	Intoxikationszeichen
	Immunmodulator, meist immunsuppressiv	
	Stimmungsverbesserung, Euphorie	i. d. R. nicht in analgetischen Dosen
	Toleranzentwicklungen gegenüber einzelnen Effekten	nach chronischer Opioid-Einnahme klinische Unauffälligkeit brzgl. toleranten Effekten
Triggerung biologischer synaptischer Plastizitätsprozesse	Entwicklung von Abhängigkeit und Sucht	
δ-Rezeptoren	Analgesie (peripher und zentral)	Schmerztherapie
	Anxiolyse	
	Atemdepression (peripher und zentral)	Intoxikationszeichen
	Konvulsion	
	Toleranzentwicklung gegenüber einzelnen Effekten	nach chronischer Opioid-Einnahme teils klinische Unauffälligkeit
Triggerung biologischer synaptischer Plastizitätsprozesse	Entwicklung von Abhängigkeit und Sucht	
κ-Rezeptoren	Analgesie (peripher und zentral)	Schmerztherapie
	Atemdepression u. vegetat. Sympt. s.o.	Intoxikationszeichen
	Dysphorie	Einsatz von Opioiden mit teils κ-antagonistischer Komponente (z.Buprenorphin)
	Diurese	
	Immunmodulatorisch (peripher)	
	Toleranzentwicklung gegenüber einzelnen Effekten	Nach chronischer Opioid-Einnahme teils klinische Unauffälligkeit
	Triggerung biologischer synaptischer Plastizitätsprozesse	Entwicklung von Abhängigkeit und Sucht

Die in der Medizin eingesetzten Opiate und Opioide sind teils reine Agonisten an den verschiedenen Opioidrezeptoren, wie zum Beispiel Pethidin, Kodein, Piritramid, Morphin, sowie Fentanyl, Alfentanil, Remifentanil und Sufentanil oder Agonisten mit zusätzlichen anderen Rezeptorwirkungen, wie z.B. das Razemat Methadon (D/L-Methadon) mit zusätzlichen NMDA-Rezeptorwirkungen, oder gemischte Agonisten-Antagonisten und

Partialagonisten mit einem komplexen Wirkungsmuster [65, 66]. L-Methadon hat volle Wirkungen an den  $\mu$ -Opioidrezeptoren und sehr geringe an den NMDA-Rezeptoren, wohingegen D-Methadon partialagonistisch an den  $\mu$ -Opioidrezeptoren wirkt und deutlich mehr Wirkungen an den NMDA-Rezeptoren aufweist [67]. Das Racemat Methadon setzt sich international und in Deutschland aus L-Methadon und D/L-Methadon im Verhältnis 1:1 zusammen. Im klinischen Gebrauch hat sich in Deutschland in der Substitutionstherapie und in der Schmerztherapie wegen des geringeren Nebenwirkungsspektrums und der besseren klinischen Effektivität, der Einsatz von L-Methadon gegenüber dem des Racemats Methadon durchgesetzt [65, 68, 69].

Im Gegensatz zu den reinen Agonisten erfolgt bei Partialagonisten mit steigender Dosierung keine weitere Zunahme der Wirkungen (Ceiling-Effekt). Substanzen dieser Gruppe sind Pentazocin, Butorphanol und Nalbuphin, wobei ihre klinische Bedeutung aufgrund der Nebenwirkungen Dysphorie, Halluzinationen, Desorientierung stark zurückgegangen ist. Eine klinisch relevante Substanz dieser Gruppe ist das Buprenorphin, das an  $\mu$ -Rezeptoren eine sehr hohe Affinität besitzt und an  $\kappa$ -Rezeptoren hingegen antagonistisch wirkt, und eine längere analgetische Wirkdauer (6-8 h) als Morphin aufweist. Die klinische Entzugssymptomatik von Buprenorphin ist weniger ausgeprägt, jedoch besitzt Buprenorphin trotzdem ein deutliches Suchtpotential (siehe auch Überblick Havemann-Reinecke, Degner 2016 [11]).

Die eher *nieder-potenten Opioiden* Tramadol und Tilidin gehören zu den am häufigsten eingesetzten Opioidanalgetika, siehe auch Havemann-Reinecke, Degner, 2016 [11]. Besonders von diesen Substanzen, in geringerem Ausmaß auch von Oxycodon, Hydromorphon und Fentanyl, werden in psychiatrischen Kliniken qualifizierte Entzugsbehandlungen wegen einer Abhängigkeitserkrankung durchgeführt.

Tramadol ist ein Agonist bevorzugt der  $\mu$ -Opioidrezeptoren. Die analgetische Potenz beträgt das 0,1-fache von Morphin. Tramadol ist neben Meptazinol das einzige zugelassene nicht-BtM-pflichtige injizierbare Opioid-Analgetikum. Tramadol wird durch Cytochrom P450-Enzyme CYP2B6, CYP2D6 und CYP3A4/5 metabolisiert. Die Metabolisierung des „Prodrug“ Tramadol durch das CYP2D6 ist besonders wichtig, da hierdurch das für die analgetische Wirkung wichtige am  $\mu$ -Opioidrezeptor aktive O-desmethyl-Tramadol entsteht. Dieser Metabolismus ist polymorph, sodass es zu individuell unterschiedlicher Metabolisierung des Tramadols und damit zu unterschiedlicher analgetischer Effektivität kommen kann.

Die Dämpfung der Schmerzwahrnehmung durch Tramadol wird auch durch andere Mechanismen vermittelt, wie durch Hemmung der Noradrenalin- und Serotonin-Transporter und damit der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin. Dieser Wirkmechanismus

erklärt einerseits die durchaus erwünschte leicht antidepressive und anxiolytische Wirkung, andererseits das erhöhte Risiko von Tramadol für zerebrale Krampfanfälle in der Intoxikation oder im Tramadolentzug. Viele der Patient\*innen, die wegen einer Tramadolabhängigkeit zur psychiatrischen Behandlung kommen, leiden aber nach chronischer Einnahme von Tramadol an ausgeprägten depressiven Symptomen. Das vermehrte Auftreten von Übelkeit als unerwünschte Wirkung wird auch durch die verstärkte Serotonin-Freisetzung erklärt.

Tilidin selber hat kaum eine opioidtypische Wirkung und wird erst bei seiner ersten Passage durch die Leber durch Demethylierung zu Nortilidin – dem eigentlichen opioiden Wirkstoff – verstoffwechselt. Tilidin ist also auch ein „Prodrug“. Nortilidin ist einerseits ein  $\mu$ -Opioidagonist, der im weiteren Verlauf in das wiederum aktive Bisnortilidin überführt, mit ebenfalls opioiden Effekten. Wie Tramadol besitzt Tilidin auch ein psychisches Abhängigkeitspotenzial. Seine euphorisierenden Effekte können bereits bei 25 bis 50 mg auftreten und es kann antriebssteigernde und anxiolytischen Effekte aufweisen. Schon früh wurden Abhängigkeitserkrankungen durch Tilidin beschrieben. Im Verlauf kam es bezüglich Verordnungen von Tilidin-Tropfen vermehrt zu Rezeptfälschungen. Seit 01.01.2013 sind daher die Tilidin-haltigen Lösungen, nicht Tilidin/N ret zur oralen Einnahme, wegen der schnellen Wirkstofffreisetzung in Deutschland dem BtMG unterstellt.

Lange Zeit wurde mit der Differenzierung der Opioidrezeptoren und entsprechenden pharmakologisch spezifischen Substanzen hierfür die Hoffnung verbunden, die analgetischen Wirkungen von den abhängig machenden Wirkungen pharmakologisch zu trennen. Dies ist nicht gelungen. Alle Opioidrezeptoren sind mehr oder weniger in der Entwicklung von Abhängigkeit und Sucht involviert (siehe Tabelle 4). Hierbei kommt den  $\mu$ -Opioidrezeptoren, sowohl für die Analgesie als auch für die komplexen pathophysiologischen Mechanismen der Abhängigkeit- und Suchtentwicklung eine entscheidende Rolle zu. Das dopaminerge Belohnungssystem, das entscheidend ursächlich an der Entwicklung der psychischen Abhängigkeit beteiligt ist, wird besonders über die  $\mu$ -Opioidrezeptoren primär über Wirkungen auf das GABAerge System aktiviert [63, 70, 71].

#### **Nebenwirkungen**

Das Risiko, eine Abhängigkeit und Sucht als *Nebenwirkung* zu entwickeln ist individuell sehr unterschiedlich. Zahlreiche Studien aus der Grundlagen- und klinischen Forschung weisen darauf hin, dass komplexe bio-psychoziale Faktoren hierbei eine Rolle zu spielen scheinen, die bis auf wenige klinisch relevante Faktoren noch nicht mit Sicherheit benannt werden können. Im Abschnitt Risikofaktoren/Risikogruppen werden für die Abhängigkeit von verschreibungspflichtigen Opioiden die klinischen Faktoren positive familiäre Suchtanamnese,

psychische Erkrankungen mit besonders Angst- und depressiven Störungen oder vor Allem die Kombination von Beidem dargestellt. Auch eine Dosisabhängigkeit der schädlichen Nebenwirkungen von Opioiden in der Langzeittherapie von Nicht-Tumor bedingten Schmerzen sowie der Entwicklung eines schädlichen Gebrauchs sowie einer Abhängigkeit werden beschrieben [57]. Weitere Nebenwirkungen (NW) von chronischer Einnahme von Opiaten und Opioiden, die zum Absetzen des Medikaments führten, waren gemäß diesem Review von Chou et al (2020) unter Anderem besonders gastrointestinale NW, Somnolenz, Schwindel, und Juckreiz, sowie auch endokrinologische und kardiovaskuläre NW (zum Beispiel QTc-Zeitverlängerung) [57].

Die Autoren fanden ferner, dass eine Co-Verschreibung von Benzodiazepinen oder Gabapentinoide (ohne Differenzierung welches Gabapentinoid) zusätzlich zu den Opiaten oder Opioiden mit einem erhöhten Risiko einer Überdosierung verbunden ist. Überdosierungen von Opioiden können zu schwerwiegenden nicht tödlichen Nebenwirkungen, aber auch tödlichen Nebenwirkungen führen (wie eine große retrospektive Kohortenstudie zeigt [49]).

Krampfanfälle treten in der Intoxikation oder im Entzug von Opiaten und Opioiden in der Regel eher seltener auf, mit Ausnahme von Tramadol (siehe oben). Sie können bei Abhängigkeit von Tramadol der Aufnahmegrund für eine erstmalige stationäre Behandlung wegen Tramadolabhängigkeit sein.

#### **Wirkungen chronischer Einnahme von Opioiden**

Bei chronischer Einnahme von Opioiden kann sich interindividuell unterschiedlich eine *Toleranz (allmähliche Wirkverminderung)* gegenüber den akuten vielfältigen Wirkungen der Opiate und Opioide entwickeln. Die Toleranz entwickelt sich über multiple Mechanismen, zum einen in Form von akuter Desensitivierung der Opioidrezeptoren (reversibel nach Stunden) sowie zum anderen über Langzeitdesensitivierung der Opioidrezeptoren, die nach Entfernung des Opioidagonisten noch mehrere Tage andauern kann. Letzteres ist besonders der Fall gegenüber den Wirkungen Analgesie, Sedierung, Euphorie/Stimmungsverbesserung, Atemdepression, Übelkeit [72]. Deutlich weniger oder keine Toleranz kann sich interindividuell unterschiedlich gegenüber den folgenden Effekten ausbilden: Miosis, Obstipation, Gallenwegsspasmen, herabgesetzte Harnleiterperistaltik, orthostatische Hypotension (peripherer Vasodilatation), Sinusbradykardie.

Darüber hinaus können bei chronischer Einnahme von Opioiden interindividuell unterschiedlich Langzeitveränderungen in den mit den Opioidrezeptoren verbundenen neuronalen Schaltkreisen stattfinden, einschließlich suchterzeugender pathophysiologischer

Mechanismen des dopaminergen Belohnungssystems mit Bildung eines Suchtgedächtnisses mit hohem Rückfallverhalten und verändertem Stressverhalten, das auch noch nach länger andauernder Abstinenz bestehen bleibt [11, 63, 71, 72]. Diese Veränderungen führen zu dem unstillbaren Drang, mehr und weiter Opioide einzunehmen. Das heißt, dass Patienten bei chronischer Einnahme von Opiaten oder Opioiden, insbesondere bei ansteigenden hohen Dosen und/oder zusätzlicher missbräuchlicher Einnahme wegen einzelner Toleranzbildung eine äußerlich nicht leicht zu erkennende (chronische) Intoxikation mit hohen Plasmaspiegeln entwickeln können [16, 17].

#### **Opiate , Opioide und das Cytochrom P450 (CYP450) Enzymsystem**

Opioide werden signifikant durch das Cytochrom P450 (CYP450) Enzymsystem metabolisiert und besitzen ein hohes Interaktionspotential mit anderen Pharmaka (siehe auch Überblick Havemann-Reinecke, Degner 2016 [11]), was zu Erhöhungen oder Erniedrigungen der jeweilig eingesetzten Substanz führen kann. Dies trifft besonders zu für das Opiat Kodein, wie für die Opioide Hydrocodon, Oxycodon, Fentanyl, Pethidin, Methadon, Buprenorphin und Tramadol. Cannabis z.B., gleich ob als Medikament oder zum Freizeitgebrauch, hat CYP 3A4-hemmende Eigenschaften und kann daher den Plasmaspiegel von Opioiden, aber auch den von anderen Medikamenten erhöhen [73].

Zur Bedeutung des Cytochrom P450 (CYP450) Enzymsystems für die „Prodrugs“ Tramadol und Tilidin siehe oben.

#### **Abhängigkeitsrisiko und Pharmakokinetik**

Ein höheres Abhängigkeitsrisiko besteht bei nicht retardierten Arzneiformen, wie z.B. von Tramadol oder bei schnell anflutendem Oxycodon. Daher ist auch die zunehmende Verordnung von schnell freisetzendem Fentanyl, zum Beispiel als Nasenspray oder Buccal-, Lutsch- oder Sublingualtablette, aus suchtmmedizinischer Sicht kritisch zu bewerten (siehe auch Empfehlungen unter Kapitel 2 Prävention sowie Empfehlungen in der S3-Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen [2]). Hiernach sollten aus suchtmmedizinischer Sicht schnell anflutende Darreichungsformen nicht zur Basisanalgesie sondern nur zur Akutbehandlung von starken Schmerzen, zum Beispiel bei Tumorpatienten, eingesetzt werden.





### 3.1.5 Diagnostik

Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke, Prof. Dr. Frank Petzke, Dr. Markus Stuppe, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Winfried Häuser

Bezüglich der diagnostischen Definitionen eines schädlichen Gebrauchs beziehungsweise einer Abhängigkeit von aus medizinischer Sicht indizierten Arzneimitteln wird auf das Kapitel Definitionen und Diagnostik verwiesen.

#### 3.1.5.1 Empfehlungen

Empfehlung	
<p><b>3.1-4</b> Bei der Diagnosestellung der Opioidabhängigkeit soll beachtet werden, dass das Auftreten eines Entzugssyndroms oder einer Toleranzentwicklung ohne Vorhandensein eines Zwangs oder Drangs die Substanz zu konsumieren und ohne Kontrollverlust bei einer wegen Schmerzen oder anderen somatischen Gründen indizierten Opioidverschreibung in der Regel nicht als Kriterium für eine Abhängigkeitserkrankung zu werten ist.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 96 %</p>	
<p><b>3.1-5</b> Bei der Diagnostik von Patient*innen mit schädlichem Gebrauch oder Abhängigkeit von Opioidmedikamenten soll neben der Diagnostik der Komorbidität die Erhebung des Symptoms Schmerz einschließlich seiner Differentialdiagnostik (z.B. Opioid induzierte Hyperalgesie, Entzugsschmerzen, somatische Erkrankungen, psychisch verursachte Schmerzen, chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren) durchgeführt und in das therapeutische Konzept einbezogen werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 92 %</p>	

#### 3.1.5.2 Hintergrund und Evidenz

Für die Empfehlung 3.1-4 spricht eine Untersuchung von Campbell et al. 2016, die bei Schmerzpatient\*innen zeigte, dass die psychischen Kriterien von „Addiction“ im Gegensatz zu den Kriterien Toleranzentwicklung und Entzugssyndrom besonders gut Abhängigkeiten von

Opioidmedikamenten diskriminieren können, s. Kapitel 1.2.8 Abhängigkeitssyndrom [10]. In dem Leitfaden „Medikamente – schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit“ 2007 der Bundesärztekammer in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird darauf aufmerksam gemacht, dass eine indizierte Opioidtherapie bei Patient\*innen mit schweren Malignomschmerzen zu Toleranzentwicklung und gegebenenfalls zu Entzugssymptomen führen kann [74]. Hier ist dann nicht von einer Opioidabhängigkeit im eigentlichen Sinn zu sprechen, wenn keine psychischen Kriterien der Abhängigkeit bestehen (A.Bühren, I. Flenker, C. Jacobowski, W. Kunstmann, U. Schwantes et al 2007. Hrsg. BAEK und AMK Dt- Ärzteschaft, Dt. Ärzteverlag GmbH, Köln 2007 [74]).

Einige Studien versuchen die Komplexität der Entstehung von Abhängigkeit von verordneten Opioiden näher zu untersuchen.

Eine systematische metaanalytische Übersichtsarbeit von Lusted et al. (2013) von acht epidemiologischen Studien an Patient\*innen, die sich wegen Substanzabhängigkeit in Behandlung befanden, betrug die Prävalenz von Schmerzen bei den Patient\*innen mit nicht medizinischem Konsum von verschreibungspflichtigen Opioiden 60 % [75]. Eine weitere große metanalytische Studie von 18 Übersichtsarbeiten zeigte eine Prävalenz von 48 %-60 % des Symptoms Schmerzen bei diesen Patient\*innen [76]. Für die Empfehlung 3.1-5 siehe ansonsten auch den Hintergrundtext zur Empfehlung von 3.1-1 im Abschnitt Risikogruppen/Risikofaktoren.

*Schmerzen* können auf ein Opioidentzugssyndrom oder aber auch auf eine Hyperalgesie zurück zu führen sein, können aber auch durch somatische oder psychische Erkrankungen bedingt sein. Das gilt es zu diagnostisch zu differenzieren. Primär psychisch verursachte Schmerzen können im Rahmen einer Somatoformen Störung (ICD 10 F 45) hervorgerufen werden, wie z.B. durch eine Somatisierungsstörung F 45.0, eine undifferenzierte Somatisierungsstörung F45.1 oder durch eine anhaltende somatoforme Schmerzstörung F 45.4, aber auch im Rahmen einer Depression, Angst- oder psychotischen Störung. Eine chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren (F45.41) beruht auf einem ursprünglich (mit)auslösenden Krankheitsfaktor, der durch psychische Faktoren exazerbiert und aufrechterhalten wird [77, 78]. Die Schmerzsymptomatik bestimmt dabei das Krankheitsgeschehen und wird im praktischen Alltag auch als chronische Schmerzkrankheit bezeichnet.

Für den ICD11 wird zwischen primary and secondary pain unterschieden, wobei diese Trennung nicht ganz dem „Deutschen“ Konzept der F45.41 entspricht. Primary pain sind hierbei „nozioplastische“ Schmerzsyndrome wie z.B. das FMS, oder auch der nichtspezifische

Rückenschmerz. Secondary pain hat eine somatische Grundlage, bei dem aber auch solche Veränderungen eine Rolle spielen können (siehe Darstellung des Konzeptes in Treede et al. 2019). Opioide wären eher bei der zweiten Gruppe sinnvoll, wobei dies aber letztlich nicht geklärt ist, da in den Wirksamkeitsstudien zu den Opioiden andere Einschlusskriterien verwendet wurden. Es ist aber eine sinnvolle klinische Annahme. Ab circa 2022 soll die Einführung des ICD 11 erfolgen [79].

*Toleranzentwicklung und Hyperalgesie* tragen zu einer Abhängigkeit bei. Opioidtoleranz und opioidinduzierte Hyperalgesie (OIH) sind unterschiedliche Phänomene. In beiden Fällen kommt es zu einem Wirkverlust der eingesetzten Analgetika, jedoch aufgrund unterschiedlicher Mechanismen.

Bei einer *Opioidtoleranz* tritt der Wirkungsverlust schleichend ein. Bei der Opioidtoleranz adaptieren Opioidrezeptoren. Je stärker ein Vollagonist am Rezeptor bindet, desto rascher erfolgt eine sogenannte „Internalisierung“. Unter langfristiger Opioidgabe weisen die relevanten Rezeptoren Adaptationsmechanismen auf, die sowohl eine Desensibilisierung als auch eine Internalisierung zur Folge haben. Die Schmerzschwelle, die Schmerzqualität beziehungsweise deren Lokalisation ohne Therapie ändert sich nicht. Ist eine derartige Toleranzentwicklung bezüglich der Analgesie eingetreten, kann es zu vermehrten Schmerzen bei gleichbleibender Opioiddosis kommen. Die Opioidtoleranz alleine reicht nicht für die Diagnose einer Abhängigkeit von Opioiden nach ICD 10 aus.

Bei der *opioidinduzierten Hyperalgesie* dagegen setzt der Wirkungsverlust relativ abrupt ein. Die Schmerzschwelle sinkt ab. Die Grenzen des ursprünglichen Schmerzareals werden oft überschritten und die *Schmerzqualität wird eher diffus empfunden (zum Beispiel in Form von „Ganzkörperschmerzen“)*. Eine Steigerung der Opioiddosis ist meist nicht zielführend und kann die Schmerzen unter Umständen sogar noch steigern. Für diesen Mechanismus werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht. Über das Opioidsystem werden neuroexzitatorische Prozesse und eine Langzeitpotenzierung von Nervenzellen aktiviert und erregende Transmitter freigesetzt. Der Nozizeptorenschmerz wird unter anderem durch die Freisetzung von Prostaglandinen und Neuropeptiden ausgelöst. Bei einer Chronifizierung werden die Nozizeptoren sensibler, und die Verarbeitung in Rückenmark und Gehirn wird gefördert, der Schmerz wird intensiver wahrgenommen [80]. Die Hyperalgesie wird überwiegend über den  $\mu$ -Rezeptor vermittelt, weshalb besonders Vollagonisten diese Nebenwirkung auslösen. Dies gilt besonders für Fentanyl und Morphin, weniger für Buprenorphin. Die Hyperalgesie ist kein Symptom für die Diagnose einer Abhängigkeit von Opioiden nach ICD 10, kann aber zu vermehrter Einnahme von Opioiden führen und damit eine Suchtentwicklung begünstigen. Gemäß der S3-Leitlinie zur Langzeitanwendung von

Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen soll bei Hinweisen auf die Entwicklung einer opioidinduzierten Hyperalgesie eine schrittweise Opioidreduktion und/oder ein Opioidentzug durchgeführt werden [2].

Das *Opioidentzugssyndrom* dagegen tritt bei Absetzen oder Reduzierung der Opioiddosis auf und ist auch mit Schmerzen, aber in der Regel dann auch mit anderen klinischen Symptomen verbunden.

Das Opioidentzugssyndrom setzt sich aus einem Komplex aus psychischen und somatischen Symptomen zusammen und kann je nach verwendeter Substanz bereits nach vier bis sechs Stunden nach der letzten Einnahme auftreten (zwei bis drei Halbwertszeiten nach der letzten Einnahme des Medikamentes) und den Höhepunkt nach zwei bis drei Tagen erreichen. Dies ist unter anderem abhängig von der Dosis, der Dauer der Einnahme, der Halbwertszeit des Medikamentes und der Geschwindigkeit des Absetzens. Das Opioidentzugssyndrom ist vorübergehender Natur. Die körperlichen Entzugssymptome klingen meist nach wenigen Tagen ab, psychische Entzugssymptome wie das Craving können über Monate anhalten. Zu den typischen Symptomen gehören: Rhinorrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Gähnen, Piloerektion, Tachykardie, Pupillenerweiterung, Tremor, Muskelschmerzen, Reizbarkeit, Nervosität, Magenkrämpfe, Diarrhoen, Depressionen und Craving. Nach Blanco und Volkow (2019) können nach regelmäßiger Einnahme über mehrere Wochen von kurz wirksamen Opioiden (nach langwirksamen Opioiden) die ersten Entzugssymptome auftreten, wie zum Beispiel Tränensekretion, Schwitzen, Rhinorrhoe, Gähnen, Tremor, Schlaflosigkeit, Unruhe, Muskel- und Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen nach 8-24 (ab 36) Std., das voll entwickelte Entzugssyndrom mit Tachykardie, Hyper- oder Hypotension, Dehydratation, Tachypnoe, Fieber, Übelkeit und Erbrechen nach 24-72 (72-96) Std. [60].

Mit der *Opioid Withdrawl Scale (OWS)* (Tabelle 5 ) kann die Entzugssymptomatik differenziert und grob quantifiziert werden (deutsche Fassung s. Havemann-Reinecke und Degner 2016 [11]). Für weitere differenzierte OWS-Skalen wie objektive OWS-Skala (OOWS), subjektive OWS-Skala (SOWS) und klinische OWS (COWS) siehe WHO guideline (2009) [72].

Tabelle 5 Opiate-Withdrawal Scale (OWS) [11]

	nein	mild	mäßig	schwer
1. Spontanschmerzen (Waden/Rücken)	0	1	2	3
2. motorische Unruhe	0	1	2	3
3. Schlaflosigkeit	0	1	2	3
4. Gähnen	0	1	2	3
5. Niesen	0	1	2	3
6. Kältegefühl	0	1	2	3
7. laufende Augen	0	1	2	3
8. Piloerektion (Gänsehaut)	0	1	2	3
9. Hitze-/Kältewallungen	0	1	2	3
10. auffallendes Schwitzen	0	1	2	3
11. rinnende Nase	0	1	2	3
12. Herzklopfen	0	1	2	3
13. Erschöpfung oder Müdigkeit	0	1	2	3
14. Benommenheit	0	1	2	3
15. Muskelsteifigkeit	0	1	2	3
16. spontane Muskelzuckungen	0	1	2	3
17. Tremor	0	1	2	3
18. Erbrechen	0	1	2	3
19. Diarrhoe	0	1	2	3
20. Magenkrämpfe	0	1	2	3

Summe: 0 – 9 leicht, 10 – 20 mittelschwer, darüber schwer

Opiate Withdrawl Scale (OWS), Havemann-Reinecke und Degner 2016 [11], übersetzt und modifiziert nach Bradley et al. (1987) [81]

Die Anwendung der OWS-Skala kann helfen, das in der Regel komplexe Verhaltens- und Symptommuster opioid-bedingter Störungen mehr zu differenzieren. Das komplexe Verhaltensmuster kann zum einen durch *nicht zweckgerichtetes Verhalten mit objektivierbaren Entzugssymptomen* klinisch charakterisiert sein (erfassbar mit der OWS-Skala), sowie zum anderen durch ein *zweckgerichtetes Verhalten* um mehr Opioide zu erhalten. Dieses ist charakterisiert durch Beschwerden, Forderungen, manipulierendes Verhalten, Simulieren von Entzugssymptomen und zweckgebundene Antriebssteigerung für das Ziel, mehr Opioide zu erhalten. Dieses Verhalten spiegelt typische Aspekte des süchtigen Verhalten als Ausdruck eines schädlichen Gebrauchs/ Abhängigkeit in gemäß den ICD 10 -Kriterien wider.

### 3.1.6 Ergänzende Hinweise auf opioidtypische Aspekte eines schädlichen Gebrauchs/ einer Abhängigkeit

Bezüglich der diagnostischen Definitionen eines schädlichen Gebrauchs beziehungsweise einer Abhängigkeit von aus medizinischer Sicht indizierten Arzneimitteln wird auf das Kapitel Definitionen und Diagnostik verwiesen, insbesondere auf 1.4.3 Ergänzende Hinweise für einen schädlichen Gebrauch/ eine Abhängigkeit. Weitere spezifische Hinweise für einen schädlichen Gebrauch/ eine Abhängigkeit von aus medizinischer Sicht indizierten Opioiden sind in Tabelle 6 dargestellt. Diese Tabelle befindet sich in ausführlicherer Form in der S3-Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS) [2, 3]

**Tabelle 6 Weitere Hinweise auf einen Fehlgebrauch / eine Abhängigkeit von Opioiden**

Nicht-spezifische Hinweise für Fehlgebrauch	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wechselnde Schmerzlokalisationen, multilokuläre Ausbreitung (Generalisierung) der Schmerzen, Transformation des Primärschmerzes unter laufender Therapie</li> <li>▪ Opioid-induzierte Hyperalgesie (Tendenz zur Schmerzausbreitung, Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit und Opioidresistenz)</li> </ul>
Nicht-spezifische Hinweise für Abhängigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoher Ruheschmerz sowie Diskrepanz zwischen Schmerzangabe und Verhalten</li> <li>▪ Fordern eines bestimmten Opioids, speziell von kurzwirksamen und/oder schnell anflutenden Opioiden</li> <li>▪ Opioidaufnahme überwiegend zur Symptomlinderung (Distress, Unruhe, Angst, Depression, Schlafstörung)</li> </ul>
Spezifischere Hinweise auf Abhängigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ anhaltender Widerstand gegen Änderungen der Opioidtherapie trotz                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wirkungslosigkeit und/oder Symptomen einer ärztlich unerwünschten psychotropen Wirkung (Euphorie, Sedierung, Angstlinderung)</li> <li>○ psychotroper (zumeist dosisabhängiger) Nebenwirkungen (Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Konzentrationsstörungen)</li> </ul> </li> <li>▪ Injektion oraler / transdermaler Verabreichungsformen</li> <li>▪ Intravenöse und orale Anwendung transdermaler Systeme</li> <li>▪ Rezeptfälschungen</li> <li>▪ Stehlen / Borgen von Opioiden</li> <li>▪ nicht-plausibles Horten von Opioiden</li> <li>▪ (häufiger) Verlust von BtM-Rezepten</li> </ul>

#### 3.1.7 Therapie






Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke, Dr. Stephan Fuchs, Dr. Kristin Hupfer, Dr. Dietmar Kramer, Prof. Dr. Johannes Lindenmeyer, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Udo Schneider

Zur Therapie Opioid-bezogener Störungen, die sich im Rahmen einer medizinisch indizierten Therapie mit Opioiden ergeben haben, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt [1]. Aus der systematischen Literaturrecherche wurden aus insgesamt 1.032 Treffern zu systematischen Übersichtsarbeiten vier die Fragestellung betreffende systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Zudem wurden 30 Übersichtsarbeiten identifiziert, die sich mit Therapieoptionen bei nicht-medizinischem Gebrauch von verschreibungspflichtigen Opioiden beschäftigten oder bei denen aus den Einschlusskriterien die gebrauchten Opioide nicht eindeutig bezeichnet waren. Für diese Arbeiten wurde eine mögliche Übertragbarkeit diskutiert. Zusätzlich wurden im Updatezeitraum 2016 bis 2018 der Recherche aus insgesamt 942 randomisierten kontrollierten Studien zwei relevante Studien ermittelt. Diese Studien zeigen starke Limitationen, die bei der Beurteilung zu berücksichtigen sind.

Das klinische Bild einer Abhängigkeit von verschreibungspflichtigen Opioiden ist in der Regel durch *Intoxikationszeichen* unterschiedlicher Stärke und/oder (relative) Entzugszeichen charakterisiert. Schwere Intoxikationen, bei denen die Patient\*innen zum Beispiel nicht ansprechbar sind und/oder abgeschwächte Atmung aufweisen, können dazu führen, dass die Patient\*innen für eine gewisse Zeit internistisch überwacht werden. Entsprechende Empfehlungen zu Diagnostik (zum Beispiel EKG etc.) und Therapie, wie auch zum Beispiel der Einsatz des Opioidantagonisten Naloxon etc. können der AWMF Sk2 -Leitlinie Notfallpsychiatrie entnommen werden [82].

*Toxikologische Screening-Untersuchungen* des Urins per GC/MS auf körperfremde Substanzen und Plasmaspiegel des oder der Opiate und Opioide können hilfreich sein, das Ausmaß einer Intoxikation/Abhängigkeitsentwicklung im Verlauf zu objektivieren. Die erhaltenen Plasmaspiegel können bezüglich der therapeutischen Spiegel versus toxischen Spiegeln in den Publikationen mit Tabellen von Schulz et al. (2020) und Hiemke et al. (2018) eingeordnet werden (siehe auch Kapitel Diagnostik) [16, 17].

### 3.1.7.1 Allgemeine Therapieempfehlung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.1-6</b>                      Wenn das Absetzen eines Opioid-Arzneimittels indiziert ist, dann soll dieses langsam ausschleichend abgesetzt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>3.1-7</b>                      Liegen kein Abhängigkeitssyndrom oder gravierende psychische Erkrankungen vor, sollte den Patient*innen ein ambulantes und/oder stationäres Ausschleichen in einer interdisziplinären schmerztherapeutischen Einrichtung angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 94 %</p>	
<p><b>3.1-8</b>                      Liegt ein Abhängigkeitssyndrom und/oder gravierende psychische Erkrankungen vor, sollte den Patient*innen ein Qualifizierter Entzug in einer suchtmmedizinischen, psychiatrischen Einrichtung angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 87 %</p>	
<p><b>3.1-9</b>                      Die Dauer der Behandlung soll sich individuell an der Schwere der Entzugserscheinungen und der körperlichen und psychischen Begleit- oder Folgeerkrankungen orientieren.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 93 %</p>	
<p><b>3.1-10</b>                      Da ein körperlicher Entzug alleine keine hinreichende Therapie der Abhängigkeitserkrankung darstellt, sollen weitere suchtmmedizinische Hilfen vorgehalten bzw. vermittelt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	



#### 3.1.7.2 Hintergrund und Evidenz

##### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.1-6

Das *Entzugssyndrom* (siehe 6) setzt sich aus einem Komplex aus psychischen und körperlichen Symptomen zusammen und kann je nach verwendeter Substanz bereits vier bis sechs Stunden nach der letzten Aufnahme auftreten (zwei bis drei Halbwertszeiten nach der letzten Einnahme des Medikamentes) und den Höhepunkt nach zwei bis drei Tagen erreichen. Dies ist unter anderem abhängig von der Dosis, der Dauer der Einnahme, der Halbwertszeit des Medikamentes und der Geschwindigkeit des Absetzens.

Bei langwirksamen Opioiden sind erste Entzugssymptome bis 36 Stunden nach der letzten Einnahme zu erwarten und das voll entwickelte Entzugssyndrom nach 72-96 Stunden. Ab welcher Behandlungsdauer bei regelmäßiger Opioid-Einnahme Entzugssyndrome gesichert auftreten ist nicht bekannt. Nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnis ist davon auszugehen, dass bei der regelmäßigen Einnahme von Opioiden, zum Beispiel im Rahmen einer nicht-tumor bedingten Schmerztherapie nach einer Behandlungsdauer von zwei bis drei Wochen Entzugssymptome auftreten können.

Patient\*innen, die von opioidhaltigen Medikamenten abhängig sind, welche in der Regel wegen Schmerzen verordnet wurden, befürchten ein Wiederauftreten der Schmerzen. Beim plötzlichen Absetzen des opioidhaltigen Medikamentes wird der Patient/die Patientin (m/w/d) mit diesen Ängsten zusätzlich konfrontiert. Daher soll kein abruptes Absetzen der Medikation erfolgen, sondern die Medikation langsam ausgeschlichen werden, um den oben genannten Aspekten Rechnung zu tragen.

##### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.1-7

Wenn bei dem Patient\*inn *nur eine körperliche Toleranzentwicklung* gegenüber dem Opiat oder Opioid vorliegt und *keine Abhängigkeitserkrankung nach ICD 10* mit spezifischen Hinweisen (s. z.B. auch Tab 5) sowie auch *keine andere ausgeprägte psychische Erkrankung*, kann ein ambulantes und/oder stationäres Ausschleichen in einer interdisziplinären schmerztherapeutischen Einrichtung angeboten werden. Bei unkomplizierten Behandlungsverläufen kann die Medikamentenreduktion in schmerztherapeutischen Ambulanzen beziehungsweise bei niedergelassenen Schmerztherapeuten realisiert werden. Eine stationäre Behandlung in einer schmerztherapeutischen Einrichtung ist empfehlenswert, wenn in einem ambulanten Setting ein Ausschleichen der Medikation nicht erfolgreich ist [83]. Da im Rahmen der Medikamentenreduktion sowohl psychische als auch körperliche Beschwerden auftreten können und von Seiten der Patient\*innen Ängste bestehen, dass bei der künftigen Abstinenz die körperlichen Beschwerden wieder auftreten können, die zur

Verordnung der Medikation geführt haben, ist die Betreuung dieser Patient\*innen in einem interdisziplinären Rahmen anzuraten.

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.1-8**

Bei Bestehen aber einer Opioid-Abhängigkeitserkrankung wie oben dargelegt, führt das Auftreten von Opioid-Entzugssymptomen zu einem Anstieg von Craving, welches mit einer erhöhten Rückfallrate einhergehen kann. Hier ist eine Reduktion von Craving, auch im Rahmen einer Opioid-Entzugsbehandlung geboten. Sandhu et al. (2018) empfehlen ein Ausschleichen von 10-20% der Dosis des verwendeten Opioids pro Woche [84]. Neben den reinen körperlichen Symptomen des Opioid-Entzuges sind auch die psychischen Symptome wie die komorbiden Störungen zu berücksichtigen (zum Beispiel Depressionen, Angststörungen, etc.).

Liegt eine *Abhängigkeitserkrankung und/oder eine ausgeprägte psychische Störung* bei den Patient\*innen vor, ist ein stationärer qualifizierter Entzug in einer suchtmmedizinischen, psychiatrischen Einrichtung empfehlenswert. Eine qualifizierte Entzugsbehandlung wird von einem multiprofessionellen Team, bestehend aus Ärzt\*innen, psychiatrischem Pflegepersonal, Sozialarbeiter\*innen, Psycholog\*innen und anderen Spezialtherapeut\*innen durchgeführt. Eine qualifizierte Entzugsbehandlung beinhaltet nicht nur die Medikamentenreduktion und die Therapie der dabei auftretenden körperlichen und psychischen Symptome, sondern auch die Motivationsarbeit sowie die Anbahnung von weiterführenden Hilfen.

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.1-9**

Die *Dauer der Behandlung* orientiert sich individuell an der Schwere der Entzugssymptome und den körperlichen und psychischen Begleit- oder Folgeerkrankungen. Dabei kann die Dauer der Entzugssymptome sehr unterschiedlich sein, insbesondere in Abhängigkeit von der Dauer der Vorbehandlung mit den opioidhaltigen Medikamenten und unter Berücksichtigung der verschiedenen Halbwertszeiten. Die Geschwindigkeit des Ausschleichens des Medikamentes orientiert sich ebenfalls an den individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt auftretenden körperlichen und psychischen Entzugssymptomen. Des Weiteren sind auch körperliche beziehungsweise psychische Begleiterkrankungen, welche den Entzug erschweren können, zu berücksichtigen. Insofern ist die Dauer der Behandlung im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung mit dem Patient\*innen individuell festzulegen. Ein fixer Standard für die Dauer der Behandlung würde der Komplexität des Störungsbildes nicht gerecht.

#### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.1-10

Ein ausschließlicher körperlicher Entzug von opioidhaltigen Medikamenten ist keine ausreichende Therapie der Abhängigkeit. Neben der reinen körperlichen Entzugsbehandlung sind psychotherapeutische Methoden zur Förderung der Motivation, Stärkung der Selbstwirksamkeitserwartungen, Behandlungszuversicht, etc. in einem multiprofessionellen Team empfehlenswert. Weiterhin erforderlich sind Information und Organisation von weiterführenden Hilfen, um die Einhaltung einer Abstinenz nach erfolgreicher Entzugsbehandlung zu realisieren. Auch Dugosh et al. (2014) kommen in ihrem systematischen Review zu dem Ergebnis, dass *psychosoziale Interventionen, einschließlich einer psychotherapeutischen Behandlung vorteilhafter als eine reine körperliche Entzugsbehandlung* der Patient\*innen sind [85].

### 3.1.7.3 Empfehlungen zu begleitenden psychosozialen Interventionen

Dr. Kristin Hupfer, Dr. Dietmar Kramer, Prof. Dr. Johannes Lindenmeyer, Dr. Clemens Veltrup,  
Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.1-11</b></p> <p>Patient*innen mit Opioid-bezogenen Störungen, bei denen das Therapieziel eine Dosisreduktion ist, sollen niederschwellige Angebote zu einer psychosozialen Begleitung angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>3.1-12</b></p> <p>Bei der Behandlung Opioid-bezogener Störungen soll in der Entzugsphase Motivational Interviewing / Psychoedukation angeboten werden.</p> <p>Basierend auf [86] Abstimmungsergebnis: 84 %</p>	
<p><b>3.1-13</b></p> <p>Bei der Behandlung Opioid-bezogener Störungen sollen in der Entzugsphase kurzfristig entlastende Maßnahmen angeboten werden (z.B. Entspannungstechniken, Schmerzbewältigungstraining)</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 90 %</p>	
<p><b>3.1-14</b></p> <p>Bei der Behandlung Opioid-bezogener Störungen sollen in der Postakutbehandlung jene Verfahren angeboten werden, die in der Behandlung anderer substanzbezogener Störungen Wirksamkeit gezeigt haben (z. B. kognitive Verhaltenstherapie).</p> <p>Basierend auf [86, 87] Abstimmungsergebnis: 93 %</p>	

### 3.1.7.4 Hintergrund und Evidenz

#### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.1-11

Die niederschwellige psychosoziale Begleitung verfolgt das Ziel, Menschen die Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu ermöglichen, in dem die funktionale Gesundheit möglichst stabil gehalten oder sogar gefördert wird. Mangels Daten zur psychosozialen Begleitung bei Menschen, die mit Opioid-haltigen Medikamenten behandelt und deren Dosis reduziert werden soll, wird hier auf Literatur zur psychosozialen Begleitung bei substituierten Drogenpatient\*innen zurückgegriffen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO, 2009) sowie die AWMF S2-Leitlinie zur postakuten Therapie Opioid bedingter Störungen von 2006 empfiehlt bei substituierten Drogenabhängigen psychosoziale Interventionen einschließlich verhaltenstherapeutischer Maßnahmen zur nachhaltigen Aufrechterhaltung der erreichten substanzbezogenen Verhaltensänderung [72, 88].

Die Ziele der psychosozialen Begleitung im Rahmen der Behandlung zur Dosisreduktion sind (vgl. DHS, 2010, [89]):

- (1) die Stabilisierung und Förderung von Änderungs- und Behandlungsbereitschaft,
- (2) die soziale Absicherung zum Beispiel in den Bereichen Wohnen und Arbeit,
- (3) Unterstützung beim Aufbau eines tragfähigen sozialen Netzwerkes,
- (4) die Entwicklung von zufriedener Lebensgestaltung,
- (5) Aufbau von Autonomie.

Die psychosoziale Begleitung orientiert sich an den individuellen Fertigkeiten, Fähigkeiten und Kompetenzen und den Lebenslagen der in Anspruch nehmenden Person.

#### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.1-12

Motivational Interviewing (MI), welches sich in der Beratung und Behandlung von Menschen mit Suchtverhalten sehr bewährt hat, kann auch im Rahmen der Entzugsbehandlung von Patient\*innen mit Opioid-bezogenen Störungen zur Anwendung kommen. Zentrale Zielsetzung des Motivational Interviewing ist die Förderung der Bereitschaft einen Einstellungs- und Verhaltensänderungsprozess in Gang zu setzen, der ein „gesunderes“ Leben mit größerer Lebensqualität ermöglicht. Es liegen vielfältige Studien zur Wirksamkeit des Motivational Interviewing vor. Schädigende Auswirkungen werden nicht beschrieben.

Psychoedukation meint die therapeutisch angeleitete Begleitung von Patient\*innen, um diesen ein vertieftes Problem- und Störungsverständnis zu ermöglichen. Es kann im Rahmen von Einzelgesprächen und als Gruppenangebot, auch für Schmerzstörungen, durchgeführt

werden [90]. Häufig werden den Teilnehmenden schriftliche Informationen begleitend oder auch Videos zur Verfügung gestellt.

Psychoedukation und Motivational Interviewing können auch erfolgreich kombiniert werden. Siehe auch ausführliche Darlegungen zu beiden Methoden in Kapitel 4.

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.1-13**


Psychologische Schmerzbewältigungsprogramme sind verhaltenstherapeutisch orientiert und enthalten zumeist auch das Erlernen von Entspannungstechniken oder Biofeedback-Techniken und den Aktivitätsaufbau [91].

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.1-14**

Für die Postakutbehandlung bieten sich für Patient\*innen mit einer Abhängigkeit von Opioidhaltigen Medikamenten die ambulanten ganztägigen oder stationären Angebote von psychiatrischen Kliniken und / oder der medizinischen Rehabilitation an. Es sind vorwiegend verhaltenstherapeutische Interventionen, die sich bewährt haben [92].

### 3.1.7.5 Empfehlungen zur begleitenden Pharmakotherapie

Prof. Dr. Udo Schneider, Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.1-15</b></p> <p>Im Rahmen eines Entzugs von Opioid-Arzneimitteln kann bei Bedarf patientenindividuell eine symptomorientierte Pharmakotherapie angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	

### 3.1.7.6 Hintergrund und Evidenz

Eine Opioidtherapie zu beenden wird oftmals durch komorbide Störungen und eingeschränkte Bewältigungsstrategien der Patient\*innen als auch dem Fehlen von Richtlinien beeinträchtigt. In einer Arbeit von Voon et al. (2017) wurden 1.908 Artikel analysiert und 18 systematische Reviews in die Auswertung eingeschlossen, die sich mit der Thematik des chronischen Schmerzes und dem schädlichen Gebrauch von Opioiden auseinandergesetzt haben [76]. Die Autor\*innen kommen zu dem Ergebnis, dass es unzureichend qualitative hochwertige Studien zu den Themen Prävalenz, Risikofaktoren, klinisches Assessment und Behandlungsstrategien gebe [76].

Das Opioidentzugssyndrom setzt sich aus einem Komplex aus psychischen und somatischen Symptomen zusammen und kann je nach verwendeter Substanz bereits nach vier bis sechs Stunden nach der letzten Einnahme auftreten (zwei bis drei Halbwertszeiten nach der letzten Einnahme des Medikamentes) und den Höhepunkt nach zwei bis drei Tagen erreichen, siehe auch im Detail in Diagnostik (3.1.5). Dies ist unter anderem abhängig von der Dosis, der Dauer der Einnahme, der Halbwertszeit und der Geschwindigkeit des Absetzens. Auch ist zu klären, ob Patient\*innen auch noch von anderen psychotropen Substanzen abhängig ist.

Ab welcher Behandlungsdauer bei regelmäßiger Opioideinnahme ein Entzugssyndrom gesichert auftritt ist unklar. Nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnisse ist davon auszugehen, dass bei der regelmäßigen Einnahme von Opioiden, zum Beispiel im Rahmen einer nicht tumorbedingten Schmerztherapie nach einer Behandlungsdauer von 2-3 Wochen Entzugssymptome auftreten können [93].

Zu den in der Schmerzbehandlung genutzten Opioiden zählen unter anderem: Tramadol, Tilidin, Buprenorphin, Fentanyl, Morphin, Oxycodon, Tapentadol und Hydromorphon. Ein

abruptes Absetzen der vorbestehenden Opioidmedikation kann zu einem ausgeprägten Craving und zu Entzugssymptomen führen, die den Patient\*innen veranlassen den Gebrauch von Opioiden fortzuführen. Zur Behandlung von Opioidentzugssymptomen sind Kenntnisse der medizinischen Vorgeschichte des Patient\*innen (Suchtanamnese, psychische und somatische Vorgeschichte) und eine körperliche und psychiatrische Untersuchung im Hinblick auf das Vorhandensein von Opioidentzugssymptomen unerlässlich.

In einem Review (Mumba et al. 2018) stellen die Autor\*innen fest, dass die *pharmakologische Behandlung von Opioidentzugssymptomen bei Opioidabhängigkeit empfehlenswert ist*, um Craving zu vermeiden [94]. Ein plötzlicher Anstieg von Craving würde mit einer erhöhten Rückfallrate einhergehen [94]. Eine Reduktion von Craving würde mit einer erhöhten Rate an Abstinenz einhergehen [94]. Die Pharmakotherapie sollte allerdings nicht als alleinige Therapie durchgeführt werden, sondern von *adjuvanten Therapien wie verschiedenen Psychotherapieverfahren und Motivational Interviewing (MI) flankiert werden* [94]. Die meisten Empfehlungen zur Pharmakotherapie im Opioidentzug beziehen sich auf die Substitutionsbehandlung oder den Konsum von illegal erworbenen Substanzen wie Heroin. Wenn in diesem Kontext Studien aus dem Bereich der illegal konsumierten Substanzen beziehungsweise der Substitutionsbehandlung herangezogen werden handelt es sich um abgeleitete Evidenzen, da sich die untersuchten Patientenkollektive deutlich unterscheiden. Die klinische Erfahrung zeigt aber, dass trotzdem die pharmakologischen Entzugsregime gut auch auf den Entzug von Opioidanalgetika angewandt werden können. Verglichen mit Heroinkonsumenten zeigen Entzugsbehandlungen bei Patient\*innen mit Opioidanalgetika bessere Ergebnisse [95].

Ein Opioidentzugssyndrom spricht rasch auf die Gabe von Opioiden an. Im Prinzip kann jedes Opioid mit agonistischer Wirkung am zentralen  $\mu$ -Opiat-Rezeptor zur Entzugsbehandlung eingesetzt werden. Aus dem Bereich der Suchttherapie ist bekannt, dass etwa 25 % der vorher konsumierten Menge des Suchtmittels gegeben werden müssen, um akute Entzugssymptome zu verhindern [96]. *Prinzipiell können Patient\*innen durch Dosisreduktion von dem Opioid entzogen werden, von dem er abhängig sind.* Eine Rationale für einen Wechsel auf Buprenorphin beziehungsweise Methadon zum Entzug ist nicht gegeben. Es ist zu prüfen, ob ein Entzug von einem Opioid mit eher geringerer Potenz, wie z.B. Tramadol oder Tilidin, mit einem Opioid höherer Potenz, wie z.B. Buprenorphin oder Methadon, notwendig ist. Auch ist es häufig so, dass die Patient\*innen mit dem Opiat oder Opioid entzogen werden möchten, von dem sie abhängig sind. Hier spielt teils auch die besondere Galenik und Kinetik der zahlreichen verschiedenen Opioidanalgetika eine Rolle., wie Plaster, sublingual Präparationen etc.



Wenn die Dosen des eingenommenen nieder potenten Opioids aber (sehr) hoch sind, kann für die Entzugsbehandlung ein Wechsel zu einem höher potenten Opioid ggf sinnvoll sein. Sollte es in der Entzugsbehandlung notwendig sein, Opioidpräparate oder Dosen von Opioiden wie z.B. L-Methadon oder Buprenorphin einzusetzen, die nur für die Substitutionstherapie zugelassen sind, so kann diese Medikation nur im stationären Rahmen erfolgen. Die für die Substitution zugelassenen Opioidpräparate weisen ca. 10 - 40 fach höhere Dosen im Vergleich zu analgetischen Präparaten auf und dürfen gemäß der BtMVV ambulant nur im Setting und im rechtlichen Rahmen einer Substitutionsbehandlung verschrieben und verabreicht werden.

Beim medizinischen Gebrauch von kurzwirksamen Opioiden sind Abdosierungs-Schemata möglich, bei denen die Dosis in einem Zeitraum von 6-10 Tagen reduziert werden kann. Derzeit fehlen qualitativ hochwertige Studien die schnelles beziehungsweise sehr schnelles Ausschleichen versus langsames Ausschleichen der Opiode beim nicht tumorbedingten Schmerz vergleichen. Sandhu et al. (2018) empfehlen ein Ausschleichen von 10-20 % der Dosis des Opioids pro Woche [84]. Die Washington State Health Care Authority ([www.hca.wa.gov](http://www.hca.wa.gov)) bietet auf der Homepage einen „medical opioid taper plan calculator“ an. Der limitierende Faktor für die Geschwindigkeit der Reduktion ist häufig die hohe psychische Abhängigkeit der Patient\*innen von Opioidanalgetika, sodass es sinnvoll sein kann, die pharmakologische Entzugsbehandlung deutlich langsamer durchzuführen, um Rückfälle zu vermeiden. Ein *semilogarithmisches Ausschleichen* (anfangs rascher und zum Ende zu langsamer kann diesbezüglich sinnvoll sein. Als Gründe für das Scheitern des Ausschleichens von Opioiden beziehungsweise für Rückfälle bei der Behandlung von nicht tumorbedingten Schmerzen werden in der Literatur benannt: Depressionen, hohe Schmerzlevel, hohe Opioiddosen und das Fehlen von Vorkehrungen bei Ausschleichfehlern [97–100].

*In der Suchtmedizin wird das Opioidmedikament, von dem die Patient\*innen abhängig sind, oder die beiden Medikamente Methadon beziehungsweise Buprenorphin zum Ausschleichen verwandt.* Die Rationale für die Umstellung von Patient\*innen mit Langzeitopiodbehandlung auf Buprenorphin oder Buprenorphin/Naloxon beziehungsweise Methadon oder L-Methadon zum Ausschleichen des Opioids sind unklar. L-Methadon hat im Vergleich zum Razemat Methadon (D/L-Methadon) eher weniger Nebenwirkungen (s. Übersicht Brünen et al. (2011) [65] und Abschnitt Pharmakologie 3.1.4) und ist möglicherweise als eher reiner  $\mu$ -Opioidagonist besser geeignet [68]. Zur Orientierung, welche Menge im Falle einer Entzugsbehandlung mit Buprenorphin oder Methadon anfangs eingesetzt werden könnte und auch allgemein zur Orientierung über die Höhe der jeweiligen Dosierungen, ist im Folgenden die Tabelle 7 mit orientierenden Äquivalenzwerten verschiedener Opiode beigefügt.

**Tabelle 7 Äquivalenztabelle: Standard (Morphin)-äquianalgetische Verhältnisse (Dosen/Tag) [11]**

<b>Opioid</b>	<b>Dosen / Tag</b>	<b>Kommentar</b>
Buprenorphin (s.l.) : Morphin (oral)	= 1 : 50-75 (0,8 : 40-60 mg)	
<b>Fentanyl (TDS, µg/h) : Morphin (oral)</b>	= 1 : 100 (75-125) (12µ/h : 40mg)	
Hydromorphon (oral) : Morphin (oral)	= 1 : 3-5	(Fachinformation, abweichendes Verhältnis in umgekehrter Reihenfolge)
<b>Methadon (mg, Razemat, oral) : Morphin (mg, oral)</b>	= 1 : 2,5-20	Zernikow et al. (2009) [101]
<b>Oxycodon/N (oral) : Morphin (oral)</b>	= 1 : 2 (20mg : 40mg)	
Tapentadol (oral) : Morphin (oral)	= 2,5 : 1	AWMF S3 Leitlinie LONTS 2020 [2], Praxiswerkzeug 10, <a href="https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-003.html">https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-003.html</a>
<b>Tilidin/N (oral) : Morphin (oral)</b>	= 10 : 1 (400mg : 40mg)	
Tramadol (oral) : Morphin (oral)	= 5-10 : 1 (150mg-300mg : 30mg)	

Nach H. Plagge, Bornand D, Deuster S Tabellen des Universitätsspitals Basel, Pharmazie 2010; Kloke M Leitlinie Schmerztherapie bei Tumorerkrankungen (Palliativmedizin), 2006. (Havemann-Reinecke et al. 2016 [11])

Eine ähnliche Tabelle von anderen Autor\*innen mit teils den gleichen Substanzen und Relationen findet sich auch in den Praxiswerkzeugen von LONTS 2020 (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-003.html>) [2].

**Buprenorphin:** Wenn bei Patient\*innen leichte bis moderate Opioidentzugssymptome auftreten ist die Gabe von Buprenorphin möglich. Die Buprenorphintherapie sollte mit 2-4 mg begonnen werden. Im Einzelfall kann es unter Berücksichtigung der Dosis und des verwendeten Opioids sinnvoll sein mit einer niedrigeren Dosis von Buprenorphin zu starten, um  $\kappa$ -antagonistische Effekte von Buprenorphin in Gegenwart von  $\mu$ -Agonisten zu vermeiden. Die Dosis kann dann in 2-4 mg Schritten erhöht werden. Wenn stabile Effekte für 24-Stunden eingetreten sind, kann die Dosis langsam reduziert und begonnen werden Buprenorphin auszuschleichen. Aus der Substitutionstherapie Opioidabhängiger ist bekannt, dass sich die Dosisreduktion von Buprenorphin über einen Verlauf von mehreren Monaten erstrecken kann. In wieweit sich

diese Beobachtung auf die Entzugsbehandlung von Opioidanalgetika übertragen lässt ist offen.

In einer Studie mit einer geringen Fallzahl (n=36) konnte bei Drogenabhängigen gezeigt werden, dass langwirksames Buprenorphin von den Probanden als hilfreich empfunden wurde, um nicht an die Drogen (Heroin) zu denken und sich als weniger stigmatisiert zu erleben [102]. Auch die Kombination Buprenorphin/Naloxon wurde im Rahmen einer Studie für die Entzugsbehandlung von opioidabhängigen Patient\*innen mit chronischen Schmerzen empfohlen [103].

Sollte ein Ausschleichen mittels Methadon erfolgen, wird empfohlen die initiale Gabe von Methadon in dem Bereich 10-30 mg anzusiedeln, wenn Äquivalenzdaten zu dem zuvor eingenommenen Opioid nicht dagegensprechen. Eine zweite Dosis sollte 10 mg am ersten Tag nicht überschreiten. Sollten ausgeprägte Entzugssymptome persistieren ist eine weitere Dosis erwägenswert. Der mittlere Dosisbereich bei opioidabhängigen Patient\*innen in der Substitutionstherapie liegt gewöhnlich zwischen 60 bis 120 mg. Dosisanpassungen in 5 - 10 mg-Schritten sollten niederfrequent erfolgen, um eine Sedierung der Patient\*innen, Intoxikationen oder iatrogene Todesfälle zu vermeiden.

Bei Patient\*innen, die von Methadon auf Buprenorphin wechseln, sollte dies erst bei einem niedrigen Methadondosisbereich erwogen werden (30 bis 40 mg/die oder weniger). Patient\*innen, die von Methadon zu oralem Naltrexon wechseln möchten, müssen komplett von Methadon entzogen sein. Im Vorfeld des Wechsels sollte eine Naloxongabe versuchsweise erfolgen.

Alternativ oder additiv kommt auch die Gabe des *alpha-2-Agonisten Clonidin* im stationären Setting in Betracht (der selektive alpha-2-Adrenozeptoragonist Lofexidin ist lediglich in USA zugelassen). Nach einer Untersuchung von Gowing et al. (2016) sind alpha-2-Agonisten wirksamer in der Reduktion von Entzugssymptomen von Heroin oder Methadon im Vergleich zu Placebo [104]. Bei der Gabe von Clonidin werden orale Dosierungen von 4x75ug/24 Stunden verabreicht. Dosissteigerungen sind nach Maßgabe des klinischen Bildes möglich.

Auch das *trizyklische Antidepressivum Doxepin* kann bei leichteren Opioidentzugssymptomen oder ggf. auch additiv therapeutisch eingesetzt werden. Doxepin ist in Deutschland das einzige Medikament und Antidepressivum, dass zur Opioidentzugsbehandlung und zur Behandlung von Depressionen zugelassen ist. Doxepin inhibiert einerseits die Monoamin-Wiederaufnahme und ist außerdem anticholinerg, antihistaminisch und adrenolytisch wirkend. Bei leichten Entzugssymptomen wird die Gabe von bis zu 3x50 mg/Tag empfohlen mit einer sich daran anschließenden Dosisminderung. Laut einer Studie von Täschner (1986) sollen

Clonidin und Doxepin äquipotent sein in der Reduktion von Opioidentzugssymptomen [105]. EKG-Ableitungen sollten gemäß Fachinformation zu Doxepin zur Kontrolle von QTC-Veränderungen durchgeführt werden.

In einem Review von Rahimi-Movaghar et al. (2018) wurden die pharmakologischen Strategien beim Opiumentzug untersucht [106]. Dreizehn Studien mit insgesamt 1.096 Patient\*innen (ambulant und stationär), die teils aus dem Iran, Pakistan, Afghanistan etc stammen, wurden eingeschlossen [106]. Verglichen wurden die folgenden Pharmakotherapien: Baclofen versus Clonidin, Clonidin versus Clonidin plus Amantadin, Clonidin versus Buprenorphin, Hochdosis Clonidin versus Clonidin im Niedrigdosisbereich, Clonidin versus Methadon, Methadon versus Tramadol, Methadon versus Methadon plus Gabapentin, langsames Abdosieren von Methadon versus abruptes Absetzen von Methadon, Methadon versus Methadon plus Amitriptylin, Opium Tinktur versus Methadon [106]. Die Autor\*innen kommen zu dem Ergebnis, dass es unklar sei, ob eine der untersuchten Medikationen überlegen sei [106]. Alle untersuchten Medikamente seien in der Lage Opiumentzugssymptome zu reduzieren [106].

Wenn eine *Comedikation von Opioiden mit SSRI/SNRI-Antidepressiva* durchgeführt wird, ist die Gefahr eines *Serotoninsyndroms* zu beachten. Dieses Risiko ist besonders bei der Kombination von Tramadol wegen des dualen Wirkmechanismus von Tramadol (siehe Pharmakologie) und SSRI/SNRI zu beachten.

#### **3.1.7.7 Pharmakotherapie zur Rückfallprävention**

Es gibt keine qualitativ hochwertigen Studien zur pharmakologischen Therapie der Aufrechterhaltung der Abstinenz bei nicht tumorbedingten Schmerzen und Zustand nach Opioidbehandlung. Insofern beziehen sich die folgenden Angaben auf die Behandlung von Patient\*innen in der Suchtmedizin mit illegalem Konsum beziehungsweise auf substituierte Patient\*innen.

*50mg Naltrexon* blockieren die Opioidrezeptoren für etwa 24 Stunden, sodass eine Einnahme eines Opioidmedikamentes ohne Effekt bleibt. Sollte im Verlauf der Behandlung erwogen werden von Buprenorphin zu Naltrexon zu wechseln, um die Abstinenz des Patient\*innen aufrecht zu erhalten, sollte ein Zeitraum von 7-14 Tagen zwischen der Gabe von Naltrexon und der letzten Gabe von Buprenorphin stattgefunden haben, um keine Entzugssymptome zu induzieren. Es kann sinnvoll erscheinen vor der Naltrexongabe (Halbwertszeit 72-108 Std) eine Gabe von Naloxon mit kurzer Halbwertszeit von ca 70 min voranzustellen. Die Abbruchquoten unter einer Naltrexonbehandlung sind hoch [107, 108]. Unter der Gabe von Naltrexon-Depot (i.m.) soll die Adhärenz besser sein. Dieses Medikament ist allerdings in

Deutschland noch nicht verfügbar [60]. Ein Einsatz von Naltrexon bei Medizinerpersonal, die an einer Abhängigkeit von Opioidanalgetika leiden, wurde in Einzelfällen erfolgreich durchgeführt und scheint ein sinnvolles Konzept besonders für diese Patient\*innengruppe zu sein [109].

Bolton et al. (2019) konnten in einem systematischen Review und Metaanalysen zeigen, dass bei der oralen Gabe von Naltrexon nicht mit mehr schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist im Vergleich zu Placebo [110]. In dieser Untersuchung wurden allerdings Patient\*innen, die Opiode einnahmen nicht eingeschlossen. Während oder nach Naltrexon Behandlung weisen Patient\*innen mit einer Opioidabhängigkeit eine verminderte Opioidtoleranz auf. Bei Patient\*innen, die von illegalen Drogen wie Heroin abhängig waren, kam es im Rahmen einer Behandlung mit Naltrexon zu Opioidüberdosierungen und tödlichen Intoxikationen [109].

In einer kanadischen Studie wurde die primärärztliche Versorgung von Patient\*innen mit einer Opioidabhängigkeit untersucht [111]. Neben pharmakotherapeutischen Ansätzen (Buprenorphin, Methadon, Naltrexon und Cannabinoide) wurden auch psychosoziale Interventionen berücksichtigt (Beratung, Motivational Interviewing, kognitiv-behaviourale Therapie, Notfallmanagement etc.) [111]. In den Patientenkollektiven, die mit Buprenorphin, Methadon beziehungsweise Naltrexon behandelt wurden, war die Mortalitätsrate vermindert [111]. Leider konnten die Autor\*innen keine systematischen Reviews oder randomisierte kontrollierte Studien in ihre Untersuchung einschließen, die ein langsames Ausschleichen der Opiode mit einer Opioid-Agonist-Therapie verglichen. Drei randomisierte Studien untersuchten das Ausschleichen der Opioid-Agonist-Therapie mit einer Erhaltungstherapie [111]. Die Patient\*innen mit einer Erhaltungstherapie wiesen eine höhere Rate von opioid(Heroin)negativen Urinproben auf (53 % versus 35 %, dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant) [111].

Über die Entzugstherapie hinaus können bei einer Abhängigkeitserkrankung von Opioidmedikamenten ohne die vorherigen Opiode, also mit Opioidabstinenz, noch über Monate ein *verlängertes Schmerzsyndrom* mit Ganzkörperschmerzen, „Ziehen in den Muskeln“ und eine depressive Stimmung mit Ängsten und Schlaflosigkeit bestehen, gegebenenfalls als verlängertes Opioidentzugssyndrom. Darüber hinaus handelt es sich nicht selten bei der Schmerzsymptomatik, die zu der Einnahme der Opiode geführt hat, um ein komplexes chronifiziertes Geschehen, dass durch somatische, psychische, soziale und berufliche Faktoren entstanden bzw. aufrechterhalten wird. Dieses bildet sich u.U. nach der Opioidentzugsbehandlung erst langsam zurück, und kann aber auch ggf länger persistieren. Hierdurch kann die Rückfallgefahr erhöht sein, sodass zusätzlich eine *antidepressive Behandlung* mit einem auch analgetisch wirkenden Antidepressivum angezeigt


sein kann. Dies können sein die sedierenden Substanzen wie zum Beispiel die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Trimipramin mit gegebenenfalls höherem Nebenwirkungsprofil, aber wohl auch nur niedrigeren erforderlichen Dosierungen, oder die weniger bis nicht sedierenden Substanzen wie Duloxetin oder Milnacipran. Die Anwendung von SSRI-Antidepressiva scheint in Hinblick auf Schmerzreduzierung wenig Effekte zu zeigen (siehe detailliert Review Wörz 2019 [112]). Beim Einsatz von Duloxetin ist zu beachten, dass Duloxetin über CYP 1A2 und CYP 2D6 abgebaut wird und daher bei Tabakrauchern (induziert CYP 1A2) keinen Spiegel aufbauen kann. Darüber hinaus ist Duloxetin auch ein CYP 2D6-Inhibitor und kann damit die Spiegel vieler anderer Medikamente erhöhen. (s. Pharmakologie, s. auch Hiemke et al 2017 [17]).




Ferner können auch behandlungsbedürftige organisch bedingte Schmerzen bestehen, wie zum Beispiel Schmerzen durch schwere Polyneuropathie bei immunologischen Erkrankungen oder postentzündliche Zosterneuralgien. Hier könnte ein Therapieversuch mit Gabapentin, nicht Pregabalin, mit regelmäßigen Plasmaspiegelkontrollen mit und ohne zusätzliche Behandlung mit Antidepressiva hilfreich sein, auch um mögliche Opioidrückfälle zu vermeiden. Gemäß AWMF LL LONTS 2020 stellen derartige klinische Fälle eine "interdisziplinäre Herausforderung dar, die eine enge Abstimmung bezüglich der Auswahl, Einleitung, Durchführung und Integration schmerz- und suchtmmedizinischer Behandlungsoptionen notwendig macht. Ein alleiniger medikamentöser Therapieansatz ist hier in der Regel nicht indiziert".

### 3.1.7.8 Weitere Behandlungsoptionen bei Abhängigkeit von Opioiden aus schmerztherapeutischer Indikation

Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke, Prof. Dr. Winfried Häuser, Prof. Dr. Frank Petzke, Prof. Prof. Dr. Anil Batra, Dr. Norbert Wodarz, Prof. Dr. Udo Schneider

### 3.1.7.9 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.1-16</b></p> <p>Besteht eine Opioidabhängigkeit (Kapitel 1.4 Diagnostik), die als unerwünschte Wirkung schmerztherapeutisch verschriebener und erworbener Opioide auftritt und werden die Opioide missbraucht, im Sinne einer beabsichtigten, ständig oder sporadisch erhöhten Verwendung einer Dosis, oberhalb der ärztlich verordneten Menge mit körperlichen und/oder psychischen Folgen, soll folgende Hierarchie an Therapieoptionen angeboten werden:</p> <p>(1) Opioiddosisreduktion/-entzug im Rahmen einer interdisziplinären multimodalen Schmerztherapie (Schmerztherapeutische Einrichtung).</p> <p>(2) Qualifizierter Entzug in einer suchtmmedizinischen psychiatrischen Einrichtung mit nahtlos anschließender Postakutbehandlung, insbesondere bei psychischer Komorbidität.</p> <p>(3) In seltenen Fällen (Notwendigkeit einer analgetischen Therapie mit Opioiden bei anhaltendem Abhängigkeitssyndrom mit Missbrauch der Opioide trotz optimierter Schmerz- und suchtmmedizinischer Behandlung): Fortführen der Opioidtherapie als Schmerztherapie mit suchtmmedizinischer Begleitung.</p> <p>(4) Bei weiterhin bestehender Abhängigkeitserkrankung mit anhaltendem Opioidmissbrauch und negativen psychosozialen Folgen und nach Versagen zumindest der unter 1-2 genannten angemessenen suchtmmedizinischen und schmerztherapeutischen Maßnahmen zur Begrenzung des unkontrollierten Gebrauchs soll die Indikation für eine Substitutionsbehandlung gemäß §5 BtMVV geprüft werden. Die Substitutionsbehandlung soll schmerzmedizinisch begleitet werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.1-17</b></p> <p>Vor der Vermittlung in eine Substitutionsbehandlung soll eine ärztliche Stellungnahme des vorbehandelnden Schmerztherapeut*innen erfolgen, ob und inwiefern sämtliche Voraussetzungen für eine Substitutionsbehandlung vorliegen (s. Hintergrundtext).</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 92 %</p>	
<p><b>3.1-18</b></p> <p>Vor der Vermittlung in eine Substitutionsbehandlung soll eine suchtmedizinische/-psychiatrische Abklärung und Absprache erfolgen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 92 %</p>	
<p><b>3.1-19</b></p> <p>Vor der Vermittlung in eine Substitutionsbehandlung soll der Patient über die Rahmenbedingungen einer Substitutionsbehandlung aufgeklärt werden (u.a. tägliche Sichtvergabe, Take-Home-Voraussetzungen).</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	

### 3.1.7.10 Hintergrund und Evidenz

#### Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3.1-16 bis 3.1-19

Diese Empfehlung (3.1-16) befindet sich in einer ersten Fassung von den selben hier genannten Autoren in der S3-Leitlinie zur Langzeitbehandlung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS) [2, 3]. Sie wurde in dem hier beschriebenen Leitlinienprozess von dem gleichen Autorenteam überarbeitet und weiter entwickelt. In diesem Zusammenhang erfolgte auch eine detaillierte Überarbeitung des Textes zu diesen Empfehlungen.

Besteht das klinische Bild einer Abhängigkeitserkrankung von Opioidmedikamenten nach ICD-10 und den speziellen im Abschnitt Diagnostik beschriebenen Symptomen, ist in der Regel die Entscheidung für eine *qualifizierte* Entzugsbehandlung von Opioiden *in einer*



*suchtmedizinischen psychiatrischen Einrichtung mit nahtlos anschließender Postakutbehandlung* zu fällen, siehe auch Empfehlung 3.1.-7. Dies ist insbesondere der Fall wenn eine psychiatrische Komorbidität besteht. Besteht eine solche psychiatrische Komorbidität nicht, kann bei der Patientengruppe, die sich in schmerztherapeutischer Behandlung befinden, auch als Erstes eine *Opioiddosisminderung/-entzug im Rahmen einer interdisziplinären multimodalen Schmerztherapie (Schmerztherapeutische Einrichtung)* durchgeführt werden. Wenn dies nicht erfolgreich ist, sollte auch bei dieser Patientengruppe eine stationäre qualifizierte Entzugstherapie in einer suchtmedizinischen psychiatrischen Einrichtung mit nahtlos anschließender Postakutbehandlung durchgeführt werden.

Es ist hier zu ergänzen, dass durchaus mehr als eine qualifizierte Entzugsbehandlung und oder nachfolgende tagesklinische Behandlungen nötig sein können, um eine Rehabilitationsfähigkeit zu erzielen beziehungsweise andauernde Therapieerfolge zu erreichen. Zur Durchführung einer Opioidentzugsbehandlung und Qualifizierten Entzugsbehandlung siehe vorheriges Kapitel.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass nicht alle Patienten mit einer Abhängigkeit von opioidhaltigen Medikamenten mit schmerztherapeutischer Indikation durch einen schmerz- oder suchtherapeutisch geführten Entzug und nachfolgende Postakutbehandlungen erfolgreich behandelt und stabilisiert werden können (3.1-6 – 3.1-8). In sehr seltenen Fällen sind deshalb weitere Optionen notwendig.

Nach Versagen der unter 1-2 genannten angemessenen suchtmedizinischen und schmerztherapeutischen Maßnahmen zur Begrenzung des schädlichen Gebrauchs kann eine Aufnahme in eine Substitutionsbehandlung erwogen werden. Hierbei ist grundsätzlich zu bedenken, dass die in der *Substitutionsbehandlung* angewandten Dosierungen und zugelassenen Präparate in der Regel um das 10-40fache höher liegen als die der analgetischen Behandlung mit Opioiden. So ist z.B. Buprenorphin für die Schmerzbehandlung in einer Dosierung bis zu max. 0,4 mg Sublingual-Tabletten als Temgesic® zugelassen und für die Substitutionstherapie z.B. als Subutex® -sublingual-Tabletten in den Dosierungen 0,4 mg, 2,0mg und 8,0 mg.

Das Racemat D,L-Methadon ist in Deutschland zur Schmerztherapie nicht zugelassen, wohingegen Levomethadon (L-Polamidon®) als Fertigarzneimittel für die Schmerztherapie zugelassen ist. Alle anderen Methadon- und Levomethadon-haltigen Arzneimittel haben lediglich eine Zulassung zur Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit.

Es liegt bislang keine Evidenz vor, dass die in der Substitutionsbehandlung Heroinabhängiger meist benötigten hohen Dosierungen auch für die Stabilisierung von Schmerzpatient\*innen,

die Opiode missbrauchen, notwendig sind. Daher kann vor einer Substitutionsbehandlung im Einzelfall erwogen werden, ob sich ein Schmerzpatient/eine Schmerzpatientin (m/w/d) mit missbräuchlicher Verwendung von Opioiden (gemäss der u.a. Definition) dadurch stabilisieren lässt, dass er auf eine für die Schmerzbehandlung zugelassene Zubereitung eines Wirkstoffes eingestellt wird, der auch in der Substitutionsbehandlung Anwendung findet, z.B. Buprenorphin (s.o.) oder ggf. auch L-Methadon. Sollte jedoch auch dieser Behandlungsversuch scheitern, erscheint das Angebot und Setting einer Substitutionsbehandlung sinnvoll.

Eine *Substitutionsbehandlung* ist entsprechend den *rechtlichen Rahmenbedingungen* des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und der jeweils aktuellen Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV, aktuell) vom 30.05.2017) sowie den Vorgaben der Richtlinie der Bundesärztekammer (aktuell vom 2.10. 2017) und denen des G-BA (aktuell vom 20.3.2020) zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger umzusetzen. Bei der Substitutionsbehandlung handelt es sich um eine langfristige ambulante Behandlung mit dem Ziel der Vermeidung von Entzugssymptomen und anderen zahlreichen Therapiezielen und Regularien entsprechend den verschiedenen Zielen der BtMVV, der BAEK und den G-BA Richtlinien. Hier liegen im Idealfall die Plasmaspiegel und Dosen nach einer Einstellungsphase konstant in gleicher Höhe. Die Entzugsbehandlungen von Opioiden werden dagegen vorwiegend stationär zeitgebunden im Rahmen einer qualifizierten Entzugsbehandlung durchgeführt, mit dem Ziel, dass der Patient/die Patientin (m/w/d) kein Opioid mehr einnimmt, also mit auf Null fallenden Plasmaspiegeln. Die Therapieziele sind bei diesen beiden Behandlungsformen völlig gegensätzlich. Gemäß den rechtlichen Rahmenbedingungen des §5 BtMVV von 2017 sind folgende Voraussetzungen für die Substitutionsbehandlung von Patient\*innen mit einer Opioidabhängigkeit im Rahmen einer Schmerzbehandlung zu erfüllen:

Eine Substitutionsbehandlung kann zulässig sein beim Vorliegen einer Opioidabhängigkeit, die als unerwünschte Nebenwirkung rechtmäßig verschriebener und erworbener Opiode auftritt, wenn nach EU-Recht ein „Missbrauch“ des Opioids vorliegt. In Anlehnung an die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und Rates wurde definiert:

„Ein „Missbrauch“ ist nach EU-Recht zu verstehen als die beabsichtigte, ständige oder sporadische übermäßige Verwendung von als Arzneimitteln zugelassenen Opioiden, die iatrogen verschrieben wurden, mit körperlichen und psychischen Schäden als Folge“ (Verordnung der Bundesregierung, Dritte Verordnung zur Änderung der Betäubungsmittel-Verschreibungs- Verordnung (BtMVV) mit Begründungskommentar, [www.bmg.de](http://www.bmg.de))

Somit dürfen nicht nur die Abhängigkeitskriterien der Toleranz und Entzugssymptomatik vorliegen, sondern es müssen explizit auch weitere Abhängigkeitskriterien zutreffen, wie körperliche und psychische Folgeschäden.

Voraussetzungen für das Erwägen einer Substitutionsbehandlung nach §5 BtMVV (alle Kriterien müssen zutreffen):

1. Es liegt eine Opioidabhängigkeit nach ICD10 vor. Konkret müssen neben den körperlichen Abhängigkeitskriterien Toleranz und Entzugssymptomen noch weitere Kriterien erfüllt sein. Es liegt ein „Missbrauch“ des Opioidschmerzmittels gemäß der o.a. Definition vor.
2. Alle alternativen schmerzmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten sind nachweislich ausgeschöpft.
3. Patient\*innen sind im schmerztherapeutischen Setting nicht mehr adäquat führbar.
4. Neben den schmerzmedizinischen sollten auch geeignete suchtmedinische Behandlungsangebote ausgeschöpft sein (Qualifizierte Entzugsbehandlung und weiterführende Suchtbehandlungen, psychiatrische Diagnostik u. Behandlungen, etc. siehe Empfehlungen in Abschnitten zur Therapie).
5. Vollendetes 18. Lebensjahr (Ausnahme: siehe Richtlinien zur Substitutionsgestützten Behandlung der Bundesärztekammer<sup>6</sup>).
6. Ärztliche Stellungnahme des/der vorbehandelnden Arztes/Ärztin (m/w/d) mit schmerzmedizinischer Qualifikation, in der das Vorliegen der o.a. Kriterien dargestellt wird und um Prüfung der Durchführung einer Substitutionsbehandlung aus suchtmedinischer/psychiatrischer Sicht ersucht wird.

Eine Schwangerschaft bei Abhängigkeit von Opioidanalgetika stellt eine Indikation zur Substitutionsbehandlung in Absprache mit der Gynäkologin/dem Gynäkologen dar [88, 113]. Die Daten hierzu entstammen der Literatur und den Vorgaben der Richtlinien der Bundesärztekammer von 2017 und des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (G-BA) von 2020 für die Behandlung heroinabhängiger schwangerer Frauen. Für die Abhängigkeit von verschriebenen Opioidmedikamenten bei Frauen gibt es keine Literatur. Im Opioidentzug kann eine starke Wehentätigkeit auftreten, die zu Frühgeburten führen kann. Ob im Einzelfall auch

---

<sup>6</sup>[https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Substitution.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Substitution.pdf) [z.g. am 12.11.2019]

eine Opioidentzugsbehandlung im stationären Setting durchgeführt werden kann, ist mit dem Gynäkologen/der Gynäkologin zu klären.

Wird eine schmerz- und suchtherapeutisch Substitutionsbehandlung unter Zugrundelegung und Dokumentation der o.a. Voraussetzungen befürwortet, sind zu berücksichtigen:

- a. Die Rahmenbedingungen einer Substitutionsbehandlung gemäß BtMVV und den Richtlinien der Bundesärztekammer gelten auch für diese Patientengruppe uneingeschränkt.
- b. Die Einnahme des Substitutionsmittels erfolgt zunächst täglich unter Sicht mindestens durch geschultes Fachpersonal. Hierüber werden Patient\*innen aufgeklärt. Das schmerztherapeutische Opioid wird auf ein für eine Substitutionstherapie zugelassenes Opioid umgestellt. Als Substitutionsmittel darf nach §5 BtMVV die/der substituierende Ärztin/Arzt (m/w/d) nur verschreiben: 1. ein zur Substitution zugelassenes Arzneimittel, das nicht den Stoff Diamorphin enthält, 2. eine Zubereitung von Levomethadon, von Methadon oder von Buprenorphin.
- c. Die Einstellung auf die erforderliche Dosis des jeweiligen Substituts erfolgt mit besonderer Sorgfalt. Einstiegsdosis und Dosisfindung sind so zu wählen, dass eine Überdosierung vermieden wird. In schwierigen Einzelfällen sollte die Dosisfindung stationär erfolgen. Interagierende Comedikationen sind zu berücksichtigen. Ein die Substitution gefährdender Gebrauch weiterer psychotroper Stoffe einschließlich Alkohol wird bei Einleitung sowie während der Substitution hinsichtlich möglicher Risiken kontrolliert, berücksichtigt und gegebenenfalls begleitend behandelt.
- d. Erst wenn die Substitution stabil und ohne Beikonsum von nicht ärztlich verordneter Medikation/psychotroper Stoffe verläuft, können Patient\*innen ein Take Home-Rezept seiner Medikation über maximal 7 Tage, in begründeten Einzelfällen auch über einen längeren Zeitraum erhalten. In der Regel erfolgt ein Mal pro Woche eine Einnahme des Opioid-Substitutionsmittels unter Sicht des Fachpersonals in der Substitutionsambulanz.
- e. Vor einer Entscheidung für eine Substitutionsbehandlung sind Patient\*innen auch darüber aufzuklären, dass es sich bei einer Substitutionstherapie nach den Erfahrungen der Substitutionstherapie primär Opioidabhängiger um eine langandauernde, in manchen Fällen auch lebenslange Behandlungsform handelt.
- f. Eine Substitution kann im Einzelfall auch im Rahmen des Konsiliarverfahrens nach enger Abstimmung mit dem substituierenden Arzt in der Praxis des Schmerzmediziners erfolgen. Hierfür wäre die Etablierung eines engen Austausches im Sinne eines Netzwerks hilfreich.

Zu detaillierten pharmakologischen und psychosozialen *Durchführungsmodalitäten einer Substitutionstherapie* siehe AWMF S2 Leitlinie zur postakuten Behandlung der Opioidabhängigkeit (Havemann-Reinecke et al 2006) [88]. Beschreibungen oder Daten zu einer Substitutionsbehandlung von Schmerzpatienten gibt es in dieser Leitlinie noch nicht, da dies erst mit den rechtlich geänderten Rahmenbedingungen und den genannten Voraussetzungen ab 30.5.2017 in Deutschland, möglich ist, wie oben beschrieben. Eine neue aktualisierte Leitlinie liegt noch nicht vor.

Entsprechend einer randomisiert kontrollierten Studie von Weiss et al. (2011) an 653 ambulanten Patient\*innen mit Abhängigkeit von verschriebenen Opioiden ist auch bei einer Substitutionsbehandlung von Abhängigen von verordneten Opioiden von *sehr langen Behandlungszeiträumen* auszugehen [114]. Vor diesem Hintergrund ist zu erwähnen, dass es auf der Basis eines metaanalytischen Reviews (Blanchard et al. 2016) von sechs klinischen Therapieleitlinien, fünf Konsensus-Richtlinien und sieben systematischen Reviews zu Missbrauch von verschriebenen Opioiden, eingesetzt primär zur Analgesie bei Verletzungen im militärischen Bereich keine Informationen zu Risikofaktoren und Behandlungsformen dieser Patient\*innen gibt [115]. Es besteht aber ein Konsens in den wissenschaftlichen Studien, dass die psychische Komorbidität, die Medikamentenanamnese, geschriebene Behandlungspläne und Drogenscreenings im Urin sorgfältig vor der Therapie zu erheben sind. Wenn Behandlungen untersucht wurden, dann nur Kurzzeitbehandlungen. Daten zu Langzeitbehandlungen liegen nicht vor. Auch stammen die Untersuchungen einer Substitutionstherapie von Opioidmedikamenten -Abhängigen aus den USA, Kanada und Australien, in denen ein großer Teil der Patienten vor Einschluss in die Substitutionstherapie von der Einnahme von Opioidmedikamenten zum Konsum von Heroin gewechselt hatten, da ihnen die Opioidmedikamente nicht mehr per Verschreibung zur Verfügung standen. Ein Unterschied von Methadon oder Buprenorphin konnte in einem großen metaanalytischen Review von Chou et al. (2020) nicht gefunden werden. Darüber hinaus gibt es in den genannten Ländern überwiegend ambulante Behandlungsmöglichkeiten und kein so ausdifferenziertes Suchthilfesystem mit stationärer Qualifizierter Entzugsbehandlung und differenzierten Möglichkeiten der suchtspezifischen Weiterbehandlungen wie in Deutschland, die hätten untersucht werden können. Wenn der Einsatz von Buprenorphin (mit oder ohne Naloxon) oder Methadon bei Abhängigen von verschriebenen Opioiden untersucht wurde, dann überwiegend nur zur Detoxifikation. Es wird in dem metaanalytischen Review allgemein für die Therapie eine individuelle Vorgehensweise kombiniert mit Verhaltenstherapie empfohlen. Ein Cochrane Review von Nielsen et al. 2016 zeigte bezüglich einer Effektivität von Opioid-Substitutionstherapie mit Buprenorphin für die Behandlung einer Abhängigkeit von pharmazeutischen Opioiden nur niedrige bis moderate Evidenz und niedrige

Patient\*innenzahlen, sodass die Autor\*innen folgern, dass dieser Effekt möglicherweise bei Folgeuntersuchungen nicht mehr nachweisbar ist [116].

Zusammenfassend wird festgestellt, dass es bisher für das deutsche Suchthilfesystem keine Daten für die Anwendung einer Substitutionstherapie für Opioidschmerzmittel abhängige Patient\*innen gibt.

#### 3.1.8 Forschungsbedarf

Es wird aus der vorliegenden Evidenz ein Forschungsbedarf in den folgenden Bereichen abgeleitet:

- zur Risikominimierung von Opioiden in der Schmerztherapie,
- zu Instrumenten zur Vorhersage einer Entwicklung von schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Opioidanalgetika,
- zur Klärung der ursprünglichen Indikationen der Opioidanalgetika, von denen sich die Abhängigkeit entwickelte,
- zur Klärung von Politoxikomanie in der Gruppe der Abhängigen von Opioidanalgetika,
- zur Effektivität von verschiedenen Entzugsstrategien im suchtmmedizinisch psychiatrischen sowie im schmerztherapeutischen Setting,
- zur Effektivität von psychosozialen, psychotherapeutischen und medizinisch rehabilitativen Therapien
- zur Effektivität verschiedener rückfallprophylaktischer Therapien (medikamentös und psychosozial) bei Abhängigkeit von Opioidanalgetika..

## **3.2 Benzodiazepine und verwandte Substanzen**

Prof. Dr. Anil Batra, Dr. Gallus Bischof, PD Dr. Stefan Cohrs, Ulrike Dickenhorst, Dr. Heribert Fleischmann, Prof. Dr. Hermann-Josef Gertz, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Rita Hansjürgens, Dr. Rüdiger Holzbach, Andreas Kutschke, Prof. Dr. Johannes Lindenmeyer, Prof. Dr. Michael Soyka, Dr. Monika Vogelgesang, Dr. Hans-Otto Wagner, Dr. Dirk K. Wolter, Prof. Dr. Dirk Wedekind

### **3.2.1 Einleitung**

Ein potentieller schädlicher Gebrauch, bis hin zu einer Abhängigkeit von Benzodiazepinen und verwandten Substanzen und der Umgang damit stellen ein für die Patient\*innen relevantes Problem dar. Daher versucht dieses Kapitel der Leitlinie, Lösungsansätze zu ermitteln und handlungsleitende Empfehlungen für den Umgang mit der Fragestellung zu formulieren. Das Kapitel gilt für Benzodiazepine und verwandte Substanzen, auch wenn dies nicht immer explizit formuliert wird.

### **3.2.2 Epidemiologie**

Dr. Gallus Bischof, Dr. Rüdiger Holzbach, Prof. Dr. Michael Soyka, Dr. Dirk K. Wolter

#### **Prävalenz des Gebrauchs von Benzodiazepinen und verwandten Substanzen und daraus entstehenden Störungen**

Es liegen für Deutschland keine Prävalenzzahlen zur Entwicklung eines schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit im Rahmen einer medizinisch indizierten Therapie mit Benzodiazepinen (BZD) beziehungsweise Z-Substanzen vor, die mittels klinischer Diagnostik in ausreichend großen repräsentativen Stichproben erhoben wurden. Um die Zahl der Betroffenen annähernd zu ermitteln, wurden verschiedene methodische Ansätze verfolgt, die aber jeweils unterschiedliche Nachteile haben.

Im Rahmen des epidemiologischen Suchtsurveys 2012 wurden in einer Allgemeinbevölkerungsstichprobe (18-64 Jahre) mittels der telefonisch oder schriftlich vorgegebenen Items des Composite International Diagnostic Interviews (CIDI) Prävalenzraten nach DSM-IV von jeweils 0,8 % für Schlafmittelmissbrauch beziehungsweise -abhängigkeit und von 0,8 sowie 1,4 % für Beruhigungsmittelmissbrauch beziehungsweise -abhängigkeit ermittelt [117, 117]. Allerdings werden spezifische Risikogruppen wie ältere Bevölkerungsgruppen oder Bewohner von Altenheimen in epidemiologischen Studien meist nicht erfasst, wodurch von einer Unterschätzung der Prävalenzen auszugehen ist. Außerdem beruhen die Ergebnisse lediglich auf 59 Personen mit täglichen Schlafmittelkonsum und 78 Personen mit täglicher Beruhigungsmittel-Einnahme. Weitere Prävalenzschätzungen für die

Gesamtbevölkerung basieren in der Regel auf Daten, die im Rahmen der Versorgung und Abrechnung mit den gesetzlichen Krankenkassen entstehen, das heißt sie betreffen nicht den diagnostizierten schädlichen Gebrauch oder eine Abhängigkeit, sondern den regelmäßigen beziehungsweise längerfristigen Gebrauch als Hinweis auf eine nicht-leitlinienkonforme Verordnung [20], wobei hierfür unterschiedliche Definitionen verwendet werden. Dies kann zu sehr unterschiedlichen Prävalenzangaben führen.

Der Arzneiverordnungsreport beschreibt für Deutschland, dass die Verordnungen von BZD zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung seit längerem deutlich, die der Z-Substanzen erst in letzter Zeit und langsamer zurückgehen [46]. Dies geht ebenso aus einer Auswertung von Verordnungsdaten aus dem Norddeutschen Apothekenrechenzentrum (NARZ) hervor [47]. Hier haben von 2006 bis 2016 die Verordnungen insgesamt, die durchschnittliche Verordnungsdauer sowie der Anteil der Langzeitverordnungen (mind. 1 Verordnung im Quartal pro Patientenjahr) kontinuierlich abgenommen, bei den BZD kontinuierlich, bei den Z-Substanzen zunächst mit Schwankungen und seit 2010 kontinuierlich [47]. Mit dem Lebensalter nahmen Verordnungshäufigkeit und –dauer sowie der Anteil an Langzeitverordnungen zu [47]. Langzeitverordnungen von BZD lagen im Jahr 2015 bei 0,38 % der Versicherten vor, Langzeitverordnungen von Z-Substanzen bei 0,16 %, in der Altersgruppe der über 75-Jährigen bei 1,42 % (BZD) beziehungsweise 0,6 % (Z-Substanzen) [47].

Diese Daten sind mit Vorsicht zu interpretieren, weil sie nur den Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung umfassen, BZD und Z-Substanzen aber zunehmend auf Privatrezept verordnet werden [118]. Zudem lassen sich aus den Auswertungen nur Hinweise auf eine nicht-leitliniengerechte Verordnung ermitteln, aber keine diagnostischen Rückschlüsse auf einen schädlichen Gebrauch, auf eine Abhängigkeitsentwicklung oder „belangvolle Nebenwirkungen“ ziehen [119]. Zugleich zeigen die Ergebnisse von Fritze et al. (2018), dass Anxiolytika und Hypnotika zwischen 35 bis zu 78 % Off-Label verordnet wurden [120].

Einige Arbeiten deuten auf eine hohe Rate von Tranquilizer- und Hypnotikamissbrauch in der Bevölkerung hin (Übersicht in Soyka 2016 [121] und Wolter 2017 [122]). Als Prädiktoren für eine Einnahme bzw. einen Langzeitgebrauch können dabei ein höheres Lebensalter über 65 Jahren, insbesondere bei Frauen, das Vorhandensein einer chronischen und/oder psychischen Erkrankung sowie ein Krankenhausaufenthalt gesehen werden [20, 123]. Ein hohes Maß an psychischer und somatischer Komorbidität wirkt sich dabei negativ auf den Verlauf sowie Berufs- und Sozialleben aus.



#### 3.2.3 Pharmakologie

Dr. Dirk K. Wolter

Benzodiazepine (BZD) und Z-Substanzen entfalten ihre pharmakologische Wirkung über den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor. GABA (gamma-Aminobuttersäure) ist der inhibitorische Neurotransmitter mit der größten Verbreitung im zentralen Nervensystem (ZNS). BZD und Z-Substanzen verstärken die GABAerge Wirkung und entfalten darüber ihre beruhigende (anxiolytische-) bis dämpfende (hypnotische-) Wirkung. Neben dem GABA<sub>A</sub>-Rezeptor gibt es einen GABA<sub>B</sub>-Rezeptor; es handelt sich um unterschiedliche Rezeptortypen (ligandengesteuert versus G-Protein-gekoppelt) mit unterschiedlichen GABA-Bindungsstellen und biologischen Effekten.

#### GABA<sub>A</sub>-Rezeptor

Der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor ist ein extrem schnell reagierender, ligandengesteuerter Ionenkanal. Er ist aus fünf Untereinheiten aufgebaut, welche sich um einen Chloridionenkanal gruppieren, wobei jede Untereinheit eine transmembranöse Domäne besitzt [124]. Über die Öffnung oder Schließung dieses Kanals wird die biologische Wirkung vermittelt. Welche klinische Wirkung ausgelöst wird, hängt davon ab, um was für eine Nervenzelle es sich handelt beziehungsweise zu welcher ZNS-Region beziehungsweise Funktionseinheit diese Nervenzelle gehört.

Der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor enthält spezifische Bindungsstellen für GABA. Wenn GABA hieran bindet, öffnet sich der Chloridionenkanal und durch den Einstrom von Chloridionen in das Zellinnere wird eine Hyperpolarisation der Membran erzeugt, wodurch die Erregbarkeit vermindert wird (inhibitorische Wirkung). Der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor enthält aber auch Bindungsstellen für andere Liganden, wie Ethanol, Barbiturate, Clomethiazol und Anästhetika (zum Beispiel Propofol oder Etomidate), die alle ebenfalls über eine allosterische Modulation den Chloridionenkanal öffnen können, und zwar unabhängig davon, ob GABA vorhanden und die GABA-Bindungsstelle besetzt ist oder nicht. Im Gegensatz dazu lösen BZD und Z-Substanzen in therapeutischer Dosierung nur dann eine Wirkung aus, wenn auch die GABA-Bindungsstelle besetzt ist, wobei sie die Affinität des Rezeptors zu GABA erhöhen. In sehr hohen Konzentrationen vermögen BZD den Chloridionenkanal direkt zu öffnen [124].

Die Liganden der diversen Bindungsstellen des GABA<sub>A</sub> Rezeptors werden je nach Wirkung als positive, negative oder null beziehungsweise stumme (silent = neutrale) allosterische Modulatoren bezeichnet; analog werden auch häufig noch die Begriffe Agonisten, Antagonisten sowie inverse Agonisten (= ohne intrinsische Wirkung) verwendet, mitunter auch block agonists und inverse agonists zu Antagonisten zusammengefasst. Auch die Bezeichnung partiale Agonisten wird noch gelegentlich verwendet. BZD werden auch als Ko-

Agonisten von GABA bezeichnet [124]. Flumazenil ist ein silent modulator, der die BZD-Bindungsstelle besetzt und die klinischen Effekte der BZD aufhebt.

Die fünf Untereinheiten GABA<sub>A</sub>-Rezeptor sind variabel; sie rekrutieren sich aus einem Arsenal von acht verschiedenen Bausteinen, die mit griechischen Buchstaben bezeichnet werden; vier davon liegen in mehreren Subtypen (Isoformen) vor ( $\alpha$ 1-6,  $\beta$ 1-3,  $\gamma$ 1-3,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ,  $\pi$ ,  $\rho$ 1-3), so dass letztendlich 19 unterschiedlichen Untereinheiten zur Verfügung stehen [124]. Die Mehrzahl der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren setzt sich nur aus  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Untereinheiten zusammen [125]. Für die BZD-Wirkung spielt die  $\beta$ -Isoform keine wesentliche Rolle, wohl aber die  $\alpha$ -Isoform. Alle bisher beobachtbaren BZD-Effekte sind hauptsächlich auf diese zurückzuführen.

#### **GABA<sub>A</sub>-Rezeptor und klinische Effekte**

Es ist bis heute nicht völlig klar, welche klinischen Wirkungen den unterschiedlichen  $\alpha$ -Untereinheiten zuzuordnen sind. Die klinischen Effekte dürfen nicht kategorial betrachtet werden, vielmehr scheinen die unterschiedlichen Kombinationen der verschiedenen Rezeptor-Untereinheiten bei der Bindung eines BZD in jeweils unterschiedlicher Intensität zu den verschiedenen klinischen Wirkungen (anxiolytisch, muskelrelaxierend, antikonvulsiv, sedativ, hypnotisch bis hin zu amnestisch) beizutragen [126]. Die BZD-Wirkung ist nicht substanzspezifisch, sondern zell- und synapsenspezifisch, sie hängt von den regionalen Unterschieden in Verteilung und Dichte der unterschiedlichen Kombinationen der verschiedenen Rezeptor-Untereinheiten sowie der GABA-Konzentration im synaptischen Spalt ab [127].

#### **Klinische Pharmakologie**

Es gibt eine große Zahl von BZD mit unterschiedlichen chemischen Strukturen, denen ein polyzyklisches Gerüst zugrunde liegt. Die Z-Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich der chemischen Struktur nicht nur von den BZD, sondern auch untereinander. Unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile werden diskutiert, wobei die BZD-Wirkung zell- und synapsenspezifisch zu sein scheint und von den regionalen Unterschieden in Verteilung und Dichte der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren sowie der GABA-Konzentration im synaptischen Spalt abhängt [127]. Altersabhängige Unterschiede in der Verteilung werden in der Literatur erwähnt [127]. Bisher ist keine Substanz bekannt, die Anxiolyse ohne eine gewisse Sedierung vermittelt. Alle BZD wirken dosisabhängig angstlösend, sedierend, muskelrelaxierend und antikonvulsiv. Sie unterscheiden sich hinsichtlich Rezeptoraffinität und Pharmakokinetik sowie Metabolisierung.

Therapeutisch sind die BZD bei äquipotenter Dosis austauschbar, wobei die wesentlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik liegen. BZD haben eine hohe Bioverfügbarkeit bei oraler

Verabreichung und werden schnell resorbiert. Sie weisen eine hohe Plasmaeiweißbindung auf und werden hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Unterschiedliche Metabolisierung und Entstehung aktiver Metaboliten führen allerdings zu unterschiedlichen Halbwertszeiten und somit zu einer langen (zum Beispiel Diazepam), mittleren sowie kurzen (zum Beispiel Oxazepam oder Lorazepam) Wirkdauer der BZD.

Die meisten BZD und viele ihrer aktiven Metaboliten werden über sogenannte Phase-1-Stoffwechselwege (Hydroxylierung, Demethylierung, Dealkylierung, Reduktion) metabolisiert. Diese Stoffwechselprozesse sind störanfällig und im Alter und bei Lebererkrankungen bis auf das Fünffache verlängert, unter Umständen auf mehr als 200 Stunden [128]. Daraus folgt, dass bei gleicher Dosis die Wirkstoffmenge im Organismus kumuliert. Bei Substanzen mit ausschließlichem Phase-2-Metabolismus (Glucuronidierung; zum Beispiel Lorazepam, Oxazepam, Temazepam) ist dieses Risiko sehr viel geringer [129–132]. Bei den Z-Substanzen besteht trotz Phase-I-Metabolisierung wegen der sehr kurzen Halbwertzeiten ebenfalls kein großes Kumulationsrisiko.

#### **Z-Substanzen**

Z-Substanzen (in Deutschland zugelassen sind Zolpidem und Zopiclon) sind chemisch betrachtet keine Benzodiazepine. Sie binden aber an vergleichbare Bindungsstellen in GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Allen drei Substanzen (und Eszopiclon) wird eine besondere Affinität zur  $\alpha 1$ -Untereinheit zugeschrieben. Als Wirkungsmechanismus wird für Zolpidem und Eszopiclon anders als für BZD eine Verlängerung der aktiven Phase der Öffnung des Chloridionenkanals diskutiert [133]. Unterschiedlich ist die Affinität von Zolpidem und Eszopiclon zu den  $\alpha$  Untereinheiten: es besteht eine vergleichbare Affinität zu  $\alpha 1$ , aber Eszopiclon hat eine 4-6-fach höhere Affinität zu  $\alpha 2$  beziehungsweise  $\alpha 3$  als Zolpidem [134]. Aufgrund dieser Eigenschaften in Bezug auf die Untereinheiten der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren wurde gehofft, dass die Z-Substanzen spezifischer schlaffördernd und eventuell anxiolytisch wirken, ohne Beeinträchtigungen von Motorik und Gedächtnis zur Folge zu haben und ohne ein Suchtrisiko aufzuweisen. Ein klinisches Korrelat zu den rezeptorspezifischen pharmakologischen Eigenschaften konnte nicht validiert werden, und in klinisch-pharmakologischer Hinsicht ähneln die Z-Substanzen weitgehend herkömmlichen BZD. Bezüglich der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen sowie der Indikationen und Kontraindikationen von Z-Substanzen bestehen kaum relevante Unterschiede zu Benzodiazepinen.

## Missbrauch und Abhängigkeit

Im Tierversuch zeigen BZD selbstverabreichendes Verhalten und Wiedererkennung der Substanz (self-administration und drug discrimination), ähnliches wurde, zumindest für das Wiedererkennen der Substanz, für einzelne Z-Substanzen ermittelt.

Es konnte experimentell geklärt werden, über welche neurobiologischen Mechanismen im („Belohnungssystem“) eine Abhängigkeit von BZD entsteht. Dieses System hat seinen Ursprung im ventralen Tegmentum. Hier gibt es zwei vorherrschende Zelltypen: dopaminerge Neurone und GABAerge Interneurone. Beide besitzen GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Die dopaminergen Neurone projizieren ins ventrale Striatum. Sie empfangen inhibitorische Signale von den GABAergen Interneuronen. Diese Interneurone bilden GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren mit  $\alpha$ 1-Untereinheiten aus, die dopaminergen Neurone hingegen GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren mit anderen  $\alpha$ -Untereinheiten, zum Beispiel  $\alpha$ 3-Untereinheiten. BZD wirken an beiden Rezeptorvarianten, doch die Wirkung an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren mit  $\alpha$ 1-Untereinheiten ist stärker. Das heißt, die Interneurone, die die dopaminergen Neurone kontrollieren (hemmen) sollen, werden stärker gehemmt als die dopaminergen Neurone selbst – mit der Folge, dass deren Dopamin-Output ins ventrale Striatum zunimmt. Bei chronischer Einnahme sehr hoher Dosen kommt es nicht zu einem Herunterregulieren der BZD-Bindungsstellen. Es entsteht eine rasche Toleranz gegen die sedierenden und antikonvulsiven Wirkungen, eine deutlich geringere Toleranzentwicklung gegen die anxiolytischen und amnestischen Wirkungen [126].

Werden BZD nach längerer regelmäßiger Einnahme (ab etwa sechs Wochen) abrupt abgesetzt, treten bei einem beträchtlichen Teil der Betroffenen verschiedenartige Beschwerden leichter Natur auf, nur ein kleiner Teil ist von schweren Symptomen betroffen. Dabei werden die folgenden Phänomene unterschieden:

- Absetzphänomene oder Rebound-Effekt: Gegenreaktion des Organismus zur Neujustierung des Gleichgewichtszustandes („minor symptoms“)
- Rückfall: Wiederauftreten der Symptome der Erkrankung/Störung, die zur Einnahme der BZD geführt hat (Angst, Schlafstörungen)
- Entzugssymptome: „eigentliche“ Entzugssymptome, die – anders als die Absetzphänomene – eine erhebliche Eigendynamik entfalten und sich zu schweren und bedrohlichen Zuständen („major symptoms“) entwickeln können [135].

Die „minor symptoms“ sind unspezifisch und von einem Rückfall oft schwer zu unterscheiden; die theoretische Abgrenzung gegenüber den „eigentlichen“ Entzugssymptomen ist in der Praxis oft problematisch – und aus Patientensicht auch wenig relevant.

Hinsichtlich des Abhängigkeitsrisikos unterscheiden sich die verschiedenen BZD nur graduell. Es wird diskutiert, dass Substanzen mit kurzer bis mittlerer Wirkdauer und hoher Rezeptoraffinität (zum Beispiel Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam, Triazolam) ein etwas höheres Risiko besitzen als lang wirksame Substanzen wie Clobazam, Clonazepam, Diazepam oder Nitrazepam. Bei Flunitrazepam scheint die rasche Anflutung von Bedeutung zu sein. Das Abhängigkeitsrisiko steigt, wenn höhere Dosen verabreicht und wenn BZD über längere Zeiträume eingenommen werden.

Auch die Z-Substanzen besitzen ein Abhängigkeitsrisiko, das jedoch etwas geringer zu sein scheint als das der BZD; Absetzphänomene können ebenso auftreten. Die Datenlage und die Einschätzungen sind jedoch widersprüchlich und wirklich belastbare Prävalenzdaten liegen nicht vor. Zolpidem besitzt offenbar ein größeres Missbrauchspotenzial als Zopiclon. Dafür sprechen auch pharmakoepidemiologische Daten aus Deutschland und Frankreich [118, 136].

#### 3.2.4 Diagnostik

Bezüglich der Diagnostik eines schädlichen Gebrauchs beziehungsweise einer Abhängigkeit von aus medizinischer Sicht indizierten Arzneimitteln wird auf das Kapitel Definitionen und Diagnostik verwiesen.

Bei der Gruppe der Medikamentenabhängigen ist die Diagnostik / ein Assessment bezüglich einer psychischen Grunderkrankung inklusive einer Abklärung kognitiver Einschränkungen (zum Beispiel MMST, Uhrentest) besonders wichtig, da sehr häufig psychische Störungen vorliegen.

Wesentlicher Bestandteil der Diagnostik sind anamnestisch zu erhebende Kerndaten der Gebrauchsgewohnheiten:

- Chemische Substanz
- Dosis (mg/Tag)
- Hochdosis- oder Niedrigdosis-Abhängigkeit (Low-dose-Dependence: niedrige Dosis, meist im therapeutischen Bereich mit fortgesetzter langdauernder Einnahme ohne Dosissteigerung/Toleranzentwicklung oder Kontrollverlust aber aversiven Symptomen bei Absetzen) oder gewohnheitsmäßiger, riskanter Konsum ohne Abhängigkeitsmerkmale
- Dauer der Einnahme
- Psychische Komorbidität
- Somatische Komorbidität, inklusive Anamnese epileptischer Ereignisse
- Lebensalter, Geschlecht.

Neben der Auswertung der Verordnungszahlen sind laborchemische qualitative und quantitative Nachweise eines Benzodiazepingebrauchs Hilfsmittel zur Erfassung des Gebrauchsumfangs. Ein im deutschsprachigen Raum verfügbares Instrument ist der Lippstädter Benzocheck [137], der als Orientierung verwendet werden kann. Der Fragebogen erfasst mit 12 Items, ob und wie ausgeprägt mögliche unerwünschte Wirkungen im Verlauf der Einnahme bereits aufgetreten sind. Bischof et al. (2020) validierten im deutschsprachigen Raum die Severity of Dependence Scale (SDS, 5 Fragen) und den Kurzfragebogen zu Medikamentenmissbrauch (KMM, 12 Items) und empfahlen diese als Screeningverfahren, die jedoch einer klinischen Validierung bedürfen [138].

#### 3.2.5 Therapie

##### 3.2.5.1 Allgemeine Therapieempfehlungen

Prof. Dr. Anil Batra

##### Ziele einer Therapie

Im Falle eines riskanten beziehungsweise schädlichen Gebrauchs/Missbrauchs ist das Ziel einer Intervention, dass Patient\*innen zukünftig nicht oder nicht länger als kurzfristig und keinesfalls in riskanter/ schädlicher Form Benzodiazepine einnehmen. Insbesondere bei einem Niedrigdosiskonsum ohne Abhängigkeit können Beratungsinterventionen beziehungsweise Kurzinterventionen ausreichen, um eine Konsumreduktion oder – beendigung herbeizuführen [139, 140]. Die Wirksamkeit von Minimalinterventionen bei dieser Zielgruppe (schädlicher Gebrauch) ist zwar vielfach belegt, allerdings ist der Hinweis wichtig, dass – neben der zuverlässigen Verfügbarkeit eines Ansprechpartners bei Bedarf und einer tragfähigen Arzt-Patient-Beziehung – ein klarer Abdosierungsplan erforderlich ist.

Im Falle einer bereits vorliegenden Benzodiazepinabhängigkeit ist das Ziel eine durchgängige Benzodiazepinabstinenz. Sollte sich dieses Ziel nicht verwirklichen lassen – mögliche Gründe können zum Beispiel schwere somatische oder psychische Komorbidität sein – ist das Ziel, im Sinne einer „harm reduction“ einen reduzierten Konsum, in einer möglichst wenig riskanten beziehungsweise möglichst wenig schädlichen Form, zu ermöglichen. Harm reduction kann, vor allem im Fall älterer Patient\*innen, darin bestehen, auf ein Benzodiazepin mit geringerem Kumulationsrisiko umzustellen. Dosisreduktion mit Konsumstabilisierung auf niedrigerem Niveau kann einen temporären Zwischenschritt in einem längeren Prozess darstellen. In dessen Verlauf werden Patient\*innen immer wieder zu weiteren Reduktionsschritten motiviert; in Analogie zur Methadongabe als Substitution auf unbestimmte Zeit, wenn/solange weitergehende Ziele nicht erreichbar sind.

Grundsätzlich sei bezüglich der Verordnung von Benzodiazepinen und Z-Substanzen auf die 5-K Regel der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hingewiesen:

1. Einsatz nur bei **klarer** Indikation
2. Anwendung der **kleinsten** möglichen Dosis
3. Anwendung über den **kürzesten** möglichen Zeitraum
4. **Kein** abruptes Absetzen
5. **Kontraindikationen** sind zu beachten

### Stadien der Behandlung





Die **Motivationsphase** bezeichnet die Phase der Information der Patientent\*innen über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der Benzodiazepineinnahme (Informationsvermittlung und Psychoedukation) sowie die Erarbeitung von Argumenten für eine Veränderung des Substanzkonsums unter Einbeziehung der betroffenen Person, zum Beispiel mit Hilfe von Techniken der motivierenden Gesprächsführung.

Die Motivationsphase durchläuft der Patient zumeist beim betreuenden Hausarzt – hier besteht der direkte Kontakt zum Patient in Kenntnis seiner somatischen und psychischen Problematik. Das bestehende Vertrauensverhältnis macht einen Zugang durch fachlichen Rat, psychoedukativ vermittelte Wissensinhalte, durch Bilanzierungstechniken und konkrete Anleitungen zum weiteren Vorgehen möglich. Anhaltendes Interesse, die Aufrechterhaltung des Themas bei wiederkehrenden Kontakten und die Entkräftigung bestehender Befürchtungen sowie ggfls. die Vermittlung in ein fachspezifisches psychosoziales, psychotherapeutisches oder psychiatrisches Mitbehandlungsangebot sind mögliche Inhalte des Beratungs- und Behandlungssettings.


Die **Entzugsphase** bezeichnet im Fall einer Benzodiazepinabhängigkeit die Phase der Abdosierung und die nachfolgenden Tage mit nachweisbaren Entzugssymptomen (inklusive Craving). Die Entzugsphase ist in den meisten Fällen beendet, wenn keine Benzodiazepine mehr eingenommen werden, keine Metabolite im Urin oder Serum mehr nachweisbar sind und keine Entzugerscheinungen mehr vorliegen (es ist zu beachten, dass bei Beendigung der Einnahme in Abhängigkeit von der verwendeten Substanz, Dosis, Lebensalter und Leberfunktion noch mehrere Tage bis hin zu einigen Wochen relevante Wirkstoffmengen im Körper vorhanden sein und protrahierte Entzugssymptome auftreten können).

Im Falle des Vorliegens einer Benzodiazepinabhängigkeit sollte nach der Entzugsphase eine medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter erfolgen. In dieser sind die Stabilisierung

der Abstinenz, die Bearbeitung der Hintergrundproblematik sowie die Rückfallprävention wichtige Inhalte.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.2-1</b> Das Absetzen von Benzodiazepinen und/oder Z-Substanzen nach regelmäßiger, längerer Einnahme soll in schrittweiser Dosisreduktion erfolgen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>3.2-2</b> Die Dosisreduktion sollte mit mittel- oder langwirksamen Benzodiazepinen erfolgen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 93 %</p>	
<p><b>3.2-3</b> Erst nach einem kurzen Zeitraum der Stabilisierung mit einer festen Dosis über wenige Tage sollte die Dosisreduktion erfolgen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>3.2-4 Statement</b> Die Dosisreduktion bei Langzeitabhängigen und bei Hochdosisabhängigkeit erfordert einen längeren Zeitraum.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 93 %</p>	
<p><b>3.2-5</b> Die Dosisreduktion sollte zum Ende der Entzugsbehandlung in kleineren Schritten erfolgen als zu Anfang der Behandlung.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	



<p><b>3.2-6</b></p> <p>Bei der Beendigung einer Benzodiazepineinnahme soll das Ausschleichen von Benzodiazepinen in Verbindung mit einer geeigneten psychosozialen Intervention angeboten werden.</p> <p>Basierend auf [40, 141, 142] Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
--	---

### 3.2.5.2 Hintergrund und Evidenz

In der Literatur wird beschrieben, dass ein schrittweiser Entzug von Benzodiazepinen besser sei als ein abrupter Entzug [121]. Dabei kann – in Abhängigkeit von der Ausgangsdosis sowie weitere Faktoren wie Komorbidität oder Dauer der Einnahme im Vorfeld - eine Entzugsdauer von 10 Wochen oder mehr notwendig sein, um Entzugsabbrüchen entgegenzuwirken. Lähteenmäki et al. (2014) fanden in einer randomisierten kontrollierten Studie, dass die langsame Dosisreduktion von Benzodiazepinen in Kombination mit psychosozialer Unterstützung erfolgreich in Bezug auf die kurzzeitige Abstinenz nach dem untersuchten einmonatigen Entzug sein könnte [143].

Entgegen früherer Annahmen zeigte sich in der Analyse von Lader et al. (2009) nicht, dass kurz wirksame Benzodiazepine schwerere Entzugssyndrome verursachen [144]. Daher scheint auch die Umstellung von kurz- auf langwirksame Benzodiazepine nicht besser zu sein, als der primäre Entzug kurz wirksamer Benzodiazepinen. Trotzdem empfehlen Lader et al. (2009) zumindest unter logistischen Aspekten die Substitution von Benzodiazepinen durch Diazepam, da Diazepam oder auch kürzer wirksame Substanzen wie Clonazepam auch in Tropfenform gegeben werden können, was insbesondere zum Abschluss der Maßnahme bei langsamem Ausschleichen hilfreich sein kann [144]. Allerdings ist die Pharmakokinetik zu berücksichtigen: Hauptmetabolit von Diazepam ist Nordazepam mit einer sehr langen Halbwertszeit (bis zu 200 Stunden). Ein Abdosieren mit Diazepam kann sich also unter Umständen sehr lange hinziehen, insbesondere für Pat. im höheren Alter beziehungsweise mit Leberschädigung ist die Kumulation von Abbauprodukten zu beachten. Auch bei Clonazepam ist die lange Halbwertszeit zu bedenken.

Lader et al. (2009) empfehlen ebenfalls längere Entzüge, die aber nicht über sechs Monate hinausgehen sollten, da sonst der Entzugsprozess der „morbid focus“ der Patient\*innen werden könnte [144]. In der Literatur findet man verschiedene Protokolle zur Reduktion der Tagesdosierungen – zum Teil werden pauschale Reduktionsschritte und festgelegte Zeiträume genannt, zum Teil Vorgehensweisen, die sich an der Ausgangsdosis und der Komorbidität der Patient\*innen orientieren. Besondere Aufmerksamkeit bedarf es in der

Initialphase sowie am Ende der Ausdosierung bezüglich der Entzugssymptome aber auch des Auftretens von Symptomen einer komorbiden Angststörung, depressiven Erkrankung oder Schlafstörung. Paquin et al. (2014) publizierten hierzu praktische Hinweise für die Abdosierungsphase, die in einer deutschen Version auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und Psychotherapie (<https://dggpp.de/arbeitsmaterialien.htm>) zu finden sind [145].

Setting-Effekte sind im Kontext von Benzodiazepin-Entzügen wenig untersucht worden. Die klinische Erfahrung zeigt aber, dass im stationären Rahmen der Entzug, sofern die Entzugsbehandlung auf wenigstens drei bis vier Wochen, bei höheren Ausgangsdosierungen auch länger, angelegt werden kann, zumindest bei langer Abhängigkeit häufig einfacher ist als ambulant. Dies ermöglicht auch eine intensive, mehrtägige Nachbeobachtung der Patient\*innen nach Beendigung der Benzodiazepingabe.

#### **Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 3.2-1**

Die Verordnung von Benzodiazepinen erfolgt in aller Regel wegen einer medizinischen Indikation. Fehlt die Indikation für eine weitere Verordnung oder ergibt sich die Notwendigkeit, aufgrund eines schädlichen Gebrauches oder einer Abhängigkeit die Verordnung zu beenden, so ist vor allem nach einer längeren Verschreibungsphase von mehr als sechs Wochen und/oder bei einer psychischen Grunderkrankung (Schlafstörungen, Angststörung, affektive Erkrankungen, Schizophrenien, Abhängigkeitserkrankungen oder Persönlichkeitsstörungen) mit dem Auftreten von Symptomen der Grunderkrankung, mit Absetzeffekten oder Entzugssymptomen zu rechnen, die das Risiko einer fortgesetzten Einnahme erhöhen.

#### **Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 3.2-2**

In der Entzugsbehandlung ist der Aufbau gleichmäßiger Wirkstoffverfügbarkeiten durch die Gabe von lang- und mittellang wirksamen Benzodiazepinen von Vorteil – so werden häufige Gaben und damit verbundene intermittierende Verstärkungen eines Suchtverhaltens sowie das Auftreten von ersten Entzugssymptomen im Intervall vermieden. Bei der Gabe von Benzodiazepinen sind die Halbwertszeiten und Abbauwege, sowie die individuelle somatische Situation bei der Auswahl des passenden Benzodiazepins zu beachten (um Kumulationseffekte von wirksamen Metaboliten zu vermeiden). Im stationären Setting ist – unter besseren Überwachungs- und Unterstützungsbedingungen – eine schnellere Dosisreduktion beziehungsweise ein Absetzen eher möglich als im ambulanten Rahmen. Hier ist – sowohl bei der Low-dose- als auch einer High-dose-dependence - eine allmähliche Dosisreduktion über einen Zeitraum von Wochen bis Monaten angezeigt.

### Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3.2-3 bis 3.2-5

Startzeitpunkt und Geschwindigkeit der Abdosierung sollte in individueller Abwägung der Situation der Patient\*innen unter Beachtung der Ausgangsmenge, der Dauer der Einnahme, des Einnahmemusters, der somatischen und psychischen Situation erfolgen, um Überforderungen der Patient\*innen zu vermeiden und die Adhärenz der Patient\*innen nicht zu gefährden. Insbesondere gegen Ende – mit dem Risiko für das Auftreten von Absetzeffekten und Wiederauftreten von spezifischen Krankheitssymptomen verbunden – ist häufig eine Reduktion in kleineren Schritten als zu Beginn erforderlich. Die Gesamtbehandlungsdauer kann Wochen bis sechs Monate – in Ausnahmefällen auch mehr - in Anspruch nehmen.

### Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 3.2-6





Die fraktionierte Reduktion der Einnahme (Tapering) gelingt besser, wenn diese mit einer psychosozialen Intervention verbunden ist. In der Metaanalyse von Darker et al. (2015), Dou et al. (2018) und Gould et al. (2014) wird im speziellen die kognitive Verhaltenstherapie als wirksame Maßnahme zur Unterstützung des Ausschleichens empfohlen [40, 141, 142]. Einzelne Studien deuten auch auf eine bessere Wirksamkeit einer hausärztlichen Begleitung des Taperings hin [146–148].

Auch Gould et al. (2014) bestätigen eine höhere Abstinenzrate von Benzodiazepinen, wenn Psychotherapie ((OR) = 5,06, 95 % CI 2,68–9,57; P=0,00001) oder andere begleitende Unterweisungen (OR = 1,43, 95 % CI 1,02–2,02; P=0,04) im Vergleich mit einer treatment as usual (TAU)-Bedingung durchgeführt werden [40]. Reeve et al. (2017) beschrieben ebenfalls in ihrem Review, dass die Unterweisung von Patienten in Verbindung mit einem allmählichen Ausschleichen mit einer geringeren Abbruchrate einhergeht [39].

Geeignete psychosoziale Interventionen werden in den Empfehlungen 3.2.-7 bis 3.2-15 behandelt.

### 3.2.5.3 Empfehlungen zu Psychosozialen Therapien

Prof. Dr. Anil Batra, Dr. Gallus Bischof, PD Dr. Stefan Cohrs, Ulrike Dickenhorst, Dr. Heribert Fleischmann, Prof. Dr. Hermann-Josef Gertz, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Rita Hansjürgens, Dr. Rüdiger Holzbach, Andreas Kutschke, Prof. Dr. Johannes Lindenmeyer, Prof. Dr. Michael Soyka, Dr. Monika Vogelgesang, Dr. Hans-Otto Wagner, Dr. Dirk K. Wolter, Prof. Dr. Dirk Wedekind

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.2-7</b>                      In der allgemeinmedizinischen / hausärztlichen Praxis soll bei Verdacht auf einen riskanten, schädlichen oder abhängigen Gebrauch von Benzodiazepinen eine standardisierte Beratung angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 85 %</p>	
<p><b>3.2-8</b>                      In der Motivationsphase sollten Techniken der motivierenden Gesprächsführungen zur Förderung der Änderungsbereitschaft eingesetzt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>3.2-9</b>                      In der allgemeinmedizinischen / hausärztlichen Praxis können in der Entzugsphase bedarfsgerechte, individualisierte Schreiben zur Unterstützung eingesetzt werden.</p> <p>Basierend auf [141]                      Abstimmungsergebnis: 94 %</p>	
<p><b>3.2-10</b>                      Bei zu erwartenden somatischen oder psychischen Komplikationen oder bei Nichterreichen des vereinbarten Reduktions- oder Abstinenzzieles soll der Entzug im stationären Rahmen angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 91 %</p>	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.2-11</b>                      In der Entzugsphase soll die Psychoedukation zur Unterstützung der Änderungsbereitschaft angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>3.2-12</b>                      In der Entzugsphase können Techniken der motivierenden Gesprächsführungen zur Unterstützung der Änderungsbereitschaft eingesetzt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>3.2-13</b>                      Entspannungsverfahren können in der Entzugsbehandlung supportiv angeboten werden.</p> <p>Basierend auf [141]                      Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>3.2-14</b>                      In der Entzugsphase soll kognitive Verhaltenstherapie (mit Techniken wie Vorteilsanalyse, Selbstkontrollmethoden und Ablehnungstechniken) angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 94 %</p>	
<p><b>3.2-15</b>                      Nach Abschluss einer Akut- oder Postakutbehandlung sollte eine ambulante Nachsorge / Behandlung angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	

#### 3.2.5.4 Hintergrund und Evidenz zur psychosozialen Therapie

Bezüglich des Einsatzes psychosozialer Interventionen muss differenziert werden, ob ein problematischer, riskanter beziehungsweise schädlicher Konsum oder bereits ein manifestes Abhängigkeitssyndrom von Benzodiazepinen (nach ICD 10/11) vorliegt.

Weiterhin ist zwischen der Motivierungsphase (mit dem Ziel des Aufbaus adäquater Veränderungsmotivation), der Entzugsphase (mit einem Absetzen oder ausschleichenden Abdosieren der Substanz) und (im Falle des Abhängigkeitssyndroms) der medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter sowie der Nachsorge zu differenzieren.

Grundsätzlich, und im Falle der Erfolglosigkeit immer wieder, ist über den Weg der Information und Motivierung eine partizipative Entscheidungsfindung der Betroffenen im Sinne der empfohlenen Therapie anzustreben. Ist (noch) keine Motivation hinsichtlich einer adäquaten Behandlung vorhanden, können unter sorgfältiger Abwägung der individuell vorliegenden Risiken und Compliancefaktoren alternative Maßnahmen der Schadensminimierung in Erwägung gezogen werden.

Im Falle des Hinweises auf einen problematischen, riskanten oder schädlichen Gebrauch – sollte der Patient/die Patientin zukünftig nicht oder nicht länger als kurzfristig und keinesfalls in schädlicher Form Benzodiazepine einnehmen.

Anfangs steht – bei Diagnosestellung oder bei einem Verdacht auf einen problematischen, riskanten oder schädlichen Konsum sowohl im ambulanten als auch stationären Setting - die empathische Psychoedukation mit Aufklärung über Risiken beziehungsweise Schädigungen sowie über die Chancen einer Verhaltensänderung im Vordergrund. In der Motivierungsphase soll mit Elementen der Motivierenden Gesprächsführung eine adäquate Veränderungsmotivation zum Erreichen dieser Ziele aufgebaut werden. Motivierende Gesprächsführung ist überwiegend dann indiziert, wenn noch keine Bereitschaft zur Veränderung einer schädlichen oder abhängigen Einnahme von Benzodiazepinen und verwandten Substanzen vorliegt. Nicht die Behandlung der Abhängigkeit im engeren Sinne, sondern die Auseinandersetzung mit Vor- und Nachteilen der Einnahme sowie die Entwicklung von Problembewusstsein und Formulierung eigener Ziele stehen in dieser Phase im Vordergrund.

Empfohlen werden - bei schädlichem Konsum, aber auch bei der Abhängigkeit - Kurzinterventionen, die im hausärztlichen Setting vermittelt werden können. Hinter der empathischen Psychoedukation und den motivierenden Interventionen steht ein vertrauensvolles Verhältnis zwischen den Patient\*innen sowie den betreuenden Hausärzt\*innen. Systematisch untersucht wurde die Wertigkeit der hausärztlichen Betreuung,

regelmäßigen Beratung sowie der Vermittlung von psychoedukativen Inhalten, auch motivationalen Elementen in mündlicher oder schriftlicher Form [141]. Die kontinuierliche, dabei aber strukturierte und zielgerichtete Unterstützung, mit klarem Auftrag hinsichtlich einer Reduktion einer Benzodiazepineinnahme oder einer Erreichung einer absoluten Abstinenz haben dabei deutlich mehr Erfolg als unstrukturierte Beratungsansätze. Zumeist gelingt, insbesondere bei Fehlen einer schweren psychischen Begleiterkrankung, die Reduktion und Beendigung des Konsums in diesem Setting. Weiterbehandlungen in suchtspezifischen Einrichtungen, sei es in der ambulanten Beratungsstelle, in einer psychiatrischen Fachklinik mit Spezialabteilung für die Entgiftung von Benzodiazepinen oder aber in der medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter werden dann in Anspruch genommen, wenn die hausärztliche Begleitung und Kurzinterventionen nicht zum gewünschten Erfolg führen beziehungsweise wenn die psychische Problematik und ein exzessives, abhängiges Konsumverhalten charakterisierend für das Problem sind.

Obwohl das Risiko von Entzugerscheinungen bei Einordnung des Gebrauchsmusters als problematischen, riskanten oder schädlichen Gebrauch nicht als so gravierend einzuschätzen ist, wie bei einer manifesten Benzodiazepinabhängigkeit, sind diese nicht gänzlich auszuschließen. Deshalb sollte eine Abdosierung nur ambulant erst nach Aufklärung über mögliche Risiken und idealerweise unter Einbeziehung des Umfeldes und immer unter ärztlicher Aufsicht erfolgen oder im stationären Rahmen erfolgen.

Hinsichtlich einer nachhaltigen Verhaltensänderung (ohne problematischen/ riskanten Benzodiazepingebrauch) sollte eine begleitende kognitiv-verhaltenstherapeutisch ausgerichtete psychosoziale Beratung erfolgen.

Eine Kontaktaufnahme zum Suchthilfesystem inklusive aller Vermittlungen in die ambulante, teilstationäre oder vollstationäre Versorgung ist für die Patient\*innen und für die behandelnden Ärzt\*innen über die lokalen Suchtberatungsstellen möglich.

Bei einem schädlichen Gebrauch mit einer schweren psychischen Begleiterkrankung und insbesondere beim abhängigen Konsum sind während und nach der Abdosierung Vorgehensweisen aus der Kognitiven Verhaltenstherapie zur Analyse des individuellen Bedingungsgefüges und zum Herausarbeiten unschädlicher, alternativer Verhaltensweisen angebracht. Mögliche Zusammenhänge mit komorbiden psychischen Störungen (zum Beispiel Angststörungen) sind mit einer kognitiven Verhaltenstherapie aufzuzeigen und zu behandeln.

Es ist davon auszugehen, dass im Falle der Benzodiazepinabhängigkeit ein kontrollierter Umgang mit der Substanz nicht mehr möglich ist. Da Kardinalsymptome der Sucht (Toleranz, Vernachlässigung, Selbstschädigung, Entzugerscheinungen) durch den Konsum der

Benzodiazepine bedingt werden, ist die vollständige Freiheit von Benzodiazepinen das basale Therapieziel. Nur falls dieses Ziel (noch) nicht erreichbar ist, sind Maßnahmen der Schadensminimierung in Erwägung zu ziehen.

#### **Die Behandlungsphasen werden wie folgt unterteilt:**

**Motivierungsphase:** Nach den Grundsätzen der Motivierenden Gesprächsführung (Aufbau einer positiven therapeutischen Beziehung, Empathie, Wertschätzung und Verständnis für die Erkrankung des Betroffenen, Verdeutlichung der Nachteile, bei Würdigung des erlebten Nutzens der Substanzeinnahme, Unterstützung einer Entscheidungsfindung in Richtung Abstinenz; im Fall einer Erfolglosigkeit mit Aufrechterhalten der positiven therapeutischen Beziehung und erneuten Motivierungsbemühungen nach einem Intervall) kann Motivation für eine abstinenten Lebensführung aufgebaut werden. Psychoedukative Interventionen werden zum Aufbau von Motivation empfohlen. Diese sollten folgende Themenbereiche beinhalten: Informationen über Risiken des längerfristigen Gebrauchs von Benzodiazepinen, Empfehlungen hinsichtlich des Ausschleichens der Benzodiazepine, Anleitung zu Selbsthilfeinterventionen zur Verbesserung des Schlafverhaltens, Aufklärung über Entstehung von und Umgang mit Angstsymptomen, Information über Formen der Förderung der Selbstwirksamkeit, Information über Hilfsangebote. Psychoedukation erfolgt sinnvollerweise überall dort, wo Betroffene mit dem medizinischen / psychosozialen Hilfesystem in Berührung kommen. Einbezogen sind Allgemeinärzt\*innen, Psychiater\*innen, Psycholog\*innen und Sozialtherapeut\*innen im ambulanten, teilstationären oder stationären Setting. Hier empfiehlt sich ein strukturiertes und standardisiertes Vorgehen, das mündlich oder schriftlich vermittelt wird und Elemente der Information zu Wirkungen und Nebenwirkungen der Einnahme, eine Vorteilsbegründung für die Abstinenz, Hinweise auf Effekte des Absetzens und Bewältigungsmöglichkeiten dieser Effekte, Ausstiegs- und Unterstützungsmöglichkeiten und Rückfallgefahren beinhaltet.

Unterstützungsmaterialien für eine Psychoedukation sind beispielsweise zu beziehen über:

- Die Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (<https://www.dhs.de/suchtstoffe-verhalten/medikamente/benzodiazepine.html>)
- Die Link-Sammlung der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe (<https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/agavm/benzodiazepine.pdf>)

Kurzinterventionen bezeichnen ökonomische, strukturierte, zielgerichtete zeitlich limitierte Maßnahmen in der Motivierungsphase, aber auch eine mehr oder minder systematische und zeitlich limitierte Form der Unterstützung in einer Phase der Handlung und Veränderung: ein einfacher professioneller Ratschlag, kurze fachliche Beratung, ein Schreiben der



Hausärzt\*innen mit einer konkreten Empfehlung zur Veränderung der Einnahme sind mögliche effektive Interventionsformen [140]. Insbesondere Schreiben zur Unterstützung der Patient\*innen durch Hausärzt\*innen, die sich an die Patient\*innen (und gegebenenfalls auch an Angehörige) richten, sind – auf dem Boden der bestehenden Beziehung zum Behandler – als ergänzende Maßnahme effektiv und beinhalten den Vorteil, übermittelte Informationen auch jenseits eines konkreten Moments wirken zu lassen. Kognitive Beeinträchtigungen und negative Stressoren in der Beratungssituation könnten dadurch ausgeglichen werden. Vor allem eine Intervention durch eigene Hausärzt\*innen in einer Phase, in der bereits ein Problembewusstsein vorhanden ist, scheint erfolgreicher als eine Intervention in der Präcontemplationsphase oder durch eine fremde Person [148]. Nicht selten reicht die motivationale Unterstützung durch die geschilderten Elemente aus, um eine Konsumbeendigung herbeizuführen.

**Entzugsphase:** Ein plötzliches Absetzen oder zu schnelles Abdosieren birgt das Risiko gravierender Entzugssymptome, (zum Beispiel Krampfanfälle oder Delir). Deshalb sollte, nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung der Betroffenen eine individuelle Abdosierung der Benzodiazepine (gegebenenfalls pharmakologisch unterstützt, siehe oben), idealerweise im stationären Setting, erfolgen. Bei älteren Menschen mit niedrigen Dosierungen ist ein ambulanter Entzug mit Belassen im häuslichen Umfeld zu erwägen.

Neben der Erfassung und des regelmäßigen Monitorings der durch die Entzugerscheinungen zu erwartenden körperlichen Risiken ist auch in der Entzugsphase die Motivation der Patient\*innen durch empathisch-stützende Vorgehensweisen und weitere Psychoedukation mit den oben aufgeführten Themenkreisen aufrechtzuerhalten (beziehungsweise in den zu erwartenden Motivationskrisen zu verbessern). Kognitive Verhaltenstherapie wird zur Begleitung des Ausschleichens der Benzodiazepine empfohlen. Neben den erwähnten psychoedukativen Elementen erfolgt in der Entzugsphase eine orientierende Analyse der auslösenden und aufrechterhaltenden Faktoren des Benzodiazepinkonsums. Alternative Verhaltensweisen werden dem problematischen Konsum gegenübergestellt und in ersten Ansätzen erprobt. Zugrundeliegende Denk- und Einstellungsmuster werden identifiziert und gegebenenfalls hinterfragt. Selbstwirksamkeit und Selbstmanagement werden durchgängig unterstützt. Depressive Syndrome, Somatisierung, Schlafstörungen oder Angstsymptome, die während des Ausschleichens der Benzodiazepine auftreten beziehungsweise sich verstärken können, werden ebenfalls mit Interventionen aus dem Einsatzgebiet der kognitiven Verhaltenstherapie und gegebenenfalls medikamentös behandelt.

Die Entzugsphase ist beendet, wenn keine Benzodiazepine mehr eingenommen werden und keine Entzugerscheinungen mehr vorliegen. Ohne nachfolgende Maßnahme der

medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter besteht bei vorliegender Substanzabhängigkeit insbesondere mit einer funktionellen Bedeutung des Suchtmittelkonsums, die nicht ausreichend kompensiert werden kann, die Gefahr, dass eine Benzodiazepinabstinenz nicht zeitüberdauernd aufrechterhalten werden kann. Deshalb bildet der Aufbau von Motivation für eine medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter und deren Beantragung idealerweise den Abschluss der Entzugsphase um eine dauerhafte Stabilisierung der Abstinenz zu erzielen.

Die medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter kann, unter Abwägung der individuell vorliegenden somatischen beziehungsweise psychosozialen Bedingungen, stationär oder (ganztäglich) ambulant durchgeführt werden kann. Dabei soll die Abstinenz nachhaltig gesichert und Rückfällen vorgebeugt werden. Während die neuroadaptiven Prozesse, welche Entzugserscheinungen hervorrufen, in dieser Phase unter Abstinenzbedingungen nicht mehr relevant sind, zeigen sich Auswirkungen des durch den chronischen Suchtmittelgebrauch veränderten Belohnungssystems. Vor diesem Hintergrund sind auch nach erfolgreicher Entzugsbehandlung bei Betroffenen mit typischen Suchtmustern in der Vorgeschichte Auffälligkeiten zu finden, aus denen eine erhebliche Rückfallgefährdung resultiert: anhaltendes Suchtmittelbegehren, mangelnde Frustrationstoleranz, mangelnde Fähigkeit zur reflektierten Verhaltenssteuerung, Impulsivität und ähnliches. Weiterhin finden sich im Sinne der funktionellen Bedeutung der Medikamenteneinnahme gegebenenfalls Symptome der psychischen Störungen, insbesondere Angstsymptome oder Schlafstörungen, aber auch Essstörungen, Depressionen, Zwänge und Auffälligkeiten aus dem Spektrum der Persönlichkeitsstörungen.

Einer der Vorteile der stationären medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter liegt darin, dass es hier, entsprechend der biopsychosozialen Genese der Sucht, möglich ist, in einem multimodalen Setting an allen Bereichen anzusetzen: Medizinisch und bewegungstherapeutisch, soziotherapeutisch, ergotherapeutisch sowie spezifisch psychotherapeutisch. Hier ist die Kognitive Verhaltenstherapie in Verbindung mit psychoedukativen Elementen die Vorgehensweise der ersten Wahl. Die Analyse der Funktionalität des Benzodiazepinkonsums dient der Herausarbeitung der individuellen Auslösetrigger und der aufrechterhaltenden Verstärker. Hieraus lassen sich individuell zugeschnittene Therapieziele und Interventionen ableiten. Spezifische kognitive Interventionen ergeben sich aus der Analyse individueller verhaltensprägender Denkschemata. Die Rückfallprävention ist dabei durchgängiges Thema. Neben dem Aufbau alternativer Verhaltensweisen und der Behandlung der psychischen Komorbidität stehen hier die Veränderung interner Dialogstrategien bei Suchtmittelbegehren sowie der Aufbau

verfügbarer Notfallstrategien zur Rückfallverhinderung beziehungsweise raschen Beendigung auf dem Programm.

Der Vorteil der ambulanten ganztägigen (teilstationären) Rehabilitationsbehandlung liegt in der Einbeziehung des psychosozialen Umfelds der Patient\*innen und einer stärkeren Berücksichtigung von Hindernissen und Rückfallgefahren im laufenden therapeutischen Prozess.

Die medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter wird bevorzugt in Form von Gruppengesprächen durchgeführt, unterstützt durch einzeltherapeutische Maßnahmen. Hier kann am Modell fortgeschrittener Mitbetroffener gelernt und die soziale Kompetenz verbessert werden. Neue Verhaltensweisen können in der Gruppe erarbeitet und eingeübt werden. In der Abschlussphase der medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter erfolgt die Motivierung zur Durchführung einer Nachsorgebehandlung sowie zum Besuch von Selbsthilfegruppen.

Die Nachsorge wird in der Regel in Form alltagsbegleitender Gruppengespräche während der ersten sechs Monate nach medizinischer Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter zur Sicherstellung des Therapieerfolges und zur Begleitung des Übergangs in den Alltag durchgeführt. Falls intensivere Psychotherapie erforderlich sein sollte, wird zusätzlich zur Suchtnachsorge ambulante kognitive Verhaltenstherapie im Einzelsetting empfohlen.

Selbsthilfegruppen und eine hausärztliche Weiterbetreuung gewährleisten eine weitere medizinische oder psychosoziale Unterstützung im Sinne der Abstinenzsicherung. Eine Verschränkung der Angebote aus der Suchtrehabilitation mit der (haus-)ärztlichen und psychosozialen Nachsorge ist wünschenswert.

#### **Evidenzlage zu den Empfehlungen 3.2-7 bis 3.2-15:**

Die Interventionsmöglichkeiten im psychosozialen Bereich sind vielfältig. Darker et al. (2015) analysierten in ihrer Metaanalyse Studien aus den folgenden Bereichen: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT), Motivationaler Ansatz (Motivierende Gesprächsführung), kurze und minimale Interventionen, Kontingenzmanagement, Drogenberatung, 12-Schritte-Ansatz (Anonyme Alkoholiker), (Psychodynamische/Tiefenpsychologische) Psychotherapie, Stationärer Ansatz, Social Behavior and Network Therapy (SBNT), Gemeindeorientierte Suchttherapie (CRA), Rückfallprävention, Paartherapeutische Ansätze, Anschreiben durch Ärzt\*innen, Entspannungstraining, Online-Beratung, standardisierte Beratung durch Allgemeinmediziner\*innen/Hausarzt\*innen, Selbsthilfe-Broschüre, direktes Beschwerdemanagement, einfache Dosisreduktion mit Entspannung, Dosisreduktion in

Verbindung mit verhaltenstherapeutischer Unterstützung in der Hausarztpraxis [141]. Dabei schlossen sie insgesamt 25 Studien ein und führten mit 15 dieser Studien zwei Meta-Analysen durch, um den Effekt einer kognitiven Verhaltenstherapie als Ergänzung zum Ausschleichen gegen das Ausschleichen allein (11 Studien, 575 Teilnehmer) sowie den Effekt von Motivational Interviewing gegenüber der üblichen Behandlung (4 Studien, 80 Teilnehmer\*innen) zu testen [141]. In den restlichen eingeschlossenen Studien wurden unterschiedliche Ansätze getestet.

Es gab Hinweise auf ein erfolgreicherer Beenden der Benzodiazepineinnahme durch die Kombination des Ausschleichens mit einer kognitiven Verhaltenstherapie während der vier Wochen nach Therapieende (neun Studien, 423 Teilnehmer; RR 1,40; 95 % Konfidenzintervall (KI) 1,05 – 1,86; moderate Evidenzqualität) sowie während des dreiwöchigen Follow-ups (11 Studien; 575 Teilnehmer; RR 1,51; 95 % KI 1,15 – 1,98; moderate Evidenzqualität) [141]. Das weitere Follow-up bis zu 24 Monaten ermittelte keinen statistisch signifikanten Effekt. Der Effekt von Motivational Interviewing blieb auf Grund der sehr schlechten Qualität der Evidenz unklar. Erfolgversprechend in der Reduktion der Benzodiazepin-Anwendung waren in einzelnen Studien zudem: ein patientenindividuelles Schreiben der behandelnden Ärzt\*innen gegenüber einem Standardschreiben (eine Studie; 322 Teilnehmer; RR 1,70; 95 % KI 1,07 – 2,70), ein standardisiertes Interview gegenüber der üblichen Betreuung (eine Studie; 139 Teilnehmer; RR 13,11; 95 % KI 3,25 – 52,83) sowie Entspannungstechniken gegenüber der üblichen Betreuung (eine Studie; 60 Teilnehmer; RR 2,20; 95 % KI 1,23 – 3,94) [141]. Andere Interventionen beschrieben keinen Vorteil.

Dou et al. (2018) identifizierten ebenso die kognitive Verhaltenstherapie als erfolgversprechenden Ansatz beim Ausschleichen der Benzodiazepine (drei Studien; n = 52 – 180; OR 1,93; 95 % KI 1,13 – 3,29; p = 0,02) sowie die Schulung und Anleitung der Patient\*innen (3 Studien; n = 139 – 532; OR 5,94; 95 % KI 3,99 – 8,83; p < 0,00001) im Vergleich zum Ausschleichen allein [142].

Auch Gould et al. (2014) fanden in ihrer Übersichtsarbeit aus 16 Studien, von denen sich 10 mit dem Entzug von Benzodiazepinen befassten, einen signifikanten Vorteil der Kombination des betreuten Entzugs mit einer Psychotherapie (OR = 5,06; 95 % KI 2,68–9,57; p < 0,00001; NNT = 3) bei älteren Patient\*innen [40]. Zudem identifizierten sie aus acht Studien, die sich mit Interventionen in Bezug auf die Änderung des Verschreibungsverhaltens befassten (Schulung, Medication Review, Bereitstellung eines Verordnungs-Feedbacks), einen signifikanten Unterschied zur üblichen Betreuung (OR = 1,43, 95 % KI 1,02–2,02; p=0,04; NNT = 13) [40].



Unter den aus der systematischen Recherche ermittelten randomisierten kontrollierten Studien fanden Bergdahl et al. (2017) keinen Unterschied zwischen der zusätzlichen Nutzung einer Ohrakupunktur oder einer kognitiven Verhaltenstherapie beim Absetzen von Zolpidem und Zopiclon; in beiden Gruppen behielten die Teilnehmer\*innen zum Ende der Intervention das vor der vier- beziehungsweise sechswöchigen Intervention eingenommene Arzneimittel [149].

Tannenbaum et al. (2014) fanden in einer Studie, dass ein direktes Patientenschulungsprogramm, durchgeführt von Apotheken, das erfolgreiche Absetzen der Benzodiazepine förderte (OR 8,1; 95 % KI 3,5-18,5 – adjustiert: OR 8,3; 95 % KI 3,3-20,9) und die gemeinsame Entscheidungsfindung unterstützte [150]. Das Programm enthielt dabei Materialien zur Förderung der Selbstwirksamkeit, Informationen über Risiken bei der Anwendung von Benzodiazepinen, das Interaktionspotential sowie Vorschläge für eine effektivere, begleitende Behandlung von Schlafstörungen und Angst und weiterhin Empfehlungen für ein Ausschleichen der Benzodiazepine [150]. Die Teilnehmer\*innen wurden zudem dazu aufgefordert, ihre Ärzt\*innen oder Apotheker\*innen anzusprechen und ein mögliches Absetzen der Benzodiazepine zu diskutieren [150].

Auch Vicens et al. fanden, dass ein strukturiertes Schulungsprogramm für Patient\*innen, durchgeführt von Allgemeinmediziner\*innen, die Rate an beendeten Benzodiazepin-Therapien im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Patient\*innen, die zu einer medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter bereit waren, erhöhte (nach 12 Monaten: 76 von 168 (45,2 %) in einer Interventionsgruppe (SIW) und 86 von 191 (45,0 %) in der zweiten Interventionsgruppe (SIF), verglichen mit 26 von 173 (15,0%) in der Kontrollgruppe; adjustiertes RR: 3,01 (95 % KI 2,03–4,46;  $p < 0,0001$ ) SIW und RR: 3 (95 % KI 2,04–4,40;  $p < 0,0001$ ) SIF; keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen (RR = 1,00, 95 % KI 0,78–1,28;  $p = 0,984$ ); ARR 30,2 % SIW und 30,0 % SIF; NNT in beiden Gruppen 4 (95 % KI 3-5)) [146]. Der Effekt konnte auch noch nach einem 36-monatigen Follow-Up gezeigt werden (adjustiertes RR: 1,51 (95 % KI = 1,10-2,05;  $p = 0,009$ ) SIW und 1,59 (95 % KI = 1,15-2,19;  $p = 0,005$ ) SIF [147]. Das strukturierte Schulungsprogramm bestand dabei aus Informationen zur Abhängigkeit und zu Entzugssymptomen von Benzodiazepinen, dem Risiko und Folgen einer Langzeitanwendung, einer Aufklärung über die Reduktion von Arzneimitteln und Anleitungen zur Selbst-Hilfe als Unterstützung bei Schlaflosigkeit; die zweite Interventionsgruppe erhielt zusätzlich ergänzendes schriftliches Material bei weniger Kontakt zu Ärzt\*innen [146]. Die Studie verwendete allerdings strenge Einschlusskriterien und schloss nur zwei Drittel der angesprochenen Patient\*innen ein.

### 3.2.5.5 Empfehlungen zur begleitenden Pharmakotherapie

Prof. Dr. Dirk Wedekind, Dr. Gallus Bischof, PD Dr. Stefan Cohrs, Ulrike Dickenhorst, Dr. Heribert Fleischmann, Prof. Dr. Hermann-Josef Gertz, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Rita Hansjürgens, Dr. Rüdiger Holzbach, Andreas Kutschke, Prof. Dr. Johannes Lindenmeyer, Prof. Dr. Michael Soyka, Dr. Monika Vogelgesang, Dr. Hans-Otto Wagner, Dr. Dirk K. Wolter, Prof. Dr. Anil Batra

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.2-16</b></p> <p>Zur Unterstützung der Beendigung einer Benzodiazepineinnahme können nach sorgfältiger Indikationsstellung und Überprüfung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen Begleitmedikamente eingesetzt werden, für die randomisierte kontrollierte Studien Anhaltspunkte für eine Wirksamkeit geben.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>3.2-17</b></p> <p>Bei Hinweisen auf einen verlangsamten Stoffwechsel (z.B. bei älteren Patienten, eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, veränderter Stoffwechselsituation) sollten für den Entzug kurz- bis mittellang wirksame Benzodiazepine bevorzugt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	

### 3.2.5.6 Hintergrund und Evidenz zur begleitenden Pharmakotherapie

Zum Einsatz pharmakologischer Strategien zur Unterstützung eines Benzodiazepinentzugs liegt eine nur wenig belastbare Studienlage vor. Das Vorgehen ist symptomorientiert und pragmatisch. Im Zusammenhang mit dieser Leitlinie wurde die umfassende Zusammenstellung der Studien in der Cochrane-Analyse von Baandrup et al. 2018 verwendet (siehe auch Tabelle 8 und Anhang Tabelle 10) [151].

In diesem Cochrane Review wurden 38 Studien ausgewertet [151]. Insgesamt 18 verschiedene Vergleiche pharmakologischer Interventionen im Zuge der Beendigung einer Einnahme von Benzodiazepinen nach einer längeren Anwendung und/oder bei Bestehen einer Abhängigkeit wurden ausgewertet [151].

Valproat (1 Studie, 27 Teilnehmer; Risk Ratio (RR) 2,55, 95% Konfidenzintervall (KI) 1,08 – 6,03; sehr geringe Evidenzqualität) hat einen potentiell positiven Effekt auf die Beendigung der Benzodiazepin-Einnahme [152]. Gleiches gilt für trizyklische Antidepressiva (1 Studie, 47 Teilnehmer; RR 2,20, 95% KI 1,27 – 3,82; geringe Evidenzqualität) [153].

Beschränkt positive Ergebnisse bezüglich der Reduktion einer Entzugssymptomatik weisen die folgenden Substanzen auf [151]:

Pregabalin (eine Studie; 106 Teilnehmer; mittlere Differenz (MD) -3,10 Punkte; 95 % KI -3,51 bis -2,69; sehr geringe Evidenzqualität) [154, 155]. Zu beachten ist zudem: In einer unkontrollierten prospektiven Untersuchung über 12 Wochen ergaben sich zwar erste Hinweise dafür, dass die Substanz den Benzodiazepinentzug günstig beeinflussen könnte [156], allerdings scheint auch Pregabalin ein Suchtpotenzial zu besitzen [157, 158] (siehe auch Kapitel 3.4 Gabapentionoide).

Captodiam (eine Studie; 81 Teilnehmer; MD -1,00 Punkte; 95 % KI -1,13 bis -0,87; sehr geringe Evidenzqualität; dieses Anxiolytikum ist in Europa nicht zugelassen) [159].

Paroxetin (zwei Studien; 99 Teilnehmer; MD -3,57 Punkte; 95 % KI -5,34 bis -1,80; sehr geringe Evidenzqualität) [160–162].

Trizyklische Antidepressiva (eine Studie, 38 Teilnehmer; MD -19,78 Punkte, 95 % KI -20,25 bis -19,31; sehr geringe Evidenzqualität) [163].

Flumazenil (drei Studien; 58 Teilnehmer; standardisierte MD -0,95; 95 % KI -1,71 bis -0,19; sehr geringe Evidenzqualität). (Flumazenil als Antagonist am Benzodiazepinrezeptor ist allerdings nicht zur Linderung von Entzugssymptomen geeignet, sondern zur Durchführung eines akuten Entzugs) [164–166].

Positive Effekte bezüglich bestehender Angst-Symptome wurden festgestellt bei [151]:

Carbamazepin (eine Studie; 36 Teilnehmer; MD -6,00 Punkte; 95 % KI -9,58 bis -2,42; sehr geringe Evidenzqualität) [167].

Pregabalin (eine Studie; 106 Teilnehmer; MD -4,80 Punkte; 95 % KI -5,28 bis -4,32; sehr geringe Evidenzqualität) – siehe auch Anmerkung oben [154, 155].

Captodiam (eine Studie; 81 Teilnehmer; MD -5,70 Punkte; 95 % KI -6,05 bis -5,35; sehr geringe Evidenzqualität) – siehe auch Anmerkung oben [159].

Paroxetin (zwei Studien; 99 Teilnehmer; MD -6,75 Punkte; 95 % KI -9,64 bis -3,86; sehr geringe Evidenzqualität) [160–162].

Flumazenil (eine Studie; 18 Teilnehmer; MD -1,30 Punkte; 95 % KI -2,28 bis -0,32; sehr geringe Evidenzqualität sowie in der Studie ein größeres Risiko für ein schweres Entzugssyndrom – siehe auch Anmerkung oben [164].

Alpidem (eine Studie) scheint den Entzug sowie die Intensität einer Entzugssymptomatik zu verschlechtern (Anxiolytikum aus der Klasse der Imidazopyridine, das außer einer bereits zurückgezogenen Zulassung in Frankreich keine weitere Zulassung erfahren hat) [168].

Magnesiumaspartat erhöht die Zahl der Beender einer Benzodiazepintherapie (eine Studie; 144 Teilnehmer; RR 0,80; 95 % KI 0,66–0,96; NNTH 5,8; sehr geringe Evidenzqualität) [169].

Für Melatonin konnte kein Effekt nachgewiesen werden (Melatonin Gruppe: 31 erfolgreiche Kurzzeitentzüge [ITT 67 % (95 % KI 54-81), per protocol 69 % (95 % KI 55-82)]; Placebo Gruppe: 39 [85 % (95 % KI 74-95), per protocol 87 % (95 % KI 77-97)]; ITT  $p = 0,051$ ; per protocol  $p = 0,043$ ) [143].

Gleiches gilt für Gabapentin [170].

Grundsätzlich ist bei der Auswahl eines Medikamentes die begleitende Symptomatik (beziehungsweise Komorbidität) zu beachten: schwere depressiven Syndrome könnten mit Antidepressiva, Angststörungen mit nicht abhängig machenden Anxiolytika oder Antidepressiva mit entsprechender Zulassung behandelt werden, chronische Schlafstörungen könnten durch Einsatz einiger Antidepressiva behandelt werden (zum Beispiel Trazodon, Doxepin, Mirtazapin und Trimipramin; Übersicht in Nissen et al. 2014 [171]).

#### **Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3.2-16 und 3.2-17**

Tabelle 8 gibt eine Übersicht über offene, randomisierte kontrollierte und nichtkontrollierte Studien zur pharmakologischen Unterstützung einer Benzodiazepin-Entzugsbehandlung auf der Basis des Cochrane-Reviews von Baandrup et al. (2018) wieder [151], die im Fall einer nachgewiesenen Wirksamkeit nach sorgfältiger Indikationsstellung und Überprüfung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen als Begleitmedikamente im Sinne von Empfehlung 3.2-16 eingesetzt werden können.

Für keine der untersuchten Substanzen besteht diesbezüglich eine Zulassung, womit es sich grundsätzlich um „off-label“ Anwendungen handelt (siehe Kapitel Fragestellung und Ziele). Die aufgeführten Studien sind teilweise recht alt und wurden teilweise mit Substanzen durchgeführt, die in Europa nicht zugelassen sind.



Abhängig von Höhe und Länge des abhängigen Benzodiazepingebrauchs können in der unterstützenden pharmakologischen Behandlung Abweichungen von empfohlenen Mengen der Hersteller für einzelne Substanzen möglich werden.

Aufgrund des verlangsamten Metabolismus und damit gegebenenfalls eingeschränktem Metabolismus von Benzodiazepinen bei älteren Menschen ist die Notwendigkeit von Dosisanpassungen zu prüfen. Ähnliches gilt für Menschen mit einer eingeschränkten Nieren- und Leberfunktion sowie Stoffwechselstörungen, die zu einer veränderten Abbaurate von Benzodiazepinen führen können. Kumulationseffekte können zu kontinuierlich steigenden Serumspiegeln und damit möglicherweise zu progredienten Intoxikationssyndromen führen. Eine Entgiftung sollte daher idealerweise nicht mit Substanzen durchgeführt werden, die eine lange Halbwertszeit im Organismus haben, sondern mit kurz- oder mittellang wirksamen Substanzen. Mit Hilfe von Wirkstoffspiegelkontrollen lassen sich bei einem verlangsamten Metabolismus Dosierungen und Dosierungsintervalle optimieren.

Tabelle 8 Randomisierte kontrollierte Studien zur Benzodiazepinentzugsbehandlung [151]

Zielvariable	Anzahl der Studien	Evidenzgrad
<b>Carbamazepin versus Placebo</b>		
Benzodiazepinabstinenz zum Ende der Studie	3	3
Benzodiazepinabstinenz im Follow-up	1	4
Entzugssymptome während der Studie	2	4
<b>Pregabalin versus Placebo</b>		
Benzodiazepinabstinenz zum Ende der Studie	1	4
Benzodiazepinabstinenz im Follow-up	0	-
Entzugssymptome während der Studie	1	4
<b>Paroxetin versus Placebo</b>		
Benzodiazepinabstinenz zum Ende der Studie	3	4
Benzodiazepinabstinenz im Follow-up	0	-
Entzugssymptome während der Studie	2	4
<b>Trizyklische Antidepressiva versus Placebo</b>		
Benzodiazepinabstinenz zum Ende der Studie	2	4
Benzodiazepinabstinenz im Follow-up	1	3
Entzugssymptome während der Studie	1	4
<b>Buspiron versus Placebo</b>		
Benzodiazepinabstinenz zum Ende der Studie	4	3
Benzodiazepinabstinenz im Follow-up	1	3
Entzugssymptome während der Studie	1	4
<b>Melatonin versus Placebo</b>		
Benzodiazepinabstinenz zum Ende der Studie	4	4
Benzodiazepinabstinenz im Follow-up	1	4
Entzugssymptome während der Studie	0	-
<b>Flumazenil versus Placebo</b>		
Benzodiazepinabstinenz zum Ende der Studie	0	-
Benzodiazepinabstinenz im Follow-up		
Entzugssymptome während der Studie	3	4
<b>Carbamazepin versus Trizyklische Antidepressiva</b>		
Benzodiazepinabstinenz zum Ende der Studie	1	3
Benzodiazepinabstinenz im Follow-up	0	-
Entzugssymptome während der Studie	0	-

#### 3.2.5.7 Forschungsbedarf

Behandlungsstrategien im Bereich des Missbrauchs und der Abhängigkeit von Benzodiazepinen und Z Substanzen sind noch wenig erforscht.

Offene Forschungsfragen beziehen sich auf:

- Etablierung von wirksamen Präventionsstrategien (Aufklärung über verschreibungsbezogene Risiken)
- Wirksamkeit von Frühinterventionen und Kurzinterventionen im primärärztlichen Setting und in der Beratungssituation in der Apotheke
- Abhängigkeitspotential der unterschiedlichen Präparate,
- Faktoren der Abhängigkeitsentstehung bei Patienten und Verordnern,
- Epidemiologie von Langzeitgebrauch und Abhängigkeit,
- Folgen der Langzeiteinnahme (Überprüfung des 5-Phasen-Modell),
- geeignete Entzugsstrategien,
- sinnvolle Begleitmedikation,
- angemessenen Nachsorgekonzepte und Settingbedingungen.

Über Interventionen von Fachkräften Sozialer Arbeit zum Beispiel in der Motivationsphase, als unterstützende Maßnahme während eines Ausschleichens oder im Anschluss an die medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter zur weiteren Stabilisierung im Rahmen einer Beratungsstelle liegen keinerlei evidenzbasierte Erkenntnisse beziehungsweise entsprechende Studien vor. Diese Mängellage soll durch neue Studien, die zum Beispiel eine Zusammenarbeit von örtlicher Suchtberatung und Hausarzt\*innen beziehungsweise Ärzt\*innen in Fachkliniken und/oder Interventionen von Fachkräften Sozialer Arbeit fokussieren, behoben werden.

Eine Zusammenarbeit zwischen ärztlicher Behandlung und begleitender Suchtberatung oder eine die ärztliche Behandlung ergänzende Suchtberatung kann insbesondere sinnvoll sein in Bezug auf Erhöhung der Behandlungsmotivation und langfristige Stabilisierung der Patient\*innen oder wenn in der Anamnese über soziale Problematiken wie Erwerbslosigkeit, eine belastende Familiensituation insbesondere mit Kindern oder häuslicher Gewalt, eine schwierige Wohnsituationen, soziale Isolation oder Armut berichtet wurden.

### **3.3 Cannabinoide**

PD Dr. Eva Hoch, Prof. Dr. Ulrich Preuss, Prof. Dr. Martin Schulz, OA Dr. Jan Malte Bumb, OA Dr. Alexander Glahn, Prof. Dr. Burkhard Hinz, Prof. Dr. Norbert Scherbaum, Prof. Dr. Gisela Skopp, Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke und Prof. Dr. Winfried Häuser

#### **3.3.1 Präambel**

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf Patient\*innen, denen aus medizinischer Indikation Cannabinoid-haltige Arzneimittel verschrieben wurden.

#### **3.3.2 Einleitung**

Bis heute wurden etwa 150 Phytocannabinoide identifiziert [172]. Als medizinisch wichtigste Wirksubstanzen gelten  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). In Deutschland können Cannabinoid-haltige Arzneimittel seit 2017 nach Antragstellung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkassen mittels Betäubungsmittelrezept verordnet werden. Laut Gesetz ist dies möglich, wenn 1.) eine schwere Erkrankung vorliegt, 2.) eine anerkannte medizinische Behandlung nicht zur Verfügung steht oder nach ärztlicher Einschätzung nicht möglich ist, sowie 3.) eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht besteht, dass sich der Krankheitsverlauf oder starke Beschwerden spürbar bessern [173]. Der Gesetzgeber in Deutschland verzichtet dabei ausdrücklich darauf, einzelne Indikationen aufzuführen, für die Cannabinoid-haltige Arzneimittel nach Antragstellung verordnet werden dürfen.

Cannabinoid-haltige Arzneimittel werden in Deutschland am häufigsten bei „Schmerzen“ eingesetzt (69 %) [174]. Nach Häufigkeit folgen Spastik (11 %) sowie Anorexie und Wasting, ein ungewollter Gewichtsverlust (> 10 % des Körpergewichts in sechs Monaten) bei gleichzeitiger chronischer Diarrhoe und/oder Fieber bei einer HIV-Infektion (8 %) [174]. Epilepsie und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wurden jeweils in weniger als 2 % der Fälle genannt [174].

Verschiedene Forschungsgruppen analysierten den Einsatz und die Wirksamkeit von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln in der verfügbaren Literatur [175–179]. Die beste Datenlage für eine moderate Wirksamkeit von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln zeigte sich in diesen Arbeiten konsistent für chronische Schmerzen, Spastizität bei multipler Sklerose sowie Appetitstimulation, Übelkeitslinderung, Gewichtszunahme bei Patient\*innen mit Krebs, HIV/AIDS oder in der Palliativbehandlung.

Viel diskutiert ist die Frage, ob die Anwendung von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln im Rahmen einer medizinischen Indikation sowie in damit verbundenen therapeutischen Dosen auch zu einem schädlichen oder abhängigen Gebrauch führen kann. Und falls das Potential

besteht, welche diagnostischen und therapeutischen Optionen vorliegen. Dies ist die zentrale Fragestellung in diesem Kapitel. Dazu wurden sechs Fragen beantwortet, die zuvor mittels eines Delphi-Verfahrens als für die Versorgung in Deutschland relevant eingeschätzt wurden.

#### Klinische Fragen:

1. Wie hoch ist die Inzidenz und Prävalenz des schädlichen oder abhängigen Gebrauchs von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln?
2. Welche Risikogruppen für schädlichen oder abhängigen Gebrauch von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln gibt es?
3. Welche Möglichkeiten zur Prävention von schädlichem und abhängigem Gebrauch von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln gibt es?
4. Welche klinischen Hinweise für schädlichen oder abhängigen Gebrauch von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln gibt es?
5. Wie kann schädlicher oder abhängiger Gebrauch von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln diagnostiziert werden?
6. Welche evidenzbasierten Therapieansätze (psychotherapeutisch, medikamentös) gibt es zur effektiven Behandlung von schädlichem und abhängigem Gebrauch von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln?

### 3.3.3 Epidemiologie und Risikogruppen

#### 3.3.3.1 Statements

Statement	
<p><b>3.3-1 Statement</b></p> <p>Für Deutschland liegen keine validen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des schädlichen oder abhängigen Gebrauchs von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln vor dem Hintergrund einer medizinisch indizierten Therapie vor.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 87 %</p>	

#### 3.3-2 Statement

Potentielle Risikogruppen für einen schädlichen oder abhängigen Gebrauch von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln sind Patient\*innen mit komorbider Suchterkrankung, Angststörung, Depression, Suizidalität, Bipolarer Störung und Psychose, Kinder und Jugendliche sowie Schwangere und Stillende.

Klinischer Konsenspunkt

Abstimmungsergebnis: 87 %

#### 3.3.3.2 Hintergrund und Evidenz

##### Hintergrund und Evidenz zu Statement 3.3-1

In den medizinischen Fachinformationen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für Nabiximol (Sativex®, Dickeextrakt aus Cannabisblättern und -blüten mit THC und Cannabidiol) wird beschrieben, dass „Patienten, die eine Anamnese von Suchtmisbrauch haben, eher dazu neigen können, Sativex ebenfalls zu missbrauchen. Höhere Dosen von Sativex von 8 bis 16 Sprühstößen zeigten Missbrauchspotential, das vergleichbar mit entsprechenden Dosen von Dronabinol ist.“

Mittels einer strukturierten Recherche konnten für Deutschland keine validen, publizierten epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz eines schädlichen oder abhängigen Gebrauchs von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln ermittelt werden. Dies ist vor dem Hintergrund der kurzen Zeit, in der Cannabinoid-haltige Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland verordnet werden dürfen, nicht verwunderlich. Zudem liegen nach Sicht der Autor\*innen auch international wenige epidemiologische Studien vor, die diese Informationen systematisch erfassen.

„Psychische Nebenwirkungen“ Cannabinoid-haltiger Arzneimittel wurden in systematischen Übersichtsarbeiten zu chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen [180], neuropathischen Schmerzen [181] beziehungsweise Tumorschmerzen [182] beschrieben. In den quantitativen Analysen wurde keine „missbräuchliche oder süchtige Verwendung“ der Cannabinoid-haltigen Arzneimittel genannt. Methodisch ist kritisch anzumerken, dass in diesen Reviews sowie den eingeschlossenen Studien, ein Missbrauch beziehungsweise eine Abhängigkeitsentwicklung von den Substanzen nicht gezielt untersucht wurde. Aufgrund der kurzen Dauer der Studien (ein Tag bis maximal 12 Wochen), erscheint eine solche Entwicklung während der Studienzeit auch unwahrscheinlich. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit zu Cannabinoid-haltigen

Arzneimitteln zur Therapie von Schmerzen und Spastik bei multipler Sklerose fand keine Berichte von missbräuchlicher/ süchtiger Verwendung in den eingeschlossenen Studien [183].

Zwei prospektive open-label Studien über sieben beziehungsweise 12 Monate bei 202 israelischen beziehungsweise 215 kanadischen Patient\*innen mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen berichteten keine missbräuchliche oder abhängige Verwendung von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln, ohne diese jedoch systematisch zu erheben [184, 185]. In einer retrospektiven Registerstudie von 941 Patienten mit multipler Sklerose, die über durchschnittlich ein Jahr in Großbritannien, der Schweiz und Deutschland mit einem Cannabinoid-haltigen Fertigarzneimittel behandelt wurden, erfolgte ebenfalls keine systematische Erfassung und Auswertung von „Missbrauch“ beziehungsweise „Abhängigkeitsentwicklung“ als Nebenwirkung der Medikation.

Für Deutschland liegen seit 2019 erste Registerdaten zur Anwendung von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln vor. Die erste Zwischenauswertung erfolgte durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Es wurden verschiedenste Informationen erhoben, wie zum Beispiel die Art der verabreichten Medikation, die Indikation und die Dauer der Behandlung. Auch Gründe für Behandlungsabbrüche und unerwünschte Folgen von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln konnten von den Ärzt\*innen durch Freitextangaben ergänzt werden. Die erste Zwischenauswertung zeigt, dass in Deutschland „Missbrauch und illegaler Beigebrauch von Cannabisarzneimitteln“ in Einzelfällen berichtet wurden, die dann auch zum Therapieabbruch führten [174].


Es liegen für Deutschland weitere aktuelle Studien zur Anwendung von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln vor. In diesen Arbeiten erfolgte jedoch auch keine gezielte Erfassung „schädlicher und abhängiger Verhaltensweisen“. Allerdings erfolgte eine Erhebung von „unerwünschten Arzneimittelwirkungen“ sowie „Auffälligkeiten im Rahmen der Anwendung“ der Cannabinoid-haltigen Arzneimittel. Beispielsweise wurden in einer Fallserie von 136 Patient\*innen mit chronischen Schmerzen (tumor- und nichttumorbedingt) und schmerzmedizinischer Verordnung Cannabinoid-haltiger Arzneimittel in den Jahren 2017 und 2018 keine Fälle von „schädlicher oder abhängiger Verwendung“ berichtet [186]. In einer weiteren zeitgleichen Fallserie geriatrischer, schmerzmedizinisch betreuter Patient\*innen ( $\geq$  80 Jahre) mit chronischen Schmerzen (tumor- und nichttumorbedingt) wurden ebenso keine entsprechenden Fälle genannt [187].

## Hintergrund und Evidenz zu Statement 3.3-2

Zur Beschreibung potentieller Risikogruppen für einen schädlichen oder abhängigen Gebrauch von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln im Rahmen einer medizinisch indizierten Therapie kann nur auf wenige Untersuchungen, pharmakologische Ableitungen zur Substanzgruppe sowie klinische Erfahrung zurückgegriffen werden. Die Expert\*innen definierten aufgrund ihrer klinischen Erfahrung folgende potentielle Risikogruppen: Menschen mit komorbider Suchterkrankung, Angststörungen, Depression, Suizidalität, Bipolarer Störung und Psychose, Kinder und Jugendliche sowie Schwangere und Stillende. Schwangere und Stillende wurden aufgenommen, um hervorzuheben, dass das (un-) geborene Leben zu schützen ist und bei der Abwägung einer Therapie mit Cannabinoiden sowie potentiellen Risiken nicht nur an die Mütter gedacht werden muss.

### 3.3.4 Prävention

#### 3.3.4.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.3-3</b> Bei therapeutischer Indikation von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln sollen primär Rezeptur- und Fertigarzneimittel verordnet werden, die nicht inhalativ angewandt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	

#### 3.3.4.2 Hintergrund und Evidenz

Welche Möglichkeiten zur Prävention von schädlichem und abhängigem Gebrauch von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln gibt es? Die Leitliniengruppe stützt sich in ihren Aussagen auf zwei Positionspapiere der Deutschen Schmerzgesellschaft und der European Pain Federation. Beide wissenschaftliche Fachgesellschaften empfehlen aufgrund von Expertenwissen, bei chronischen Schmerzen nicht die inhalativ anzuwendenden Cannabisblüten sondern primär andere Fertig- und Rezepturarzneimittel einzusetzen [188, 189]. Die Empfehlung wird unter anderem mit dem potentiell höheren Suchtpotential von inhaliertem Cannabis begründet. Mögliche Indikationen für medizinische Cannabisblüten sind lokale (oromukosales Spray) oder gastrointestinale Unverträglichkeiten von Fertig- und Rezepturarzneimitteln sowie die Notwendigkeit eines schnellen Wirkungseintritts (zum Beispiel bei Durchbruchschmerz bei Krebserkrankungen).



### 3.3.5 Diagnostik

Bezüglich der Diagnostik eines schädlichen Gebrauchs beziehungsweise einer Abhängigkeit von medizinisch indizierten Arzneimitteln wird auf das Kapitel Definitionen und Diagnostik verwiesen.

### 3.3.6 Ergänzende Hinweise auf einen schädlichen oder abhängigen Gebrauch Cannabinoid-haltiger Arzneimittel



Die Ausführungen an dieser Stelle stützen sich auf die Erfahrungen der Expertengruppe. In unterschiedlichen Bereichen des Verordnungs-, Abgabe- und Anwendungsprozesses von medizinisch indizierten Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln besteht die Möglichkeit, spezifische Hinweise auf einen schädlichen Gebrauch, einen Missbrauch beziehungsweise eine potentielle Abhängigkeitsentwicklung zu bemerken (Tabelle 9) [190]. Beispielsweise setzt sich das pharmazeutische Personal in Apotheken durch die Vorschriften der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV), gegebenenfalls den Vorgaben des Deutschen Arzneibuchs (DAB 2018) sowie den NRF-Rezepturvorschriften intensiv mit der ärztlichen Verordnung Cannabinoid-haltiger Arzneimittel auseinander. Bei begründetem Verdacht auf einen Missbrauch ist die Abgabe zu verweigern (§ 17 Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO) und eine sachliche Klärung – unter Beachtung der gesetzlichen Bestimmungen und des Datenschutzes – anzustreben. Dabei sind unter anderem Fragestellungen zur Indikation, Art und Dauer der Anwendung sowie Dosierung von Bedeutung.

**Tabelle 9 Hinweise auf einen Fehlgebrauch / eine Abhängigkeit von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln**

Nicht-spezifische Hinweise für Missbrauch/ Abhängigkeit	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Beharren eines Patienten auf medizinischem Cannabis mit hohem Tetrahydrocannabinol-Gehalt</li><li>▪ Verweigerung eines Therapieversuches mit medizinischem Cannabis mit niedrigem Tetrahydrocannabinol-Gehalt</li></ul>
Nicht-spezifische Hinweise für Fehlgebrauch / Missbrauch	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Feststellung manipulierter/geänderter/gefälschter Verordnungen</li><li>▪ Versuche, die Rezepturzubereitung in der Apotheke zu beeinflussen, z. B. das Fordern einer unverarbeiteten Abgabe</li><li>▪ eine den pharmazeutischen Regeln nicht entsprechende Darreichungsform, die z.B. zu einer Dosierungenauigkeit führt</li><li>▪ Verordnungen von mehreren (wohnortfernen) Ärzten</li><li>▪ eine Beschaffung aus mehreren (wohnortfernen) Apotheken</li><li>▪ Manipulation und/oder Reklamation von bereits abgegebenen Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln (z. B. auf Grund angenommener Minderbefüllung oder Wirkungslosigkeit)</li></ul>

### 3.3.7 Therapie

#### 3.3.7.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.3-4</b></p> <p>Wenn eine Behandlung eines schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln indiziert ist, sollen Elemente der Psychotherapie (z.B. Motivational Interviewing, Psychoedukation, Kognitive Verhaltenstherapie) angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 90 %</p>	
<p><b>3.3-5</b></p> <p>Patient*innen mit einem schädlichen Gebrauch oder einer Abhängigkeit von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln und ausgeprägter psychischer oder somatischer Komorbidität soll ein qualifizierter Entzug angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 94 %</p>	

#### 3.3.7.2 Hintergrund und Evidenz

Zur Therapie Cannabinoid-bezogener Störungen, die im Rahmen einer medizinisch indizierten Therapie mit Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln entstanden sind, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt [1]. Aus insgesamt 1.169 Treffern (223 systematische Übersichtsarbeiten sowie 946 randomisierte kontrollierte Studien) erfüllte keine der Arbeiten die Einschlusskriterien. Allerdings wurden zehn Übersichtsarbeiten sowie sechs randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die sich mit Therapieoptionen bei nicht-medizinischem Gebrauch von Cannabinoiden beschäftigten. Eine mögliche Übertragbarkeit wurde diskutiert.

Die Leitliniengruppe leitete ihre Empfehlungen aus zwei Cochrane-Reviews ab, die psychosoziale [191] und pharmakologische [192] Interventionen zur Reduktion von Entzugssymptomen und zur Unterstützung des Beendens des Konsums für Menschen mit Cannabiskonsum zu Rauschzwecken untersuchten. Die in den Arbeiten beschriebenen Therapieeffekte sind jedoch nur bedingt auf die Behandlung eines schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln übertragbar und sollten deshalb mit Vorsicht interpretiert werden. Nach Einschätzung der Autoren wurde in Bezug auf

eine den Entzug begleitende Pharmakotherapie keine überzeugende Evidenz ermittelt, die übertragbar wäre, weshalb hier auf Empfehlungen verzichtet wurde.

Der Review nach Gates et al. (2016) untersuchte psychosoziale (psychotherapeutische) Interventionen bei Cannabismissbrauch und -abhängigkeit (ohne pharmakologische Behandlung) im ambulanten Bereich [191]. Es wurden 23 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 4.045 Teilnehmer\*innen in die Analyse eingeschlossen. Die beste Evidenz für eine Wirksamkeit in Bezug auf eine Reduktion der Konsumhäufigkeit, der Konsummenge sowie der Schwere der Abhängigkeitserkrankung wurde für die kognitive Verhaltenstherapie, die motivationale Gesprächsführung oder deren Kombination ermittelt [191]. Untersuchungen im frühen Stadium (circa vier Monate) ergaben eine Reduktion der Cannabisgebrauchshäufigkeit bei motivationaler Gesprächsführung (Differenz (D) 4,45; 95 % Konfidenzintervall (KI) 1,90-7,00; vier Studien, n=612 Teilnehmer), kognitiver Verhaltenstherapie (D 10,94; 95 % KI 7,44-14,44; eine Studie, n =134 Teilnehmer) sowie MI und KVT kombiniert (D 7,38; 95 % KI 3,18-11,57; drei Studien, n = 398 Teilnehmer) [191]. Ebenso wurde die Schwere der Abhängigkeit gebessert (MI: D 4,07; 95 % KI 1,97-6,17; zwei Studien, n = 316 Teilnehmer / MI + KVT: D 7,89, 95 % KI 0,93-14,85; drei Studien, n = 573 Teilnehmer). Keine der Therapien konnte bei der Nachbeobachtung nach neun Monaten oder später eine konsistente Wirksamkeit nachweisen [191].

Für andere Verfahren, wie „Drogenberatung“, „soziale Unterstützung“, „Rückfallprävention“ oder „Achtsamkeitstraining“ wurde schwache oder keine Evidenz beschrieben [191]. Zudem waren die untersuchten Studienstichproben sehr heterogen, die Behandlungssettings uneinheitlich sowie die Rate der Personen, die Abstinenz erreichten, eher niedrig. In der Gesamtschau wurden daher für diese Leitlinie, im Rahmen einer Übertragung, die kognitive Verhaltenstherapie sowie die motivationale Gesprächsführung unter klinischen Aspekten für die Empfehlung zur Behandlung von schädlichem oder abhängigem Gebrauch von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln herangezogen.

Der Review von Nielsen et al. (2019) analysierte 21 randomisierte, kontrollierte Studien mit 1.755 Teilnehmer\*innen zur Pharmakotherapie einer Entzugssymptomatik bei Cannabisabhängigkeit [192]. Alle untersuchten Substanzen hatten im Vergleich zu Placebo keine Effekte auf die Abstinenzraten (Cannabinoid-Rezeptor-1-Agonisten (THC-Präparationen; Nabiximols, Dronabiol), Antidepressiva (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)), Antidepressiva mit anderen Wirkmechanismen, Antikonvulsiva und Phasenprophylaktika (Mood Stabiliser), Buspirone und N-acetylcysteine). Bei Gabapentin (Antikonvulsivum), Oxytocin (Neuropeptide) und Atomoxetine wurde die Datenlage als zu gering eingeschätzt, um Wirksamkeitsnachweise zu evaluieren. Es kam nicht häufiger zu

Nebenwirkungen als bei Placebo-Gabe. In drei Studien (141 Teilnehmer) führte die Gabe von Antikonvulsiva und andern Rückfallprophylaktika affektiver Störungen zu frühzeitigem Behandlungsabbruch (RR 0,66; 95 % KI 0,47-0,92).

Aufgrund der äußerst dünnen Datenlage zur pharmakotherapeutischen Behandlung der Entzugssymptomatik bei Therapie eines schädlichen oder abhängigen Cannabisgebrauchs zu Rauschzwecken sowie nicht vorhandenen Studien zur Medikation bei Störungen aufgrund von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln wurde in dieser Leitlinie auf eine Empfehlung zur Pharmakotherapie verzichtet. Die Expert\*innen empfehlen jedoch auf Basis ihrer klinischen Expertise mit hohem Zustimmungsgrad, dass Patient\*innen mit einem schädlichen oder abhängigen Gebrauch von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln und ausgeprägter psychischer oder somatischer Komorbidität ein qualifizierter Entzug angeboten werden soll (3.3-5).

#### 3.3.8 Schlussfolgerung und Ausblick

Insgesamt veranschaulicht dieses Leitlinienkapitel, dass der Kenntnisstand zum Einsatz von Cannabis als Arznei in Deutschland derzeit noch sehr begrenzt ist. Es liegen zudem nur wenige kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit mit hoher methodischer Qualität vor. Die Datenlage zu den therapeutischen Effekten von Cannabinoiden ist damit immer noch gering, wobei verlässliche Studien fehlen, die Anhaltspunkte über die geeignete Patientenpopulation sowie die zu erwartenden Effekte liefern.

Sehr schlecht erforscht sind die Risiken und Nebenwirkungen von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln. Eine systematische, detaillierte Erfassung dieser Effekte sowohl in der Forschung als auch der Versorgung ist essentiell. Vor allem longitudinale Studien sind notwendig, die verlässliche Erkenntnisse über die Folgen einer Langzeitanwendung der Cannabinoid-haltigen Arzneimittel generieren. Dazu braucht es neue Erhebungsinstrumente für die Erfassung von Nebenwirkungen, inklusive schädlichen und abhängigen Gebrauchs von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln, die in den Studien standardmäßig eingesetzt werden können. Grundsätzlich sollen in Deutschland alle potentiellen Nebenwirkungen von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln in der Versorgung erfasst und ans BfArM gemeldet werden. Die hierfür entwickelten Formvorlagen könnten um die Items „schädlicher und abhängiger Gebrauch“ im Sinne des ICD-10 ergänzt werden. Sinnvoll erscheint auch eine gezielte Aufforderung beziehungsweise Erinnerung der Ärzt\*innen sowie Apotheker\*innen zur Teilnahme an der Meldung im Rahmen der wissenschaftlichen Begleiterhebung [193] beziehungsweise der Spontanerfassung durch die Bundesärztekammer beziehungsweise der Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sowie der Apotheker (AMK) [190].

### **S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen**

Version 1.0, Stand: 06.10.2020

Die Leitliniengruppe betont an dieser Stelle, dass der Einsatz von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln in der Routineversorgung noch neu ist und erst mit der Zeit klinische Erfahrung bei der Verordnung gesammelt werden kann. Mit der zunehmenden Verbreitung von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln sind künftig auch mehr finanzielle Ressourcen für die Erforschung der Substanzen beziehungsweise deren Anwendung notwendig. In die cannabisbezogene Grundlagen- und Versorgungsforschung ist stärker zu investieren, um eine sichere und effiziente Versorgung der Patient\*innen zu gewährleisten.

## **3.4 Gabapentinoide**

OA Dr. Klaus Offner, Prof. Dr. Udo Bonnet, PD Dr. Leopold Ernst Hermle, OA Dr. Jan Malte Bumb, OA Dr. Alexander Glahn, Prof. Dr. Katrin Janhsen, Prof. Dr. Frank Petzke und Prof. Dr. Norbert Wodarz

### **3.4.1 Allgemeiner Hintergrund**

Laut Fachinformation sind Gabapentin und Pregabalin zugelassen für die Behandlung der Epilepsie sowie (peripherer) neuropathischer Schmerzen bei Erwachsenen. Pregabalin hat zudem eine Zulassung bei generalisierter Angststörung bei Erwachsenen. Der Arzneiverordnungsreport 2015 gibt an, dass Pregabalin am häufigsten zur Behandlung neuropathischer Schmerzen (89 %) eingesetzt wird [194]. Die häufigsten dokumentierten Indikationen für Pregabalin in einer Untersuchung aus Daten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) waren neuropathische Schmerzen (24 %), gefolgt von generalisierten Angststörungen (9 %) [157]. Laut einer amerikanischen Arbeit werden Gabapentin und Pregabalin zudem häufig bei anderer Schmerzsymptomatik Off-Label eingesetzt [195]. Allerdings spricht beispielsweise die Nationale Versorgungsleitlinie nicht-spezifischer Kreuzschmerz eine Negativempfehlung für Gabapentin und Pregabalin bei nicht-spezifischem Kreuzschmerz aus [196].

Die Verordnungszahlen von Pregabalin in Deutschland sind bis zum Jahr 2017 auf 98,5 Millionen Defined Daily Doses (DDD) angestiegen, wobei der Anstieg im Vergleich zum Vorjahr über die Jahre abgenommen hat (36 % im Jahr 2007 versus 7 % im Jahr 2017) [42]. Pregabalin machte im Jahr 2017 einen Anteil von etwa 0,2 % der gesamten Verordnungen in der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland aus [42]. Warnungen aus nationalen und internationalen Pharmakovigilanzsystemen sowie Informationen zum Handel von Gabapentinoiden, besonders von Pregabalin, auf dem Schwarzmarkt haben zu einer anhaltenden Diskussion über das Gefährdungs- und Abhängigkeitspotential geführt [197, 198].

In der Literatur wurden in Bezug auf Gabapentinoide Fehlgebrauch, Übergebrauch, Intoxikationen, Missbrauch, Abhängigkeit und das Entzugssyndrom beschrieben [199]. Dabei ist der Übergang von der therapeutischen Einnahme zum Fehl- und Übergebrauch nicht immer klar abzugrenzen [197]. Eine kanadische Arbeit zum Fehlgebrauchs- und Missbrauchsrisiko von Gabapentin und Pregabalin und zur Effektivität und Sicherheit einer Gabapentin-Anwendung bei Erwachsenen mit neuropathischen Schmerzen leitete aus ihren Ergebnissen eine beschränkte Evidenz zum Fehlgebrauchs- und Missbrauchsrisiko sowie eine fehlende Evidenz zur Abhängigkeitsentwicklung im Rahmen einer Therapie mit Gabapentin oder

Pregabalin ab [200, 201]. Direkte organotoxische Folgeschäden durch therapeutische Gabapentinoide sind selten beschrieben. Häufig ist die Grundlage hier ein Mischkonsum mehrerer Substanzen beziehungsweise Polymedikation. Beispielsweise tritt nach der klinischen Erfahrung die Kombination von Antidepressiva, Opioiden und Pregabalin bei Schmerzpatient\*innen häufig auf.

#### 3.4.2 Epidemiologie

Zur Epidemiologie in Deutschland wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, aus der acht systematische Übersichtsarbeiten [158, 197, 199, 200, 202–205], zwei Datenbankstudien [157, 198] sowie zwei klinische Studien [206, 207] identifiziert werden konnten [1]. Die Abgrenzung von Fehlgebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit in den Studien ist schwierig. Daten im deutschen Kontext sind rar. Die meisten Angaben entstammen zudem dem nicht-medizinischen Gebrauch von Gabapentinen.

Eine Untersuchung aus Daten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aus dem Jahr 2013 identifizierte aus insgesamt 1.552 Patient\*innen mit Meldungen zu Nebenwirkungen in Bezug auf Pregabalin 55 Fälle (4 %) mit einem Fehlgebrauch, Missbrauch oder Abhängigkeit von Pregabalin - 11 Personen (20 %) mit einem Pregabalin Missbrauch und 44 (80 %) mit einer Abhängigkeit [157]. Die mittlere Dauer des Missbrauchs/der Abhängigkeit betrug hierbei 14 Monate und die mittlere tägliche Dosis von Pregabalin 1.424 mg [157]. Bei 33 % der Fälle wurde von der Entwicklung einer Entzugssymptomatik berichtet, nachdem Pregabalin abgesetzt wurde [157]. Eine weitere Datenbankanalyse der Klinischen Toxikologie und des Giftnotruf München fand eine steigende Anzahl an Missbrauchsfällen von Pregabalin seit 2008 (263 stationäre Fälle insgesamt mit 0 Fällen in 2008 und 105 in 2015 sowie 3 Meldungen aus der Datenbank des Giftnotrufs in 2008 zu 71 in 2015) [198].

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 14 klinische Studien und 38 Fallberichte in Bezug auf das Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential von Gabapentinen untersucht, von denen die meisten den nicht-medizinischen Gebrauch von Gabapentinen beschrieben [197, 199]. Zwei der in dieser Arbeit identifizierten klinischen Studien operationalisierten die Abhängigkeitskriterien nach ICD-10 im Rahmen eines strukturierten Interviews [206, 207]. Für eine der Studien wird eine Lebenszeitprävalenz von 0,25 % für eine Gabapentinoid-Abhängigkeit in einer Population von 65 Jährigen und Älteren aus einem deutschen Krankenhaus (Ruhrgebiet, N = 400, 2013) angegeben sowie kein Fall von Missbrauch oder Abhängigkeit von Pregabalin [199, 206]. Die Originalarbeit identifizierte drei Fälle mit einer aktuellen 12-Monats-Prävalenz einer Abhängigkeit von nicht steroidal Antirheumatika (NSAR)/ Gabapentin/ Pregabalin, drei Fälle von Metamizol/ Gabapentin/ Pregabalin, drei Fälle

von Gabapentin/ Pregabalin/ NSAR/ Metamizol, sowie einen Fall von Gabapentin/ Pregabalin/ Acetaminophen [206]. Die andere deutsche Studie untersuchte den Pregabalin-Gebrauch bei Anwender\*innen illegaler Drogen und beschrieb eine Punkt- sowie eine 24-Monats-Prävalenz für eine Pregabalin-Abhängigkeit von 3 % beziehungsweise 7 % (Ulm, N = 253) [199, 207]. 25 der Fallberichte aus dem Review bezogen sich auf eine Entzugssymptomatik oder ein Wiederauftreten psychischer Symptome nach dem Beenden der Gabapentinoide Therapie, 11 Fallberichte beschrieben deutlich höhere Dosen für Gabapentin, als sie initial verordnet worden waren [199]. 19 Fallberichte beschrieben einen Pregabalin Missbrauch oder eine Abhängigkeit [199]. Drei Fallberichte berichteten vom Vorliegen von mehr als vier der sechs ICD-10 Kriterien für Abhängigkeit (n = 2 Pregabalin, n = 1 Gabapentin) [199]. Vier der Patient\*innen aus den Fallberichten konnten Symptome einer verhaltensbezogenen Abhängigkeit von Pregabalin zugeordnet werden, ohne dass sie eine Historie einer anderen Substanzabhängigkeit aufwiesen [199]. Die Untersuchung zeigt Limitationen, da nicht zu allen Fallberichten alle ICD-10-Items vorhanden waren [199].

#### 3.4.3 Risikogruppen

Im Allgemeinen scheint das Abhängigkeitspotential der Gabapentinoide geringer als das von anderen Sedativa und Stimulanzien [197]. Pregabalin wird dabei ein höheres Abhängigkeitspotential zugeschrieben als Gabapentin [197]. Suchtpatient\*innen stellen dabei eine Risikogruppe dar, bei der eine kritische Abwägung einer Verordnung von Gabapentinoide sowie engmaschige Kontrollen der therapeutischen Wirksamkeit und Verschreibung über einen begrenzten Zeitraum notwendig sind [197].

Männer scheinen von einem Fehl- oder schädlichen Gebrauch häufiger betroffen zu sein als Frauen (Verhältnis 2:1) [157]. Weitere Risikofaktoren aus der Literatur waren ein mittleres Alter von 36 Jahren [157], eine Einnahmedauer von mehr als einem Jahr [157], suprathérapeutische Dosen [157, 199] sowie vorbestehender Substanzmissbrauch beziehungsweise weitere substanzbezogene Störungen, beispielsweise die Opioidabhängigkeit [157, 158, 199, 201, 206, 207].

#### 3.4.4 Pharmakologie

Gabapentinoide sind Analoga des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA), besitzen jedoch keine direkte oder indirekte GABA-Wirkung [197]. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Die Gabapentinoide binden an die auxiliäre Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen im zentralen Nervensystem und vermindern die Ausschüttung verschiedener Neurotransmitter wie Glutamat, Noradrenalin, Acetylcholin und Substanz P [197]. Auch die Erhöhung von Serotoninspiegeln im Blut wird im Rahmen der Wirksamkeit bei generalisierter Angststörung diskutiert [197]. Pregabalin wird nach oraler



Gabe rasch resorbiert, erreicht eine Bioverfügbarkeit von über 90 % und wird unverändert hauptsächlich renal eliminiert. Laut Fachinformation konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass Pregabalin die Blut-Hirn-Schranke überwindet. Auch Gabapentin tritt leicht ins Gehirn über, weist aber im Gegensatz zu Pregabalin eine dosisabhängige abnehmende Bioverfügbarkeit von 80 % bis etwa 50 % bei Einnahme der empfohlenen Tageshöchstdosis von 3.600 mg auf [197, 208, 209]. Die Ausscheidung erfolgt ebenfalls unverändert renal. Als Hauptnebenwirkungen von Gabapentinen werden psychomotorische Verlangsamung, Schwankschwindel, Benommenheit, Somnolenz, Verwirrtheit und Ataxie mit Sturzgefährdung beschrieben [197]. Zudem weisen sie dosisabhängig eine euphorisierende und entspannende Wirkung auf und lindern mögliche Entzugssymptome [197]. In Studien zur Wirksamkeit von Gabapentin und Pregabalin konnten bisher keine sicheren Aussagen zu einer potentiellen Abhängigkeitsentwicklung berichtet werden [197]. Aus Erfahrungen in der Suchtmedizin wird berichtet, dass der Versuch eines Absetzens vor allem von Pregabalin (auch wegen häufig eintretender Entzugssymptomatik beim schnellen Absetzen) häufig zu massivem Widerstand der Patient\*innen führt, was die Annahme einer Abhängigkeitsentwicklung nahelegt.

### 3.4.5 Diagnostik


Bezüglich der Diagnostik eines schädlichen Gebrauchs beziehungsweise einer Abhängigkeit von aus medizinischer Sicht indizierten Arzneimitteln wird auf das Kapitel Definitionen und Diagnostik verwiesen.

### 3.4.6 Ergänzende Hinweise zur Diagnostik

#### 3.4.6.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<b>3.4-1</b> In der Suchtanamnese sollen Gabapentinoide berücksichtigt werden.  Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 90 %	↑↑
<b>3.4-2</b> Bei Verschreibung von Gabapentinen soll durch regelmäßiges Monitoring ein potentielles Abhängigkeitsrisiko erhoben werden.  Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 81 %	↑↑
<b>3.4-3</b>	



Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>Die Verordnung von Gabapentinoide und das Monitoring sollen primär durch eine Person erfolgen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 84 %</p>	
<p><b>3.4-4</b></p> <p>Die langfristige Anwendung von Gabapentinoide soll kritisch überwacht und gegebenenfalls beendet werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 87 %</p>	

### 3.4.6.2 Hintergrund und Evidenz






#### Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3.4-1 und 3.4-4


Im Rahmen der Diagnostik ist eine sorgfältige Anamnese angezeigt, welche die gezielte Nachfrage nach der Substanzgruppe der Gabapentinoide beinhaltet. Sie richtet sich nach den ICD-10 Kriterien, aus denen eine Behandlungsbedürftigkeit abgeleitet und die klinische Indikation sowie der Fehl-/ schädliche Gebrauch differenziert werden. Die Fachinformationen zu Gabapentin und Pregabalin enthalten einen Hinweis zu Fällen von nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit und weisen darauf hin, dass bei Patient\*innen mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte Vorsicht geboten ist. Sie empfehlen, Patient\*innen in Bezug auf Symptome eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, Missbrauchs oder Abhängigkeit von Gabapentin oder Pregabalin (wie Toleranzentwicklung, Dosissteigerung, wirkstoffsuchendes Verhalten) zu beobachten. Bei etwa einem Drittel der Patient\*innen konnte eine Entzugssymptomatik nach dem Absetzen der Gabapentinoide beobachtet werden [157].

Eine Abstimmung der Verordnung von Gabapentinoide zwischen den behandelnden Ärzt\*innen ist unerlässlich für eine sichere Arzneimitteltherapie. Es ist dabei zweckmäßig, dass ein Verordner/eine Verordnerin (m/w/d) die Betreuung und das Monitoring durchführt. Das Monitoring bei einer Langzeitanwendung von Gabapentinoide, vor allem bei der Anwendung im Off-Label-Bereich, wird als wichtig angesehen. Dabei sind regelmäßig der Nutzen der Therapie sowie eine potentielle Suchtsymptomatik zu prüfen. Bei bekannter komorbider Suchterkrankung ist der Einsatz besonders von Pregabalin kritisch zu hinterfragen.

### 3.4.7 Therapie

#### 3.4.7.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.4-5</b> Besteht der Verdacht auf einen Fehl- oder schädlichen Gebrauch von Gabapentinoide, soll eine entsprechende ärztliche Beratung angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 90 %</p>	
<p><b>3.4-6</b> Besteht der Verdacht auf einen Fehl- oder schädlichen Gebrauch von Gabapentinoide sollte bei weiterhin bestehender Indikation der Einsatz alternativer Substanzen geprüft werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 90 %</p>	
<p><b>3.4-7</b> Wenn es trotz Ausschöpfen der Alternativoptionen weiterhin Hinweise auf Fehl- oder schädlichen Gebrauch von Gabapentinoide gibt, soll Patient*innen eine suchtmmedizinische Beratung angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 94 %</p>	
<p><b>3.4-8</b> Gabapentinoide sollen langsam ausschleichend abgesetzt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 90 %</p>	
<p><b>3.4-9</b> Die Entzugsbehandlung von Gabapentinoide soll sich an den allgemeinen Prinzipien zum Medikamentenentzug orientieren.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 94 %</p>	

<p><b>3.4-10</b></p> <p>Der Entzug von Gabapentinoide sollte im Rahmen einer multiprofessionellen und multimodalen suchtmedizinischen Spezialbehandlung, in Anlehnung an die Inhalte und den Ablauf des Qualifizierten Entzugs bei der Alkoholabhängigkeit, erfolgen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 90 %</p>	
--	---

### 3.4.7.2 Hintergrund und Evidenz

Zur Therapie Gabapentinoide-bezogener Störungen wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt [1]. Zu möglichen Abhängigkeitsentwicklungen im Rahmen einer medizinisch indizierten Therapie und damit einhergehenden Therapieoptionen konnten mit dieser Recherche keine Daten identifiziert werden. Auch aus der klinischen Erfahrung sind keine spezifischen Therapieansätze für Gabapentinoide-bezogene Störungen bekannt. Die angeführten Empfehlungen leiten sich im Wesentlichen aus empirischen und wissenschaftlichen Erkenntnissen im Umgang mit anderen abhängigkeits erzeugenden Substanzen ab.

#### Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3.4-5 bis 3.4-10

Handlungsbedarf bei einem Verdacht auf Fehl- oder schädlichen Gebrauch von Gabapentinoide besteht insbesondere, wenn die empfohlene Tagesdosis überschritten wird oder bekannt wird, dass die Verschreibung der Gabapentinoide durch unterschiedliche Ärzt\*innen erfolgt. Zudem ist eine Langzeitanwendung von Gabapentinoide kritisch zu prüfen.

Die Motivation der Patient\*innen bei Fehl- oder schädlichen Gebrauch zu einer Dosisreduktion beziehungsweise einem Absetzen wird als wichtig erachtet. Dabei ist die Wiederherstellung der üblichen Dosierung bei Fehlgebrauch relevant (Dosisreduktion), um diesen zu beenden. Spezifische Alternativsubstanzen, die den Entzug erleichtern, sind nicht untersucht. Ebenso ist eine isolierte Entzugssyndrombehandlung für Gabapentinoide nicht bekannt. Häufig stehen bei der Diagnostik und Therapie eher andere Substanzen im Vordergrund, weil die psychosozialen Folgen hier stärker sichtbar sind als bei Pregabalin oder Gabapentin Fehl-/Übergebrauch oder Abhängigkeit.

Auch wenn aktuell keine eindeutige Evidenz für eine spezifische (Pharmako-)Therapie Gabapentinoide-bezogener Störungen existiert, wird, aufgrund der klinischen Relevanz dieser Störungen, an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass bei etwa 1/3 der Patienten Entzugssymptome nach Absetzen von Pregabalin auftraten [157]. Erste Entzugssymptome

setzen in der Regel etwa sechs Stunden nach der letzten Einnahme ein und können je nach zuvor eingenommener Dosis ein bis zwei Wochen dauern. Die Schwere des Entzugssyndroms kann sich von milden, ambulant beherrschbaren Verläufen über stationär behandlungsbedürftige Verläufe mit erheblichen vegetativen Symptomen mit Schwitzen, Tachykardie, Hypertension und Unruhe mit schwerster Agitiertheit und Dysphorie sowie Schlafstörungen, Übelkeit, Angst, Durchfall und grippeähnliche Symptome sowie Krampfanfälle erstrecken.

Ein langsames, schrittweises Absetzen der Substanz bei Übergebrauch und Abhängigkeit erscheint sinnvoll (Ausschleichen). Ein abruptes Absetzen ist nicht zu empfehlen, da hier Fälle von schwerem Delirium und weitere Absetzsymptome bekannt sind. Die Dosisschritte werden dabei individuell an den Verlauf angepasst und beispielsweise zum Ende der Entzugsbehandlung in kleineren Schritten vorgenommen. Ein engmaschiges Monitoring begleitet das Ausschleichen. Eine medikamentöse Behandlung des Entzugssyndroms, beispielsweise mit trizyklischen Antidepressiva oder niederpotenten Antipsychotika, ist patientenindividuell abzuwägen und dabei die potentiell abhängigkeiterzeugende Wirkung der eingesetzten Wirkstoffe (zum Beispiel der Benzodiazepine) zu berücksichtigen.

## **3.5 Nicht opioide Analgetika**

Prof. Dr. Martin Schulz, Prof. Dr. Christoph Baerwald, PD Dr. Charly Gaul, Prof. Dr. Burkhard Hinz, Prof. Dr. Katrin Janhsen, Dr. Tobias Rüther, Prof. Dr. Petra Saur

### **3.5.1 Einleitung**

Nicht opioide Analgetika wirken peripher und/oder zentral analgetisch, vielfach antiphlogistisch und zusätzlich antipyretisch. Ihnen fehlen die psychotropen, sedierenden und atemdepressiven Eigenschaften der Opioide. Aus diesem Grund haben sie ein großes Anwendungsgebiet und gehören zu den am meisten angewendeten Arzneimitteln [74, 210, 211].

Sie können, vor allem bei längerfristiger oder hochdosierter Anwendung, zu einer Reihe von Nebenwirkungen führen, die unter anderem den Gastrointestinaltrakt, die Nieren sowie das Gerinnungssystem betreffen. Auch zentralnervöse Symptome wie Schwindel und Übelkeit sind möglich. Ein besonderes Problem sind Kopfschmerzen bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln [74, 211–213].

Der Einsatz dieser Arzneimittel, insbesondere in der Selbstmedikation, sollte daher nur über kurze Zeiträume erfolgen und bedarf einer gesonderten Aufmerksamkeit [211]. Ein Überbeziehungsweise Fehlgebrauch kann auch unbeabsichtigt auftreten, da den Patient\*innen häufig nicht bewusst ist, dass sich ein potentiell schädlicher Gebrauch der Analgetika mit physischen oder psychischen Gesundheitsschäden entwickeln kann [211–213].

In einer Spezialklinik in London wurde in einer älteren Studie von 1997 an 125 chronischen Schmerzpatient\*innen differenziert Missbrauch, schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit untersucht [53]. In der Summe wiesen 12 % der Patient\*innen die ICD-10 Diagnose eines schädlichen Gebrauchs X.1 oder einer Abhängigkeit X.2 von psychotropen Substanzen auf [53]. Einen schädlichen Gebrauch („misuse“) von nicht opioiden Analgetika, keine Abhängigkeit, wiesen 4 % der Patient\*innen auf [53]. Besonders die Patient\*innen, die einen schädlichen Gebrauch oder Abhängigkeit entwickelten, wiesen auch eine psychische Störung, insbesondere eine somatoforme Störung auf [53]. Auch in Deutschland ist der schädliche Gebrauch von nicht opioiden Analgetika häufig [11, 51, 52, 214, 215].

Obwohl ein starkes Verlangen nach dem Arzneimittel auftreten kann, entwickeln sich keine Abhängigkeit beziehungsweise Entzugssymptome. Der „schädliche Gebrauch von nichtabhängigkeitserzeugenden Substanzen“ wird nach ICD-10 F55.- katalogisiert (F55.2 für nicht opioide Analgetika). Es handelt sich um einen anhaltenden, ungerechtfertigten Konsum mit schädlichen körperlichen Auswirkungen [11, 211, 212, 212, 216].


### 3.5.2 Diagnostik / Definition





Die häufige oder tägliche Einnahme von Medikamenten zur Behandlung akuter Kopfschmerzen kann zu einer Zunahme der Kopfschmerzhäufigkeit und letztendlich zum Übergang von episodischen zu chronischen Kopfschmerzen führen. Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse) beschreibt die zu häufige Einnahme von Medikamenten, um akute Kopfschmerzattacken zu behandeln. Die diagnostischen Kriterien für „Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln“ (Medication Overuse Headache) umfassen [212, 213]:

- A) Kopfschmerzen an mehr als 15 Tagen/Monat bei einem Patient\*innen mit einem vorbestehenden Kopfschmerzsyndrom
- B) Regelmäßiger Übergebrauch über mehr als drei Monate eines oder mehrerer Medikamente, die für die Akutbehandlung oder symptomatische Behandlung von Kopfschmerzen eingenommen werden
- C) Einnahme von nicht opioiden Monoanalgetika an 15 oder mehr Tagen/Monat
- D) Einnahme bzw. Applikation von (coffein- oder codeinhaltigen) Kombinationsanalgetika, Triptanen, Mutterkornalkaloiden oder Opioiden an 10 oder mehr Tagen/Monat
- E) Der Übergebrauch jeglicher Schmerz- oder Migränemedikation kann zu einem Kopfschmerz durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln führen.

Die häufige Einnahme von nicht opioiden Analgetika oder nicht steroidalen Antirheumatika aufgrund anderer Indikationen, zum Beispiel orthopädischer, rheumatischer, neurologischer, gynäkologischer, kann bei Betroffenen, die an einer Migräne leiden, zu einem Anstieg der Kopfschmerzfrequenz führen [213, 217].

### 3.5.3 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.5-1</b>                      Vor der Verordnung von nicht opioiden Analgetika, nicht steroidalen Antirheumatika, Triptanen oder Ergotamin soll der bisherige Gebrauch (v. a. Häufigkeit der Einnahme und Einzeldosis), auch im Rahmen der Selbstmedikation, dieser und ähnlich wirkender Substanzen erfragt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 84 %</p>	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.5-2</b></p> <p>Vor der Abgabe von nicht opioiden Analgetika, nicht steroidalen Antirheumatika oder Triptanen im Rahmen der Selbstmedikation soll der bisherige Gebrauch (v. a. Häufigkeit der Einnahme und Einzeldosis) dieser und ähnlich wirkender Substanzen erfragt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>3.5-3</b></p> <p>Bei der Selbstmedikation mit nicht opioiden Analgetika, nicht steroidalen Antirheumatika oder Triptanen soll auf eine möglichst kurzfristige Anwendung in der niedrigst wirksamen Dosis hingewiesen werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>3.5-4</b></p> <p>Patient*innen mit regelmäßigen Kopfschmerzen und/oder Migräne sollen in der Beratung durch die Ärzt*innen und die Apotheker*innen darauf hingewiesen werden, dass zur Vermeidung der Entwicklung des Krankheitsbildes „Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln“ nicht opioide Analgetika und nicht steroidale Antirheumatika nicht häufiger als an 10 Tagen im Monat angewendet werden sollen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>3.5-5</b></p> <p>Besteht der Verdacht auf einen Fehlgebrauch/schädlichen Gebrauch von nicht opioiden Analgetika, nicht steroidalen Antirheumatika oder Triptanen im Rahmen der Selbstmedikation, soll Patient*innen eine Beratung durch eine Ärztin/einen Arzt (m/w/d) angeraten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	



#### 3.5.4 Hintergrund und Evidenz

Alle Empfehlungen in diesem Kapitel dienen vor allem der Prävention eines schädlichen Gebrauchs von Schmerz- und Migränemitteln.

##### **Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3.5-1 bis 3.5-3**

Zu den nicht opioiden Analgetika gehören die folgenden Arzneistoffe, die derzeit von Bedeutung sind: Acetylsalicylsäure, Paracetamol, die nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen sowie Metamizol. Sie sind als Mono- sowie teilweise Kombinationspräparate, auch mit 50-100 mg Coffein pro Einzeldosis, im Handel. Hinzukommen als 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten, die so genannten Triptane, zur Akutbehandlung der Migräne [211, 216, 218–220]. Ihr Einsatz erfolgt möglichst kurzfristig zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen sowie Fieber. Von der Verschreibungspflicht ausgenommen sind sie, Indikations-, Einzeldosis- und Tagesdosis-begrenzt, für die Selbstmedikation von leichten bis mäßig starken Schmerzen (max. 4 Tage) sowie Fieber (max. 3 Tage) geeignet. Darüber hinaus werden sie im Bereich der ärztlichen Verordnung, zum Teil auch längerfristig, vor allem bei neuropathischen, arthrotischen beziehungsweise rheumatischen und sonstigen muskuloskelettalen Schmerzen und Entzündungen eingesetzt [211].

Potenziell können alle Kopfschmerz- und Migränemittel, unabhängig davon, ob es sich um Mono- oder Kombinationspräparate handelt, bei Übergebrauch Dauerkopfschmerzen auslösen. Insbesondere Kombinationsanalgetika mit psychotropen Wirkstoffen (z. B. Coffein, Codein) stehen immer wieder in der Diskussion, eher zu einem Fehlgebrauch zu führen. Wichtiger als die Zusammensetzung der Präparate ist allerdings die Häufigkeit ihrer Einnahme und ihre Dosierung, also ihr bestimmungsgemäßer Gebrauch [211].

Im Erkennen eines Übergebrauchs sowie gegebenenfalls dadurch verursachten chronischen Kopfschmerzen und in der Beratung dieser Patient\*innengruppe liegt eine besonders wichtige Aufgabe des pharmazeutischen Personals in Apotheken [211]. Zu den Kriterien siehe 3.5.2 [212, 213].

##### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.5-4**

Bei übermäßiger Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln (Über- bzw. Fehlgebrauch) bei Kopfschmerzen kann sich ein sekundärer arzneimittelinduzierter Dauerkopfschmerz entwickeln. Die häufige oder tägliche Einnahme kann bei Kopfschmerzpatient\*innen schon nach vier Wochen, häufig aber erst nach Jahren zum Dauerkopfschmerz führen. Zudem besteht, vor allem bei hoch dosiertem beziehungsweise längerfristigem Gebrauch - vor allem von NSAR - die Gefahr von Nieren- und Herz-Kreislaufschäden (Hypertonie,

Koronarereignisse, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz) und von Magen-/Darmulcera und -blutungen sowie von Leberschädigungen (Paracetamol) [74, 210–212, 216, 218–224].

Der Kopfschmerz durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln wird in der aktuellen Internationalen Kopfschmerzklassifikation als sekundärer Kopfschmerz definiert, der auf den Übergebrauch von Schmerzmitteln bei primären Kopfschmerzen zurückzuführen ist. Es handelt sich dabei meist um einen diffusen, dumpf-drückenden oder auch pulsierenden Dauerkopfschmerz, der morgens beim Erwachen bereits vorhanden ist und den ganzen Tag anhält. Der Schmerz nimmt bei körperlicher Belastung zu. Vegetative Begleiterscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen finden sich seltener und geringer ausgeprägt als bei Migräne [211, 212].

Die Empfehlung orientiert sich an der allgemeinen Empfehlung, dass nicht opioide Analgetika und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht häufiger als an 10 Tagen eines Monats eingenommen werden sollen [211–213]. Die Empfehlung für den Zeitraum von 10 Tagen als auch die Unterscheidung zwischen Mono- und Kombinationsanalgetika (bei Letzteren ist das Diagnosekriterium Einnahme an  $\geq 15$  Tagen/Monat) beruht nicht auf robuster Studienevidenz. Bezüglich dieser Aspekte besteht also Forschungsbedarf.

In Deutschland betreiben etwa 40 bis 50 % aller Patient\*innen mit chronischen Kopfschmerzen einen Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln [220]. Die Häufigkeit von (Dauer-) Kopfschmerz durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln liegt in Deutschland zwischen 0,7 und 1 % [212, 213]. In spezialisierten Kopfschmerzzentren beziehungsweise Kliniken sind dies 5 bis 10 % aller Patient\*innen mit Kopfschmerzen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und Frauen sind gegenüber Männern im Verhältnis 4-5:1 überrepräsentiert. Bei diesen Patient\*innen können sich zusätzlich zur regelmäßigen Einnahme von Analgetika und Migränemitteln auch andere Komplikationen wie Magen-/Darmulcera, -blutungen, Gefäßkomplikationen und maligne Tumoren des Urogenitaltraktes entwickeln. Viele Patient\*innen haben depressive Symptome, die sich häufig nach Absetzen der Medikamente bessern [211–213].

Die Behandlung des Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln erfolgt in drei Stufen [212, 213]:

1. Aufklärung und Beratung, dass die häufige Einnahme von Schmerz- und Migränemitteln mit der Entwicklung des chronischen Kopfschmerzes im Zusammenhang stehen kann. Ziel ist, die Einnahme an weniger als 10 (coffein- bzw. codeinhaltige Kombinationsanalgetika) bzw. 15 Tagen pro Monat (Monoanalgetika).

2. Einleitung einer medikamentösen und nicht medikamentösen Prophylaxe der primären Kopfschmerzen.
3. Medikamentenpause (Entzug); ambulant, in Tageskliniken oder stationär.

Zusätzlich zu einem Dauerkopfschmerz können bei Patient\*innen mit Migräne weiterhin Migräneattacken auftreten. Gefährdet sind Patient\*innen, die zum Beispiel bei Migräne, Spannungskopfschmerzen oder posttraumatischen Kopfschmerzen täglich bis fast täglich nicht opioide (Kombinations-)Analgetika, Triptane oder Ergotamin einnehmen. Gefährdet sind aber auch Patient\*innen mit frühzeitiger Symptomentwicklung in der Kindheit und entsprechend häufiger Arzneimittelleinnahme bereits im Kindesalter. Meist sollen weitere Kopfschmerzattacken oder Arbeitsausfälle durch die regelmäßige Einnahme verhindert werden. Im weiteren Verlauf wird der Übergebrauch durch Auftreten von „Rebound“- oder Entzugskopfschmerzen aufrechterhalten [211].

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.5-5**

Neben dem pharmazeutischen Personal in Apotheken richtet sich diese Empfehlung auch an Angehörige, Pflegende, Sozialarbeiter\*innen und Mitarbeiter\*innen in Suchtberatungsstellen.

Besteht beim pharmazeutischen Personal der Apotheke der Verdacht auf Fehlgebrauch/schädlichen Gebrauch inklusive Verdacht auf einen Kopfschmerz durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln ist die alleinige Weigerung, das gewünschte Präparat dem Patient\*innen auszuhändigen, in der Regel nicht zielführend. Auch eine Umstellung auf andere Medikamente ist erfahrungsgemäß erfolglos. Daher ist in beiden Fällen ein Arztbesuch anzuraten, um die Hintergründe für den Schmerzmittelgebrauch zu ergründen, Alternativen zu erwägen und gegebenenfalls einen ambulanten oder stationären Entzug einzuleiten [211–213].

Im Beratungsgespräch in der Apotheke kann der Betroffene zudem mit dem Hinweis auf fehlende Alternativen motiviert werden. In der Regel wird ein Entzug in neurologischen oder schmerztherapeutischen Einrichtungen durchgeführt, bei entsprechenden Voraussetzungen kann auch ein ambulanter Therapieversuch bei einem Spezialisten durchgeführt werden. Ein stationärer Entzug ist unter anderem erforderlich bei Abhängigkeit von Kombinationspräparaten mit suchtförderndem Potenzial, langjährigem Verlauf (mehr als 5 Jahre) und mehrfach erfolglosem ambulanten oder eigenständigen Entzug. Etwa 70 % der Patient\*innen sind nach dem Arzneimittelentzug frei von Dauerkopfschmerzen oder leiden nur noch unter gelegentlichen Migräneattacken [211–213, 224].

### **S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen**

Version 1.0, Stand: 06.10.2020

Da die Einnahme von nicht opioiden Analgetika beziehungsweise nicht steroidalen Antirheumatika, auch im stationären Bereich [225], nicht immer berichtet wird, kann eine entsprechende Urinanalyse zielführend sein.

Ein weiterer Aspekt ist der weit verbreitete Analgetika-/NSAR-Konsum im Spitzen- und Freizeitsport, zum Beispiel bei (Halb-)Marathonläufern und anderen Langzeit-/Ausdauerbelastungen. Eine NSAR-Einnahme erfüllt zwar nicht die Legaldefinition des Dopings, Gesundheitsschäden durch den missbräuchlichen Konsum - darunter gastrointestinale Blutungen und Nierenschäden - sind allerdings zu erwarten [211, 226].

## **3.6 Stimulanzen**

PD Dr. Bernhard Kis, Prof. Dr. Wolfgang Retz, Prof. Dr. Michael Kölch, Dr. Tobias Rüter, Prof. Dr. Ingo Schäfer, Regine Steinauer, Prof. Dr. Rainer Thomasius, Dr. Bernd Wessel, Prof. Dr. Norbert Wodarz

### **3.6.1 Allgemeiner Hintergrund**

Für dieses Kapitel relevante Substanzen sind Methylphenidat, Dexamfetamin, Lisidexamfetamin und Modafinil.

In Deutschland ist Methylphenidat zur Behandlung der Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und der Narkolepsie zugelassen. Es stehen sowohl Zubereitungsformen mit schneller, als auch mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zur Verfügung. Für die Verwendung im Erwachsenenalter sind nur Retardpräparate lizenziert. Lisidexamfetamin besitzt in Deutschland die Zulassung für die Behandlung der ADHS bei Kindern und Erwachsenen. Dexamfetamin ist nur für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen. Die Verordnung von Psychostimulanzen unterliegt den Bestimmungen des Betäubungsmittelrechts.

Modafinil ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung exzessiver Schläfrigkeit, die im Rahmen einer Narkolepsie auftritt. In den USA ist es zudem zugelassen für die Behandlung der exzessiven Schläfrigkeit bei obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom oder bei chronischem Schichtarbeiter-Syndrom. Eine Verordnung in Deutschland bei anderen Krankheiten, wie dem Chronischen Erschöpfungssyndrom, ADHS oder Depression, geschieht off-Label.

In einem Artikel aus dem Jahr 1990 wird, selbst bei mehrjähriger Gabe, keine Suchtgefahr für Kinder gesehen, die Stimulanzen in der Behandlung des Hyperkinetischen Syndroms erhalten, was mit dem Fehlen stimmungsanhebender oder euphorisierender Effekte begründet wird [227]. Eine Arbeit aus dem Jahr 2012 beschreibt ein potentiell erhöhtes Suchtrisiko bei der Behandlung mit Amfetaminen im Erwachsenenalter durch höhere Dosen und höhere Halbwertszeiten im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen [228]. Ein weiterer Artikel beschreibt ein geringeres Abhängigkeitspotential von Modafinil im Vergleich zu Amfetaminen, was mit Cocain-ähnlichen Effekten, die bei Ratten unter Modafinil 250-fach weniger potent auftraten als unter Dexamfetamin, begründet wird [229]. In einem Artikel, der sich ebenso auf tierexperimentelle Studien bezieht, wird beschrieben, dass die intravenöse Gabe von Kokain, Dextroamphetamin und Methylphenidat zu selbstverabreichendem Verhalten führen sowie vergleichbare Substanz-Diskriminations-Effekte auftreten können [230]. Eine andere Arbeit diskutiert die Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien kontrovers unter Benennung von Alter und Geschlechtsreife bei Behandlungsbeginn als wesentliche Einflussfaktoren [231]. Die

Übertragung der Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen ist zudem eingeschränkt durch die sehr hohen eingesetzten Dosen, die Applikationsart und die unterschiedliche Pharmakokinetik der verschiedenen Spezies [230]. Es werden auch klinische Studien diskutiert, die auf ein geringes Missbrauchspotential von oral verabreichtem Methylphenidat hindeuten [230]. Jedoch wird die Datenlage aus diesen Studien für ein eventuelles Suchtrisiko von Methylphenidat als gering beschrieben, unter anderem, weil diese keine ausreichenden Beobachtungszeiten aufweisen (können) [231].

In zwei Arbeiten wird beschrieben, dass das Risiko für die Entwicklung einer Suchterkrankung bei Patient\*innen mit ADHS erhöht sei [232–234]. Es wird zudem die potentielle Entwicklung einer Langzeit-Sensibilisierung von Stimulanzien diskutiert sowie dass bei Erwachsenen (aber nicht bei Kindern) unter Methylphenidat ähnliche Effekte auftreten wie unter Dexamphetamin und Kokain; wobei aber keine Daten für einen euphorisierenden Effekt von Methylphenidat bei Patient\*innen mit ADHS vorliegen [232]. Eine weitere zitierte Arbeit aus dem Jahr 2003 berichtet, dass behandelte Erwachsene mit gesicherter ADHS ein 50 % geringeres Risiko für Substanzmissbrauch zeigten, als unbehandelte [232]. Auch Ohlmeier verweist auf Studien, in denen mit Methylphenidat behandelte Kinder mit ADHS ein geringeres Risiko für einen späteren Substanzmissbrauch hatten [233, 234].

Methylphenidat und Dexamphetamin wurden von der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) als zu kontrollierende Substanzen der Kategorie II eingestuft – als Substanzen mit hohem Potential für Missbrauch, der eventuell durch schwere psychische oder körperliche Abhängigkeit bedingt wird [235]. Es wird über einen nicht-medizinischen Gebrauch von Stimulanzien bei Student\*innen berichtet (5-35 %), wobei kein spezifischer Bezug auf eine ADHS Diagnose erfolgte [235]. Ebenso wird eine Langzeit-Studie zitiert, die fand, dass 22 % der eingeschlossenen ADHS Patient\*innen ihre Arzneimittel missbrauchten [235]. Es wird die kontroverse Diskussion zu einem potentiellen Risiko für eine spätere Entwicklung eines Substanzmissbrauchs bei ADHS Patient\*innen unter Stimulanzien beschrieben, wobei die Autor\*innen Stimulanzien-Missbrauch als relevantes Problem einstufen, aber zumeist nicht als Problem für ADHS Patient\*innen mit therapeutischen Dosen der Stimulanzien sehen [235].

Die Fachinformationen zu (Lisi-)Dexamfetamin und Methylphenidat enthalten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Bezug auf Missbrauch und Abhängigkeit. Die Fachinformation von Lisidexamfetamin beispielsweise beschreibt, dass Stimulanzien ein bei der Verordnung zu beachtendes Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch, Abhängigkeit und Zweckentfremdung haben. Als besondere Risikogruppen werden hier Patient\*innen mit Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit in der Vorgeschichte beschrieben. Eine sorgfältige Überwachung hinsichtlich Zweckentfremdung, Missbrauch und Fehlgebrauch

wird angeraten. Zudem werden Toleranz, extreme psychische Abhängigkeit und schwere soziale Störungen bei Missbrauch von Stimulanzien beschrieben und Berichte über Patient\*innen benannt, welche die Amfetamin-Dosierung auf das Vielfache der empfohlenen Dosierung erhöht haben. Abruptes Absetzen nach längerfristiger hochdosierter Anwendung führte zu extremer Müdigkeit und depressiven Verstimmungen sowie Veränderungen im Schlaf-EEG (Elektroenzephalografie).

#### 3.6.2 Epidemiologie

Eine systematische Übersichtsarbeit berichtet von einer Lebenszeitprävalenz des Missbrauchs von Stimulantien von 7,1 % - 29 % bei Erwachsenen, 5,3 % - 55 % bei Student\*innen und 1,7 % - 4,5 % bei Jugendlichen (aus 47 empirischen Studien) [236]. Stimulantien-Missbrauch bei Jugendlichen und Erwachsenen, die gegen ADHS behandelt wurden, wird mit 14 % beschrieben, bei Student\*innen mit ADHS mit 43 % [236]. Es wird aber auch beschrieben, dass die große Mehrheit der Patient\*innen mit ADHS ihre Arzneimittel nicht missbrauchen, ohne genauere Angaben hierzu zu machen [236]. Eine weitere Übersichtsarbeit berichtet eine Jahres-Prävalenz des Stimulantien-Fehlgebrauch zwischen 5 % und 35 % bei Schüler\*innen und Student\*innen [237]. Es wird dabei eine Arbeit zitiert, bei der 10 % - 15 % der aktuell Stimulantien-Fehlgebrauch betreibenden Teilnehmer\*innen eine Abhängigkeit nach DSM-IV-Kriterien aufwiesen [237]. Psychische Komorbiditäten und weiterer Substanzmissbrauch werden als Risikofaktoren beschrieben [237]. Es zeigte sich außerdem, dass etwa 25 % der pharmakologisch behandelten ADHS-Patient\*innen ihre Medikation verkaufen. In einer weiteren nordamerikanischen Studie wurde beschrieben, dass 17 % der Collegestudent\*innen Stimulantien missbräuchlich verwendeten [238].

Gahr et al. (2012) führten eine Datenbankanalyse des Spontanmeldesystems des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) durch und fanden 23 Fälle von Methylphenidat-Missbrauch/Abhängigkeit zwischen 1993 und 2012 [239]. Die Mehrheit der Fälle war männlich (n=18, 78 %), das mittlere Alter lag bei 29 Jahren und 43,5 % erhielten eine Methylphenidat-Verordnung mit der Indikation ADHS [239]. Fritze et al. (2017) analysierten die Verordnungen von Psychostimulantien in den Jahren 2010 und 2011 in einer Vollerhebung der Verordnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland [240]. Danach wurden Methylphenidat und Modafinil wahrscheinlich zu 5 % beziehungsweise 30 % off-label verordnet [240]. Aus den Verordnungsdaten ließen sich keine klaren Hinweise für Missbrauchs- oder Abhängigkeitsentwicklungen ablesen [240].

2017 wurde eine Analyse der Pharmakovigilanzdatenbank VigiBase™ durchgeführt, wobei die „reporting odds ratios“ (ROR) berechnet wurde, um das Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential von verordneten Arzneimitteln, die für pharmakologisches

Neuroenhancement genutzt werden, zu untersuchen [241]. Die Kontrollsubstanzen (Diazepam und Lorazepam) sowie Methylphenidat waren in allen Datensätzen statistisch signifikant assoziiert mit dem Suchterm für Missbrauch/Abhängigkeit, mit der Ausnahme von Methylphenidat in Italien (ROR 2,9; 95 % Konfidenzintervall (KI) 2,7–3,1; Fälle/Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse: Methylphenidat insgesamt n=728/28.591 Deutschland n=133/1472) [241]. Modafinil war assoziiert mit dem Suchterm für Missbrauch/Abhängigkeit im Gesamtdatensatz (ROR 2,7; 95 % KI 2,2–3,3; Fälle/Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse: Modafinil: insgesamt n=85/3586 Deutschland n=5/51), in Deutschland (ROR, 4,6; 95 % KI 1,8–11,5) und den USA (ROR 2,0; 95 % KI 1,6–2,5) [241].

Eine klinische Studie zum Missbrauchspotential von Lisidexamphetamin (n=36) berichtet über ähnliche, im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant unterschiedliche Werte eines, auf Basis eines Fragebogens ermittelten Scores zum Missbrauchspotential für Lisidexamphetamin, Dexamphetamin und Diethylpropion (Lisidexamphetamin 150 mg ( $p < 0,0001$ ), 50 mg und 100 mg 2,0 beziehungsweise 2,1 Einheiten Unterschied versus Placebo ( $p > 0,5$ ), Dexmphetamin 40 mg 4,5-Einheiten Unterschied ( $p = 0,0001$ ), Diethylpropion 200 mg 4,1-Einheiten Unterschied ( $p = 0,0006$ ) [242].

Eine klinische Studie, welche die Effekte von Modafinil gegenüber Methylphenidat in Freiwilligen mit Polysubstanzgebrauch untersuchte (n=25), fand über den Einsatz von Fragebögen, dass sowohl Methylphenidat, als auch Modafinil gegenüber Placebo für die Proband\*innen „fühlbar“ waren und dieses Gefühl von den Proband\*innen „gemocht wurde“, dass aber nur hohe Dosen von Modafinil (800 mg) mit einem stimulierenden Effekte durch die Proband\*innen bewertet wurden, wohingegen für alle Dosen Methylphenidat diese Bewertung erfolgte [243]. Der Fragebogen zu einer möglichen Abhängigkeit (short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI)) resultierte in einem höheren Amfetamin-Score für alle Dosen Methylphenidat, wohingegen der Score für Modafinil sich nicht veränderte [243]. Für beide Substanzen wurde eine Erhöhung der LSD-Score beschrieben [243].

Mannuzza et al. untersuchten mit einem Follow-up von 16 Jahren die Entwicklung von Missbrauch/Abhängigkeit in Bezug auf Stimulanzien bei drei Gruppen von Teilnehmer\*innen, Patient\*innen mit ADHS, die einer (Kurzzeit-) Behandlung mit Methylphenidat zugeordnet wurden (n=43), Patient\*innen mit ADHS, die einer Placebogruppe zugeordnet wurden (n=66) sowie Kontrollen, ohne Erkrankung (n=134) [244]. Nach dem Follow-up wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Entwicklung von Substanzgebrauchsstörungen zwischen den Gruppen berichtet (Methylphenidat n=16 (41 %), Placebo n=23 (37 %) sowie Vergleichsgruppe ohne Erkrankung n=51 (40 %)) [244]. Die Untersuchung weist einige



methodische Schwächen auf und die relativ hohe Zahl an Personen mit Substanzgebrauchsstörungen in allen Gruppen ist kritisch zu hinterfragen.

Eine klinische Studie zu den Effekten von Modafinil auf den Dopaminhaushalt in den Gehirnen von 10 freiwilligen, männlichen Proband\*innen ergab, dass im Vergleich zu Placebo Modafinil das Bindungspotential für Racloprid erniedrigte, was auf eine erhöhte Verfügbarkeit von extrazellulärem Dopamin schließen lässt [245]. Ebenso wurde eine Erniedrigung des Cocain Bindungspotentials beschrieben, was auf eine Besetzung der Dopamin-Transporter schließen lässt [245]. Die Autor\*innen schlussfolgern, dass Modafinil durch die Blockade der Dopamintransporter und den Anstieg von Dopamin im Gehirn ein Risikopotential für Missbrauch aufweist [245].

### 3.6.3 Risikogruppen

#### 3.6.3.1 Statement

Statement	
<p><b>3.6-1 Statement</b></p> <p>Als Risikofaktoren für einen missbräuchlichen Gebrauch von Stimulanzien gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• männliches Geschlecht,</li><li>• aktueller/früherer Missbrauch anderer psychotroper Substanzen,</li><li>• depressive Symptomatik,</li><li>• Aufmerksamkeitsstörungen,</li><li>• Einnahme von Stimulanzien im nahen Umfeld (z.B. Familie, Freundeskreis).</li></ul> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 89 %</p>	
<p><b>3.6-2 Statement</b></p> <p>Die Missbrauchsgefahr von kurzwirksamen Stimulanzien ist höher als diejenige von langwirksamen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 92 %</p>	

#### 3.6.3.2 Hintergrund und Evidenz

Die Verschreibung von Stimulanzien (Methylphenidat oder Atomoxetin) innerhalb des ersten Jahres bei neu diagnostiziertem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) lag in einer Untersuchung in Deutschland bei 9,4 % [246]. In einer großen Untersuchung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Deutschland stellen aktueller Missbrauch von anderen psychotropen Substanzen sowie früherer Missbrauch von psychotropen Substanzen die hauptsächlichen Risikofaktoren für den missbräuchlichen Konsum von Methylphenidat dar [239]. Das Missbrauchsrisiko ist dabei aber womöglich niedriger als angenommen [239]. Eine Literaturrecherche von Weyandt et al. (2014) zeigte, dass Personen mit oder ohne diagnostiziertem ADHS eher kurzwirksame als langwirksame Stimulanzien missbräuchlich konsumieren [236].

#### 3.6.4 Pharmakologie

Methylphenidat ist ein Phenylethylamin aus der Gruppe der Amphetamine mit sympathomimetischer und stimulierender Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Bei Dexamphetamin handelt sich um das D-Enantiomer von Amphetamin. Lisdexamphetamin ist eine sogenannte Prodrug von Dexamphetamin und wird nach enteraler Resorption erst im Zytosol der Erythrozyten in das pharmakologisch aktive d-Amphetamin und das inaktive Lysin hydrolysiert. Dieser Vorgang führt zu einem verzögerten und limitierten Anstieg der d-Amphetaminkonzentration.

Die Wirkungsmechanismen von Stimulanzien sind nicht völlig geklärt. Man geht davon aus, dass Methylphenidat vor allem über die Hemmung Dopamin- und Norepinephrintransportern seine Wirkung entfaltet. Es wirkt auch agonistisch am Serotonin 1A Rezeptor und sorgt für eine Neuverteilung der Hemmung am vesikulären Monoamintransporter 2 (VMAT-2). Wahrscheinlich gibt es auch noch Interaktionen mit dem Glutamat- und Opioidsystem. Amphetamin erhöht die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin und hemmt Dopamin und Norepinephrintransporter, den VMAT-2 sowie die MAO [247].





Modafinil wurde zusammen mit Adrafinil in den 1980er Jahren in Frankreich entwickelt. Der genaue Wirkmechanismus von Modafinil ist nicht bekannt. Ein Teil der Wirkung wird durch einen zentral vermittelten, selektiven  $\alpha$ 1-Agonismus verursacht. Die Substanz soll direkt die kortikalen Katecholaminspiegel erhöhen, sowie indirekt zu einer Hochregulierung der zerebralen Serotonin-, Glutamat-, Orexin-, und Histaminspiegel führen, bei gleichzeitiger Reduktion der zerebralen GABA-Spiegel. In einer Übersichtsarbeit fand sich kein konsistenter "Neuroenhancement" Effekt bei gesunden Proband\*innen mit nicht gestörtem Schlaf [248].




### 3.6.5 Diagnostik

Bezüglich der Diagnostik eines schädlichen Gebrauchs beziehungsweise einer Abhängigkeit von aus medizinischer Sicht indizierten Arzneimitteln wird auf das Kapitel Begriffe und Definitionen verwiesen.

### 3.6.6 Ergänzende Hinweise zur Diagnostik

#### 3.6.6.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>3.6-3</b> Vor Verordnung von Stimulanzien sollen die bekannten Risikofaktoren für einen missbräuchlichen Konsum erhoben werden (z.B. aktueller oder früherer Missbrauch von psychotropen Stoffen).</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>3.6-4</b> Stimulanzien sollten nur im Rahmen der zugelassenen Indikationen verordnet werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 95 %</p>	
<p><b>3.6-5</b> Bei Verordnung von Stimulanzien soll ein regelmäßiges Monitoring erfolgen, um eine missbräuchliche Einnahme rechtzeitig erkennen zu können.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>3.6-6</b> Die Verordnung von Stimulanzien und das Monitoring sollten möglichst in einer Hand liegen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 95 %</p>	

<p><b>3.6-7</b> Die langfristige Anwendung von Stimulanzien soll kritisch überwacht und bei Anzeichen für nicht bestimmungsgemäße Einnahme oder Verwendung unter Abwägung von Nutzen und Risiko beendet werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>3.6-8</b> Bei Patient*innen, bei denen ein schädlicher Gebrauch oder eine Substanzabhängigkeit besteht, sollte eine Anwendung von Stimulanzien durch einen Spezialist*innen mit Kenntnissen in der Behandlung von Suchterkrankungen erfolgen</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 92 %</p>	
<p><b>3.6-9</b> Bei Patient*innen mit bestehendem/anamnestischen Substanzmissbrauch/-abhängigkeit und erhöhtem Risiko für nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch der Medikation sollen mit verzögerter Freisetzung (z. B. Retardpräparate) gewählt werden</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 92 %</p>	

### 3.6.6.2 Hintergrund und Evidenz

#### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.6-3 und 3.6-4

Im Rahmen der Diagnostik ist eine sorgfältige Anamnese angezeigt, welche die gezielte Nachfrage nach bestehenden Risikofaktoren für einen missbräuchlichen Konsum beinhaltet (s. 3.6.3 Risikogruppen). Die Indikation ergibt sich aus den ICD-10 Kriterien, aus denen eine Behandlungsbedürftigkeit abgeleitet und die klinische Indikation im Rahmen der Zulassung gestellt werden kann.

#### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3.6-5 - 3.6-9

Es wird empfohlen, ein regelmäßiges und begleitendes Monitoring auf den bestimmungsgemäßen Gebrauch beim Einsatz von Stimulantien durchzuführen, sowie auch Anzeichen eines nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauchs zu prüfen, zum Beispiel

Toleranzentwicklung, Dosissteigerung, wirkstoffsuchendes Verhalten. Gegebenenfalls ist auch ein Screening auf den Konsum anderer Substanzen vorzunehmen. Im Falle eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs ist zu empfehlen, zunächst dies mit dem Patient\*innen zu klären. Stimulanzien sollten nur dann weiter verordnet werden, wenn ohne entsprechende Behandlung eine ausgeprägte Krankheitssymptomatik und funktionelle Beeinträchtigungen vorliegen und keine klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen oder funktionelle Beeinträchtigungen aus dem nichtbestimmungsgemäßen Gebrauch resultieren. Sollte die Beendigung notwendig werden, sollten alternative Hilfen für die ursprüngliche Behandlungsindikation (zum Beispiel psychotherapeutisch, Nicht-Stimulantien) angeboten werden, gegebenenfalls verbunden mit einer suchtmmedizinischen Behandlung. Auf das Auftreten von Absetzsymptomen sollte geachtet werden. Eine Abstimmung der Verordnung zwischen den behandelnden Ärzt\*innen ist unerlässlich für eine sichere Arzneimitteltherapie. Es ist dabei zweckmäßig, dass ein Verordner/eine Verordnerin (m/w/d) die Betreuung und das Monitoring durchführt.

Bei bekannter komorbider Suchterkrankung ist der Einsatz von Stimulanzien kritisch zu hinterfragen und besonders engmaschig zu überwachen und sollte durch einen Spezialisten mit suchtmmedizinischer Erfahrung erfolgen. Retardierte Präparate sind bei einem erhöhten Risiko auf einen Substanzmissbrauch, wann immer möglich, zu bevorzugen.

### 3.6.7 Therapie

#### 3.6.7.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<b>3.6-10</b> Bei Verdacht auf einen schädlichen Gebrauch von Stimulanzien soll eine entsprechende suchtmmedizinische Beratung angeboten werden.  Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 89 %	↑↑
<b>3.6-11</b> Stimulanzien sollen langsam ausschleichend abgesetzt werden.  Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %	↑↑

#### 3.6.7.2 Hintergrund und Evidenz

Zur Therapie Stimulanzien-bezogener Störungen wurde eine systematischen Recherche durchgeführt [1]. Es wurden 12 relevante Publikationen identifiziert – fünf systematische Übersichtsarbeiten [236, 237, 249–251] sowie sieben Studien [239, 241–245, 252]. Die Evidenz war dabei sehr gering und die ermittelten Studien wiesen eine geringe Qualität sowie ein unklares beziehungsweise teilweise hohes Risiko in der Risk of Bias Bewertung auf.

#### 3.6.7.3 Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3.6-10 bis 3.6-11

Ein Verdacht auf einen Fehl- oder schädlichen Gebrauch von Stimulanzien ist immer dann zu überprüfen, wenn die empfohlene Tagesdosis überschritten wird oder die Verschreibung durch unterschiedliche Ärzt\*innen erfolgt. Zudem ist eine Langzeitanwendung von Stimulanzien immer wieder kritisch auf ihre Wirksamkeit auf die Zielsymptomatik zu prüfen.

Essentiell ist bei einem Fehl- oder schädlichen Gebrauch eine Förderung der Motivation zu einer Dosisreduktion bei den Patient\*innen. Ein erster Schritt dabei ist die sukzessive Rückkehr zur üblichen Dosierung sein (Dosisreduktion). Eine erneute Prüfung erfolgt, um die weitere Verordnung im Hinblick auf Nutzen-/Risikoverhältnis (Wirkung auf die Symptomatik der zugrundeliegenden Erkrankung vs. Missbrauchs-/Fehlgebrauchsrisiko) zu bewerten und zu verantworten. Gegebenenfalls wird ein ausschleichendes Absetzen geprüft.

Ein langsames, schrittweises Absetzen der Substanz bei Übergebrauch und Abhängigkeit erscheint sinnvoll (Ausschleichen). Ein abruptes Absetzen ist in der Regel nicht zu empfehlen, da hier einerseits Exazerbationen der initialen Zielsymptomatik zu erwarten sind, sowie darüber hinaus spezifische Entzugssymptome aufgrund der Substanzspezifischen Toleranz. Die Dosisschritte sind dabei individuell an die verwendete Substanz und an den Verlauf anzupassen und werden beispielsweise zum Ende der Entzugsbehandlung in kleineren Schritten vorgenommen. Ein engmaschiges Monitoring begleitet das Ausschleichen. Eine medikamentöse Behandlung des Entzugssyndroms, beispielsweise mit trizyklischen Antidepressiva oder niederpotenten Antipsychotika, ist patientenindividuell abzuwägen, wengleich dafür nur wenig Evidenz vorliegt.

Sollte aufgrund einer substanzbezogenen Störung eine Beendigung einer Stimulanzienbehandlung notwendig werden, sollten alternative Hilfen für die ursprüngliche

Behandlungsindikation (zum Beispiel psychotherapeutisch, Nicht-Stimulantien) angeboten werden, gegebenenfalls verbunden mit einer suchtmmedizinischen Behandlung.

#### Hintergrund und Evidenz zur Pharmakotherapie

Eine Metaanalyse zu vier Studien (n=179) aus dem Jahr 2013 beschrieb für die Nutzung von Aripiprazol, einem atypisches Antipsychotikum, bei Patient\*innen mit Abhängigkeit von Psychostimulanzien (im Speziellen Amphetaminen/Methamphetamin) fehlende Evidenz für die Wirksamkeit, um Abstinenz der Stimulanzien zu erreichen (Nicht-Abstinenz: RR 1,06 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,68-1,64), Anzahl Ereignisse Interventionsgruppe n=46 vs. Placebo n=41; Z=0,25 (p=0,80), Craving: Mittelwertdifferenz/Inverse Varianz: -0,48 (95 % KI -1,68 bis 0,73); Z=0,78 (p=0,44)), aber eine signifikant größere Rate an Therapieabbrüchen auf Grund von Nebenwirkungen (RR 4,64 (95 % KI 1,56-13,86), Anzahl Ereignisse Interventionsgruppe n=16 versus Placebo n=3; Z=2,75 (p=0,006)) [249].

Weiter Metaanalysen (2001 und 2009) zur Wirksamkeit einer pharmakologischen Therapie allein oder in Kombination mit einer psychosozialen Behandlung bei Amphetamin-Entzug fanden vier randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 125 Patient\*innen, die keine Wirksamkeit von Amineptin (trizyklisches Antidepressivum – nicht mehr auf dem Markt) oder Mirtazapin (tetrazyklisches Antidepressivum) gegenüber Placebo zeigen konnten (Abbruchraten: Amineptin versus Placebo (2 Studien): RR 0,21 (95 % KI 0,07-0,69); Anzahl Ereignisse Interventionsgruppe n=3 versus Placebo n=14; Z=2,60 (p=0,009); Mirtazapin versus Placebo (2 Studien): RR 0,98 (95 % KI 0,49-1,97); Anzahl Ereignisse Interventionsgruppe n=8, Placebo n=11; Z=0,05 (p=0,96); durchschnittlicher Score Entzugssymptome: Amineptin versus Placebo (1 Studie): Mittelwertdifferenz/Inverse Varianz: -0,26 (95 % KI -0,86 bis 0,34); Z=0,95 (p=0,39); Mirtazapin versus Placebo (1 Studie): Mittelwertdifferenz/Inverse Varianz: 0,17 (95 % KI -0,54 bis 0,89); Z=0,48 (p=0,63); Craving: Amineptin versus Placebo (1 Studie): Mittelwertdifferenz/Inverse Varianz: 0,43 (95 % KI -1,23 bis 2,09); Z=0,51 (p=0,61)) [250, 251].

In einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie (n=20) wurde der Effekt von Naltrexon, einem kompetitiven Antagonist an Opioidrezeptoren, auf die subjektiven, physiologischen und biochemischen Effekte von Dexamphetamin bei Patient\*innen mit einer Amphetamin-Abhängigkeit und ADHS untersucht [252]. Primärer Endpunkt in dieser Studie war die Veränderung des Scores einer Scala, die subjektiv Amphetamin-Effekte erfasste (VAS - Visual Analog Scale)) [252]. Naltrexon erniedrigte signifikant die subjektiven Effekte von Dexamphetamin und blockierte Craving, wenn es zeitlich vor Dexamphetamin angewandt wurde [252]. Die Studie hat eine kleine Patientenzahl und weist viele potentielle Fehlerquellen

auf. Sie lässt keine Rückschlüsse auf den Einsatz von Naltrexon bei Patient\*innen mit einer potentiellen Abhängigkeit von ihrer ADHS-Medikation zu.

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass kaum hochwertige Evidenz zu einer medikamentösen Behandlung bei Vorliegen einer Stimulanzien-Abhängigkeit vorliegt, insbesondere nicht zu einer möglichen Abhängigkeit von Methylphenidat oder Modafinil. Die vorliegenden Studien zeigen entweder keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Verum (unter anderem Aripiprazol, Mirtazapin) oder weisen viele potentielle Fehlerquellen auf (zum Beispiel im Hinblick auf Fallzahl, Definition von Missbrauch/Abhängigkeit, Art der eingeschlossenen Substanzen).



## **3.7 Mischformen/ Multipler Substanzgebrauch**

Dr. Clemens Veltrup, Dr. Ariane Schulte, Regine Steinauer, Prof. Dr. Gisela Skopp

Eine medikamentenbezogene Störung von mehreren medizinisch indizierten Arzneimitteln im Sinne dieser Leitlinie, liegt dann vor, wenn zwei oder mehrere psychotrope Medikamente parallel in einer Form eingenommen werden, dass die Kriterien eines schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit erfüllt werden (Definitionen und Diagnostik). Durch die Einzelwirkstoffe können unterschiedliche erwünschte Wirkungen erzielt werden. Die parallele Anwendung kann zu einer Verstärkung der erwünschten, aber auch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Einzelwirkstoffe oder zu Wechselwirkungen führen. Es sind unterschiedliche Kombinationen von Wirkstoffen möglich.

### **3.7.1 Epidemiologie**

Es gibt zwar Daten des Robert Koch Instituts (RKI) und indirekte Daten des Epidemiologischen Suchtsurveys 2015 zum multiplen Konsum von psychotropen Substanzen, die auf ein mögliches Problem von Polytoxikomanie in Deutschland hinweisen [11, 253]. Aber es liegen keine Studien vor, aus denen sich verlässliche Zahlen zur Häufigkeit eines schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit von zwei oder mehr ärztlich verordneten psychotropen Medikamenten in Deutschland ableiten lassen.

Eine Studie von Martens et al., welche Hinweise auf einen schädlichen und gegebenenfalls missbräuchlichen Gebrauch von Benzodiazepinen anhand von Arzneimittel-Abrechnungsdaten des Norddeutschen Apothekenrechenzentrum (NARZ) untersuchte, ermittelte bei etwa 20 bis 25 % der Patient\*innen, die Opiode oder Arzneimittel im Rahmen einer Substitutionstherapie verordnet bekamen, eine zeitgleiche Einnahme von Benzodiazepinen [254]. Etwa 1 bis 8 % der Patient\*innen mit Benzodiazepin-Verordnung wurden in die von den Autor\*innen festgelegten Gefahrenstufen 2 bis 4 für einen schädlichen Gebrauch eingeordnet [254]. Es ist darauf hinzuweisen, dass die untersuchten Daten Limitationen aufweisen und beispielsweise die verfügbaren Daten räumlich begrenzt waren, keine Angaben zu Diagnosen oder zum weiteren Gesundheitszustand der Patient\*innen sowie zu der wahren Dosierung der einzelnen Arzneimittel vorhanden waren.

Eine narrative Übersichtsarbeit von Jones et al. weist auf den häufigen Missbrauch von Opioiden und Benzodiazepinen beziehungsweise verwandten Substanzen hin [255]. Aus keiner dieser Studien lassen sich Daten zu einem schädlichen Gebrauch oder einer Abhängigkeitsentwicklung von einem oder mehreren Arzneimitteln in Deutschland ableiten.

### **3.7.2 Risikogruppen**

Risikogruppen für eine Entwicklung eines parallelen schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit psychotroper Medikamente sind jene, die auch ein Risiko für die Entwicklung eines schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit von einem psychotropen Medikament aufweisen, wobei auf die Wirkstoff-spezifischen Kapitel dieser Leitlinie verwiesen wird. Zudem sind Jugendliche, ältere Personen, Patient\*innen mit Polymedikation durch mögliche Wechselwirkungen, sowie Personen mit einer (vor-) bestehenden Abhängigkeitserkrankung und Patient\*innen, die sich in einer Substitutionstherapie befinden möglicherweise einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Dabei kann beispielsweise die Anwendung von psychotropen Arzneimitteln unter gleichzeitigem Alkohol- oder Tabakkonsum zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung führen.

### **3.7.3 Diagnostik**

Bezüglich der Diagnostik eines schädlichen Gebrauchs beziehungsweise einer Abhängigkeit von aus medizinischer Sicht indizierten Arzneimitteln wird auf das Kapitel Definitionen und Diagnostik verwiesen. Bei Verdacht auf einen schädlichen Gebrauch und Abhängigkeit von Medikamenten ist ein entsprechendes Monitoring, z.B. im Urin und ggf im Blut (s. Diagnostik) zu empfehlen.





### **3.7.4 Therapie**






Es gibt keine spezifischen Behandlungsansätze für Menschen mit Störungen durch parallelen Gebrauch von psychotropen Medikamenten, weshalb auf die Verfahren verwiesen wird, die bei der Behandlung von medikamentenbezogenen Störungen der Einzelsubstanzen empfohlen werden.

## 4. Medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter

Prof. Dr. Johannes Lindenmeyer

### 4.1.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>4.1-1</b> Patient*innen sollen abstinenzorientierte postakute Interventionsformen im Anschluss an die Entzugsphase als nahtlose weiterführende Behandlung angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>4.1-2</b> Die Postakutbehandlung sollte in Einrichtungen erfolgen, die ein spezifisches Behandlungsangebot für medikamentenabhängige Menschen vorhalten.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>4.1-3</b> Im Rahmen der Postakutbehandlung sollen berufliche und soziale Teilhabebedarfe systematisch ermittelt und in einer multidisziplinären Behandlung berücksichtigt werden (Rehabilitation).</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>4.1-4</b> In der Postakutbehandlung sollen Elemente der Psychotherapie angeboten werden, die im Kontext anderer substanzbezogener Störungen Wirksamkeit gezeigt haben (z.B. Motivationale Interventionsformen, kognitive Verhaltenstherapie, Paartherapie).</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 96 %</p>	

<p><b>4.1-5</b> Im Rahmen der medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter soll Psychoedukation angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>4.1-6</b> Angehörigenarbeit soll in der Postakutbehandlung angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>4.1-7</b> Bei zu erwartenden Komplikationen (somatische Komplikationen, Exazerbation einer psychischen Erkrankung) soll die medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter im geeigneten stationären Rahmen angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>4.1-8</b> Bei erfolglosen ambulanten Therapieversuchen soll die medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter im geeigneten stationären Rahmen angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>4.1-9</b> Die Dauer der Behandlung soll sich individuell an der Schwere der körperlichen und/oder psychischen Begleit- oder Folgeerkrankungen sowie des Teilhabebedarfs orientieren.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	

### 4.1.2 Hintergrund und Evidenz

Die einzelnen Empfehlungen dieses Kapitels beziehen sich ausschließlich auf Patient\*innen mit einer Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial. Dagegen existiert für einen schädlichen Gebrauch dieser Medikamente in Deutschland kein spezifisches Behandlungsangebot. Hier bleibt nur die ärztliche Aufklärung und gegebenenfalls Überwachung der Patient\*innen hinsichtlich eines risikoarmen Gebrauchs und bei Bedarf eine medizinische und/oder psychotherapeutische Behandlung der Beschwerden, gegen die die Medikamente ursprünglich verordnet beziehungsweise eingenommen wurden.

Zur medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter bei Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial liegen derzeit keine Studien beziehungsweise Empfehlungen in aktuellen Leitlinien vor, auf die sich evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen stützen könnten:

- Mehrere Metaanalysen deuten zwar bei Opioid- beziehungsweise Benzodiazepin-Abhängigkeit auf eine Wirksamkeit von Kognitiver Verhaltenstherapie, Contingency-Management, Community Reinforcement und achtsamkeitsbasierten Verfahren im Vergleich zu Entzugsbehandlung ohne psychosoziale Intervention hin [86, 141, 256],
- Ihr Evidenzgrad ist aber aufgrund methodologischer Schwächen (uneinheitliche Messinstrumente, uneinheitliche Outcome-Maße, uneinheitliche Katamnesezeiträume), der kleinen Fallzahlen und ihrer Widersprüchlichkeit hinsichtlich der Langfristigkeit der Effekte gering.

Von daher bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur das bei Abhängigkeit von anderen Suchtmitteln (insbesondere Alkohol) bewährte therapeutische Vorgehen auf Patient\*innen mit Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial zu übertragen. Insofern handelt es sich bei den einzelnen Behandlungsempfehlungen auch ausschließlich um Klinische Konsenspunkte.

#### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4.1-1

In Deutschland besteht ein international einzigartig gut ausgestattetes Behandlungssystem der medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter, früher auch als Entwöhnungsbehandlung bezeichnet, überwiegend finanziert durch die Rentenversicherung, das auch Patient\*innen mit einer Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial zur Verfügung steht. Die starke Empfehlung 4.1-1 einer medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter im Anschluss an eine Entzugsbehandlung gründet sich auf die Evidenz, dass bei Alkohol- und Drogenabhängigen ohne medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter lediglich ein langfristiger Therapieerfolg von etwa 10 Prozent erzielt wird. Die Empfehlung betont eine nahtlose Vermittlung, weil die Nichtantrittsquote bei Medikamentenabhängigkeit im Vergleich zur Abhängigkeit von anderen Substanzen

besonders hoch ist. Hier kann das zwischen den Kosten- und Leistungsträgern vereinbarte sogenannte Nahtlosverfahren genutzt werden [257].

Inhaltliche Schwerpunkte einer medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter sind [258]:

- Die Auseinandersetzung mit der eigenen Abhängigkeitsentwicklung, um das volle Ausmaß der eigenen Abhängigkeit erkennen und Abstinenz als eigene Veränderungsziel akzeptieren zu können,
- Die abstinente Bewältigung der Situationen, in denen bislang Medikamente zur kurzfristigen Linderung von körperlichen oder psychischen Beschwerden eingenommen wurden,
- Die Wiederherstellung beziehungsweise Ermöglichung von Teilhabe im Beruf und gesellschaftlichen Leben,
- Die Behandlung körperlicher und psychischer Komorbidität.

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4.1-2**

In der Regel werden Medikamentenabhängige in Einrichtungen zur medizinischen Rehabilitation für Alkoholabhängigkeit vermittelt. Die Empfehlung 4.1-2, hier bevorzugt solche Einrichtungen zu wählen, die über ein spezifisches Angebot für Medikamentenabhängige verfügen, gründet sich auf die besondere therapeutische Konstellation bei dieser Klientel:

- Für Medikamentenabhängige ist es häufig besonders schwer, sich die Tatsache einer Abhängigkeit und die Notwendigkeit einer künftigen Abstinenz zu akzeptieren, da sie das Medikament ja in der Regel wegen einer körperlichen beziehungsweise psychischen Beschwerde ärztlich verordnet bekamen und diese Beschwerden oftmals weiter existieren beziehungsweise ihre Rückkehr bei Absetzen befürchtet wird.
- Die Anamnese und Erstellung des Behandlungsplans hat entsprechend sehr breit über alle körperlichen und psychischen Beschwerden zu erfolgen. Insbesondere bei körperlichen Beschwerden erfordert dies immer eine ärztliche Einbeziehung.
- Hierbei ist insbesondere abzuklären, ob sich die Medikamenteneinnahme bis zuletzt ausschließlich auf die Linderung der ursprünglichen Beschwerden beschränkt oder sich im Verlauf der Abhängigkeitsentwicklung auf andere Situationen zur kurzfristigen Befindlichkeitsveränderung generalisiert hat.
- Insbesondere bei anhaltenden körperlichen Beschwerden (insbesondere Schmerzen) ist mitunter kein einfaches Absetzen aller Arzneimittel mit Suchtpotenzial möglich, vielmehr bedarf es eines Abwägens zwischen kurz- und langfristigen Vor- und Nachteilen der verschiedenen Behandlungsoptionen im Einzelfall. Hierbei ist insbesondere ein Konsens

mit den ärztlichen Vorbehandler\*innen herzustellen. Ist letzteres nicht möglich, so sind die Betroffenen dabei zu unterstützen sich von ihren bisherigen ärztlichen Behandler\*innen zu trennen und einen geeigneteren Behandler\*innen zu suchen.

- Erst danach kann im Einzelfall festgelegt werden, ob der inhaltliche Schwerpunkt der medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter im Einzelfall eher auf einem verstärkten Aushalten von körperlichem oder psychischem Unwohlsein, einer alternativen (psychotherapeutische) Behandlung der Primärbeschwerden, einer Reduktion beziehungsweise Optimierung der Medikamenteneinnahme oder einer Umstellung auf eine andere Medikation zu liegen hat.

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4.1-3**

Die Empfehlung 4.1-3, berufliche und soziale Teilhabebedarfe im Rahmen der medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter zu ermitteln und zu behandeln, hat folgenden Hintergrund:

- Medikamente mit Suchtpotenzial werden häufig als leistungssteigernde Schnelllösung bei beruflichen oder sozialen Teilhabestörungen (zum Beispiel Fehlzeiten, Überforderung oder Konflikte am Arbeitsplatz) eingenommen.
- Bis zum erstmaligen Antritt einer medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter vergehen in der Regel viele Jahre, in der es durch die Medikamentenabhängigkeit zu immer mehr beruflichen und sozialen Teilhabestörungen kommt, die bei Abstinenz nicht von selbst wieder verschwinden.
- Der Erfolg von Suchtbehandlungen kann nachweislich durch eine teilhabebezogene Behandlungsperspektive entscheidend gesteigert werden.

Hier können die Behandlungsmaßnahmen zur sogenannten Berufsorientierten Rehabilitation Abhängigkeitskranker (BORA) – unter anderem Stressbewältigung am Arbeitsplatz, Bewerbungstraining, Belastungserprobung, EDV-Training, Betriebspraktika – Anwendung finden [259].

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4.1-4**

Bezüglich der Auswahl einzelner Psychotherapieverfahren verweist die Empfehlung 4.1-4 auf die Evidenzlage bei anderen Suchterkrankungen. Bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit haben Motivational Interviewing, Kognitive Verhaltenstherapie und Paartherapie die klarste Evidenz.

### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4.1-5**

Die Empfehlung 4.1-5 weist auf die Bedeutung der Patientenaufklärung im Rahmen der medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter hin. Für die bei Medikamentenabhängigkeit besonders schwierige gemeinsame Vereinbarung von individuellen Therapiezielen (vgl. die Ausführungen zu Empfehlung 4.1-2) ist es besonders wichtig, dass die Betroffenen verstehen, dass die kurzfristig angenehme und segensreiche Hauptwirkung bei Medikamenten mit Suchtpotential immer von einer zwar geringeren aber länger anhaltenden unangenehmen Nachwirkung gefolgt wird, die die erneute Einnahme des Medikaments befördert [260].

### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4.1-6**

Die Empfehlung 4.1-6 zur Einbeziehung von Angehörigen in die Behandlung trägt der Tatsache Rechnung, dass:

- Angehörige in erheblichen Ausmaß unter der Folge einer Suchterkrankung zu leiden haben und sich fast immer ungünstige, spannungsgeladene Interaktionsmuster zwischen den Beteiligten entwickelt haben,
- die Wirksamkeit einer Suchtbehandlung dadurch gesteigert werden kann, die Betroffenen und ihre Angehörigen im Gespräch über die Suchtvergangenheit ihr Verständnis für einander erhöhen, wieder zu mehr positiv getönter Interaktion und gegenseitigem Vertrauen finden und bezüglich der Veränderungsziele an einem Strang ziehen.

Die Maßnahmen reichen hierbei von sogenannten Angehörigenseminaren bis hin zu gemeinsamer Paar- beziehungsweise Familientherapie.

### **Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 4.1-7 und 4.1-8**

Die Empfehlungen 4.1-7 und 4.1-8 beziehen sich auf das Behandlungssetting. Grundsätzlich kann eine medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter ambulant, ganztägig ambulant (teilstationär), stationär sowie als Kombination dieser Leistungsformen erfolgen. Alle drei Behandlungssettings weisen in etwa gleich gute Erfolgsquoten auf [261–263]. Bislang liegen auch keine evidenzbasierten Indikationskriterien vor, wann welches Behandlungssetting erfolgversprechender ist. Insofern kommt hier der Präferenz der Patient\*innen große Bedeutung zu. Andererseits orientieren sich die Leistungsträger bei der Bewilligung des Behandlungssettings maßgeblich an der Stabilität des sozialen Stützsystems und der beruflichen Integration der Betroffenen. In der Leitlinie wird ein stationäres Behandlungssetting empfohlen bei:



- behandlungsbedürftiger somatischer oder psychischer Komorbidität: Hier ist im stationären Setting eine integrierte Behandlung der verschiedenen Störungsbereiche im interdisziplinären Team eher gewährleistet. Außerdem können die Betroffenen innerhalb des stationären Rahmens vor Überforderung und Therapieabbruch besser geschützt werden [264],
- erfolgloser ambulanter Behandlung, die auf eine unzureichende Fähigkeit zur Einhaltung von Abstinenz hindeutet.

#### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4.1-9

Die Empfehlung 4.1-9 bezieht sich auf die Behandlungsdauer. Eine medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter wird von den Leistungsträgern in unterschiedlicher Dauer bewilligt. Während die bewilligte Behandlungsdauer bei ambulanter Behandlung in der Regel sechs Monate beträgt, wird bei stationärer Behandlung von Medikamentenabhängigkeit zwischen sechswöchiger sogenannter Auffangbehandlung im Anschluss an einen Rückfall, achtwöchiger Kurzzeitbehandlung und 10 bis 12-wöchiger Langzeitbehandlung unterschieden. Die bewilligten Behandlungsdauern im stationären Setting sind aber als Budget verstanden, das heißt hiervon kann solange im Einzelfall nach unten oder oben abgewichen werden, wie die Gesamtbehandlungsdauer der bewilligten Maßnahmen in einer Einrichtung nicht überschritten wird.

#### Forschungsbedarf





Hinsichtlich der Psychotherapieverfahren in der Behandlung der Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial besteht Forschungsbedarf zur Beantwortung folgender Fragen:



- Wie häufig bleibt der Medikamentengebrauch auch bei Abhängigen ausschließlich auf die Linderung ursprünglicher Beschwerden beschränkt und wie häufig hat er sich im Verlauf der Abhängigkeitsentwicklung auf andere Situationen zur kurzfristigen Befindlichkeitsveränderung generalisiert?
- Bestehen geschlechtsspezifische und altersspezifische Unterschiede bei Medikamentenabhängigen, die in der Behandlungsplanung zu berücksichtigen sind?
- Welche evidenzbasierten psychotherapeutischen Verfahren gibt es zur Behandlung von Patient\*innen mit schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial?
- Sollte Medikamentenabhängigen auch zu Abstinenz von Alkohol und Drogen geraten werden, da der Konsum von Alkohol oder anderen Drogen für diese Patientengruppe ein besonderes Risiko im Sinne einer sogenannten Suchtverlagerung darstellt?

## 5. Rückfallprävention

Prof. Dr. Johannes Lindenmeyer

### 5.1.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>5.1-1</b> Patient*innen mit schädlichem Gebrauch oder Abhängigkeit von medizinisch indizierten Arzneimitteln sollen die allgemeinen Verfahren der sozialkognitiven Rückfallprävention angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 87 %</p>	
<p><b>5.1-2</b> Nach einer medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter soll allen Patient*innen mit Abhängigkeit von medizinisch indizierten Arzneimitteln zur nachhaltigen Rückfallprävention indikationsgeleitet eine nahtlose suchtbetogene Versorgung von mindestens 1 Jahr angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 88 %</p>	
<p><b>5.1-3</b> Im Rahmen der Behandlung von Patient*innen mit schädlichem Gebrauch oder Abhängigkeit von medizinisch indizierten Arzneimitteln soll zur Rückfallprävention deren künftige Interaktion mit den Ärzt*innen und Apotheker*innen, von denen sie in der Vergangenheit dieses Medikament erhalten haben, kritisch reflektiert werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 96 %</p>	
<p><b>5.1-4</b> Den Patient*innen soll empfohlen werden, alle künftigen Ärzt*innen über ihren schädlichen Gebrauch und ihre Abhängigkeit von medizinisch indizierten Arzneimitteln von sich aus zu informieren.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>5.1-5</b></p> <p>Wenn Patient*innen mit Medikamentenabhängigkeit aufgrund medizinischer Indikation ein Medikament mit Abhängigkeitspotential benötigen, so soll dieses nach verbindlichem Therapieschema und unter sorgfältiger, engmaschiger Kontrolle verordnet werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>5.1-6</b></p> <p>Zur Abschätzung der Adhärenz können Plasmaspiegelmessungen durchgeführt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 96 %</p>	

### 5.1.2 Hintergrund und Evidenz

Für alle psychischen Erkrankungen gilt, dass der langfristige Behandlungserfolg durch spezifische Interventionen zur Rückfallprävention erhöht werden kann [265]. Allerdings liegen derzeit keine Studien beziehungsweise Empfehlungen in aktuellen Leitlinien zu den spezifischen Rückfallrisiken bei Patient\*innen mit schädlichem Gebrauch oder Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial sowie zu spezifischen Interventionen zu ihrer erfolgreichen Bewältigung vor, auf die sich evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen zur Rückfallprävention stützen könnten:

- Bei schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Opioid-Arzneimitteln wurden lediglich in zwei systematischen Übersichtsarbeiten einzelne kontrollierte Studien aufgeführt, die eine Wirksamkeit von verschiedenen Formen von allgemeiner psychosozialer Betreuung, verhaltenstherapeutischer Interventionen (Contingency-Management, Community Reinforcement) und achtsamkeitsbasierten Interventionen zur Rückfallprävention nahelegen [86, 256]. Ihr Evidenzgrad ist aber aufgrund methodologischer Schwächen (uneinheitliche Messinstrumente, uneinheitliche Outcome-Maße, uneinheitliche Katamnesezeiträume), der kleinen Fallzahlen und ihrer Widersprüchlichkeit hinsichtlich der Langfristigkeit der Effekte gering. Außerdem wurde kein Vergleich der verschiedenen Verfahren durchgeführt, sondern nur ihr Add-on-Effekt im Unterschied zu rein körperlicher Entgiftungsbehandlung untersucht.
- Bei schädlichen Gebrauch oder Abhängigkeit von Benzodiazepinen existiert eine systematische Übersicht mit einer Metaanalyse mit Hinweisen zur kurzfristiger (drei

Monate nach Behandlungsende) aber nicht langfristiger Wirksamkeit von Kognitiver Verhaltenstherapie [141] sowie einer Metaanalyse ohne Hinweise für die Wirksamkeit von Motivational Interviewing jeweils im Vergleich zu treatment as usual.

Von daher bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur die allgemeine Empfehlung 5.1-1, die allgemeinen Prinzipien und Methoden der sozialkognitiven Rückfallprävention auf Patient\*innen mit schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial zu übertragen [266]:

- Danach besteht das größte Rückfallrisiko unmittelbar im Anschluss an eine Behandlung, das mit der Zeit allmählich abnimmt, da die Betroffenen immer geübter in der Bewältigung persönlich relevanter Rückfallrisikosituationen werden. Angebote zur Rückfallprävention sollen sich daher auf das erste Jahr im Anschluss an eine Behandlung konzentrieren und möglichst nahtlos erfolgen.
- Wesentliche Elemente der sozialkognitiven Rückfallprävention sind die Identifikation persönlich relevanter Rückfallrisikosituationen innerhalb des ersten Jahres im Anschluss an eine Behandlung, die Entwicklung und das Training geeigneter Bewältigungsstrategien im Umgang mit diesen Situationen sowie die Vereinbarung eines Notfallprocedures mit Bezugspersonen im Falle eines künftigen Rückfalls [266].

Ein besonderes Problem für Patient\*innen mit schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial stellt ihr künftiger Umgang mit den körperlichen beziehungsweise psychischen Beschwerden dar, gegen die die Medikamente ursprünglich verschrieben und eingenommen wurden. Mangels entsprechender Evidenz ist im Einzelfall zu entscheiden, worauf der Schwerpunkt der Rückfallprävention eher gelegt wird:

- Allgemeine Rückfallpräventionsstrategien (unter anderem Ablehnungstraining, Exposition in vivo, Vorstellungübungen, Notfallplan) [266],
- Vermeidung der Chronifizierung beziehungsweise des Wiederauftretens der ursprünglichen Beschwerden durch entsprechende Lebensstiländerung (zum Beispiel sportliche Aktivierung, Ernährungsumstellung, Abstinenz von bestimmten Substanzen, Veränderungen im beruflichen oder sozialen Umfeld),
- Nutzung alternativer Medikation oder physikalischer Verfahren zur Symptomlinderung,
- psychischer Umgang mit anhaltenden beziehungsweise erneut auftretenden Beschwerden (zum Beispiel mit Hilfe von Stressimpfungstraining [267], Schmerzbewältigungstraining [268], Schlafhygiene [269], euthymer Verfahren [270] oder achtsamkeitsbasierter Interventionen [271]),

- den Verbleib am beziehungsweise die Rückkehr an den Arbeitsplatz trotz anhaltender Beschwerden (zum Beispiel work hardening [272], stufenweise Wiedereingliederung [273]).

Je nachdem wird die in Empfehlung 5.1-2 im Anschluss an eine medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter geforderte nahtlose, suchtbezogene Nachsorge im Einzelfall eher durch niedergelassene Ärzt\*innen, ambulante Psychotherapeut\*innen oder eine Suchtberatungsstelle erfolgen.

Ein weiteres spezifisches Problem stellt für Patient\*innen mit schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial der künftige Umgang mit ärztlichen Behandlern und Apotheker\*innen dar. Hier ist insbesondere der weitere Umgang mit den Personen zu klären, die den Betroffenen diese Arzneimittel in der Vergangenheit empfohlen, verschrieben oder abgegeben hatten. Entsprechend der Empfehlung 5.1-3 ist hierbei kritisch zu prüfen, ob dies damals lege artis erfolgte, ob die Entstehung der Abhängigkeit vorrangig durch Manipulationen der Betroffenen begünstigt oder auch durch Unachtsamkeit beziehungsweise Fahrlässigkeit von ärztlicher Seite beziehungsweise der Apotheke (mit)verursacht wurde. Nur wenn hierüber ein selbstkritischer Konsens aller Beteiligten erzielt werden konnte, ist eine Fortführung der Behandlung durch diese Ärzt\*innen beziehungsweise ein Kontakt zu diesen Apotheken anzuraten.

Die Empfehlung 5.1-4, dass künftige Ärzt\*innen durch die Patient\*innen über ihren schädlichen Gebrauch und Abhängigkeit von Opioid-Arzneimitteln in der Vergangenheit zu informieren sind, dient zur Sicherung:

- einer entsprechend restriktiven Indikationsstellung
- der Beachtung der Möglichkeit erhöhter Toleranz bei der Dosierung
- der Vorbereitung auf möglicherweise verstärkte Absetzphänomene bis hin zu Entzugserscheinungen beim Absetzen der Medikation.

Ist aufgrund erneuter körperlicher oder psychischer Beschwerden oder im Rahmen der Akutversorgung eine erneute Verabreichung von Medikamenten mit Suchtpotential unausweichlich, so wird in Empfehlung 5.1-5 ein die Vergabe nach Zeitschema zur Vermeidung eines Rückfalls in die Suchtproblematik angeraten. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass in Tierexperimenten bei fremdbestimmter Substanzkonsum signifikant seltener Suchtphänomene (Toleranzsteigerung, Kontrollverlust) zu beobachten waren als bei selbstbestimmter Einnahme [274].

#### **Forschungsbedarf**

Zur Entwicklung evidenzbasierter, spezifischer Ansätze zur Rückfallprävention bei Patient\*innen mit schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial besteht Forschungsbedarf zur Beantwortung folgender Fragen:

- Wie häufig sind Rückfälle im Anschluss an eine erfolgreiche Behandlung von Patient\*innen mit schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial?
- Gibt es Rückfallprädiktoren nach der erfolgreichen Behandlung von Patient\*innen mit schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial?
- Was sind die häufigsten Rückfallrisikobereiche nach der erfolgreichen Behandlung von Patient\*innen mit schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial? Bezieht sich dies ausschließlich auf die Wiederkehr der ursprünglichen Beschwerden oder sind hier weitere situative Auslöser wie bei anderen Suchtmitteln maßgeblich?
- Welche evidenzbasierten Ansätze gibt es zur Rückfallprävention im Anschluss an eine erfolgreiche Behandlung von Patient\*innen mit schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln mit Suchtpotenzial?
- Stellt der Konsum von Alkohol oder anderen Drogen für diese Patientengruppe ein besonderes Risiko im Sinne einer sogenannten Suchtverlagerung dar?

## **6. Komorbiditäten**

Prof. Dr. Ulrich Preuss, PD Dr. Stefan Cohrs, Jurand Daszkowski, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Wilma Funke, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Katrin Janhsen, PD Dr. Gabi Koller, Dr. Tobias Rütther, Prof. Dr. Ingo Schäfer, Prof. Dr. Udo Schneider, Dr. Markus Stuppe, PD Dr. Christine Thomas, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Dirk Wedekind, Prof. Dr. Anil Batra und Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

### **6.1.1 Einleitung**

Daten zur Komorbidität bei medikamentenbezogenen Störungen liegen nach Kenntnis der Autor\*innen für Deutschland nicht ausreichend vor.

### **Epidemiologische Daten zur Komorbidität aus anderen Studien**

Es liegen aus der Befragung zum National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions (NESARC) Daten zur Komorbidität von affektiven Erkrankungen und Alkohol- und substanzbezogenen Störungen (ASUD) vor [275]. Der Survey befragte in einer ersten Welle in den Jahren 2001 und 2002 rund 43.093 Personen, ergänzt durch den National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), der zwischen den Jahren 2001 und 2003 9.282 Personen interviewte. Demnach beträgt die Lebenszeitprävalenz der bipolaren Störungen 4,4 % [276], während für die unipolare Depression Raten von 13,2-16,6 % angegeben werden [277, 278].

Die Rate von komorbiden Alkohol- und substanzbezogenen Störungen (ASUD) bei bipolaren Erkrankungen ist hoch und beträgt insgesamt 47,3 %, für Bipolar I Erkrankungen sogar bis zu 50,3 % [279]. Im Vergleich liegen die Raten bei der unipolaren Depression bei 40,3 % für Alkohol- (Alkoholabhängigkeit bei Depression 21,0 %) und 17,2 % für Substanzkonsumstörungen. Allerdings unterscheiden diese beiden Studien, anders als die NSDUH Befragung, nicht zwischen pSUD und non-pSUD.

In klinischen Studien (wie der STEP-BD) war die Rate von komorbiden Alkohol- und substanzbezogenen Störungen (ASUD) bei affektiven Erkrankungen ebenfalls beträchtlich. Die STEP-BD Studie berichtet über eine Lebenszeitprävalenz von 32,2 % (Punktprävalenz 11,8 %) von Alkoholkonsumstörungen sowie 21,7 % (Punktprävalenz 7,3 %) für substanzbezogene Störungen [280].

### **Klinische Relevanz**

Komorbide Erkrankungen bedeuten für die Betroffenen oftmals eine schwerere Ausprägung und einen komplikationsreicheren Verlauf beider Erkrankungen. Gut belegt ist dieser Zusammenhang für die Komorbidität von bipolaren und Abhängigkeitserkrankungen [281]. So

zeigen komorbide Patient\*innen einen früheren Beginn der affektiven (bipolaren) Erkrankung, eine kürzere Episodenlänge, verzögerte Besserung der affektiven Symptomatik mit mehr Residualsymptomen, mehr Impulsivität sowie eine erhöhte Rate eines Rapid Cycling und Mischsyndromen.

Studien weisen ebenso darauf hin, dass affektiv erkrankte Personen mit einer nachhaltig stabilisierten Substanzmittel- oder Alkoholabhängigkeit einen deutlich günstigeren Verlauf der Erkrankung aufweisen [282]. Allerdings, wie so oft in der klinischen Forschung, sind die Befunde nicht einheitlich, da auch über Stichproben von bipolaren Patient\*innen berichtet wird, bei denen ein kontinuierlicher Alkohol- und Substanzmittelkonsum keine negativen Effekte auf den Therapieverlauf der affektiven Störungen hatte [283, 283].

Epidemiologische Erkenntnisse zur Komorbidität von Depressionen und Störungen durch verschreibungspflichtige Medikamente (PMUD) liegen nur aus der NSDUH Befragung vor. Mögliche Korrelate mit Diagnostik, Behandlung oder klinischem Verlauf sind daraus aber nicht abzuleiten. Folgen für die jeweils andere Erkrankung sind daher aus den vorliegenden Erkenntnissen mit anderen SUD (mit komorbider Depression) zu beziehen.

Ein schwerer Verlauf von Depressionen bei Alkoholabhängigkeit wurde ebenfalls beschrieben und kann auch für eine Komorbidität mit Substanzmittelkonsumstörungen (pSUD) angenommen werden [284]. Patient\*innen mit einer komorbiden affektiven und Alkohol- und Substanzkonsumstörung werden motiviert, den Substanzmittelkonsum einzustellen oder sich einer (qualifizierten) Entzugstherapie zu unterziehen, um in der Folge die Art und das Ausmaß affektiver Symptome zu diagnostizieren (zum Beispiel [279]). Zwar ist die Erreichung einer Abstinenz ein ideales Therapieziel, um zum Beispiel eine pharmakologische Behandlung für eine affektive Störung einzuleiten, diese ist aber nicht für alle Patient\*innen (vor allem in ambulanten Settings) erreichbar [279].

#### 6.1.2 Klinische Fragestellungen

##### **Komorbidität medikamentenbezogene Störungen und psychische Erkrankungen**

1. Welche Bedeutung haben psychische Erkrankungen (zum Beispiel schizophrene Psychosen, Depressionen, bipolare affektive Störungen, Angststörungen, Posttraumatische Belastungsstörung, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS), Essstörungen, andere Substanzkonsumstörungen oder Persönlichkeitsstörungen) für die Diagnostik, Therapie und Setting-Bedingung einer medikamentenbezogenen (Konsum-)Störung?

2. Soll gleichzeitig oder in einer bestimmten Reihenfolge behandelt werden (unter Berücksichtigung von Psycho-, Pharmakotherapie und Setting)?



### **Somatische Komorbidität**

1. Welche Bedeutung haben körperliche Erkrankungen im Zusammenhang mit medikamentenbezogenen (Konsum-)Störungen für das Management einer medikamentenbezogenen Störung (Konsumstörung)?
2. Soll gleichzeitig oder in einer bestimmten Reihenfolge behandelt werden? (Therapie und Setting)

### **Somatische Erkrankungen bei medikamentenbezogenen Störungen**

Medikamente können bei langfristigem und regelmäßigem sowie hochdosiertem Konsum (außerhalb der ärztlichen Verschreibung und Verordnung oder der zugelassenen Dosisspanne) das Risiko für zahlreiche somatische Erkrankungen erhöhen oder diese sogar erzeugen. Diese Erkrankungen sind aber jeweils substanzspezifisch (zum Beispiel gastrointestinale Blutungen bei bestimmten nicht steroidalen Antiphlogistika oder Herz-, Kreislaufstörungen bei Methamphetaminen).


### 6.1.3 Diagnostik

Prof. Dr. Ulrich Preuss, PD Dr. Stefan Cohrs, Jurand Daszkowski, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Wilma Funke, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Katrin Janhsen, PD Dr. Gabi Koller, Dr. Tobias R  ther, Prof. Dr. Ingo Schäfer, Prof. Dr. Udo Schneider, Dr. Markus Stuppe, PD Dr. Christine Thomas, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Dirk Wedekind, Prof. Dr. Anil Batra und Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

Bezüglich der Diagnostik eines schädlichen Gebrauchs beziehungsweise einer Abhängigkeit von aus medizinischer Sicht indizierten Arzneimitteln wird auf das Kapitel Definitionen und Diagnostik verwiesen.

### 6.1.4 Ergänzende Hinweise zur Diagnostik

#### 6.1.4.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>6.1-1</b></p> <p>Bei Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen sollte eine neue Diagnose einer komorbiden psychischen Erkrankung erst nach Abschluss einer Entzugsbehandlung, frühestens aber nach Abklingen einer möglichen Intoxikation gestellt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 90 %</p>	

#### 6.1.4.2 Hintergrund und Evidenz

Wie bereits bei der Leitlinie zu Alkoholbezogenen Störungen festgehalten, können durch den Entzug oder die Intoxikation von psychotropen Substanzen, und eben auch verschreibungspflichtigen Medikamenten (zum Beispiel Benzodiazepine, Gabapentinoide, Opioide) während einer Intoxikation selbst oder durch das Absetzen nach längere und hochdosiertem Konsum (mindestens mehrere Monate und meist außerhalb der therapeutischen Dosierungen) im Rahmen eines Entzuges selbst substanzspezifische psychische und Verhaltensstörungen auftreten, die denen einer affektiven, bipolaren oder anderen psychischen Störung ähneln können.

Damit eine Diagnostik einer komorbiden psychischen Störung jeweils nach den spezifischen Empfehlungen der adäquaten Leitlinien erfolgen kann (zum Beispiel S3-Leitlinie Schizophrenie, Angst, Depression, Bipolare Störungen), sollte eine solche Diagnostik frühestens nach dem Abklingen der akuten Intoxikations- und Entzugssymptomatik



unternommen werden. Optimal wäre ein Zeitraum von 3-6 Wochen nach einer Intoxikation und Entzug in einem abstinenten und möglichst weitgehend substanzmittelfreien Zustand.





### 6.1.5 Allgemeine Behandlungsgrundsätze

Prof. Dr. Ulrich Preuss, PD Dr. Stefan Cohrs, Jurand Daszkowski, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Wilma Funke, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Katrin Janhsen, PD Dr. Gabi Koller, Dr. Tobias Rütter, Prof. Dr. Ingo Schäfer, Prof. Dr. Udo Schneider, Dr. Markus Stuppe, PD Dr. Christine Thomas, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Dirk Wedekind, Prof. Dr. Anil Batra und Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

Zur Therapie eines schädlichen Gebrauchs / einer Abhängigkeit von medizinisch indizierten Arzneimitteln unter Komorbiditäten wurde eine systematische Literaturrecherche nach Übersichtsarbeiten durchgeführt [1]. Zudem wurde innerhalb der substanzspezifischen Kapitel bei der Recherche nach Therapieoptionen auf Komorbiditäten geachtet. Es konnte keine Studie identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllte. Aus dem Titel-Abstract-Screening ergaben sich 28 ausgeschlossene Volltexte, die sich mit Substanzgebrauchsstörungen und Komorbiditäten befassten und die zur Ableitung potentieller Risikogruppen verwandt wurden – hier wurden unter anderem Alkohol- und Nicotin-Gebrauchsstörungen, Schizophrenie, Depression, bipolaren Störungen, Angststörungen sowie posttraumatischer Belastungsstörung beschrieben.

#### 6.1.5.1 Empfehlungen

Empfehlungen	
<p><b>6.1-2</b> Bei Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen sollen die Diagnostik und Therapie einer komorbiden Erkrankung in Anlehnung an die entsprechende Leitlinie oder Behandlungsgrundsätze der jeweiligen Erkrankung erfolgen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>6.1-3</b> Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und komorbiden Erkrankungen soll eine integrierte Behandlung angeboten werden. Ist eine integrierte Behandlung nicht möglich, so soll eine Koordination der Behandlungen gewährleistet werden.</p>	

<b>Empfehlungen</b>	
<p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>6.1-4</b> In der Akutsituation soll die Schwere der jeweiligen komorbiden Erkrankung die Reihenfolge der Behandlung bestimmen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 93 %</p>	
<p><b>6.1-5</b> Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und komorbider psychischer Erkrankung sollen bevorzugt solche psychotherapeutischen Verfahren, Methoden und Techniken angeboten werden, deren Wirksamkeit und Sicherheit auch im Zusammenhang mit Substanzgebrauchsstörungen nachgewiesen wurde (z.B. Kognitive Verhaltenstherapie, Motivational Interviewing, Psychoedukation).</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>6.1-6</b> Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und mittelschwer/ schwer ausgeprägter psychischer Komorbidität soll bevorzugt eine stationäre Behandlung angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>6.1-7</b> Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen, komorbider Erkrankung und hohem Teilhabebedarf soll bevorzugt eine stationäre medizinische/ beruflich orientierte Ausrichtung der medizinischen Rehabilitation angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 93 %</p>	

#### 6.1.5.2 Hintergrund und Evidenz

Allgemeine Empfehlungen werden vor die Empfehlungen für spezifische komorbide psychische Erkrankungen bei Störungen durch verschreibungspflichtige Medikamente (PMUD) gestellt, da sie diagnoseübergreifend Hinweise zu Diagnostik zu Therapie geben. Spezifische Empfehlungen zur Diagnostik, Psychopharmaka- und Psychotherapie sowie Setting Bedingungen zu den jeweiligen komorbiden Konstellationen finden sich in den folgenden Abschnitten dieses Kapitels.

Zu den oben eingeführten Empfehlungen ließen sich keine klinischen Studien bei komorbiden psychischen Erkrankungen bei PMUD finden. Daher basieren die Empfehlungen auf der klinischen Erfahrung der teilnehmenden Expert\*innen mit der Intention, dem praktisch Tätigen in der suchmedizinischen und suchtherapeutischen Versorgung praxisnahe Empfehlungshinweise zu geben.

Bei der Diagnostik einer komorbiden psychischen Erkrankung bei PMUD, die in diesem Kapitel aufgezeigt wird, ist auf die bereits vorhandenen Leitlinien der jeweiligen Erkrankung zu verweisen (S3-Leitlinien Angststörungen [285], ADHS [286], Depression [287], Bipolare Störungen [288], Posttraumatische Belastungsstörung [289], schizophrene Psychosen [290]) und die dort dargestellten Empfehlungen zur Diagnostik zu berücksichtigen.

Als bestes Behandlungssetting ist aus klinischer Sicht eine „integrierte Behandlung“ (integrierte Behandlungsprogramme IBP) für komorbide Störungen empfehlenswert. Unter einer integrierten Behandlung wird ein Setting verstanden, bei dem Interventionen zur Behandlung der psychischen Erkrankung und der Substanzkonsumstörung kohärent zusammenfügen und flexibel auf die individuellen Patientenbedürfnisse abgestimmt werden können. In der Regel werden diese Interventionen zur selben Zeit, im selben Setting und durch dieselben Therapeut\*innen durchgeführt [291].

Behandlungselemente der IBP umfassen unter anderem motivierende Interventionen, insbesondere die motivationale Gesprächsführung, die kognitive Verhaltenstherapie, die Rückfallprävention und das Kontingenzmanagement, Familieninterventionen, störungsspezifische Interventionen und eine störungsspezifische Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie [291]. Bisherige Studienergebnisse zu Behandlung von Doppeldiagnosen unterscheiden sich allerdings in den Patienten-, Behandlungs-, Setting- und Ergebnisvariablen so stark, dass kaum zwei vergleichbare Studien zur selben Fragestellung zu finden sind. Deshalb fehlen aussagekräftige Untersuchungen, um wissenschaftlich fundierte Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit von IBP ziehen zu können [291]. Eine ausreichende, studienbasierte Evidenz ist bisher nicht vorhanden.

In der klinischen Akutversorgung werden initial oftmals Patient\*innen mit einer Komorbidität angetroffen, bei denen im Akutstadium zunächst die Symptome einer Substanzmittelintoxikation (zum Beispiel Sedierung, Psychomotorische Unruhe oder Koordinationsstörungen) oder andernfalls schwere affektive (zum Beispiel Mutismus) oder produktiv psychotische Symptome im klinischen Befund im Vordergrund stehen. Ehe eine integrierte Therapie überhaupt begonnen werden kann, ist eine Behandlung der im Vordergrund stehenden Akutsymptomatik empfehlenswert, um die Voraussetzungen für eine IBP zu schaffen und den Zustand des Patient\*innen mit einer sequentiellen Therapie (zum Beispiel Behandlung der Intoxikation oder des Entzuges, dann parallel Behandlung der komorbiden Erkrankung) soweit zu bessern, dass er/sie an einer IBP verwiesen werden und an dieser teilnehmen kann.


Aus der klinischen Erfahrung, wie auch aus Studien zu anderen Substanzmittelkonsumstörungen können die kognitive Verhaltenstherapie, die motivationale Gesprächsführung und die Psychoedukation als Therapieelemente, am besten im kombinierten Einsatz diagnoseübergreifend empfohlen werden. Auch wenn keine spezifischen Studien zu komorbiden psychischen Erkrankungen bei PMUD vorliegen, haben diese Therapieelemente durchgehend sowohl bei psychischen Erkrankungen als auch bei komorbiden Alkohol- und Substanzkonsumstörungen eine Wirksamkeit nachweisen können und werden analog aus Expertensicht auch für die integrierte Behandlung von komorbiden Erkrankungen bei PMUD empfohlen.

Hinsichtlich eines geeigneten Settings für eine Behandlung ist aus Expertensicht empfehlenswert, dass komorbide PMUD und psychische Erkrankungen mit mindestens mittelschwerer Ausprägung (zum Beispiel mittelschwere depressive Episode) vorzugsweise in einem stationären Setting behandelt werden. Dort ist im Rahmen einer gegebenenfalls „qualifizierten Entzugsbehandlung“ neben der körperlichen Behandlung der Entzugserscheinungen die Diagnostik und Therapie von Folge- und Begleiterkrankungen, die Motivationsbehandlung, die psychosoziale Betreuung und die Therapieplanung über die Entlassung hinaus anzubieten. Bei weniger schweren Ausprägung kann ein solches Angebot auch in einem ambulanten oder teilstationären Setting gemacht werden. Bei Personen mit erheblicher psychosozialer Beeinträchtigung soll bevorzugt eine stationäre medizinische oder beruflich orientierte Ausrichtung der medizinischen Rehabilitation angeboten werden. Dies gilt insbesondere für Personen die durch oder wegen ihrer komorbiden Erkrankung einen erheblichen Hilfebedarf in psychosozialen oder beruflichen Fragestellungen haben.

### 6.1.6 Komorbidität Angststörungen

Prof. Dr. Dirk Wedekind, PD Dr. Stefan Cohrs, Jurand Daszkowski, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Wilma Funke, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Katrin Janhsen, PD Dr. Gabi Koller, Prof. Dr. Ulrich Preuss, Dr. Tobias Rüter, Prof. Dr. Ingo Schäfer, Prof. Dr. Udo Schneider, Dr. Markus Stuppe, PD Dr. Christine Thomas, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Anil Batra und Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

#### 6.1.6.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<b>6.1-8</b> Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und komorbider Angsterkrankung sollen keine Medikamente aus der Gruppe der Benzodiazepine erhalten.  Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %	

#### 6.1.6.2 Hintergrund und Evidenz

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen, wobei ein gehäuftes Auftreten bei Menschen mit einer medikamentenbezogenen Störung eine regelmäßige klinische Beobachtung ist. In zwei Übersichtsarbeiten wurde die Relevanz von Substanzgebrauchsstörungen, im Besonderen von Opioid-bezogenen Störungen bei Angststörungen betrachtet [292, 293]. Weiterhin wurde in einer Arbeit der Umgang mit Angststörungen während einer Behandlung mit Opioid-Agonisten untersucht [294].

Durch die anxiolytische und sedierende Wirkung von Benzodiazepinen ist ein vermehrter Gebrauch bei Patient\*innen mit einer Angststörung anzunehmen. Auch wenn die S3-Leitlinie Angststörungen eine Anwendung von Benzodiazepinen nicht empfiehlt, ist aufgrund des schnell einsetzenden Effektes eine erhöhte Prävalenz bei Angstpatient\*innen durch nicht leitlinienkonforme Verordnung anzunehmen und eine entsprechende Häufigkeit von Abhängigkeiten, genauere Untersuchungen hierzu bestehen jedoch nicht.

Ebenso kann angenommen werden, dass bei regelhaftem Auftreten von psychovegetativen oder anderen somatischen Beschwerden bei Angstpatient\*innen überzufällig häufig Analgetika und auch Opioide eingenommen werden, auch wenn die Verordnungspraxis möglicherweise deutlich zurückhaltender ist. Eine schädliche Einnahme von Stimulantien erscheint bei Angstpatient\*innen zunächst auch von Patientenseite her unangebracht und

nicht erwünscht, kann aber zum Beispiel bei Menschen mit einer sozialen Angststörung auch zu einer symptomatischen Verbesserung und Abhängigkeitsentstehung führen.

Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass komorbide suchtbezogene Störung einschließlich einer Abhängigkeit von Medikamenten einen ungünstigen Einfluss auf die Therapie und Prognose bei Angststörungen ergeben. Da davon ausgegangen werden kann, dass komorbide Angststörungen häufig bei Menschen mit einer Medikamentenabhängigkeit zu finden sind, stellt die suchtbezogene Störung ein wesentliches Behandlungsproblem dar.

#### **Opioid-Abhängigkeit**

Die Lebenszeit Prävalenz von Angststörungen (DSM IV) bei behandelten Opioid-Abhängigen ist aufgrund einer Übersichtsarbeit [292] und einer Meta-Analyse [295] als hoch einzuschätzen und reichte in den ausgewählten Studien von 26-35 % beziehungsweise in der Metaanalyse für die Diagnose einer Angststörung 29 % und das Vorhandensein von Angstsymptomen 50 %. Eine weitere Metaanalyse fand bei „Opiatabhängigen“ eine Prävalenz von Angststörungen von 8 % [293].

Es konnte gezeigt werden, dass die Angststörung der suchtbezogenen Störung häufig vorangeht was eine besondere Behandlungsrelevanz darstellt und eine frühzeitige leitliniengerechte Behandlung der Angststörung wesentlich erscheinen lässt. Die Überschneidungen mit einer zusätzlichen Depression sind ebenfalls als hoch einzuschätzen, wobei die Depression oft als Folge von Angststörung und Suchterkrankung angenommen werden kann.

Der Verlauf der Angststörung kann durch fortlaufende Intoxikationen, Craving und Entzugssymptome deutlich verkompliziert werden. Am häufigsten zeigten sich spezifische Phobien, soziale Angststörungen und generalisierte Angststörungen. Eine Verallgemeinerung auf medikamentenabhängige Opioid-bezogene Störung ist jedoch schwierig, da sich in die Studien fast ausschließlich Patient\*innen in der Opioid Substitutionstherapie eingeschlossen wurden.

Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit von pharmakologischen Behandlungen von Angst bei Opioid-Abhängigkeit ist einerseits schwer verallgemeinerbar, da es sich bei den eingeschlossenen Studien ausschließlich um Substitutionspatienten handelte und weniger Angststörungen als Angstsymptome (eventuell im Rahmen einer Depression) ausgewertet wurden. Es bedarf zukünftig Studien, die die Behandlung von Angststörungen bei Patient\*innen mit einer Opioidanalgetika-Abhängigkeit gezielt untersuchen.



Es ist davon auszugehen, dass eine einfache Opioid-Entgiftung verstärkte psychische Symptome und eine Verschlechterung der Angststörung mit sich bringen könnte, aufgrund der Komplexität der Störung ist eine Intervention ohne psychosoziale Maßnahme möglicherweise weniger effektiv.

#### **Benzodiazepin-Abhängigkeit**

Zur Komorbidität von Benzodiazepin-Abhängigkeit und Angststörungen existieren keine systematischen Untersuchungen. Aufgrund des Mangels an randomisierten kontrollierten Studien können keine Behandlungsempfehlungen gegeben werden. Grundsätzlich ist bei Komorbidität nach der S3-Leitlinie Angststörungen zu verfahren.



#### **Stimulanzien-bezogene Störungen**

Zur Komorbidität von Stimulanzien-bezogenen Störungen und Angststörungen existieren keine systematischen Untersuchungen. Aufgrund des Mangels an randomisierten kontrollierten Studien können keine Behandlungsempfehlungen gegeben werden. Grundsätzlich ist bei Komorbidität nach der S3-Leitlinie Angststörungen zu verfahren.

### 6.1.7 Komorbidität Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung

Prof. Dr. Ulrich Preuss, PD Dr. Stefan Cohrs, Jurand Daszkowski, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Wilma Funke, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Katrin Janhsen, PD Dr. Gabi Koller, Dr. Tobias Rütter, Prof. Dr. Ingo Schäfer, Prof. Dr. Udo Schneider, Dr. Markus Stuppe, PD Dr. Christine Thomas, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Dirk Wedekind, Prof. Dr. Anil Batra und Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

#### 6.1.7.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>6.1-9</b> Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und komorbider Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung sollen Präparate aus der Amphetamin-Gruppe nur dann angeboten werden, wenn andere Therapieverfahren nicht ausreichend wirksam sind.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 96 %</p>	
<p><b>6.1-10</b> Wenn bei Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und komorbider Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung die Indikation für eine Pharmakotherapie besteht, dann sollten in erster Linie Atomoxetin oder Antidepressiva (z. B. Bupropion, Venlafaxin, Duloxetin) angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 96 %</p>	

#### 6.1.7.2 Hintergrund und Evidenz

Nach der S3-Leitlinie „Methamphetamin-bezogene Störungen“ (DGPPN, 2016) beträgt die Punktprävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Deutschland schätzungsweise 4,7 % aller Erwachsenen [296, 297]. Der überwiegende Anteil der Betroffenen leidet an einer komorbiden psychischen Störung. Zu den häufigsten komorbiden Störungen zählen neben Depression, Angst und Persönlichkeitsstörungen die substanzbezogenen Störungen [278, 296, 298]. So wurde in retrospektiven Untersuchungen eine ADHS bei rund 21 % der Patient\*innen mit Methamphetamin-bezogener Störung diagnostiziert. Überwiegend handelte es sich dabei um den hyperaktiven und kombinierten ADHS Subtyp. Eine ADHS-Diagnose war bei den Betroffenen mit Methamphetamin-

bezogener Störung vermehrt mit kognitiven Beeinträchtigungen und Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Alltagsanforderungen assoziiert [299].

#### **Diagnostik**

Die Diagnostik und Behandlung von ADHS-Patient\*innen mit Methamphetamin-bezogener Störung sollte durch multiprofessionelle Teams durchgeführt werden [297]. Die Diagnose erfolgt nach DSM-5- oder ICD-10-Kriterien im konsumfreien Intervall. Demnach müssen die ADHS-Symptome (Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeitsdefizit) bereits in der Kindheit vorhanden gewesen sein und in mindestens zwei Lebensbereichen (zum Beispiel zu Hause, Arbeit) auftreten. Ein weiteres Kriterium sind mindestens moderate klinische und/oder psychosoziale Einschränkungen (siehe auch S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ etc. [92, 300, 301]).

Die Diagnostik einer ADHS setzt erstens eine solche Erkrankung im Kindes- und Jugendalter voraus. Zweitens ist im Erwachsenenalter idealerweise die Diagnostik einer komorbiden psychischen Störung idealerweise nach dem Abklingen einer Intoxikation (drogenfreies Screening) oder einer Entzugssymptomatik vorzunehmen. Ein akuter Konsum von Methamphetamin und gegebenenfalls auch eine Entzugssymptomatik können klinisch einer ADHS-Symptomatik ähnlich sein. Insbesondere Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsdefizite, Impulsivität können bei Stimulanzien Konsum auftreten. Während eines Entzuges können depressive Symptome im Vordergrund stehen. Eine sichere Unterscheidung ist lediglich im Zeitverlauf im konsumfreien Intervall unter Hinzuziehung anamnestischer Daten möglich.

#### **Darstellung der Evidenz: Therapeutische Ansätze bei komorbider ADHS**

Für die Behandlung eines ADHS im Erwachsenenalter bei Patient\*innen mit Methamphetamin-bezogener Störung ist ein Gesamtbehandlungsplan wichtig. Neben einer psychotherapeutischen Behandlung kommen gegebenenfalls auch Medikamente zum Einsatz (aus S3-Leitlinien Methamphetamin-bezogene Störungen [297]).

#### **Medikamentöse Therapie bei komorbider ADHS**

Zur Behandlung von Methamphetamin-bezogener Störung und komorbider ADHS wurden in der systematischen Recherche keine Studien identifiziert. Derzeit sind Methylphenidat und Atomoxetin als Medikamente für Erwachsene mit ADHS in Deutschland zugelassen. Bei jeder Therapieentscheidung ist zu beachten, dass in Deutschland keines der Präparate eine Zulassung zur Behandlung einer Methamphetamin-bezogenen Störung hat.

Bei Erwachsenen mit ADHS und Methamphetamin-bezogener Störung stellt Atomoxetin das Medikament der ersten Wahl dar. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Atomoxetin und Methamphetamin aufgrund kardialer Nebenwirkungen [302]. Bei Patient\*innen mit depressiven Syndromen kann auch ein duales Antidepressivum (zum Beispiel Bupropion, Venlafaxin, Duloxetin) gegeben werden [92].

Für die Therapie von ADHS im Erwachsenenalter liegen deutschsprachige Leitlinien vor: Die Behandlung mit Methylphenidat wird darin mit der Evidenzstufe 1 B (Empfehlungsgrad A) als wirksam bewertet und als medikamentöse Therapie der ersten Wahl empfohlen [303]. Ebenso empfiehlt die international häufig angeführte NICE-Leitlinie Methylphenidat als Medikament erster Wahl bei ADHS im Erwachsenenalter [301].


Die Behandlungsempfehlung in der S3-Leitlinie zum Einsatz von Methylphenidat bei Erwachsenen mit ADHS ist auf Patient\*innen mit Methamphetamin-bezogener Störung nicht direkt übertragbar [92]. Es besteht eine mögliche Toleranz gegenüber Methylphenidat aufgrund der Ähnlichkeiten der chemischen Struktur von Methylphenidat und Methamphetamin. Die Behandlung dieser Patient\*innen mit Stimulanzien birgt zusätzlich ein Missbrauchspotenzial und gegebenenfalls das Risiko des „Weiterverkaufs auf dem Schwarzmarkt“. Die Fachinformationen enthalten den Hinweis, dass wegen des „Potentials von Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung Methylphenidat bei Patient\*innen mit bekannter Drogen- oder Alkoholabhängigkeit mit Vorsicht“ anzuwenden sei. Bisherige Studien unterscheiden aber den schädlichen oder abhängigen Konsum von Methylphenidat oder Methamphetamin nicht.

Bei Methamphetamin-bezogener Störung und ADHS sollte eine Therapie mit Methylphenidat nur bei mangelnder Wirksamkeit der oben genannten Behandlungsverfahren und der Psychotherapie erfolgen. Ein Behandlungsversuch mit Methylphenidat ist nur unter engmaschiger Kontrolle der Medikamentenverordnungen sowie Drogenabstinenz durchzuführen.

### 6.1.8 Komorbidität Bipolare Störung

Prof. Dr. Ulrich Preuss, PD Dr. Stefan Cohrs, Jurand Daszkowski, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Wilma Funke, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Katrin Janhsen, PD Dr. Gabi Koller, Dr. Tobias Rütger, Prof. Dr. Ingo Schäfer, Prof. Dr. Udo Schneider, Dr. Markus Stuppe, PD Dr. Christine Thomas, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Dirk Wedekind, Prof. Dr. Anil Batra und Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

#### 6.1.8.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<b>6.1-11</b> Vor Beginn einer Psychotherapie soll bei Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und komorbider bipolarer Erkrankung eine Stabilisierung gemäß der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen“ zu bipolaren Erkrankungen erfolgen.  Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %	

#### 6.1.8.2 Hintergrund und Evidenz

##### 6.1.8.3 Wissenschaftlicher Hintergrund – vorliegende Studien

Hinsichtlich der Pharmakotherapie bipolarer Erkrankungen und Substanzgebrauchsstörungen liegen drei Übersichten [279, 304, 305] sowie eine Meta-Analyse [306] vor. Es findet in den vorliegenden Studien keine Unterscheidung zwischen Störungen auf Grund verschreibungspflichtiger oder nicht-verschreibungspflichtiger Medikamenten statt.

Die Übersicht von Cerullo und Strakowski (2007) berichtet über Epidemiologie und Folgen der Komorbidität von bipolaren Erkrankungen mit Alkohol- und Substanzmittelbezogenen Störungen [304]. Hinsichtlich der Behandlung werden eine Reihe von Kohortenstudie erwähnt, die nach Ansicht der Autor\*innen zu einer größeren Anzahl von randomisierten kontrollierten Studien führen sollten. Allerdings sind Substanzgebrauchsstörungen fast immer ein Ausschlusskriterium in randomisierten kontrollierten Behandlungsstudien. Von den wenigen kontrollierten Studien wird die Untersuchung von Geller et al. (1998) berichtet, in der Lithium bei 25 Adoleszenten mit bipolar I und II Störungen sowie acht Personen mit Depression und komorbider Substanzgebrauchsstörung eingesetzt wurde [307]. Drei Studien untersuchten die Wirksamkeit von psychotherapeutischen Interventionen, wobei eine Studie eine Kohortenstudie ohne Kontrollgruppe darstellt und daher nicht berücksichtigt wurde. Schmitz et

al. (2002) untersuchten eine medikamentöse Intervention mit und ohne kognitive Verhaltenstherapie [308]. Weiss et al. (2007) verglichen eine integrierte Gruppentherapie mit Drogenberatung [309].

Die Übersicht von Pettinati et al. (2013) schloss sechs randomisierte kontrollierte Studien ein, von denen sich fünf mit komorbider Alkoholkonsumstörung und bipolaren Erkrankungen beschäftigen und eine (Brown et al. 2007) die Behandlung von komorbider Kokainabhängigkeit (nicht-medizinischer Gebrauch) untersuchte [279, 310].

Die Übersicht von Salloum und Brown (2017) berichtet über 10 randomisierte kontrollierte Studien, von denen sich drei mit der Behandlung komorbider Kokainkonsumstörung und Bipolarer Störung beschäftigten (Brown et al. 2007, Brown et al. 2012, 2015) sowie eine Studie mit komorbider Methamphetamin-Abhängigkeit (Brown et al. 2012) [305, 310–313].

In der Meta-Analyse von Tiet und Mausbach 2007 wurde eine Reihe von Studien zur Komorbidität zwischen Alkohol- und anderen Substanzgebrauchsstörungen und bipolaren Erkrankungen eingeschlossen [306]. Dabei waren viele Untersuchungen Kohortenstudien, die für die aktuelle Fragestellung nicht berücksichtigt wurden. Neben Forschung zu psychosozialen Therapieansätzen wurden randomisierte kontrollierte Studien zu medikamentösen Behandlungsstrategien oder deren Kombination berücksichtigt (Psychotherapie: [308]; Medikation: [307]; schwere psychische Erkrankungen: [314–316]).

Eine Übersicht von Kelly et al. 2012 berichtet über die Behandlung von „schweren komorbiden psychischen Störungen“ (severe mental illness) und Substanzkonsumstörungen [317]. In der Übersicht, die 24 Übersichten und 43 Studien einschloss, wird insbesondere auf die Wirksamkeit von motivationaler Gesprächsführung hingewiesen [317].

#### **6.1.8.4 Psychotherapie bei komorbider bipolarer Störung: Darstellung der Evidenz**

Wie bei komorbiden depressiven Störungen, liegen auch bei komorbiden affektiven Erkrankungen keine Erkenntnisse aus Studien zu medikamentenbezogenen Störungen durch verschreibungspflichtige Medikamente vor. Somit können Erkenntnisse zur Häufigkeit der Komorbidität, Diagnostik, Therapie und Prognose aus Studien dargestellt werden, die zur Komorbidität und Substanzmittelkonsumstörungen durchgeführt wurden. Für die Substanzgruppen der Benzodiazepine und Opiode besteht wahrscheinlich eine signifikante Überlappung zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln, was Gebrauch, Prognose und therapeutische Ansätze betrifft.

## Ergebnisse der Meta-Analyse von Tiet und Mausbach (2007) [306]

Die Studienlage zu psychotherapeutischen oder psychosozialen Therapien ist sehr spärlich. Schmitz et al. (2002) verglich „Medikamentenmanagement“ (MM) mit und ohne kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in einem integrierten Therapieansatz bei 46 komorbiden Studienteilnehmer\*innen [308]. Medikamentenmanagement (n=21) beinhaltete vier zwanzigminütige psychoedukative Sitzungen zur Medikamentencompliance, Nebenwirkungen, Drogenkonsum und affektiven Symptomen. Zusätzlich wurden im anderen Studienarm 16 gruppenorientierte Sitzungen, jeweils 60 Minuten, mit Inhalten zur Rückfallprävention, einem kognitiven Modell der Abhängigkeitsentwicklung, der affektiven Symptomatik und bipolarer Störungen durchgeführt. Alle bipolaren Patient\*innen hatten eine Rückfallprophylaxe mit Valproat oder Lithium. Personen mit Medikamentenmanagement und kognitiver Verhaltenstherapie wiesen eine höhere Therapiecompliance auf, was sich in einer besseren Anwesenheit bei Therapiesitzungen und Medikamenteneinnahme ausdrückte, sowie deutlich weniger Tage mit manischen Symptomen (ES 2,53), weniger Depressionen (ES 0,08); weniger selbstberichteten Drogen- (ES 0,11) und Alkoholkonsum (ES 1,79).

Die Meta-Analyse von Tiet und Mausbach (2007) wertete ebenfalls Studien aus, die sich mit der Therapie „schweren psychischen Erkrankungen“ (Severe mental illness) und komorbiden Substanzkonsumstörungen beschäftigen [306]. Darunter zählten neben schizophrenen Psychosen und depressiven Erkrankungen auch bipolare Störungen. Von den in die Meta-Analyse einbezogenen sieben Publikationen zu diesem Themenbereich wurden nur drei randomisierte kontrollierte Studien für die Darstellung berücksichtigt [314–316].

Eine initiale Studie von Lehman et al. 1993 betrachtete integrierte Behandlungsstrategien für komorbide Patient\*innen mit schizophrenen, schizoaffektiven, bipolaren oder depressiven Erkrankungen sowie Substanzkonsumstörungen (SUD) nach DSM-III-R Kriterien [314]. In der Untersuchungsgruppe wiesen nach DSM-III-R SCID 21 % der Patient\*innen eine Bipolare Störung und 14 % eine schwere Depression auf, in der Kontrollgruppe 25 % eine bipolare und 5 % eine depressive Erkrankung. Komponenten des Programms beinhalteten „intensives“ Case Management, Rehabilitation, Gruppentherapien, Psychoedukation für Familien und Patient\*innen sowie Anleitungen zur Selbsthilfe. Die Studienteilnehmer\*innen wurde auf einen Studienarm mit „Integrierter Therapie“ (n = 29) oder „treatment as usual“ (TAU, n = 25) randomisiert. Als Erfassungsinstrumente wurden der ASI (Addiction Severity Index) sowie „Composite Scores“ für Alkohol-, Drogenkonsumstörungen und psychische Erkrankungen eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten aber keinen Unterschied im Behandlungsergebnis zwischen TAU und integriertem Ansatz (ASI Psychiatrie Score ES = 0,26; Schwere Alkoholkonsum ES = 0,37; ASI Drogen ES 0,13, Tage im Krankenhaus 0,22). Die Autor\*innen

schließen, dass die Barrieren hoch sind, hochgradig komorbide Patient\*innen in ein Behandlungssetting zu bringen, trotz intensivem Case-Management. Zukünftige Therapiesätze sollten Momente der günstigen Motivation bei dieser Patientengruppe für den Zugang zu Therapieangeboten nutzen.

Burnam et al. 1995 randomisierte 276 obdachlose Personen mit “Doppeldiagnosen” auf drei Behandlungsarme [315]. Das erste war ein Modellprojekt zur stationären Behandlung, das zweite ein nicht-stationäres Programm mit demselben Therapieansatz sowie eine Kontrollbedingung [315]. Nach drei Monaten nahm der Alkoholkonsum in beiden Therapiebedingung signifikant ab (ES 0,31), dieser Unterschied bestand aber nicht mehr bei nachfolgenden Untersuchungen [315]. Keine Besserung konnte bei der Intensität der psychischen Symptomatik gefunden werden beziehungsweise eine Berechnung war nicht möglich (erfasst mit dem SCL 90 R, Depression, Feindseligkeit, Psychotizismus) [315].

Personen in einem “assertive community treatment (AsCT, n = 105)” wurde von Drake et al. 1998 mit einem “Standard Case Management (SCM, n = 98)” verglichen [316]. Die Studienteilnehmer\*innen wiesen jeweils komorbide Alkoholkonsumstörungen und “schwere psychische Störungen”, wie Psychosen und bipolare Erkrankungen (nach DSM-III-R) auf. AsCT beinhaltete zahlreiche Therapieelemente, wie zum Beispiel 24h Erreichbarkeit und einen multidisziplinären Teamansatz. Die Studienteilnehmer\*innen wurden über 36 Monate nachverfolgt. Im Ergebnis reduzierten die Teilnehmer\*innen in beiden Therapiearmen den Alkohol- und Substanzmittelkonsum signifikant (ES 0,28 Alkohol AUS Skala; ES 0,28 für Drogen, SATS Skala, jeweils statistisch signifikant), während die Effektstärken für die Besserung der psychischen Symptome (Brief Psychiatric Rating Scale ES 0,02), Lebensqualität (ES 0,08), finanzielle Unterstützung (0,28) nicht signifikant waren. Während die Autor\*innen Vorteile in der De-Institutionalisierung dieser Patient\*innen durch ihren integrierten Ansatz sehen, konnten sie keinen Unterschied in den meisten Ergebnissen gegenüber der “Standardbehandlung” nachweisen.

Die Autor\*innen der Meta-Analyse fassen zusammen, dass ihre Auswertung der (zum damaligen Zeitpunkt publizierten) Studien Hinweise dafür ergeben haben, dass sich bisher in anderen Stichproben als wirksam erwiesene medikamentöse und psychotherapeutische Ansätze auch bei komorbiden Patient\*innen die psychischen Symptome (die Komorbidität) effektiv sein können. Außerdem gibt es Indizien, dass der Substanzmittelkonsum bei komorbiden Personen mit bereits bekannten Ansätzen ebenfalls rückläufig ist, während die Wirksamkeit von integrierten Verfahren weiterhin fragwürdig ist.



## Ergebnisse der Übersicht von Cerullo und Strakowski (2007) [304]

Im Ergebnis werden in der Übersicht von Cerullo und Strakowski (2007) nur wenige randomisierte Studien zur Behandlung komorbider bipolarer Störungen bei Substanzgebrauchsstörungen berichtet [304]. Eine größere Zahl von Kohortenstudien, die bis zur Publikation der Übersicht 2007 vorlagen, wurde für die Auswertung nicht berücksichtigt [304].

Drei Studien untersuchten die Wirksamkeit von psychotherapeutischen Interventionen, wobei eine Studie eine Kohortenstudie ohne Kontrollgruppe darstellt und daher für die Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Schmitz et al. (2002) randomisierten 46 Patienten mit komorbider bipolarer Störung (ambulante Behandlung) auf jeweils eine Gruppe mit Medikation oder Medikation und kognitive Verhaltenstherapie [308]. Keine Unterschiede konnten über die Gruppen hinsichtlich des Alkohol- oder Drogenkonsums oder der Compliance gefunden werden.

Eine nachfolgende Studie von Weiss et al. 2007 (RCT) verglich eine integrierte Gruppentherapie mit Drogenberatung bei 62 komorbiden Patient\*innen [309]. Alle Personen wiesen eine Abhängigkeitserkrankung auf. Teilnehmer\*innen der integrierten Gruppe wiesen weniger Tage des Alkohol- oder Substanzkonsums auf, hatten aber signifikant mehr affektive Symptome. Jeweils 31 Personen wurden in einen Behandlungsarm mit integrierter Gruppentherapie über 20 Wochen (Follow-up nach drei Monaten) mit einer „Drogenberatung“ verglichen. Primäre Ergebnisvariablen waren die Tage des Drogenkonsums und Wochen mit affektiver Erkrankung. 51,6 % der Gruppe waren weiblich (n = 32); 93,5 % (n=58) Kaukasier. Etwa 80 % (n = 50) der Patient\*innen litten unter einer bipolar I, etwa 10 % (n = 10) an einer bipolar II und 3 % (n = 2) an einer nicht näher definierten bipolaren Störung. Die relative Mehrheit der Teilnehmer\*innen wies eine Alkoholkonsumstörung auf (62,9 %, n = 39), etwa 10 % wiesen eine Störung durch Cannabionide (n = 16), Kokain (n = 10), Sedativa oder Hypnotika (n = 9) oder Opioide (n = 8) auf. Die Diagnosen waren über die Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich verteilt. Valproat (30,6 %) und Lithium (24,2 %) waren die häufigsten Rückfallprophylaktika, etwa die Hälfte der Teilnehmer (46,8 %) war auf mehr als einen „mood stablizer“ eingestellt. Im Ergebnis konnten in der integrierten Therapie während der Behandlungsphase und im Follow-up nach drei Monaten signifikante Besserungen des Alkoholkonsums gefunden werden (Tage des Konsums, beide  $p < 0,001$ ), während beim Drogenkonsum kein signifikanter Effekt beobachtet wurde. Allerdings wies die Gruppe der integrierten Therapie eine schnellere und höhere Rate der Abstinenz im Vergleich zur Kontrollbedingung sowohl für Alkohol als auch Drogen auf (Hazard ratio = 2,12;  $z = 0,23$ ,  $p < 0,03$ ). Kein Unterschied wurde für die Besserung der affektiven Symptome festgestellt.

Die Autor\*innen schlussfolgern, dass affektive Symptome durch die integrierte Therapie nicht gebessert werden konnten, während eine Reduktion des Alkoholkonsums und mehr Abstinenz bei Alkohol- und Drogen erreicht werden konnte.

#### **Ergebnisse der Übersicht von Salloum und Brown (2017) [305]**

Die aktuellste Übersicht zur Komorbidität von bipolaren Erkrankungen und Substanzkonsumstörungen liegt von Salloum und Brown (2017) vor, die auch die Autor\*innen der meisten publizierten randomisierten kontrollierten Studien für diesen Personenkreis sind [305]. In der Diagnostik von komorbiden bipolaren Patienten wird, neben dem Einsatz des AUDIT zur Erfassung des Alkoholkonsums, die Verwendung des Drug Abuse Screening Test (DAST) empfohlen [305].

#### **Integrierte Psychotherapie**

Während eine Reihe von empirisch getesteten effektiven Psychotherapien für nicht-komorbide bipolare Störungen sowie für Substanzgebrauchsstörungen zur Verfügung stehen, gibt es eine begrenzte Anzahl von Psychotherapien, die speziell auf Patient\*innen mit bipolaren Störungen und komorbiden Substanzgebrauchsstörungen zugeschnitten sind. Psychotherapie ist unerlässlich, um die Behandlungsallianz und die Medikamenten-Compliance zu verbessern und den Patient\*innen zu helfen, Bewältigungsstrategien zu entwickeln, um Krankheitssymptome, die Rezidivprävention und den Genesungsprozess zu optimieren [305].

#### **Gruppentherapie**

Die Integrierte Gruppentherapie (IGT) wurde zur Behandlung von komorbiden bipolaren und süchtig machenden Erkrankungen entwickelt [309, 318]. IGT-essentielle Merkmale sind die Integration von therapeutischen Interventionen, die sowohl die bipolare Störung als auch die Prinzipien der Drogenberatung von Substanzgebrauchsstörungen behandeln. Zwei randomisierte kontrollierte Studien verglichen IGT mit einer Standardgruppentherapie, eine mit gemeindebasierter Anpassung [318]. In der letzteren Studie verringerte IGT signifikant die Tage des Alkohol- und Stoffkonsums während der Behandlung und Nachsorge, im Vergleich zur Standardgruppen-Drogenberatung. Diese Studie unterstreicht die Bedeutung eines integrierten Fokus auf beide Erkrankungen, um das Ergebnis des Alkohol- und Drogenmissbrauchs zu verbessern.

Die Ergebnisse der Studie von Weiss et al. (2007) wurden bereits oben in der Übersicht von Cerullo und Strakowski (2007) ausführlicher dargestellt [304, 309]. Insgesamt zeigte sich ein besserer Effekt auf den Konsum von Alkohol als auf den Konsum von anderen Substanzen und keine Wirkung auf die affektiven Symptome. Die nachfolgende Publikation stellte eine kürzere Version des IGT Ansatzes mit 12 Sitzungen (gegenüber 20 Sitzungen in 20 Wochen,

danach drei Monate Follow-up) für einen gemeindenahen Einsatz vor [318]. Es wurden 61 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen und auf die Behandlung mit IGT (n = 31) und eine Kontrollbedingung (GDC group drug counseling n = 30) randomisiert. Wie in der Vorstudie, wiesen die meisten Teilnehmer\*innen eine Bipolar I (78,7 %) auf, 14,8 % eine Bipolar II und 6,6 % eine nicht näher bestimmte bipolare Erkrankung. Ebenfalls hatte die Mehrheit der Patient\*innen sowohl eine Alkohol- als auch Substanzmittelkonsumstörung (65,6 %), 26,2 % eine Alkoholkonsumstörung und die übrigen 8,2 % eine Störung durch Drogenkonsum. Insgesamt waren unter den 45 Drogenkonsumenten 19 mit Kokain-, 18 mit Marihuana-, zwei mit Opioid-, und jeweils eine Person mit Benzodiazepin- und Halluzinogenkonsum. Bemerkenswert ist auch die Rate von 43 % der Personen mit mindestens einem Suizidversuch in der Vorgeschichte. Valproat (29,5 %) und Lithium (27,9 %) waren die am häufigsten eingesetzten "Mood stabilizer" in der Behandlung, gefolgt von Olanzapin (16,4 %). Mehr als ein Drittel nahm mehr als ein Psychopharmakon (34,4 %). Im Ergebnis konnte durch die integrierte Gruppentherapie die Tage des Substanzkonsums während der Therapiephase reduziert werden.

Ein Unterschied in den Tagen des Substanzkonsums konnte für den Vergleich von IGT versus Kontrollbedingung nur für den Follow-up Zeitraum auf einem statistischen Trendniveau nachgewiesen werden ( $p < 0,10$ ), ebenso die Besserung der affektiven Symptome während der Therapiephase ( $p < 0,10$ ). Im Vergleich gelang eine signifikante Reduktion der Tage des Alkoholkonsums ( $p < 0,05$ ). Die Autor\*innen bewerten die Ergebnisse, dass IGT insgesamt gegenüber der "Drogenberatung" eine globale Besserung der Betroffenen belegt und auch im ambulanten Setting erfolgreich durch "Drogenberater" implementiert werden kann.

Insgesamt wird in der Übersicht von Salloum und Brown (2017) die IGT als bevorzugter Psychotherapieansatz für die Behandlung komorbider bipolarer Störungen und Substanzgebrauchsstörungen angesehen [305, 309, 318].

#### **6.1.8.5 Pharmakotherapie bei komorbider bipolarer Störung: Darstellung der Evidenz**

Die Pharmakotherapie von komorbiden bipolaren Erkrankungen bei medikamentenbezogenen Störungen stellt zusätzliche Herausforderungen dar. Ein ideales Medikament für diese Zielgruppe wäre eines, das sowohl bei bipolaren Störungen als auch bei der Reduzierung des Wirkstoffkonsums wirksam ist. Darüber hinaus sollte es gut verträglich, frei von problematischen Wechselwirkungen mit den Substanzmitteln oder den Begleitmedikamenten sein und kein Abhängigkeitspotential aufweisen.

Die evidenzbasierte wirksame Pharmakotherapie bei bipolarer Störung mit komorbidem Alkohol und anderen Substanzbezogenen Störungen ist jedoch noch begrenzt [319–321].

Studien, die die Wirksamkeit der Behandlung bipolarer Störungen bewerten, einschließlich zulassungsrelevanter Studien, die nach Indikationen für die verschiedenen bipolaren Zustände suchen, schließen Menschen mit Substanzmissbrauch systematisch aus, was eine signifikante Untergruppe von Patient\*innen mit bipolarer Störung mit unerfülltem Behandlungsbedarf auslöst, da unklar ist, wie wirksam diese Behandlungen für sie sind. Außerdem leiden die Studien an einem hohen Drop-out. Es fehlen Multi-Center-Studien.

Zwei vorherrschende Forschungsdesigns wurden bei der Auswahl vielversprechender Wirkstoffe für komorbide Personen verwendet. Am häufigsten wurde ein einzelnes Medikament (Quetiapin), das bei bipolaren Störungen eingesetzt wird, getestet, um zu sehen, ob es nicht nur die affektiven Symptome, sondern auch die Abhängigkeitserkrankung günstig beeinflusst, zum Beispiel durch Besserung der Abstinenz oder durch dauerhafte Verminderung der Substanzkonsummengen. Weitere Untersuchungen verwendeten die Stimmungsstabilisatoren Lithiumcarbonat, die Antikonvulsiva Natriumvalproat und Lamotrigin sowie das atypische Antipsychotikum Quetiapin. Letztes wurde allerdings nur in Studien zur Alkoholabhängigkeit und komorbiden bipolaren Störungen getestet und wird damit für diese Übersicht nicht berücksichtigt.

In der Meta-Analyse von Tiet und Mausbach (2007) sowie Cerullo und Strakowski (2007) untersuchte eine randomisierte kontrollierte Studie die Wirkung von Lithium bei komorbiden adoleszenten Personen mit "primärer bipolarer Störung" (Affektive Störung vor dem Beginn der Substanzmittelkonsumstörung) [304, 306, 307]. Patient\*innen unter Lithium wiesen eine geringere Rate substanzpositive Urinproben (ES 0,57) und eine verbesserte globale psychosoziale Funktionsfähigkeit (Children's Global Assessment Scale, ES 0,86) auf. Bei 25 Adoleszenten mit bipolarer Erkrankung konnte eine signifikante Besserung der affektiven Symptome sowie des Konsums unter Lithium versus Placebo gezeigt werden. Weitere in der Übersicht zusammengefasste Studien waren „open label“ und untersuchten Lithium, Quetiapin, Lamotrigin, Valproat sowie Aripiprazol. Diese Studien finden für diese Übersicht keine Berücksichtigung.

Erwähnt wird in Salloum und Brown (2017) eine randomisierte kontrollierte Studie von Brown et al. (2012) zur Behandlung von komorbiden bipolaren Personen mit Kokainabhängigkeit die Lamotrigin versus Placebo erhielten [305, 313]. Es wurden 120 Teilnehmer\*innen eingeschlossen, Lamotrigin wurde in Dosierungen von 25-200mg titriert, eine maximale Dosierung von 400mg war möglich. Es konnte kein Unterschied in der Rate der positiven Urinscreenings gefunden werden. Die Besserung der depressiven Symptome war allerdings signifikant mit der selbst-berichteten Veränderung des Kokainkonsums korreliert.

Citicoline wurde versus Placebo ebenfalls an 44 ambulanten Personen über 12 Wochen mit komorbider Kokainabhängigkeit und bipolarer Erkrankung getestet [310]. Neben der geringeren Rate an positive Urintests verbesserten sich Personen in der Verumgruppe auch hinsichtlich ihres deklarativen Gedächtnisses. Eine Folgestudie untersuchte die gleiche Substanz an einer größeren Stichprobe von 130 Personen mit gleicher Komorbidität über 12 Wochen [312]. Erneut zeigten sich in einer prospektiven Analyse ein Gruppen- sowie ein Gruppen-Zeit-Effekt zugunsten der Verum-Bedingung. Die Wirkung zeigte sich zu Beginn der Behandlung und verschwand in der Folge über die Studiendauer. Eine dritte frühere Studie untersuchte Citicoline an 60 komorbiden Patienten mit Methamphetaminabhängigkeit, erneut über einen Zeitraum von 12 Wochen [311]. Die eingesetzte Dosis war bis zu 2.000 mg/d. Während sich die depressiven Symptome in der Verumgruppe signifikant besserten, konnte kein Effekt auf den Methamphetaminkonsum oder Gedächtnisleistungen nachgewiesen werden. Alle drei Studien beziehen sich auf Störungen aus einem (nicht-medizinischen) Konsum zu Rauschzwecken von Kokain und Methamphetaminen [305].

Pettinati et al. (2013) weisen in ihrer Übersicht darauf hin, dass zum Zeitpunkt ihres Reviews nur wenige Studien zur Komorbidität von bipolaren Erkrankungen bei Substanzgebrauchsstörungen publiziert sind [279]. Studien zur Evaluation von Medikamenten gegen bipolare Störungen schließen Personen mit Alkohol- und Substanzmittelkonsumstörungen sogar typischerweise aus. In dem Review werden sechs randomisierte kontrollierte Studien zur medikamentösen Behandlung von komorbiden bipolaren Störungen publiziert, von denen drei Untersuchungen Personen mit komorbiden Alkoholkonsumstörungen behandelten und daher nicht berücksichtigt wurden. Die Übrigen Studien verwendeten Quetiapin [322, 323] und Citicoline [310] zur Behandlung komorbiden Kokainkonsums.

Zusammenfassend konnten Besserung der affektiven Symptomatik in einer Studie mit Quetiapin beobachtet werden [322], die aber in zwei Folgestudien nicht repliziert werden konnten [323, 324]. Die Studie mit dem Nahrungsergänzungsmittel Citicoline zeigte eine signifikante Reduktion des Kokainkonsums [310].

Zusammenfassend betrachten die Autor\*innen Personen mit komorbiden bipolaren Erkrankungen und Substanzkonsumstörungen als eine Gruppe von Patient\*innen, für die eine Behandlung für jeden Therapeuten herausfordernd ist. Die Medikamente, die zur Behandlung der Komorbidität zum Einsatz kamen (zum Beispiel Quetiapin) wurden als add-on versus Placebo verabreicht und konnten mehrheitlich keine Wirkung auf die Substanzkonsumstörung oder Konsummuster nachweisen. Eine einzige positive Studie mit dem Nahrungsergänzungsmittel Citicolin lag zum Zeitpunkt der Übersichtsarbeit vor.

#### 6.1.8.6 Von der Evidenz zur Empfehlung: Therapie bei komorbider bipolarer Störung

Bisher liegen nur wenige Studien zur Behandlung komorbider bipolarer Erkrankungen und substanzbezogenen Störungen vor. Wie bei komorbiden depressiven Erkrankungen gibt es keine spezifische Studie zu medikamentenbezogenen Störungen, eine Überlappung der gebrauchten Substanzen aus verschreibungspflichtigen Medikamenten kann aber nicht ausgeschlossen werden (insbesondere bei Opioiden, Sedativa- und Hypnotika, Stimulantien). Auf Basis der Arbeiten von Tiet und Mausbach (2007), Cerullo und Strakowski (2007) sowie Pettinati et al. (2001) ergibt sich bisher kein Hinweis auf eine effektive und spezifische pharmakologische Therapiestrategie bei komorbiden bipolaren Erkrankungen und medikamentenbezogenen Störungen [279, 304, 306].

Die Meta-Analyse von Tiet und Mausbach (2007) sowie die Übersicht von Cerullo und Strakowski (2007) berichtet auf der Basis einer Studie bei Jugendlichen (Adoleszenten, m/w/d) über eine günstige Wirkung von Lithium auf „substanzpositive Urinproben“ und die psychosoziale Funktionsfähigkeit. Allerdings handelt es sich um eine Einzelstudie an einer speziellen Stichprobe mit einer relativ kleinen Fallzahl (insgesamt 46 eingeschlossene Studienteilnehmer). Eine Replikation fehlt [304, 306].

Die Übersicht von Pettinati et al. (2013) berichtet über die mehrfach durchgeführten Studien mit Antipsychotika der 2. Generation (vor allem Quetiapin) [279]. Durchgehend zeigte sich keine Besserung des Alkoholkonsums. Zwei Studien zeigten bei Kokainabhängigen und komorbider bipolarer Störung eine Wirkung des Nahrungsergänzungsmittels Citicoline (weniger Kokain-positiver Urin). Diese Studien sind aber für medikamentenbezogene Störungen nicht relevant.

In den Übersichten von Cerullo und Strakowski 2007 sowie Salloum und Brown (2017) werden die Studien von Weiss et al. (2007 und 2009) mit integrierter Gruppentherapie (IGT versus „Standard-Gruppentherapie“) in zwei verschiedenen Settings vorgestellt [304, 305, 309, 318]. Eine Besserung des Alkohol- und Substanzkonsums wie auch der affektiven Symptome ist zumindest teilweise nachweisbar. Damit ist das Verfahren (IGT) als ein bevorzugtes Verfahren anzusehen. Der Einsatz von motivationalen Gesprächstechniken ist ebenfalls empfehlenswert [317].

Erwähnt werden in der Übersicht von Pettinati et al. (2013) als auch bei Salloum und Brown (2017) die randomisierte und kontrollierte Studie zu Lamotrigin bei komorbiden bipolaren Erkrankungen (n = 112) [279, 305, 313]. Es fand sich kein Unterschied in den positiven Urinscreenings oder der Depression zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Damit kann Lamotrigin am ehesten, wie auch in den Leitlinien erwähnt, zur Behandlung der bipolaren

Störung eingesetzt werden. Die Empfehlungen zum Wirkeintritt, Off-label-Use und Nebenwirkungen sind zu beachten.



#### **Integrierte Therapie und „Assertive community treatment“**

Die Übersicht von Tiet und Mausbach (2007) berichtet über drei randomisierte kontrollierte Studien zur integrierten Behandlung [314, 315] sowie „assertive community treatment“ [316]. Bei den Studienteilnehmer\*innen handelte es sich um Personen mit „schweren psychischen Erkrankungen“, die jeweils auch bipolare Störungen und ASUD (Alkohol- und Substanzkonsumstörungen) einschlossen. Es wurde keine Differenzierung mit medikamentenbezogenen Störungen durchgeführt. Alle Studien konnten keinen Unterschied der Symptome der bipolaren Erkrankung oder der Substanzkonsumstörung zu den jeweiligen Vergleichsgruppen ermitteln, auch wenn sich insgesamt bei Burnam et al. (1995) und bei Drake et al. (1998) der Alkohol- oder Substanzkonsum besserte [315, 316].

### 6.1.9 Komorbidität Depressionen

Prof. Dr. Ulrich Preuss, PD Dr. Stefan Cohrs, Jurand Daszkowski, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Wilma Funke, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Katrin Janhsen, PD Dr. Gabi Koller, Dr. Tobias Rütter, Prof. Dr. Ingo Schäfer, Prof. Dr. Udo Schneider, Dr. Markus Stuppe, PD Dr. Christine Thomas, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Dirk Wedekind, Prof. Dr. Anil Batra und Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

#### 6.1.9.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>6.1-12</b> Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und komorbider depressiver Erkrankung soll primär eine Psychotherapie angeboten werden. Antidepressiva sollen nur angeboten werden, wenn eine Psychotherapie abgelehnt wird oder nicht zeitnah verfügbar ist oder wenn der Schweregrad eine medikamentöse Mitbehandlung erfordert.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 96 %</p>	
<p><b>6.1-13</b> Antidepressiva, bevorzugt trizyklische Antidepressiva, können als Therapieversuch bei medikamentenbezogenen Störungen und komorbider depressiver Erkrankung im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 94 %</p>	

#### 6.1.9.2 Hintergrund und Evidenz

Generell zeigt sich nach Durchsicht der relevanten Literatur, dass keine Studien vorliegen, die sich ausdrücklich mit komorbiden psychischen Erkrankungen bei medikamentenbezogenen Störungen sowie deren Einfluss auf die Diagnostik und Therapie der medikamentenbezogenen Störungen beschäftigen.

Bei vielen der vorhandenen Studien zur Diagnostik und Therapie komorbider psychischer Erkrankungen, etwa von Depressionen und bipolaren Störungen, ist unklar, welcher Anteil der Personen mit allgemein substanzbezogenen Störungen diese auf dem Grau-



beziehungsweise Schwarzmarkt bezogen oder durch Apotheken oder ärztliche Verschreibungen erhalten haben. Dies gilt insbesondere für Sedativa und Hypnotika, Opioide und verschreibungspflichtige Stimulanzien. Für diese Substanzgruppen ist zumindest nicht auszuschließen, dass die Konsumenten sie zumindest teilweise auch ärztlich verschrieben bekommen haben, dies aber häufiger oder in größerer Dosis gebrauchten, als ärztlich oder über die Zulassungskriterien nach Arzneimittelgesetz empfohlen.

Eine Reihe von Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zum Thema Depression mit Alkohol- und Substanzkonsumstörungen (beziehungsweise medikamentenbezogenen Störungen) liegen vor. Geringer ist die Zahl an Studien zur Behandlung von Depressionen in der medikamentengestützten Behandlung der Opiatabhängigkeit („opioid assisted therapy“, OAT). Alle diese Studien erfüllen nicht die Qualitätskriterien nach SIGN und ROBIS [325, 326] und können daher nicht nach der Oxford-Klassifikation [327] hinsichtlich ihrer Evidenz beurteilt werden.

#### **6.1.9.3 Wissenschaftlicher Hintergrund – vorliegende Studien**

Die Anzahl von Studien zu diesem Thema ist übersichtlich. Es fällt zudem die mangelnde Differenzierung zwischen dem Fehlgebrauch von verschreibungspflichtigen Medikamenten und dem illegalen Konsum dieser Substanzen (etwa bei Stimulanzien, Opioiden, Cannabinoiden, Kokain oder Sedativa/Hypnotika) auf. Damit können zwar wirksame Pharmako- und Psychotherapien sowie Setting Bedingungen für die jeweiligen Substanzen abgeleitet werden, allerdings sind diese nicht spezifisch für Personen, die eine medikamentenbezogene Störung aufweisen.

In diesen Abschnitt wurden zur Beurteilung des wissenschaftlichen Hintergrundes zur Behandlung von komorbiden medikamentenbezogenen und depressiven Störungen fünf Meta-Analysen [294, 306, 328–331], darunter zwei Meta-Analysen zur Depressionsbehandlung unter Substitution [294, 329] einbezogen. Außerdem wurden zwei weitere Übersichtsarbeiten berücksichtigt [279, 332].

Zum Themenbereich der Psychotherapie bei komorbider Depression und Substanzgebrauchsstörungen wurden zwei Arbeiten verwendet [333, 334] sowie zwei empirische Studien zur integrierten Versorgung [335, 336].

Die Studien werden hinsichtlich ihrer Limitationen und Behandlungsansätze dargestellt, um aus den Therapieansätzen auch für Gebrauchsstörungen bei „nicht über Rezept verschriebenen Opioiden, Sedativa/Hypnotika, Stimulanzien und andere Schmerzmittel“ Empfehlungen zur Behandlung von affektiven Erkrankungen bei Gebrauchsstörungen durch rezeptpflichtige Medikamente abzuleiten.

Die Meta-Analyse von Nunes et al. (2004) recherchierte Studien zu Depressionen und Alkohol- sowie anderen Substanzgebrauchsstörungen, ohne Differenzierung zwischen rezeptpflichtigen und nicht-rezeptpflichtigen Medikamenten [328]. Diese Meta-Analyse schloss Studien für den Zeitraum von 1970-2003 ein. Unter den 300 Literaturstellen fanden sich 44 placebo-kontrollierte Studien (RCTs), von denen 14 (n = 848 Patient\*innen) eingeschlossen wurden. Für die Komorbidität Depression bei Substanzgebrauchsstörungen untersuchten drei Studien trizyklische Antidepressiva (TCA) und ebenfalls drei selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Vier Studien wurden zu Opioid- und zwei zu Kokainkonsumstörungen in die Auswertung einbezogen. Dabei kamen das TCA Imipramin [337, 338] sowie die SSRI Sertralin und Fluoxetin [339, 340] bei komorbider Depression und Opiatabhängigkeit zum Einsatz. Bei komorbider Kokainabhängigkeit wurden Imipramin [341] und Fluoxetin [342] verwendet.

Die systematische Übersicht und Meta-Analyse von Torrens et al. (2005) fasst unter Substanzkonsumstörungen („substance use disorders“) den Alkohol-, Tabak-, Kokain- und („illegalen“) Opioidkonsum zusammen, erneut ohne eine Unterscheidung zwischen rezeptierten oder nicht rezeptierten Substanzen zu unterscheiden [332]. Insgesamt wurden in dieser Meta-Analyse drei Studien mit komorbider Kokain- und drei Studien mit komorbider Opioidabhängigkeit in die Analysen eingeschlossen. Die Wirksamkeit von Antidepressiva bei komorbiden Kokainabhängigen wurde in fünf randomisierten kontrollierten Studien untersucht, von denen zwei sekundäre Analysen [343, 344] vorangegangener Untersuchungen waren [345, 346], zwei weitere RCTs wiesen nur geringe Fallzahlen auf [343, 347] und zwei Studien untersuchten Kokainabhängige bei Personen unter Substitutionsbehandlung (Methadon: [347], Buprenorphin: [344]). Außerdem wurde in einer zwölf-wöchigen RCT bei 113 komorbiden Kokainabhängigen das Trizyklikum (TCA) Imipramin eingesetzt [341].

Die Meta-Analyse von Tiet and Mausbach (2007) bezog Studien ein, die komorbide Depression und andere psychische Erkrankungen bei Alkohol- sowie weiteren Substanzgebrauchsstörungen einschloss [306]. Erneut fand keine Differenzierung von Gebrauchsstörungen von rezeptierten oder nicht rezeptierten Substanzen statt. Es wurden 59 Studien identifiziert, darunter 36 randomisierte kontrollierte Studien, von denen nur eine ein integriertes Behandlungssetting bei Komorbidität verwendete [335].

In dem systematischen Review von Pettinati et al 2013 werden Studien zu Depression, Bipolarer Erkrankung bei Alkohol- sowie weiteren Substanzgebrauchsstörungen zusammengefasst, allerdings ohne meta-analytische Auswertungen oder eine Differenzierung einer Konsumstörung durch von rezeptierten oder nicht rezeptierten Substanzen durchzuführen [279]. In der Übersicht wurden insgesamt drei Studien zur pharmakologischen

Behandlung der Komorbidität von Opiatabhängigkeit [339] sowie Kokainabhängigkeit [348, 349] mit Depressionen referiert. Nefazedon, das in der Studie von Ciraulo (2005) eingesetzt wurde, wird seit dem Jahre 2003 in Deutschland aufgrund des Nebenwirkungsprofils in Deutschland nicht mehr vertrieben [348]. Außerdem wurde eine Meta-Analyse berücksichtigt [328]. Zur Therapie komorbider bipolarer Störungen liegt aus dieser Übersicht eine Arbeit zur Behandlung der Kokainabhängigkeit mit Citicoline vor [310].

Die jüngste Meta-analyse von Zhou et al 2015 schloss Studien ein, die zwischen 1970 und 2013 zu Depression und Substanzgebrauchsstörungen bei Personen unter 25 Jahren durchgeführt wurden [330, 331]. Fünf Studien wurden für die Auswertung berücksichtigt. Insgesamt wurden 290 Personen behandelt [350–354]. Vier der Studien schlossen Patient\*innen mit komorbider Alkohol- und Cannabiskonsumstörung ein [350–353], eine Studie untersuchte 13-19jährige mit Gebrauchsstörungen verschiedener Substanzen [354]. Erneut wird nicht zwischen verschriebenen und nicht-verschriebenen Substanzen unterschieden. Insgesamt wurden für diese Meta-Analyse 2.055 Artikel identifiziert, von denen zwei zum Themenbereich Bipolare Depression bei Alkohol- sowie weiteren Substanzgebrauchsstörungen (Adoleszente, [307, 355]), eines zu Kokain und affektive Störungen [356] und fünf Studien zu affektiver Komorbidität bei Alkohol- und weiteren Substanzgebrauchsstörungen (Alkohol, [350–352]; Alkohol und Cannabis, [353] sowie verschiedene SUDs (Substanzkonsumstörungen) und psychische Erkrankungen [354]).

Aus der systematischen Übersichtsarbeit von Barratt und Chang (2016) wurden zwei Studien zur Behandlung von komorbiden Depressionen bei Alkohol- und Substanzbezogenen Störungen berücksichtigt [320, 333, 357].

In der systematischen Übersicht von Martinez-Vispo et al. (2018) konnten insgesamt 7.286 Studien identifiziert werden, von denen drei für die Übersicht berücksichtigt wurden [334, 358–360], allerdings alle ohne Unterscheidung zwischen verschriebenen und nicht-verschriebenen Medikamenten.

#### **Komorbide Depression bei Substitutionsbehandlung**

Zwei Untersuchungen beschäftigten sich mit der Behandlung von Depressionen bei Personen mit Substitutionsbehandlung [294, 329]. Alle anderen Studien und Übersichten zur Depression bei Substanzgebrauchsstörungen nahmen keine Differenzierung zwischen den Einzelsubstanzen als „rezept- oder nicht-rezeptpflicht“ vor.

Die Meta-Analyse von Hassan et al. (2017) identifizierte insgesamt 22 randomisierte kontrollierte Studien zu diesem Thema, von denen acht in die Auswertung eingeschlossen

wurden [294]. Sechs dieser Studien berichteten Ergebnisse der antidepressiven Therapie unter Opioidsubstitution (OAT), zwei verglichen Antidepressiva gegen Placebo. Insgesamt wurden 235 Personen mit trizyklischen Antidepressiva (TCA) [337, 338, 344, 346, 361–364] und 311 mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) behandelt [339, 340, 365, 366]. Kosten et al. (2003) und Gonzales et al. (2003) kombinierten Kontingenz-Management mit antidepressiver Behandlung [344, 346].

Die frühere Metaanalyse von Pedrelli et al. (2011) zur Behandlung von Depression bei Methadon-Substitution schloss vier Studien in ihre Auswertung ein [329, 337–340]. Diese behandelten insgesamt 317 Personen mit dem Antidepressivum Imipramin [337, 338] oder mit den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern Fluoxetin [340] und Sertralin [339].

#### 6.1.9.4 Psychotherapie bei komorbider Depression: Darstellung der Evidenz

Im Review von Barrett and Chang 2016 wurden Studien zusammengefasst, die „behavioral Interventions targeting chronic pain, depression, and substance use disorder in primary care“ als Studiengegenstand haben [333]. Erneut wurde keine Unterscheidung zwischen verschriebenen und nicht-verschriebenen Substanzen unternommen. Studien aus dieser systematischen Übersichtsarbeit beziehen sich auf die Primärversorgung. Aus den 1.862 identifizierten Artikeln wurden sechs Studien mit 696 Studienteilnehmern (316 männlich, 380 weiblich, Durchschnittsalter 45,3 Jahre, Stichprobengrößen zwischen  $n = 61$  bis  $n = 284$ ) identifiziert und in den Bericht eingeschlossen. Psychotherapieverfahren wie die Achtsamkeits-orientierte Genesungsförderung (MORE), sowie die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) werden übersichtsartig dargestellt.

Brown et al. (2006) untersuchten die Wirksamkeit von „integrierter“ kognitiver Verhaltenstherapie bei komorbider Depression und substanzbezogenen Störungen bei 66 „Veteranen“ versus TSF (12 Schritte der „Anonymen Alkoholiker“) [320]. Depression wurde nach drei bis sechs Monaten für die Gesamtgruppe besser ( $F(1,116) = 4,06, p = 0,03$ ), es zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen ICBT und TSF 12 Schritte,  $t(114) = 0,41, p = 0,68$ ). Teilnehmer der ICBT Gruppe zeigten am Ende der Behandlung eine höhere Rate an Abstinenz (87 % nach sechs Monaten) im Vergleich zu TSF (12-Schritte, 72 %).

Kay-Lambkin et al. (2009) schlossen 97 Personen mit komorbidem Alkohol- oder Cannabisabusus ein und verglichen eine Kurzintervention (KI) versus Motivational Interviewing (MI) und kognitive Verhaltenstherapie (CBT) [357]. Die letztere Gruppe wurde jeweils zusätzlich auf einen Therapeuten oder ein computer-basiertes Programm randomisiert. Depressive Beschwerden waren unter MI+CBT (mit und ohne Computerbasierung) besser als unter KI ( $p < 0,001$ ), insbesondere unter Verwendung des Computers. Ebenso zeigte sich eine

Reduktion des Substanzkonsums unter MI+CBT, ( $p < 0,001$ ) wiederum am besten bei computerbasierter Anwendung. Der Follow-up wurde nach drei, sechs und 12 Monaten durchgeführt. Die Autoren fassen zusammen, dass die computerbasierte Intervention sowohl Depression als auch Substanzkonsumstörung signifikant gebessert werden.

In der nicht-randomisierten, aber kontrollierten Studie von Watkins et al. (2011) wurde der Einsatz von kognitiver Verhaltenstherapie bei Depression und Alkohol- sowie Substanzgebrauchsstörungen erforscht [367]. Erneut wurde keine Differenzierung zwischen Substanzen mit und ohne Verschreibung unternommen. In dieser Studie wurden 299 „Klienten“ entweder „usual care“ ( $n=159$ ) oder „usual care“ plus Intervention ( $n=140$ ) zugeordnet. Die Intervention beinhaltete eine kognitive Verhaltenstherapie (Building Recovery by Improving Goals, Habits and Thoughts (BRIGHT)) für Depression. Outcome-Kriterien waren die Schwere der Depression und Anzahl der Tage von Alkohol- und Substanzkonsum. Eine Mehrheit der Studienteilnehmer\*innen (66 %) der Stichprobe berichtet über einen Substanzmittelkonsum, darunter Amphetamine (36,8 %), Kokain (20,4 %), Alkohol (15,4 %) und Opioide (Heroin 12,4 %). ASI Skalenwerte weisen darauf hin, dass die Schwere der Abhängigkeit mit anderen Behandlungsstichproben vergleichbar ist. 87 % der Probanden ( $n = 260$ ) und 85,6 % ( $n=256$ ) konnten in der drei- bis sechs-Monatskatamnese erneut erfragt werden, wobei die Patient\*innen mit Drop-out sich von den Teilnehmer\*innen nicht unterschieden, wie auch die Behandlungswirkungen über die vier Studienzentren. KVT (BRIGHT) Personen zeigten signifikante Besserungen der Depression nach drei und sechs Monaten ( $p < 0,001$ ). Dieses Ergebnis wurde auch durch begleitende antidepressive Medikation über alle Gruppen nicht beeinflusst. KVT-Patient\*innen wiesen nach drei und sechs Monaten jeweils häufiger „minimale Symptome“ versus UC auf (3-Monate: 55,8 % versus 33,6 %;  $p < 0,001$ ; 6- Monate: 63,9 % versus 43,8 %,  $p < 0,001$ ). Hinsichtlich des Substanzmittelkonsums wies die KVT Gruppe nach sechs Monaten weniger Tage des „problematischen Substanzmittelkonsums“ oder der Trinktage auf (beide  $p < 0,05$ ). Die Autoren halten fest, dass KVT bei Personen mit persistierenden depressiven Symptomen bei Alkohol- und Substanzmittelkonsumstörungen sowohl Depression als auch Substanzkonsum bessern. Insgesamt besserten sich bei allen Studienteilnehmern die psychischen Symptome, allerdings in der KVT „um die Hälfte besser“.

Aus der Übersichtsarbeit von Martinez-Vispo et al. (2018) wurden insgesamt vier Studien ausgewertet, die sich mit psychotherapeutischen Interventionen („Verhaltensaktivierung“) bei komorbiden Depressionen und Substanzgebrauchsstörung beschäftigten [334, 358–360]. Erneut fand sich keine Unterscheidung verschriebenen und nicht-verschriebenen Substanzen. Die Studie von Carpenter et al. (2008) wurde bei Personen unter Opioid-Substitution

durchgeführt und wird unter dem betreffenden Abschnitt bewertet [358]. Die Studie von Daughters et al. (2018) führte zu erhöhten Raten der Abstinenz nach drei (Odds Ratio (OR) 2,2), sechs (OR 2,6) und 12 Monaten (OR 2,9) in der Gruppe mit „Verhaltensaktivierung“ [360]. Depressionen waren insgesamt über die Studiengruppen gebessert, allerdings besonders dann, wenn Abstinenz vom Substanzmittel erreicht werden konnte (( $B = - 5,74$ ;  $SE = 1,65$  95 % Konfidenzintervall (KI) =  $- 9,10$  bis  $- 2,58$ ). Außerdem waren bei Abstinentern im Prä- Post Vergleich die depressiven Symptome signifikant über die Studienzeit gebessert ( $B = - 0,43$ ;  $SE = 0,11$ ; 95 % KI =  $- 0,65$  bis  $- 0,22$ ). Eine erhöhte Rate von 17 % mehr abstinenten Tagen berichtete die Untersuchung von Delgado et al. 2014 in der Gruppe mit „Verhaltensaktivierung“ [359]. Dieser Unterschied ist auf dem Niveau eines Trends, der aber keine statistische Signifikanz erreichte ( $d = 1,52$ ;  $p = 0,08$ ).

#### **Integrierte Versorgung bei komorbider Depression**

In der Studie von Wüsthoff et al. (2014) wurden fünf Einrichtungen für integrierte Behandlung und fünf Kontrolleinrichtungen zufällig ausgewählt [336]. Die Behandlungsallokation waren unverblindet. Patienten mit komorbider Angst- und Depression sowie mindestens einer Substanzgebrauchsstörung wurden eingeschlossen. Ausprägung des Konsums, der psychischen Beschwerden sowie die Schwere der Gebrauchsstörungen wurden mit etablierten Instrumenten (AUDIT, DUDIT, Europ-ASI, SCL 90R, Substance Abuse Treatment Scale SATS) erfasst. 55 Personen wurden in die Interventionsgruppe, 21 in die Kontrollgruppe eingeschlossen [336]. Der Alkohol- und Substanzgebrauch nahm über die Dauer der Behandlung von 12 Monaten gegenüber der Eingangsuntersuchung signifikant ab. Allerdings unterschieden sich aber weder affektive Störungen noch Substanzmittelkonsum signifikant zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Es zeigten sich keine Veränderung bei der Intensität der psychischen Symptome (Erfasst mit dem SCL-90R) über die Zeit in allen Untersuchungsgruppen. Aus Sicht der Untersucher\*innen ist eine integrierte Therapie in diesem Fall in einem ambulanten Setting wirksam bei komorbiden Personen.

Die Ziele der im Jahre 2001 publizierten prospektiven Studie von Charney et al. (2001) über sechs Monate beinhalteten die Auswirkungen einer Depression auf den Verlauf und das Ergebnis einer Abhängigkeitserkrankung zu evaluieren [335]. 75 Männer und 45 Frauen mit einer Substanzkonsumstörung wurden hinsichtlich des Vorliegens einer Depression (ja/nein) in zwei Gruppen eingeteilt und miteinander im Verlauf verglichen. Evaluationsinstrumente umfassten ein klinisches halb-strukturiertes Interview, den GAS (Global Assessment Scale), den Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), den BDI (Beck's Depression Inventory) und die SCL90-R (Symptom Check List 90 revised). 43 Patienten wiesen eine depressive Störung nach DSM-IV auf. Die Studienteilnehmer unterzogen sich einer ambulanten

Entzugsbehandlung und erhielten eine bis zwei 90-minütige Gruppentherapien und vier oder mehr 50-minütige individuelle Therapien, die auch motivationale Gesprächsführung umfasste. Die Mehrheit der Studienteilnehmer\*innen mit Depressionen konsumierte Alkohol (63 %), gefolgt von Kokain (14 %), Benzodiazepinen (12 %) und Opiaten (11 %). Nach sechs Monaten integrierter Therapie zeigten die Skalenwerte eine Besserung auf leichte bis minimale Intensität. Die Gruppe der depressiven Personen zeigte eine größere Besserung der psychischen Symptome als die Teilnehmer\*innen ohne Depression (BDI F – Wert = 4,44; df 2,64; p 0,016; HAMD F-Wert = 9,98, df 2,66; p < 0,001; GAS F-Wert = 3,31, df 2,66; p < 0,043). Es konnte kein Unterschied hinsichtlich des Substanzgebrauchs gefunden werden. Nach Ansicht der Autor\*innen konnte durch die integrierte Intervention eine Verschlechterung der depressiven Erkrankung wirksam vermieden werden.

#### **Psychotherapie bei komorbider Depressionen und Opioid-Substitutionstherapie**

Bisher liegen nach der Meta-Analyse von Hassan et al. (2017) nur wenige Studien zu psychotherapeutischen Interventionen bei Opioid-Substitution und komorbider Depression vor [294]. Ausgewertet wurden fünf Studien [358, 368–371].

Die zwei Studien von Luthar et al. (2000, 2007) zeigten eine Besserung der „Wohlfühls“ bei Teilnehmer\*innen der Muttergruppe der „Relational Psychotherapy Mothers' Group (RPMG) Therapy“ unter Substitutionsbehandlung sowie eine Besserung der Depression nach sechs Monaten RPMG versus Rückfalltraining [368, 369]. Die RPMG ist ein Behandlungsansatz, der gezielt für die Therapie von heroin-abhängigen Müttern bis zum 16. Lebensjahr mit Kindern entwickelt wurde und versteht sich als unterstützender Ansatz bei bestehender Methadon-Substitution mit wöchentlichen Therapien über einen Zeitraum von 24 Wochen.

Eine Studie untersuchte über 24 Wochen komorbide Depressionen bei 38 Personen mit Drogenabhängigkeit und Substitutionsbehandlung (Stage Ia und Ib) [358]. Initial wurde eine signifikante Besserung der Depression unter kognitiver Verhaltenstherapie (versus „strukturierte Entspannungsintervention“) beobachtet. Response war eine 50 % Besserung des HAMD-Skalenwertes sowie die Tage des Konsums von verschiedenen Substanzen (Opiate, Kokain, Alkohol, Cannabis, Stimulantien, Sedativa und andere mögliche Substanzen). Drogenurine wurden zur Konsum- bzw. Abstinenzbeurteilung herangezogen wie auch das „Substance Use Weekly Inventory (SUI)“.

Die aktuellste Untersuchung von Saedy et al. (2015), eine Pilotstudie zur Reduktion von Angst und Depression bei Opioid-abhängigen Patient\*innen unter Methadon-Substitutionstherapie (MMT), fand bei einer kleinen Stichprobe von 28 Personen eine Besserung der Depression unter „acceptance-commitment therapy“ (ACT), aber nicht von Angstsymptomen [371]. Die

28 Personen im Alter zwischen 18-50 Jahren mit Opioidabhängigkeit und MMT wurden "zielgerichtet" entweder einer ACT oder individuellen Psychotherapie über acht Wochen zugeteilt. Ausmaß von Depression und Angst wurden mit dem BDI II (Beck Depressions-Inventar) und dem BAI (Beck Angst Inventar) vor Beginn der Studie, zwei Wochen und drei Monate nach Beendigung der Psychotherapie erfasst.

Eine kleine Studie aus den 70er Jahren (Abrams 1979) konnte bei 14 Patient\*innen unter Methadon-Substitution über 10 Wochen eine signifikante Reduktion von Angst und Depression unter kognitiver Verhaltenstherapie versus Kontrollbedingung feststellen [370].

Die Autoren fassen zusammen, dass psychotherapeutische Interventionen bei komorbiden Depressionen und Opioid-Substitutionsbehandlung in der Mehrheit der Studien (vier von fünf) zur Besserung von depressiven Symptomen führten, wobei die eingesetzten psychotherapeutischen Ansätze sehr unterschiedlich waren. Für die kognitive Verhaltenstherapie ist die Erkenntnislage dabei (noch) am besten.

#### **6.1.9.5 Pharmakotherapie bei komorbider Depression: Darstellung der Evidenz**

Die Literatur weist auf inkonsistente Befunde von Studien mit Antidepressiva bei komorbider Depression sowie Alkohol- und Substanzgebrauchsstörungen hin. Hinsichtlich der untersuchten Substanzen stehen Abhängigkeiten auf Grund von Opioiden und Kokain aus dem nicht-medizinischen Gebrauch im Vordergrund. Zusammenfassend kann aus Studien bei komorbider Depression und Substanzgebrauchsstörungen auch eine moderate Wirksamkeit für Personen mit medikamentenbezogenen Störungen abgeleitet werden [279, 306, 328, 332].

#### **Meta-Analyse von Nunes et al. (2004) [328]**

Von den 14 in dieser Arbeit bewerteten Studien berichteten acht eine günstige Wirkung von Antidepressiva (statistisch signifikant oder als statistischen Trend), während sechs Untersuchungen keinen Effekt zeigen konnten. Insgesamt wurde anhand der Ergebnismessung (Hamilton Depressions Skalenwert) eine gepoolte Effektstärke von  $d = 0,38$  (nach Cohen „geringe Effektstärke“, „random effects model“) für die Besserung der Depression errechnet. Demnach war die Responserate unter Medikation bei 52,1 % (versus 38,1 % unter Placebo). Allerdings zeigte sich eine signifikante Heterogenität zwischen den Studien ( $I^2: 51\%$ ,  $p = 0,02$ ). Eine ebenfalls durchgeführte Analyse weist darauf hin, dass Wirkungen von Antidepressiva eher in Studien mit größerer Fallzahl ( $> 50$ ) auftraten. Zudem wurde eine Diagnose einer Depression, die erst nach einer Woche Abstinenz gestellt wurde als Prädiktor für die Wirksamkeit beschrieben. Dies deutet darauf hin, dass depressive Symptome bei Substanzgebrauchsstörungen oftmals transient sind und nach Therapie der Substanzgebrauchsstörung wieder verschwinden können. Die Schwere der Depression zu



Beginn der Behandlung, Alter oder ethnische Zusammensetzung der Studienteilnehmer\*innen sowie die Studienqualität waren keine Prädiktoren für die Wirksamkeit.

Hinsichtlich der Ergebnisse für die Alkohol- und Substanzgebrauchsstörungen mit selbstberichtetem Konsum betrug die Effektstärke 0,25 („Niedrige Effektstärke“, 95 % Konfidenzintervall 0,08-0,42) bei heterogener Studienlage ( $I^2$  30 %,  $p=0,15$ ). Es zeigte sich bei Studien mit Effektstärke  $> 0,5$  bei der Wirkung von Antidepressiva auch eine größere Effektstärke für die Besserung der Alkohol- und Substanzgebrauchsstörungen (0,56). Allerdings war die Rate an durchgehender Abstinenz oder einer Remission der Alkohol- und Substanzgebrauchsstörungen über die Studien sehr gering.

#### **Übersichtsarbeit von Torrens et al. (2005) [332]**

Zwei randomisierte Studien zur Kokainabhängigkeit beschäftigten sich mit der Behandlung komorbider Depression [341, 342]. Es konnte keine ausreichende Wirksamkeit von Antidepressiva bei komorbider Depression festgestellt werden (Odds Ratio (OR) 1,67; 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,74–3,77). Ebenfalls konnte keine signifikante Wirkung auf den Kokainkonsum festgestellt werden (OR für Selektive Serotonin-Wiederaufnahme Hemmer 0,54 (95 % KI 0,48–1,63) und OR für andere Antidepressiva 2,32 (95 % KI 0,74–7,30)). Die Autoren halten in der Zusammenfassung ihrer Ergebnisse fest, dass eine Kokainabhängigkeit mit einer hohen Prävalenz von affektiven Störungen verbunden ist. Auch die Rate anderer psychischen Störungen, etwa einer Persönlichkeitspathologie, war hoch [342].

Vier weitere Studien beinhalteten sekundäre Analysen vorangegangener Studien [345, 346], zwei Studien wurden bei Personen mit Kokainkonsumstörungen unter Substitution mit Opioiden durchgeführt (Methadon: [347], Buprenorphin: [344]). Bei den Studien zur Depression und Kokainabhängigkeit unter Substitution (Methadon) zeigte sich eine höhere Rate von Kokain-freien Urinkontrollen unter Desipramin oder Amantadin [344, 347].

Die Meta-Analyse schloss sieben Studien zur komorbiden Depression bei Opiatabhängigkeit unter Substitution (Methadon) ein. Eine Studie berichtete eine Besserung der Depression unter Substitution mit Imipramin (trizyklisches Antidepressivum [338], während andere Studien mit der gleichen Substanz [337] oder SSRI (Fluoxetin [340], Setralin [339]) negativ waren. Insgesamt war in der meta-analytischen Auswertung der Effekt negativ (OR 2,27, 95 % KI 0,39-13,19;  $p = 0,36$ ; [338, 364]). Bei zwei in die Analyse eingeschlossenen Studien war die Wirkung auf den Opiatkonsum statistisch signifikant (OR 3,65; 95 % KI 1,10–12,16;  $p = 0,03$ ) [338, 339]. Bei opiat-abhängigen Personen unter Substitution ist kein ausreichender Nachweis von Antidepressiva bei der Behandlung von komorbiden Depressionen erbracht worden. Insgesamt ist die Studienzahl zu niedrig, so dass weitere Untersuchungen angeraten werden.

**Meta-Analyse von Tiet und Mausbach (2007) [306]**

Eine ähnliche und überlappende, aber zum Teil unterschiedliche Gruppe von Studien zum Thema Komorbidität wurde in der Übersicht von Tiet und Mausbach (2007) eingeschlossen [306]. Wie bereits in der Meta-Analyse von Torrens et al. (2005) berichtet, wurde die Studie von Nunes et al. (1998) als einzige Studie vorgestellt, die ein günstiges Ergebnis zur Behandlung komorbider Depression bei Opiatabhängigkeit unter Methadonsubstitution über 12 Wochen berichtet [332, 338]. Die Effektstärke der Besserung des Hamilton Depression Skala betrug 0,68 ( $p > 0,05$ ) und die der Wochentage ohne Drogenkonsum 0,51 (jeweils moderate Effektstärken). Keine signifikanten Wirkungen konnten hingegen bei drei weiteren Studien mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern gefunden werden (Fluoxetin+Methadon [340]; Fluoxetin+CBT [342]; Sertralin+Methadon [339]). Eine weitere Studie mit Venlafaxin hatte keine Kontrollgruppe. Auch die Studie von Charney et al. (2001), die 43 Patienten mit komorbider Depression und Substanzgebrauchsstörung in einem integrierten Setting untersuchte, wies keine Kontrollgruppe auf [335]. Damit lassen sich für diese Studie zwar Besserungen im HAMD (Skalenwert von 23,3 auf 13,6; 42 % Besserung) und BDI (Skalenwert 26,4 auf 12,7; 48 % Verbesserung) berichten, allerdings werden keine Effektstärken errechnet.

Entsprechend bewerteten die Autor\*innen, dass kein spezifischer Behandlungsansatz als wirksam für die Behandlung der Depression und Substanzgebrauchsstörungen identifiziert werden konnte. Allerdings tendieren Doppel-Diagnose Behandlungen dazu, den Zustand der Betroffenen hinsichtlich psychischer Symptome und der Substanzmittelkonsums zu bessern. Die Wirksamkeit von integrierten Behandlungsansätzen ist nach Ansicht der Autor\*innen noch unklar. Dieser Ansatz ist wahrscheinlich wirksamer als die übliche Behandlung. Allerdings ist zum Zeitpunkt der Auswertung die Datenlage sehr gering und es besteht eine signifikante Heterogenität hinsichtlich der Methodik und Praxis der team-abhängigen, integrierten Behandlung.

**Übersicht von Pettinati et al. (2013) [279]**

In der Übersicht von Pettinati et al. (2013) weisen die Autor\*innen darauf hin, dass die Behandlung von Depressionen bei Personen mit Alkohol- und anderen Substanzgebrauchsstörungen inkonsistente Ergebnisse zeigen [279]. Während die Depression sich meist symptomatisch besserte, konnte häufig keine Wirkung auf den Alkohol- oder Substanzmittelkonsum nachgewiesen werden [328]. Weiterhin ist unbekannt, unter welchen Umständen Antidepressiva bei komorbider Depression und Alkohol- und anderen Substanzgebrauchsstörungen einzusetzen oder wirksam sind. Allerdings weisen die

Autor\*innen darauf hin, dass in der Vergangenheit seit Jahrzehnten Antidepressiva bei Personen mit und ohne Komorbidität eingesetzt wurden und gut auf depressive Symptome und Suizidalität gewirkt haben [279]. Eine Limitation ist sicherlich, dass bei Zulassungsstudien Personen mit Alkohol- und anderen Substanzgebrauchsstörungen (und Suizidalität) in der Vergangenheit ausgeschlossen wurden.

Bei Substanzgebrauchsstörungen ergaben sich nach den Angaben der Autor\*innen heterogene Ergebnisse bei komorbiden Depressiven Erkrankungen mit Kokain und Opiatabhängigkeit [339, 348, 349], die oben erwähnte Meta-Analyse zeigte jedoch einen geringen, aber signifikanten Effekt von Antidepressiva („modest beneficial effect“, [328]). Spätere Metaanalysen und Übersichten blieben unberücksichtigt. Im Vergleich zeigen Ergebnisse von Studien bei komorbiden Alkoholkonsumstörungen günstige Effekte von Antidepressiva in 75 % der Studien [279].

#### **Meta-Analyse von Zhou et al. (2015) [330, 331]**

Die Meta-Analyse von Zhou et al. (2015), die Studien zur Komorbidität bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auswertete, berichtet, dass antidepressive Medikation etwas mehr Wirksamkeit bei der Depressionsbehandlung aufwies, als Placebo (RR 1,21; 95 % Konfidenzintervall (KI) 1,01-1,45; Heterogenität  $I^2$  0 %). Nachhaltige Wirkungen auf depressive Symptome konnten allerdings nicht belegt werden (SMD „standardized mean difference“ -0,13; 95 % KI -0,82 bis -0,25; Heterogenität  $I^2$  63 %). Statistisch signifikante Ergebnisse zeigten sich bei Stichproben von mehr als 50, bei nicht feststellbaren Unterschieden von Nebenwirkungen und Verträglichkeit zwischen Medikation und Placebo.

Auf die (selbstberichteten) Konsummuster wies die Behandlung mit Antidepressiva bei Personen dieser Altersgruppe eine niedrige Effektstärke auf (ES 0,25; 95 % KI 0,07-0,42) bei nicht-signifikanter Heterogenität der Studien ( $I^2$  30 %,  $p=$  0,15). Die Besserung des Substanzmittelkonsums stand dabei im Zusammenhang mit der Besserung der Depression. Bei Studien mit einer ES von mehr als 0,5 bei Depression zeigte sich eine ES für die Reduktion des Substanzmittelkonsums von 0,56 (95 % KI 0,33-0,7). Ebenfalls zeigte sich keine nachhaltige und dauerhafte Abstinenz (oder Remission) bei diesen Personen.

Eine Studie kombinierte einen SSRI (Fluoxetin) und kognitive Therapie (CBT) [354]. Die Kombination zeigte bei Jugendlichen eine moderate bis hohe Effektstärke (ES 0,78; Erfassung der Depression durch Childhood Depression Rating scale, revised), allerdings nicht in der globalen Bewertung der Besserung (Clinical Global Impression Improvement Treatment response, 76 % versus 67 % Placebo). Zwar zeigten sich Unterschiede im selbstberichteten Substanzmittelkonsum und bei sozialen Verhaltensstörungen, diese waren aber nicht

signifikant. Drogenfreier Urin war in der CBT Gruppe häufiger als in der Kombinationsbehandlung (MD mean difference: 2,10; 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,37-4,15). Einschränkend ist erneut zu beachten, dass die Mehrzahl der Studienteilnehmer\*innen Alkohol und Tabak konsumierten, während eine Minderheit eine multiple Substanzkonsumstörung aufwies. Ebenfalls wurde zwischen illegalen Substanzen und rezeptpflichtigen Medikamenten nicht unterschieden. Hinsichtlich Verträglichkeit oder Abbruchquoten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden werden (RR 0,99, 95 % KI 0,94–1,04 und RR 0,89 95 % KI 0,06–13,08). Suizidale Handlungsweisen waren ebenfalls mit einem RR von 2,21 nicht zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich (95 % KI 0,41– 11,95, AD: 4,76 % versus 1,9 % Placebo).

Die Autor\*innen diskutieren, dass die Wirkung der Antidepressiva bei komorbiden Personen signifikant von der Größe der Stichprobe ( $n > 50$ ) abhängig ist. Nur bei größeren Stichproben konnten signifikante Effekte (bei kleiner ES) beobachtet werden, sowohl bei der Besserung der Depression als auch des Substanzkonsums. Allerdings ist bei der gepoolten Analyse der Gesamtstichprobe das Ergebnis für die Besserung des Substanzkonsums statistisch negativ und die Effektstärke nahe Null. Insgesamt ist die Zahl der Studien in dieser Altersgruppe (Adoleszenz und junges Erwachsenenalter) noch niedriger, als bei Erwachsenen [328].

#### **Pharmakotherapie bei komorbider Depressionen und Opioid-Substitution**

Die Meta-Analyse von Pedrelli et al. (2011) berichtete über eine Response-Rate (50 % Besserung der HAMD) der Depression bei Opioid-Substitution von 42,1 % versus 33,3 % in der Vergleichsgruppe, die allerdings keine statistische Signifikanz erreichten (RR: 1,182; 95 % Konfidenzintervall (KI): 0,822-1,700;  $P = 0,366$ ; ohne statistische Heterogenität der Ergebnisse  $Q = 4,928$ ;  $df = 3$ ;  $P = 0,177$ ;  $NNR \sim 12$ ) [329]. Allerdings wurde in der Analyse nicht zwischen trizyklischen Antidepressiva und Serotonin-Wiederaufnahmehemmern unterschieden. Ebenfalls fand sich kein signifikanter Unterschied in der Drop-out Rate (RR: 1,192; 95 % KI: 0,800-1,777;  $P = 0,388$ ). Die Raten des Therapieabbruches bei Personen mit Antidepressiva betrug 43,8 % versus 28,8 % in der Placebogruppe ( $NNH \sim 17$ ).

Damit kann aus dieser Meta-Analyse keine Wirksamkeit von Antidepressiva zur Behandlung von komorbiden Depressionen bei Opioid-Substitution abgeleitet werden.

#### **Trizyklische Antidepressiva**

Initiale Studien zu komorbiden Depressionen bei Opioid-Substitution wurden von Woody et al. 1975 und 1982 durchgeführt [363, 364]. In der ersten Studie wurden 35 komorbide Personen

auf Doxepin (trizyklisches Antidepressivum, TCA) versus Placebo randomisiert. Die Studiendauer betrug 16 Wochen. In der nachfolgenden Studie berichtete die Forschungsgruppe, dass bei Patient\*innen, die mindestens einen Monat an der Therapie teilnahmen und Doxepin versus Placebo erhielten, eine signifikante Besserung depressiver Symptome aufwiesen (HAMD = 0,025; Zung's Depressionsskala  $p = 0,005$ ; BDI,  $p = 0,005$ ). Selbstberichtetes Craving für Heroin und assoziierte „Nervosität“ waren signifikant gebessert ( $p = 0,05$  und  $0,025$ ). Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass Doxepin möglicherweise eine sinnvolle Ergänzung zur Behandlung komorbider Depressionen darstellen könnte. Eine weitere Studie aus dem gleichem Jahr untersuchte 46 Personen und randomisierte diese auf Doxepin versus Placebo [362]. Unter Doxepin zeigten sich eine signifikante Besserung des HAMD (Hamilton Depressions-Skala) und des POMS (Profile of Mood States).

Die randomisierte kontrollierte Studie von Arndt et al. (1992) randomisierte 59 komorbide Personen ( $n=36$  Desipramin und  $n=23$  Placebo) bei Kokainabhängigkeit und Methadon-Substitution [361]. Die Studiendauer betrug 12 Wochen. Erfassungsinstrumente beinhalteten den Addiction Severity Index.

Nunes et al. (1998) randomisierte 137 Patienten mit komorbider Depression (DSM III-R) bei „stabiler“ Methadon-Substitution (OAT Opioid Assisted Treatment) auf Placebo versus Imipramin (TCA) [338]. Die Studie hatte eine Dauer von 12 Wochen. 84 Patienten beendeten die Studie nach mindestens sechs Wochen Teilnahme, von denen  $n=24$  mit dem TCA behandelt wurden. Ein Anteil von 41 % der Patienten in der Verum- und rund 50 % in der Placebogruppe konsumierten Opioide, Kokain und Alkohol.

Die jüngste Studie von Kosten et al. (2003) randomisierte 164 Opiat- und Kokainabhängige auf Desipramin versus Placebo unter Opioid-Substitution (Methadon oder Buprenorphin) [346]. Erneut wurden die Haltequote, der Opioid- und Kokainkonsum inklusive Urintoxikologie wie auch depressive Symptome erfasst. Desipramin (TCA) zeigte keine Wirkung auf die Depression. Mehr Opioid-freie Urine wurden in der Gruppe mit Desipramin und Methadon festgestellt, während die Urintoxikologie unbeeinflusst blieb. Die Autoren schließen, dass Desipramin zur Behandlung komorbider Depressionen bei Buprenorphinsubstitution nicht geeignet ist.

Kleber et al. (1983) randomisierten 46 Personen unter Opioid-Substitution (Methadon) mit komorbider Depression auf Imipramin versus Placebo [337]. Neben der Haltequote wurden die depressiven Symptome, die „globale“ Besserung, Nebenwirkungen, die soziale Funktionsfähigkeit und die Urintoxikologie erhoben. Es konnte kein Unterschied über die

Gruppen gefunden werden, depressive Symptome besserten sich in ähnlicher Weise unter Placebo wie unter TCA.

Vier von neun Studien mit insgesamt 235 Personen wurden in eine Meta-Analyse eingeschlossen [337, 338, 361, 362], wobei trizyklische Antidepressiva mit Placebo verglichen wurden. Es zeigte sich ein signifikanter Wirkungsunterschied (SMD=-2,35; 95 % KI: -4,35 bis -0,34;  $z=-2,29$ ;  $p=0,022$ ) bei Heterogenität ( $Q3=69,9$ ;  $p<0,001$ ) und kleiner Zahl eingeschlossener Studien. Die meisten Studienteilnehmer wiesen eine Kokainabhängigkeit auf (zwischen 41 % und 100 %). Personen unter Antidepressiva berichteten über mehr Nebenwirkungen und gaben bei Drop-out vermehrt Sedierung, kardiale Beschwerden, Urinretention und epileptische Anfälle an.

#### **Trizyklische Antidepressiva und Kontingenz-Management**

Die beiden Studien von Kosten et al. (2003) und Gonzales et al. (2003) verwendeten jeweils trizyklische Antidepressiva zur Behandlung von depressiven Störungen bei Personen unter Opioid-Substitution (beide Studien: Buprenorphin, Kosten außerdem Methadon) [344, 346]. Kosten et al. (2003) schlossen 124 männliche und 56 weibliche Personen mit einer komorbiden Kokainabhängigkeit ein [346]. Die Studienteilnehmer\*innen erhielten entweder Methadon oder Buprenorphin, jeweils mit und ohne Desipramin. Ergebnisvariablen umfassten die Behandlungsteilnahme, den Konsum von Opiaten und Kokain sowie die depressiven Symptome. Die Studie von Gonzales et al. (2003) schloss 53 komorbide und 96 nicht komorbide Personen ein, alle unter Buprenorphinsubstitutionsbehandlung [344]. Vier Gruppen wurden randomisiert zugeteilt: Desipramin oder Placebo, jeweils mit und ohne Kontingenzmanagement. Ergebnisvariablen umfassten nach 12 Wochen Kokain- und Opiaturine sowie das Ausmaß der Depression (HAMD).

#### **Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer**

Vier Studien aus der Metaanalyse von Hassan et al. (2017) untersuchten selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zur Behandlung bei komorbider Depression und Substanzgebrauchsstörungen untersuchten (ohne Unterscheidung zwischen Störungen auf Grundlage von verordneten und nicht verordneten Arzneimitteln, aber unter Methadon) [294]. Petrakis et al. (1998) überprüften in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Fluoxetin bei 44 Personen unter Methadon-Substitution über 12 Wochen [340]. Neben der Depression sowie dem selbstberichteten Heroin- und Kokainkonsum wurde die Urin-Toxikologie erfasst. Dean et al. (2002) untersuchten ebenfalls bei 49 Personen mit

„stabilisierter“ Methadonsubstitution und komorbider Depression Fluoxetin versus Placebo nach 30 und 90 Tagen mit dem Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), dem AUSSI (Affect Underpinned by the Severity of Social Impairment), dem SF-36 (Lebensqualität) und dem Opiate Treatment Index drug use subscales [365]. Carpenter et al. (2004) verglichen Sertralin versus Placebo bei komorbider Depression unter Substitutionstherapie mit Methadon [339]. 95 Patient\*innen wurden über 12 Wochen in dieser randomisierten kontrollierten Studie eingeschlossen und mit dem Structured Clinical Interview for DSM-III-R Substance Abuse Comorbidity version (SCID-SAC), dem Hamilton Depression Scale (HAM-D), dem CGI (Clinical Global Impression scale), dem Substance Use Inventory (SUI), und dem Addiction Severity Index (ASI) evaluiert. Response wurde als 50 % Reduktion des HAMD-Skalenwertes definiert. Der Substanzmittelkonsum wurde als „niedrig“ (1-2 Tage Konsum/Woche) oder „hoch“ (3 oder mehr Tage pro Woche) eingestuft. Poling et al. (2007) beobachteten 60 Personen mit komorbider Depressionen bei Substitution, die Citalopram (40mg/d) und Placebo oder Citalopram und Bupropion (50mg/d) über 12 Wochen erhielten [366].

Es konnte keine signifikante Besserung hinsichtlich der mittleren Depressionsausprägung über die Studien beim Vergleich SSRI versus Placebo gefunden werden (SMD=0,47, 95 % Konfidenzintervall (KI): -0,35 bis 1,30.  $z=1,12$ ,  $p=0,263$ , signifikante Studienheterogenität  $Q(3)=37,6$ ,  $p<0,001$ , bei kleiner eingeschlossener Studienzahl, [294]).

#### **Methadon versus Buprenorphin**

Ob auch das verwendete Opioid für die Substitution eine Konsequenz für die Besserung der Depression bedeutete, wurde in drei randomisierten Studien untersucht [346, 365]. Im direkten Vergleich von Methadon und Buprenorphin bei 124 Depressiven zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Besserung der Depression ( $F(1,52)=45,67$ ,  $p<0,001$ ), aber kein Gruppenunterschied ( $F(1,25)=0,04$ ,  $p=0,83$ ) und keine Korrelation zwischen Substitutionsdosis mit dem Ausmaß der Depression (BDI).

#### **6.1.9.6 Psychotherapie bei komorbider Depression: Von der Evidenz zur Empfehlung**

Die Voraussetzungen für die evidenzbasierte Beurteilung von Studien zu psychotherapeutischen Ansätzen bei der Behandlung von komorbiden affektiven Störungen sind die gleichen, wie für die Pharmakotherapie dargestellt. Erneut finden sich keine Studien, die sich spezifisch mit der Therapie von komorbiden affektiven Erkrankungen bei Störungen von verschreibungspflichtigen Medikamenten. Daher werden Studien allgemein zur Behandlung komorbider affektiver Störungen bei Substanzkonsumstörungen bewertet. Wie bereits oben erläutert, ist anzunehmen, dass zumindest ein Teil der gebrauchten Opiode, Sedativa und Hypnotika sowie Stimulanzen ursprünglich ärztlich verschrieben wurden.

Die Übersicht von Barratt und Chang (2016) stellte drei Studien zur Komorbidität von Depressionen und Alkohol- und Substanzmittelkonsumstörungen vor, erneut ohne Differenzierung von medikamentenbezogenen Störungen [333]. Alle drei Studien verwendeten (kognitiv) verhaltenstherapeutische Ansätze. Die früheste Studie fand keinen Unterschied zwischen „integrierter kognitiver Therapie“ und „12 Schritte (TSF)“ [372]. Depressionen und Substanzkonsum besserten sich initial in beiden Therapieansätzen. Nach sechs Monaten zeigte sich ein geringeres Ausmaß an Depressionen und ein „stabilerer“ Reduktion des Substanzkonsums in der Gruppe mit integrierter kognitiver Therapie. Eine nachfolgende Studie kombinierte motivationale Gesprächsführung und kognitive Therapie mit und ohne Computerbasierung versus Kurzinterventionen [357]. Depressive Patient\*innen waren initial signifikant besser in der Untersuchungs- als in der Kontrollbedingung. Nach 12 Monaten waren affektive und Konsummuster weiterhin gebessert, allerdings bestand noch „ein erheblicher Konsum von Cannabinoiden“. Die letzte Studie verglich kognitive Therapien (BRIGHT vs. TAU) [367]. Follow-up Untersuchungen wurden nach drei und sechs Monaten durchgeführt. Signifikante Besserung der Depressionen zeigten sich nach drei und sechs Monaten unter BRIGHT; ebenfalls war der Substanzkonsum nach sechs Monaten hinsichtlich „weniger Tage des problematischen Suchtmittelkonsums“ ( $p < 0,05$ ) weiterhin gebessert.

Martinez- Vispo et al. 2018 bezogen zwei randomisierte kontrollierte Studien ein, erneut ohne Differenzierung hinsichtlich medikamentenbezogener Störungen [334]. Die aktuellste Studie untersuchte eine „Verhaltensaktivierung (LETS ACT)“ (versus „supportive counselling“) und fand initial keine Besserung der Depression, aber auch erhöhte Raten der Abstinenz nach drei, sechs und 12 Monaten [360]. Im Verlauf waren Depressionen bei abstinenten Personen gebessert. Eine vorangegangene Studie verglich in einem randomisierten Design eine „Verhaltensaktivierung“ versus „Gebrauch eines Selbsthilfebooklets“ [359]. In der Untersuchungsgruppe konnten mehr abstinente Tage (statistischer Trend) festgestellt werden. Depressive Symptome waren in beiden Gruppen gebessert, wobei sich kein Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zeigte.

Demnach kann aus den Ergebnissen der in die beiden Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien abgeleitet werden, dass verhaltenstherapeutisch orientierte Verfahren mutmaßlich in der Mehrheit der Studien wirksam sind. Die Wirksamkeit ist vermutlich besser bei der Behandlung der affektiven Symptome, die Effekte auf den Substanzkonsum ist erheblich geringer, ohne das Ausmaß des Effektes genauer evaluieren zu können.

Zur Integrierten Versorgung wurden zwei spezifische Studien berücksichtigt [335, 336]. In beiden Studien konnte keine klare Überlegenheit des integrierten Konzeptes festgestellt werden. Erneut fehlt eine spezifische Studie zu medikamentenbezogenen Störungen. Es kann



geschlussfolgert werden, dass integrierte Behandlungskonzepte dennoch von Experten als bevorzugte Behandlungsmethode bei komorbiden psychischen Störungen und medikamentenbezogenen Störungen (Störungen durch verschreibungspflichtige Medikamente) angesehen werden. Bisher liegen aber nur Studien zu komorbiden Substanzkonsumstörungen vor.

#### **Psychotherapie bei komorbider Depressionen und Opioid-Substitution**

Die Studien aus Hassan et al. 2017 bewerten die „Relational Psychotherapy Mothers' Group (RPMG)“ versus Rückfalltraining oder „treatment as usual (TAU)“ [294]. In der ersten Untersuchung zeigte sich eine Besserung des „Wohlbefindens“ unter Interventionsbedingung, in der zweiten eine Besserung der Depression nach sechs Monaten. Eine weitere Studie verglich „kognitive Verhaltenstherapie“ versus „Entspannungstherapie“, wobei sich kein Unterschied zwischen den Untersuchungsarmen, aber insgesamt eine Besserung von Angst und Depression fand. Eine kleinere Studie bewertete die „Acceptance Commitment Therapy (ACT)“ versus „treatment as usual (TAU)“ und fand eine Besserung der Depression, aber nicht der Angst in der Interventionsgruppe. Eine weitere Studie fand bei acht Personen unter kognitiver Verhaltenstherapie und sechs Personen unter „nicht-direktive Gruppentherapie“ eine Besserung der Depression unter kognitiver Verhaltenstherapie.

Damit zeigen sich bisher keine klaren Ergebnisse hinsichtlich einer Psychotherapie bei Patienten in einer Substitutionsbehandlung und komorbider Depression. „Acceptance Commitment Therapy (ACT) und kognitive Therapie (CBT) erscheinen noch am ehesten hilfreich als „bevorzugte Psychotherapieansätze“.

#### **6.1.9.7 Pharmakotherapie bei komorbider Depression: Über Evidenz zur Empfehlung**

Insgesamt basiert die indirekte Evidenz auf mehreren Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Die Ergebnisse zum Einsatz von Antidepressiva sind sehr uneinheitlich, wobei nur trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer untersucht wurden. Ergebnisse zu anderen Substanzklassen liegen nicht vor.

Kurz zusammengefasst, berichtet eine Arbeit über eher günstige Wirkungen der Antidepressiva, bei geringer Effektstärke [328]. Studien mit größerer Fallzahl ( $n > 50$ ) zeigen signifikante Ergebnisse, bei signifikanter Heterogenität. Eine weitere Übersicht bewertete die Wirkung von Antidepressiva bei komorbider Depression und Kokainabhängigkeit negativ und berichtet keine signifikante Wirkung auf den Kokainkonsum [332]. Bei der komorbiden Opiatabhängigkeit zeigte sich ein gebesserter Opiatkonsum, aber keine Besserung der Depression. Ebenso berichtet eine weitere Arbeit keinen spezifischen pharmakologischen Ansatz zur Besserung der Depression bei Opiatabhängigkeit, wobei die Studienqualität

negativ zu bewerten ist [306]. Eine weitere Arbeit bewertet die pharmakologischen Behandlungsansätze in Studien als inkonsistent [279]. Demnach war die Depression zumeist gebessert, Antidepressiva hatten aber keine Wirkung auf den Substanzkonsum.


Eine Meta-analyse zu Jugendlichen und jungen Erwachsenen bewertet Antidepressiva als „etwas mehr wirksam“ als Placebo, allerdings „ohne nachhaltige Wirkungen“ [330, 331]. Die Wirkung auf den selbstberichteten Substanzkonsum war niedrig. Auch hier zeigten größere Fallzahlen ( $n > 50$ ) Ergebnisse mit größerer Wirksamkeit. Zudem wiesen Studien eine größere Besserung des Substanzkonsums auf, die auch eine Besserung der Depression zeigten. Trizyklische Antidepressiva wurden mit Placebo verglichen und zeigten einen signifikanten Wirkungsunterschied (SMD=-2,35, 95 % Konfidenzintervall: -4,35 bis -0,34,  $z=-2,29$ ,  $p=0,022$ ) bei heterogener Studienlage ( $Q(3)=69,9$ ,  $p < 0,001$ ) und kleiner Zahl der eingeschlossenen Studien. Die meisten Studienteilnehmer\*innen wiesen auch eine Kokainabhängigkeit auf (zwischen 41 % und 100 %). Personen, die ein trizyklisches Antidepressivum erhielten, berichteten über mehr Nebenwirkungen und gaben bei Drop-out vermehrt Sedierung, kardiale Beschwerden, Urinretention, Krampfanfälle, respiratorische Probleme sowie Stürze an.

Bisher ergibt sich ein nur geringer Wirksamkeitsnachweis von Antidepressiva. Zur Behandlung der komorbiden Depression bei Substanzbezogenen Störungen sind trizyklische Antidepressiva, unter Beachtung der Nebenwirkungen und des Interaktionsprofils, geeignet. Für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) gibt es bisher keinen Wirksamkeitsnachweis. Es zeigte sich zudem keine Besserung der Depression in Abhängigkeit des eingesetzten Substitutionspräparats, sowie keine Korrelation zwischen der Dosis des Substitutionspräparates und dem Ausmaß der Depression. Bei der Behandlung der komorbiden Depression ist die Kombination des Antidepressivums mit einer Psychotherapie empfehlenswert, die bestenfalls integriert sowohl die Depression als auch die Abhängigkeitserkrankung behandelt.

**6.1.10 Komorbidität Persönlichkeitsstörungen**

Dr. Markus Stuppe, Prof. Dr. Wilma Funke, Prof. Dr. Ulrich Preuss, Prof. Dr. Anil Batra und Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

**6.1.10.1 Empfehlungen**

<b>Empfehlung</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>
<p><b>6.1-14</b> Bei Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und komorbider Persönlichkeitsstörung sollen Psychopharmaka nur unter strenger Indikationsstellung angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 96 %</p>	

**6.1.10.2 Hintergrund und Evidenz****Epidemiologie und klinische Relevanz**

In der Literatur finden sich nur wenige verlässliche Daten zur Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen bei medikamentenbezogenen Störungen. Goldner et al. (2014) ermittelten in einer Metaanalyse die Prävalenz von Achse I Störungen mit Fokus auf depressive und Angststörungen im Rahmen einer nicht medizinisch indizierten Einnahme von Opioiden [295]. In 11 eingeschlossenen Studien wurde die Prävalenz einer jeglichen psychischen Störungen ermittelt. Acht Studien beschrieben die Prävalenz von depressiven Störungen und sieben bezogen sich auf die Prävalenz von Angststörungen jeweils in der nordamerikanischen Bevölkerung. Die gepoolte Prävalenz jeglicher psychischer Störungen - hierunter sind die Persönlichkeitsstörungen subsummiert - dieser Population betrug 43 %. Das ist deutlich höher als die in Nordamerika zu erwartende Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung von etwa 10-17 %. Ein Rückschluss auf die Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen bei medikamentenbezogenen Störungen ist hieraus nicht zu entnehmen.

In einem weiteren systematischen Literaturreview beschrieben Fatseas et al. (2010) die Beziehung zwischen Angst- und sonstigen psychischen Störungen und einer Opiatabhängigkeit [292]. Die Prävalenz von Angststörungen wurde erhoben mittels der Kriterien nach DSM III oder DSM IV. Die Patient\*innen in den eingeschlossenen Studien befanden sich zum größten Teil in einer Substitutionsbehandlung. Einige Studien umfassten Patient\*innen, die sich in Entzugsbehandlungen oder einer Naltrexon gestützten Behandlung befanden. Die Lebenszeitprävalenz jeglicher psychischer Störungen nach DSM III lag

zwischen 16,8 und 84 %. Die aktuelle Prävalenz beziehungsweise 12 Monatsprävalenz befand sich zwischen 29,6 und 47 %. Die nach DSM-IV diagnostizierte Prävalenz von psychischen oder Angststörungen variierte zwischen 34,2 und 86 %. Die Autor\*innen wiesen auf die Bedeutung und Schwierigkeit hin, eine Suchtproblematik von davon unabhängigen psychischen Störungen beziehungsweise Angststörungen unterscheiden zu können. Die Entwicklung der psychischen beziehungsweise Angstsymptomatik soll darum noch mehrere Wochen nach Erreichung der Abstinenz verfolgt werden. Erst danach sollte mit einer gesicherten Diagnose eine spezifische Therapie eingeleitet werden.

Frei und Rehm veröffentlichten 2002 die Metaanalyse, in die in 16 Studien insgesamt 3.754 heroin- beziehungsweise opiatabhängige Patient\*innen eingeschlossen werden konnten [293]. Ziel der Analyse war die Ermittlung der Prävalenzraten von komorbiden psychischen Störungen bei Opiatabhängigen. Bei 78 % dieser Patientengruppe wurde mindestens eine komorbide psychische Störung diagnostiziert. Insbesondere Persönlichkeitsstörungen traten gehäuft auf. Bemerkenswert war die große Bandbreite der ermittelten Prävalenzraten. Sie variierte bei den Persönlichkeitsstörungen zwischen 26 und 68 %. Als Erklärung für die hohe Variabilität wiesen die Autor\*innen darauf hin, dass die ermittelten Prävalenzen auf den zum Teil geringen Umfang einzelner Stichproben und Unterschiede in den Studiendesigns zurückgeführt werden können. Zudem wurde in fünf Studien lediglich die Prävalenz der Antisozialen Persönlichkeitsstörung untersucht. Wenn man ausschließlich die Untersuchungen berücksichtigt, in denen das Vorhandensein aller bekannten Persönlichkeitsstörungen ermittelt wurde, ergibt sich eine aggregierte Prävalenzrate der Persönlichkeitsstörungen von 43 %. Insgesamt wurden in dieser Patientenklientel Persönlichkeitsstörungen häufiger diagnostiziert als affektive Störungen und letztere häufiger als Angststörungen. Die Prävalenzraten können auch vom Zeitpunkt der Durchführung der diagnostischen Abklärung abhängen. Es wird deshalb empfohlen, die psychiatrische Diagnostik erst nach einer kurzen Stabilisierungsphase in einer Substitutionsbehandlung durchzuführen, um den Einfluss von potentiell auftretenden Stressfaktoren während der Behandlung auf die Psychopathologie zu reduzieren.

Auch wenn belastbare Daten zur Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen bei medikamentenbezogenen Störungen nicht vorliegen, ist es dennoch naheliegend, dass Persönlichkeitsstörungen in diesem Zusammenhang häufiger auftreten. Persönlichkeitsstörungen sind langanhaltend, werden oft erst spät oder gar nicht diagnostiziert und es liegen auch nicht für alle Persönlichkeitsstörungen wirksame psychotherapeutische Verfahren vor. Die affektive Symptomatik vieler Persönlichkeitsstörungen lässt sich jedoch oft durch verschiedene Psychopharmaka beeinflussen. Darunter fallen auch aus

suchtspezifischer Sicht problematische Stoffe wie Benzodiazepine oder Antikonvulsiva, zum Beispiel Pregabalin. Diese Medikamente werden sowohl ärztlich indiziert verschrieben als auch selbstständig im Rahmen einer Eigenmedikation und zum Teil unkontrolliert eingenommen. Vor diesem Hintergrund stellt die Persönlichkeitsstörung eine wesentliche Komorbidität als auch ein Risikofaktor für die Entwicklung einer medikamentenbezogenen Störung dar.

#### **Therapie**

Aus klinischer Erfahrung können medikamentenbezogene Störungen auch als sich verselbständigendes Ergebnis eines Selbstmedikationsversuchs bei Folgesymptomen einer Persönlichkeitsstörung angesehen werden. Umgekehrt entwickelt sich im klinischen Bild verschiedener medikamentenbezogener Störungen eine Symptomatik, die einer Persönlichkeitsstörung zugeordnet werden können.

#### **Medikamentöse Behandlung**

Es gibt keine im Rahmen der Literaturrecherche bekannten Studien, die die Wirksamkeit von therapeutischen Verfahren bei medikamentenbezogenen Störungen und Persönlichkeitsstörungen spezifisch untersucht haben.

#### **Psychotherapeutische Behandlung**

In der störungsspezifischen Psychotherapie von Suchterkrankungen und einer Persönlichkeitsstörung gibt es Hinweise auf mehrere Verfahren, die dabei erfolgversprechend eingesetzt werden können.

Bei substanzbezogenen Störungen lässt sich die Übertragungsfokussierte Psychotherapie (Transference-focused psychotherapy (TFP)) als ein psychodynamisches Therapieverfahren einsetzen, das zur Behandlung von Persönlichkeitsstörungen, basierend auf der Objektbeziehungstheorie, geeignet ist. Das Verfahren wird jedoch primär sequenziell eingesetzt. Das bedeutet, dass zunächst eine ausreichend stabile Abstinenz als Vorbedingung für die Übertragungsfokussierte Psychotherapie zu erreichen ist.

Ein weiteres Verfahren ist die Mentalisierungsbasierte Therapie MBT, die zur Behandlung von Borderlinestörungen geeignet ist und auf andere Persönlichkeitsstörungsgruppen erweitert wird. Dieses Verfahren könnte auch für Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung geeignet sein. Hierzu wird die Mentalisierungsbasierte Therapie insoweit modifiziert, dass das Therapieangebot begrenzt eingesetzt, aber die Therapie abgebrochen wird, falls der betroffene Patient Suchtmittel konsumieren sollte. Dieses Verfahren setzt somit ebenfalls

voraus, dass primär eine weitgehende Abstinenz vor Therapiebeginn erreicht wird. Möglicherweise ist auch eine stabilisierende Substitutionsbehandlung eine gute Voraussetzung für diese Therapieform.



Dialektisch behaviorale Therapie DBT ist ein umfassendes Therapiekonzept, das ursprünglich für Frauen mit einer emotional instabilen Persönlichkeitsstörung und schwerem selbstverletzendem und suizidalem Verhalten konzipiert wurde. In der heutigen Fortentwicklung wird DBT als ein Skills-basiertes Multi-Komponentenprogramm für Patient\*innen mit komplexen psychischen Störungen aufgrund von Problemen der Emotionsregulation gesehen. Suchtstörungen sind häufige Begleiterkrankungen von Menschen mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung. Die Mitbehandlung der Suchtprobleme gestaltet sich oft schwierig und führt immer wieder zu Therapieausschlüssen. Dem trägt die Weiterentwicklung zur DBT-S Rechnung. Bei dieser Therapieform werden beide Störungsbilder zeitgleich behandelt. DBT-S als spezialisierte Therapieform konnte sich bislang jedoch nur an wenigen Zentren in Deutschland etablieren und erfuhr in der Implementierung oft noch Modifikationen.

Die Schematherapie hat sich ebenfalls als erfolgversprechende Behandlung von suchtbezogenen Störungen gezeigt. Bereits 1998 wurde eine erste Skizze der sogenannten Dual Focus Schema Therapy (DFST) entwickelt und beginnend in dieser Form evaluiert. Initial erwies sich diese Therapieform jedoch nicht wirksamer als ein 12- Schritte- Ansatz oder das sogenannte Individual Drug Counseling. Allerdings ist das deutsche Suchthilfesystem anders konzipiert, sodass die Ergebnisse nicht einfach auf deutsche Verhältnisse übertragen werden können. 2011 wurden suchterkrankte Patient\*innen mit der Dualen Fokus Schema Therapie im Vergleich zur individuellen Drogenberatung untersucht. Dabei wurden 105 abhängige Patient\*innen mit und ohne Persönlichkeitsstörungen eingeschlossen und über sechs Monate untersucht. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Anzahl an Behandlungstagen und beide Therapieformen reduzierten Symptome nach sechs Monaten.

### 6.1.11 Komorbidität Posttraumatische Belastungsstörung

Prof. Dr. Ingo Schäfer, PD Dr. Christine Thomas, Prof. Dr. Dirk Wedekind, PD Dr. Stefan Cohrs, Jurand Daszkowski, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Wilma Funke, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Katrin Janhsen, PD Dr. Gabi Koller, Prof. Dr. Ulrich Preuss, Dr. Tobias Rütger, Prof. Dr. Udo Schneider, Dr. Markus Stuppe, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Anil Batra und Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

#### 6.1.11.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>6.1-15</b> Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und komorbider Posttraumatischer Belastungsstörung soll im Rahmen eines integrierten Konzepts eine traumafokussierte Psychotherapie angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 81 %</p>	
<p><b>6.1-16</b> Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und komorbider Posttraumatischer Belastungsstörung sollen keine Medikamente aus der Gruppe der Benzodiazepine erhalten.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 96 %</p>	

#### 6.1.11.2 Hintergrund und Evidenz

##### Epidemiologie / klinische Relevanz

Zwischen der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) und Störungen durch verschreibungspflichtige Medikamente bestehen deutliche Zusammenhänge. So zeigten etwa Daten des „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)“, dass bei Personen aus der amerikanischen Allgemeinbevölkerung, die bei der Basiserhebung eine PTBS aufwiesen, auch nach Kontrolle weiterer psychischer Störungen, wie Depressionen, Angststörungen oder anderen substanzbezogenen Störungen, eine höhere Wahrscheinlichkeit bestand im Verlauf eine Abhängigkeit von opiathaltigen Schmerzmitteln zu entwickeln als bei Befragten ohne diese Diagnose (OR 1,58) [294]. In einer weiteren Auswertung dieses Surveys war eine PTBS-Diagnose im Jahr vor der Erhebung für beide

Geschlechter mit einem erhöhten Risiko assoziiert, nicht ärztlich verschriebene Opiode einzunehmen, wobei lediglich Frauen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Opioid-bezogene Störung aufwiesen [373].

Ein Zusammenhang zwischen PTBS-Syndromen und Störungen durch Opiode zeigten sich auch bei verschiedenen Populationen von Schmerzpatienten (zum Beispiel: [374, 375]) und Schmerzpatienten mit zusätzlicher PTBS ein erhöhtes Risiko für die Einnahme besonders hoher Dosierungen von Opioiden aufwiesen [375]. In einer Untersuchung bei Patienten, die sich aufgrund von substanzbezogenen Störungen in Behandlung begaben [376], fanden sich ebenfalls Zusammenhänge zwischen dem Gebrauch von Opioiden und PTBS-Syndromen, wobei Frauen deutlich häufiger beide Problembereiche gemeinsam aufwiesen (OR 2,63). Auch Zusammenhänge zwischen PTBS-Syndromen und Störungen durch andere verschreibungspflichtige Substanzen, etwa Benzodiazepinen (zum Beispiel: [377]) und Stimulanzien (zum Beispiel: [378]) wurden beschrieben.

Verschiedene Studien untersuchten funktionelle Beziehungen zwischen den Symptom-Clustern der PTBS und Störungen durch verschreibungspflichtige Medikamente. In Bezug auf Opiode zeigte eine Analyse von Daten des „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)“ dass besonders Symptome vegetativer Übererregung mit der Diagnose einer Opioid-bezogenen Störung assoziiert waren [294]. Eine weitere Analyse des Surveys wies auf Geschlechtsunterschiede hin. In dieser Auswertung war vegetative Übererregung im Rahmen der PTBS besonders bei Männern mit Opioid-bezogenen Störungen assoziiert, während dies bei Frauen speziell für Vermeidungssymptomen der Fall war [373].

#### **Psychotherapeutische Behandlung**

Bei der Behandlung der Posttraumatischen Belastungsstörung kann zwischen traumafokussierten und nicht-traumafokussierten Interventionen unterschieden werden. Traumafokussierte Interventionen sind definiert als Behandlungsansätze, bei denen der Schwerpunkt auf der Verarbeitung der Erinnerung an das traumatische Ereignis und/oder seiner Bedeutung liegt. Bei nicht-traumafokussierten Interventionen liegt stattdessen der Schwerpunkt dieser Ansätze auf der Vermittlung von Fertigkeiten der Emotionsregulation, des Umgangs mit posttraumatischen Belastungssymptomen oder der Lösung aktueller Probleme. Zur Behandlung der PTBS stellen traumafokussierte Interventionen aufgrund ihrer höheren Wirksamkeit die Therapie der Wahl dar [289].

Nach schweren und wiederholten traumatischen Erfahrungen, etwa Form von sexuellem Missbrauch oder körperlicher Gewalt in der Kindheit, liegen neben den Kernsymptomen der Posttraumatischen Belastungsstörung oft weitere Symptome vor. Betroffene können



zusätzlich unter einer gestörten Affektregulation und Impulskontrolle, Störungen des Selbstbildes, sowie Gefühlen von Scham und Schuld leiden. Die Beziehungsgestaltung zu anderen Menschen kann beeinträchtigt sein, was sich durch sozialen Rückzug, Schwierigkeiten anderen zu vertrauen und Beziehungen stabil zu gestalten zeigen kann. Häufig weisen Betroffene eine mangelnde Selbstfürsorge auf, sodass eigene Bedürfnisse nicht wahrgenommen oder beachtet werden. Betroffene mit solchen zusätzlichen Symptomen erfüllen häufig die Diagnose der Komplexen Posttraumatische Belastungsstörung (K-PTBS), die mit der Einführung des ICD-11 zu einer im Versorgungssystem anerkannten Diagnose geworden ist [289]. Bei Vorliegen einer K-PTBS sollte die psychotherapeutische Behandlung zusätzlich zu traumafokussierten Interventionen auch Techniken zur Emotionsregulation und zur Verbesserung von Beziehungsstörungen im Sinne der Bearbeitung dysfunktionaler zwischenmenschlicher Muster umfassen [289]. Generell sind bei der Behandlung von Patient\*innen mit Posttraumatischer Belastungsstörung weitere Problem- und Symptombereiche abzuklären und in der Behandlung zu berücksichtigen, etwa das Risiko weiterer Viktimisierung bei Opfern von Gewalt, Trauerprozesse, soziale Neuorientierung und Selbstwertstabilisierung [289].

Auch zur Behandlung von Substanzstörungen mit komorbider Posttraumatischer Belastungsstörung liegt inzwischen eine größere Anzahl randomisierter kontrollierter Studien vor [289], die allerdings nicht bei homogenen Stichproben von Patient\*innen mit Störungen durch verschreibungspflichtige Medikamente durchgeführt wurden. Da in Stichproben der methodisch hochwertigen Studien teilweise auch Patient\*innen mit Störungen durch verschreibungspflichtige Medikamente vertreten waren und keine grundsätzlichen Unterschiede in der Wirkung traumatherapeutischer Ansätze zwischen Patient\*innen mit unterschiedlichen substanzbezogenen Störungen zu erwarten sind, sollen die existierenden Studien hier überblicksartig dargestellt werden.

In Studien zu nicht-traumafokussierten Interventionen wurde häufig ein integratives kognitiv-behaviorales Behandlungsprogramm mit einem Fokus auf Psychoedukation und dem Erlernen sicherer Bewältigungsstrategien in Bezug auf die Folgen komplexer Traumatisierungen untersucht („Seeking Safety“ bzw. „Sicherheit finden“; zum Beispiel: [379–383]). Aber auch andere Programme, die Psychoedukation zu Posttraumatischer Belastungsstörung und Substanzmissbrauch, kognitive Umstrukturierung und weitere Elemente enthielten wurden mit Kontrollinterventionen oder der Standardbehandlung im Suchtbereich verglichen (zum Beispiel: [384, 385]).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in keiner der genannten Studien die jeweilige nicht-traumafokussierte Intervention anderen manualisierten Behandlungsansätzen, zum

Beispiel Rückfallpräventionstraining, in Bezug auf die Symptomatik der Posttraumatischen Belastungsstörung oder den Substanzkonsum klar überlegen war. In zwei Studien war dies in Bezug auf „Community Care“ beziehungsweise eine neutrale Kontrollbedingung der Fall [379, 385].

Die meisten Studien zu traumafokussierten Interventionen (zum Beispiel: [386–389]) untersuchten Varianten der Prolongierten Exposition, die teilweise in integrativen Behandlungsprogrammen mit suchttherapeutischen Interventionen kombiniert wurde. In einem Teil der Studien fand sich eine stärkere Reduktion der Symptomatik beziehungsweise der Diagnosen durch die traumafokussierte Behandlung (zum Beispiel: [386, 389, 390]), während dies in anderen nicht der Fall war [388, 391]. In Bezug auf den Substanzkonsum fanden sich, abgesehen von der Überlegenheit der Vergleichsintervention in einer Studie [391], keine Unterschiede.



#### **Pharmakotherapeutische Behandlung**

Die Studienlage zum Einsatz von Psychopharmakotherapie bei Posttraumatischer Belastungsstörung ist nach wie vor uneinheitlich und ihr Nutzen begrenzt [289]. Dennoch werden Psychopharmaka bei Posttraumatischer Belastungsstörung im klinischen Alltag häufig eingesetzt. Zu den Gründen dafür scheint zu gehören, dass vor allem bei komplexeren und chronischen Formen der Posttraumatischer Belastungsstörung zusätzliche Symptome auftreten, die pharmakotherapeutisch behandelt werden. Zudem lassen die Kernsymptome der Posttraumatischer Belastungsstörung wie Intrusionen und Übererregung Betroffene häufig nach beruhigenden oder dämpfenden Substanzen verlangen, was auch zu einer Selbstmedikation in Form von Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch führen kann [289]. Besonders vom Einsatz von Benzodiazepinen bei Patient\*innen mit Posttraumatischer Belastungsstörung ist deshalb abzuraten, zumal sie keine Wirkung auf die Kernsymptome der Posttraumatischer Belastungsstörung zeigen [392]. Die Therapie der Wahl für die Kernsymptomatik der Posttraumatischer Belastungsstörung ist eine traumafokussierte Psychotherapie (siehe vorheriger Abschnitt).

### 6.1.12 Komorbidität schizophrene Psychose

PD Dr. Gabi Koller, Dr. Tobias Rüter, PD Dr. Stefan Cohrs, Jurand Daszkowski, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Wilma Funke, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Katrin Janhsen, Prof. Dr. Ulrich W. Preuss, Prof. Dr. Ingo Schäfer, Prof. Dr. Udo Schneider, Dr. Markus Stuppe, PD Dr. Christine Thomas, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Dirk Wedekind, Prof. Dr. Anil Batra und Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

#### 6.1.12.1 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>6.1-17</b> Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und komorbider schizophrener Psychose kann bei ausgeprägter Erregung, Angst und innerer Unruhe eine zeitlich befristete add-on Behandlung mit Benzodiazepinen (z.B. Lorazepam) nach den geltenden Bestimmungen angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>6.1-18</b> Bei Patient*innen mit medikamentenbezogenen Störungen und komorbider schizophrener Psychose soll eine langfristige Anwendung von Benzodiazepinen nicht erfolgen.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	


#### 6.1.12.2 Hintergrund und Evidenz

Ebenfalls finden sich zum diagnostischen oder therapeutischen Vorgehen bei komorbiden schizophrenen Psychosen in der Literatur keine Hinweise oder Evidenzen. Entsprechend basieren die Empfehlungen bei dieser Komorbidität auf der klinischen Erfahrung. Die Diagnostik der schizophrenen Psychose und auch deren Behandlung basieren im Wesentlichen auf den S3-Leitlinien Schizophrenie sowie den am Anfang des Kapitels eingangs festgestellten allgemeinen Empfehlungen zu Setting, Psycho- und Pharmakotherapie. Besonderheiten zum Einsatz von Benzodiazepinen, wie sie auch in der S3-Leitlinie Schizophrenie erwähnt werden, sind durch zwei klinische Konsenspunkte dargestellt.

**6.1.13 Somatische Komorbidität**

Prof. Dr. Ulrich Preuss, PD Dr. Stefan Cohrs, Jurand Daszkowski, Dr. Stephan Fuchs, Prof. Dr. Wilma Funke, Prof. Dr. Susanne Grundke, Prof. Dr. Katrin Janhsen, PD Dr. Gabi Koller, Dr. Tobias Rütter, Prof. Dr. Ingo Schäfer, Prof. Dr. Udo Schneider, Dr. Markus Stuppe, PD Dr. Christine Thomas, Dr. Clemens Veltrup, Prof. Dr. Dirk Wedekind, Prof. Dr. Anil Batra und Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke

**6.1.13.1 Empfehlungen**

<b>Empfehlung</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>
<p><b>6.1-19</b> Bei Patient*innen mit einer medikamentenbezogenen Störung und einer somatischen Folgeerkrankung durch Arzneimittel mit Abhängigkeitspotenzial soll Abstinenz empfohlen werden, wenn dies mit den Therapiezielen der Patient*innen übereinstimmt bzw. keine medizinische Kontraindikation vorliegt.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 96 %</p>	

**6.1.13.2 Hintergrund und Evidenz**

Ebenso wie bei anderen Komorbiditäten gibt es keine Literatur oder Studien zur Komorbidität von somatischen Erkrankungen und Medikamentenbezogenen Störungen. Die jeweiligen Kontraindikationen und Nebenwirkungen spezifischer Medikamente (Opioide, Benzodiazepine, medizinische Cannabinoide) werden in den jeweiligen Kapiteln zu den Substanzen dargestellt. Generell ist aus der klinischen Erfahrung heraus insbesondere dann eine Abstinenz von Medikamenten zu empfehlen, wenn somatische Erkrankungen durch den pathologischen Gebrauch der Medikamente verursacht werden. Darüber sollte der Betroffene aufgeklärt und mit ihm entsprechende Therapieziele vereinbart werden.

## **7. Versorgungskoordination**

Dr. Hans-Otto Wagner, Dr. Heribert Fleischmann, Prof. Dr. Wilma Funke, Prof. Dr. Rita Hansjürgens, Prof. Dr. Susanne Grundke

### **7.1.1 Einleitung**

Medikamentenbezogene Störungen, beziehungsweise ein schädlicher Gebrauch oder eine Abhängigkeit von Arzneimitteln im Sinne dieser Leitlinie sind Störungen, die im Rahmen einer medizinisch indizierten Therapie mit Arzneimitteln entstehen. Es gibt Wirkstoffe, welche einen schädlichen Gebrauch oder eine Abhängigkeit begünstigen beziehungsweise hervorrufen können. Die Identifikation dieser medikamentenbezogenen Störungen im Versorgungsalltag ist allerdings nicht einfach, was eine verstärkte Aufmerksamkeit aller an der Versorgung Beteiligten auf diese möglichen Probleme erfordert.





Zudem sind die Versorgungsstrukturen in Deutschland nicht gezielt auf die Identifikation und Behandlung medikamentenbezogener Störungen ausgerichtet. In geringem Umfang erfolgt die Therapie zusammen mit Alkohol- und/oder anderen Abhängigkeitserkrankungen. Die Suchthilfeeinrichtungen als Spezialeinrichtungen stehen dabei zwar allen Patient\*innen offen, werden aber wegen medikamentenbezogener Störungen eher selten in Anspruch genommen. Auch sind andere Hilfesysteme wie beispielsweise die Alten-, die Jugend-, die Wohnungslosen- sowie die Arbeitslosenhilfen auch betroffen, jedoch kaum damit befasst.





Mit der Versorgung von Patient\*innen mit medikamentenbezogenen Störungen sind unterschiedliche Berufsgruppen, Versorgungsebenen und -sektoren, spezialärztliche Disziplinen und unterschiedliche Kostenträger betraut. Zu nennen sind dabei die haus- und fachärztliche Versorgung, die in spezialisierten Klinikambulanzen und in der Suchthilfe tätigen Ärzte\*innen, ärztliche und psychologische Psychotherapeut\*innen, alle Berufsgruppen in der ambulanten und stationären Suchthilfe (zum Beispiel Psycholog\*innen, Sozialarbeiter\*innen, Pflegefachkräfte, Mitarbeiter\*innen im Bereich der Nachsorge und Rehabilitation sowie in Selbsthilfeorganisationen. Auch Pflegefachkräfte im Versorgungsfeld der Akut- und Langzeitpflege sowie in der häuslichen Pflege sind zunehmend für die besonderen Versorgungsbedarfe von Patient\*innen mit medikamentenbezogenen Störungen sensibilisiert.



Der Umfang an beteiligten Fachdisziplinen macht deutlich, dass die Kooperation sowie ein transparenter und unproblematischer Informationstransfer von Bedeutung für eine effiziente und optimale Versorgung der Patient\*innen sind. Ziel ist es, für Patient\*innen mit medikamentenbezogenen Störungen unterschiedlicher Schweregrade und unterschiedlicher Chronizität in allen Kontaktsituationen unter Beachtung der jeweiligen Ausgangssituation die

Überleitung in die Behandlungssysteme und unterschiedlichen suchtmmedizinischen, beratenden, kurativen, rehabilitativen und pflegerischen Versorgungsformen zu verbessern.

### 7.1.2 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>7.1-1</b>                      Alle Patient*innen mit Verdacht auf einen schädlichen Gebrauch oder eine Abhängigkeit von Arzneimitteln sollen Zugang zu Informationen über Hilfsangebote erhalten (z. B. Adressen regionaler Suchtberatungsstellen mit dem Ziel des Aufsuchens einer spezifischen Beratung, Selbstscreening-Möglichkeiten sowie Informationsmaterialien).</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>7.1-2</b>                      Allen Patient*innen mit einem schädlichen Gebrauch oder einer Abhängigkeit von Arzneimitteln soll die Einbindung von Angehörigen angeboten sowie auf bedarfsspezifische Selbsthilfegruppen hingewiesen werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 87 %</p>	
<p><b>7.1-3</b>                      Bei allen Patient*innen mit Verdacht eines schädlichen Gebrauchs oder einer Abhängigkeit von Arzneimitteln sollen Diagnostik und Therapie in die bestehenden Versorgungsstrukturen integriert werden und gemeinsam mit dem primär Behandelnden (z. B. Hausarzt*innen) koordiniert und sektorenübergreifend sichergestellt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt                      Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>7.1-4</b>                      Bei Verdacht auf einen schädlichen Gebrauch oder eine Abhängigkeit von Arzneimitteln soll bei jedem Patientenkontakt die tatsächlich verwendete Medikation (inkl. Selbstmedikation) überprüft und erfragt werden, ob seit der letzten Konsultation andere ärztliche oder nicht-</p>	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>ärztliche Sozial-, Gesundheits- und/oder Therapieberufe in Anspruch genommen wurden und mit welchem Ergebnis.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 81 %</p>	
<p><b>7.1-5</b></p> <p>Interventionsentscheidungen in Bezug auf medikamentenbezogene Störungen sollen nach vollständiger und verständlicher Aufklärung über Nutzen und Schaden im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung mit dem Patient*innen und gegebenenfalls der/dem gesetzlichen Betreuer(in) (m/w/d) getroffen werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>7.1-6</b></p> <p>Bei Interventionsentscheidungen sollen unter anderem die Lebenssituation, der Grad einer bestehenden Pflegebedürftigkeit, gesundheitlich bedingte Beeinträchtigungen, die Autonomie und der soziale Kontext der Patient*innen berücksichtigt werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>7.1-7</b></p> <p>Informationen über Interventionsentscheidungen sollen möglichst mit allen an der Versorgung Beteiligten und in Absprache geteilt werden. Gleichzeitig sollen in der Zusammenarbeit mit Pflegefachkräften die Delegationsgrundsätze beachtet werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 84 %</p>	
<p><b>7.1-8</b></p> <p>Immer wenn der Verdacht auf einen schädlichen Gebrauch oder eine Abhängigkeit von Arzneimitteln entsteht, soll den Betroffenen empfohlen werden, den Hausarzt/die Hausärztin (m/w/d) oder einen</p>	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>suchtmedizinisch erfahrenen ärztlichen oder psychotherapeutischen Behandler aufzusuchen, um dies weiter zu evaluieren.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 90 %</p>	
<p><b>7.1-9</b></p> <p>Ist eine medizinische Rehabilitation Abhängigkeitserkrankter geplant, so sollten bei drohender oder bestehender Erwerbslosigkeit oder Bedarf an gesellschaftlicher und sozialer Teilhabe bevorzugt Settings angeboten werden, die eine Re-Integration in die Erwerbstätigkeit und die Teilhabe fördern.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>7.1-10</b></p> <p>Zur Rückfallprophylaxe sollten teilhabeorientierte Unterstützungs- und Begleitangebote immer dann erwogen werden, wenn die Alltagskompetenzen der Patient*innen eingeschränkt sind und dessen Fähigkeit zur Selbstversorgung nicht ausreicht.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	

### 7.1.3 Hintergrund und Evidenz

Für das Kapitel Versorgungskoordination wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt, da auf Grund der spezifischen Versorgungssituation in Deutschland keine umfangliche Literatur erwartet wurde. Alle Empfehlungen in diesem Kapitel basieren auf klinischen Konsenspunkten.

#### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 7.1-1

Trotz des Vorhandenseins eines in Deutschland einzigartigen, spezialisierten Suchthilfesystems sowie zusätzlichen Hilfesystemen sind die Versorgungsstrukturen den Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen nicht immer bekannt. Es existiert neben- und nacheinander eine große Vielfalt an verschiedenen Kosten- und Leistungsträgern, die an unterschiedlichen Punkten für die Kosten der Behandlung aufkommen, was nicht immer einfach zu bewältigen ist. Es führt leider auch oft zu Abbrüchen der Behandlungskontinuität.



Daher ist das Angebot von Informationen über mögliche Hilfsangebote für die Patient\*innen sehr wichtig. Suchtberatungsstellen sind hierbei eine hilfreiche Ergänzung, die unabhängig von anderen Versorgern in Anspruch genommen werden können. Der deutsche Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen hat in seinem Gutachten darüber hinaus die mangelnde Verzahnung der Versorgungsebenen und die fehlende Steuerung im Bereich der ambulanten Versorgung kritisiert [393]. Dies verdeutlicht die starke Notwendigkeit der Förderung einer interdisziplinären Kooperation und Information.

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 7.1-2**

Versorgungsanlässe sind häufig unspezifische somatische Krisen, bei deren Abklärung die Medikamentenbezogenheit als ursächlicher Faktor identifiziert werden kann. Das gleiche gilt für psychische Krisen, in denen psychiatrische, psychosomatische und psychotherapeutische Hilfen aus unterschiedlichen Beweggründen in Anspruch genommen werden. Oder es kommt zu psychosozialen Krisen, in deren Folge nicht nur der Partner/die Partnerin (m/w/d) oder die Familie, sondern auch Behörden oder die Betriebe gefordert sind.

Die Einbindung von Angehörigen sowie auch bedarfsspezifischer Selbsthilfegruppen verbessert die Patientensicherheit und ist elementarer Bestandteil medizinischer, therapeutischer und pflegeprofessioneller Beratung und Schulung [394]. Angehörige leisten einen wichtigen Beitrag in der Situations- und Risikoeinschätzung, dies mit besonderem Blick auf das Therapieverständnis, das Medikamentenmanagement und die Selbstversorgungsfähigkeit der Patient\*innen [395].

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 7.1-3**

Obwohl in der Praxis Patient\*innen oft die Hausärztin/den Hausarzt (m/w/d) als erste Anlaufstelle wählen, sind derzeit im deutschen Versorgungssystem keine effektiven Steuerungsmöglichkeiten durchgängig etabliert (in Anrechnung all der Strukturen, die gegebenenfalls vereinzelt regional etabliert sind). Patient\*innen können ohne Beschränkung mehrere Ärzt\*innen mit denselben Krankheiten und Beschwerden aufsuchen. Es werden neben- und nacheinander Untersuchungsergebnisse, Diagnosen, Rezepte, Empfehlungen, Überweisungen und Krankenhausbehandlungen und nicht zuletzt auch not- und rettungsdienstärztliche Behandlungen erzeugt, ohne dass es zu einer Übermittlung, Integration oder gegenseitigen Information der erhobenen Befunde kommt. Dies ist für chronisch kranke und multimorbide Patient\*innen und insbesondere für die Therapie Suchtkranker kontraproduktiv.

Die hausarztzentrierte Versorgung, insbesondere bei chronisch kranken und sozial benachteiligten Patient\*innen, bietet Vorteile, sowohl auf individueller als auch auf gesundheitssystemischer Ebene (Zugang zu Gesundheitsleistungen, Hospitalisierung, Versorgungskontinuität, Vermeidung von Über-, Unter- und Fehlversorgung) [396]. Die Effektivität einer kontinuierlichen ambulanten hausärztlichen Versorgung von Patient\*innen wurde in Studien untersucht und zeigte positive Ergebnisse [397, 398].

Primärversorger (Hausärzte\*innen, Gesundheitsdienste, ambulante Pflege) erreichen die meisten Menschen mit gesundheitlichen Problemen sowohl in der Erst- als auch Grundversorgung, so vermutlich auch mit medikamentenbezogenen Störungen. Da es sich in einem hohen Maße um chronische Störungen handelt, sind sie in der Regel auch die Ansprechpartner bei den meist langjährigen Behandlungen und oft auch Lebensbegleiter.

Der Informationsaustausch zwischen allen an der Versorgung der Patient\*innen Beteiligten sowie die Kenntnis über den gesamten Behandlungsverlauf ist entscheidend für eine effiziente und sichere Versorgung der Patient\*innen.

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 7.1-4**

Im ärztlichen Alltag stellen medikamentenbezogene Störungen eine Sondersituation dar: Im Unterschied zu überwiegend zunächst selbstbestimmt und in der Freizeit genutzten Suchtmitteln wie Alkohol, Tabak, illegale Substanzen handelt es sich bei den meisten Medikamenten oftmals um therapeutisch unverzichtbare Substanzen. Eine regelmäßige Prüfung der Gesamtmedikation der Patient\*innen, inklusive der Selbstmedikation, sowie die Nachfrage nach Änderungen, auch in Bezug auf andere an der Versorgung Beteiligte ist daher von besonderer Bedeutung [399, 400].

Eine strukturierte und koordinierte Zusammenarbeit der Leistungserbringer\*innen und Leistungs- und Kostenträger\*innen ist erstrebenswert. Ein verbindliches Schnittstellenmanagement, beispielsweise wie das stationäre Entlass-/Überleitungsmanagement (von der Akutbehandlung über die primärärztliche Versorgung bis hin zur ambulanten und langzeitstationären Versorgung) oder das Nahtlosverfahren (Übergang in die ganztägig ambulante oder stationäre medizinische Rehabilitation) sind erste Ansätze dafür. Die Integration bio-psycho-sozialer Interventionsformen in allen Stufen, eine gemeinsame IT-Infrastruktur, ein elektronischer Datenaustausch, ein allgemein verbindliches Übergabemanagement sowie die Sicherstellung der Betreuungskontinuität sind ebenfalls relevante Themen.

#### **Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 7.1-5 bis 7.1-7**

Die Behandler-Patientenbindung ist eine wesentliche Grundlage für einen langfristigen und nachhaltigen Behandlungserfolg, der die Gesamtmorbidität und -mortalität senkt. Dazu gehört die aktive Begleitung der Betroffenen in deren Lebensumfeld, zum Beispiel durch regelmäßige Kontakte, Risikoprophylaxe und Unterstützung einer gesundheitsbewussten Lebensweise, sowie rasche Hilfe und Vermittlung bei Krisen und Exacerbationen der Krankheitsbilder. Die therapeutische Führung und Begleitung kann über viele Jahre erforderlich sein. Diese kann je nach Schweregrad auch von Spezialärzt\*innen und Behandler\*innen und Institutsambulanzen in Absprache und Kooperation mit Hausärzt\*innen übernommen werden. In jeder Phase soll enge gegenseitige Abstimmung und Kooperation mit suchtspezifischen Einrichtungen, gegebenenfalls unter Einbeziehung der Selbsthilfe, gewährleistet sein, um Änderungen der Behandlungsmotivation frühzeitig zu erkennen und Anpassungen in der Behandlungsstrategie umsetzen zu können.

Die Zielsetzung einer interdisziplinären, gemeinsamen Patient\*innenversorgung durch kooperierende Berufsgruppen ist die Qualitätssicherung sowie die Kontinuität der sektorenübergreifenden, interdisziplinär verzahnten Patient\*innenversorgung [393]. Wichtig ist hierbei die Beachtung der Delegationsgrundsätze bei der Gabe von Arzneimitteln, unter anderem im Rahmen der Instruktions- und Beratungspflicht nach § 28 Abs. 1 Sozialgesetzbuch V. Die Pflegefachkraft ist berufsrechtlich verpflichtet, die ärztliche Anordnung fachgerecht durchzuführen. Dazu gehört unbedingt das Lesen der Fachinformation/des Beipackzettels des Arzneimittels, um Neben- und Wechselwirkungen beobachten und dem/der behandelnden Arzt/Ärztin (m/w/d) weitergeben zu können.

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 7.1-8**

In den Ergebnissen der Basisdokumentation von Einrichtungen zur medizinischen Rehabilitation für Menschen mit Abhängigkeitsstörungen zeigen sich seit Jahrzehnten nur geringe Fallzahlen für die Behandlung von Menschen mit einer Medikamentenabhängigkeit. Allerdings ist die durchschnittliche Dauer dieser Abhängigkeitsstörung vor Behandlungsantritt mit etwa 15 Jahren als sehr hoch einzuschätzen. Naheliegend ist, dass viele Menschen mit medikamentenkonsumbezogener Problematik im Behandlungssektor der gesetzlichen oder privaten Krankenversicherung verbleiben, wo die Abhängigkeits- oder Missbrauchsdiagnose selten gestellt und daher kaum behandelt wird bei hoher geschätzter Prävalenz (1,4 bis 1,5 Mio. Medikamentenabhängige in Deutschland im Alter zwischen 18 und 65 Jahren; [401]. Frauen über 65 Jahre, die in dieser Statistik nicht mehr erfasst wurden, stellen nach Schätzungen noch einmal einen deutlich höheren Anteil an medikamentenabhängigen

Menschen [402]. Daher ist insbesondere im niedergelassenen Bereich der ärztlichen und psychotherapeutischen Versorgung sowie im Akutbehandlungsbereich der Krankenhäuser ein gesondertes Augenmerk auf Anzeichen beziehungsweise Folgen eines gesundheitsschädlichen Medikamentengebrauchs zu achten. Hier können sinnvolle Brückenbildungen in das Suchthilfesystem Chronifizierung und langjährige Krankheitsverläufe verhindern. Leider sind viele Suchtberatungsstellen noch nicht auf ein Sprechstundenmodell für medikamentenabhängige Personen eingestellt. Die Kooperation mit dem Suchthilfesystem ist verstärkt zu suchen und zu nutzen.

Im stark fragmentierten Hilfesystem sind zudem die spezifischen Hilfen von den mehr allgemeinen Angeboten des Gesundheits- und Sozialwesens zu unterscheiden, die jedem Menschen mit einer Gesundheitsstörung offenstehen. Die Wege zu einer krankheitsspezifischen Versorgung sind deshalb vielfältig. Der primärärztlichen Versorgung kommt daher sowohl in der Grund- als auch insbesondere der Erstversorgung ein hoher Stellenwert zu, da sie für Gesundheitsprobleme jeder Art meist erster Ansprechpartner sind. Grundsätzlich sind jedoch alle potenziellen Kontakt- und Anlaufstellen so zu qualifizieren, dass eine erhöhte Aufmerksamkeit für die Wahrnehmung entsprechender Störungen entsteht, die Bereitschaft zum Ansprechen verstärkt und die Informationen zur Vermittlung in spezifische Beratungs- und Behandlungskontexte vorhanden ist.

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 7.1-9**

Teilhäbefördernde Angebote bei drohender oder bereits eingetretener Minderung der Erwerbsfähigkeit beziehungsweise der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben liegen insbesondere in der in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern gut ausgebauten medizinischen Rehabilitation (stationär, ganztägig ambulant (teilstationär) und ambulant) für die teilhabeorientierte Behandlung bei Abhängigkeitsstörungen vor. Daher erscheint es sinnvoll, dieses Setting zu nutzen, in dem Zugangsschwellen zu abhängigkeitspezifischen Maßnahmen gesenkt, aber auch in somatischen und psychosomatischen Reha-Einrichtungen Know-how im Hinblick auf die Erkennung problematischer Medikamentengebrauchsformen verbessert wird (so zum Beispiel PESU-Projekt der Deutschen Rentenversicherung Bund). Auch im Versorgungsbereich der Krankenkassen sind Beratungs- und Aufklärungskampagnen sowie Informationen über Ansprechpersonen sinnvoll, um Menschen mit problematischem Medikamentengebrauch zu erreichen sowie deren Bezugspersonen zu sensibilisieren, um den Zugang zur Behandlung zu erleichtern.

### Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 7.1-10

Teilhabeorientierte Unterstützungs- und Begleitangebote, wie beispielsweise niedrigschwellige Entlastungs- und Unterstützungsangebote, ambulante Psychotherapie, geeignete Wohn- und Versorgungsformen sind immer dann zu erwägen, wenn die Alltagskompetenzen des Patient\*innen eingeschränkt sind und dessen Fähigkeit zur Selbstversorgung nicht ausreichen. Veränderte Versorgungsbedarfe des Patient\*innen sind im Rahmen des Entlassungs- bzw. Überleitungsmanagement an die nachgelagerte Versorgungsebene/Leistungserbringer\*innen zu kommunizieren und in ein Case-Management überzuleiten [403, 404].

#### 7.1.4 Voraussetzungen

Notwendige Voraussetzungen für die Umsetzung der beschriebenen Empfehlungen in der Versorgungspraxis sowie eine optimale Versorgung der Patient\*innen mit medikamentenbezogenen Störungen sind, dass

- primärärztliche Strukturen gestärkt werden;
- Datensammlung und –übermittlung (z. B. Diagnosen und Verordnungen) an alle Versorger\*innen zu jedem Zeitpunkt der Inanspruchnahme verbessert und vereinfacht werden;
- alle an der Versorgung Beteiligten sensibilisiert für das Thema medikamentenbezogener Störungen sind;
- ausreichende Informationen über die mögliche Identifikation sowie die Behandlung vorhanden sind und transportiert werden;
- Schulungs- und Fortbildungsmöglichkeiten (Anpassungs- und Erhaltungsfortbildungen) vorhanden sind;
- es eine Kooperation sowie einen transparenten und systematisierten Informationstransfer zwischen den an der Versorgung Beteiligten gibt;
- alle für die Versorgung der Patient\*innen notwendigen Informationen zu jedem Zeitpunkt zur Verfügung stehen;
- für eine möglichst gute Versorgungskoordination und um Brüche bei der Informationsübermittlung zu vermeiden, die zukünftige elektronische Patientenakte so gestaltet wird, dass wichtige Informationen zwar durch den Patienten selektiv gesperrt werden können, eine solche Sperrung aber erkennbar ist. Eine Begleitforschung zur Nutzung und der Effekte dieser neuen Instrumente, auch für den Bereich des schädlichen und missbräuchlichen Medikamentengebrauchs ist anzuregen.

### **S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen**

Version 1.0, Stand: 06.10.2020

- die interdisziplinäre Begleitung der Patient\*innen möglichst strukturiert und in Abstimmung miteinander erfolgt (gemeinsame Fallplanung);
- die Patient\*innen jederzeit einen Ansprechpartner\*innen haben;
- mögliche (niedrigschwellige) Angebote sowie die Versorgungsstrukturen bekannt sind;
- medikamentenbezogenen Störungen möglichst frühzeitig erkannt werden;
- die Angebote den Patient\*innen möglichst niederschwellig und zeitnah zur Verfügung gestellt werden können.

## 8. Kinder von Eltern mit Medikamentenabhängigkeit

Dr. Peter-Michael Sack, Dr. Gallus Bischof, Dr. Heribert Fleischmann, Prof. Dr. Michael Kölch, Dr. Bernd Wessel, Prof. Dr. Rainer Thomasius

### 8.1.1 Hintergrund

Studien zu Kindern aus alkoholbelasteten Familien werden international deutlich häufiger publiziert als zu Kindern aus Familien, in denen Eltern illegale Substanzen oder Medikamente missbräuchlich konsumieren – dieser Umstand bezieht sich auf epidemiologische Fragestellungen ebenso wie auf die Lebenswelt und Gesundheitsrisiken der Kinder [405]. Prävalenzangaben in der Literatur beruhen häufig auf Schätzungen und Hochrechnungen [406]. Ableitungen in Bezug auf Entwicklungsrisiken und Hilfen für Kinder medikamentenabhängiger Eltern werden deswegen in aller Regel im Analogieschluss zu Kindern von Alkohol und illegale Substanzen konsumierenden Eltern vorgenommen.

### 8.1.2 Prävalenzen

Eine aktuelle Studie des Robert-Koch-Instituts (2016) findet eine alkoholbezogene Störung bei 22 % der Eltern, die mit einem/einer Minderjährigen in einem gemeinsamen Haushalt leben; dies entspricht etwa 6,6 Millionen betroffener Kinder oder Jugendlicher [407]. Nach Daten der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland haben 8 % aller Kinder und Jugendlichen mindestens einen Elternteil mit einer diagnostizierten Suchterkrankung; für diese Kinder fallen insgesamt 32 % höhere Versorgungskosten an als in der Vergleichspopulation [408]. Nach einem Europäischen Survey an 12- bis 49-Jährigen ist nicht bestimmungsgemäßer Medikamentengebrauch häufig mit dem Gebrauch illegaler Substanzen assoziiert: verschreibungspflichtige Opioide (12-Monats-Prävalenz) werden in 32 % der Fälle durch den Gebrauch illegaler Substanzen ergänzt sowie bei Sedativa in 28 % und bei Stimulanzien in 52 % der Fälle [409]. Eine Studie nach Daten gesetzlicher deutscher Krankenkassen schätzt, dass 17 % aller 1,2 Mio. Patient\*innen, die im Studienzeitraum Benzodiazepine oder Z-Substanzen verschrieben bekamen, diese missbräuchlich konsumierten [410]. Für die beiden letztgenannten Studien ist allerdings nicht bekannt, ob die Befragten mit Kindern in einem gemeinsamen Haushalt zusammenlebten.

### 8.1.3 Entwicklungsrisiken

Im Folgenden wird ausgeführt inwiefern

- Kinder aus suchtblasteten Familien ein erhöhtes eigenes Suchtrisiko aufweisen und welche hauptsächlich biologischen und sozioökonomischen Risiken für sie bestehen,
- problematisches Elternverhalten, Vernachlässigung, häusliche Konflikte und Gewalterfahrungen besondere Entwicklungsrisiken für diese Kinder darstellen.

Die Transmission von substanzbezogenen Störungen und die Entwicklung anderer psychischer Erkrankungen bei Kindern suchtkranker Erwachsener ist jedoch nicht durch die elterliche Suchtstörung allein zu erklären, sondern wird vielmehr durch die Interaktion von personen- und umweltbedingten Faktoren bedingt [411].

**Erhöhtes Suchtrisiko.** Für Kinder suchtkranker Eltern ist ein generell erhöhtes Risiko nachgewiesen, im Erwachsenenalter selbst eine Suchterkrankung zu entwickeln oder andere mit Substanzgebrauch assoziierte Störungen [412]. Auch für Kinder medikamentenabhängiger Eltern zeigt ein aktueller repräsentativer Survey aus den USA für 12- bis 17-Jährige ein erhöhtes Risiko für eine Medikamentenabhängigkeit auf - Odds Ratio (OR) 1,30 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,09–1,56 [413].

**Biologische Risiken.** Die pränatale Exposition von Suchtstoffen erhöht beim Neugeborenen (m/w/d) unter anderem das Risiko für geringes Geburtsgewicht, erhöhte Irritabilität, Fütterungsstörungen wie zum Beispiel Nahrungsverweigerung sowie kognitive oder körperliche Entwicklungsverzögerungen [414]. Bei pränataler Alkoholexposition ist zudem das Risiko einer fetalen Alkohol-Spektrums-Störung erhöht, bei pränataler Tabakexposition besteht das Risiko einer intrauterinen Wachstumsretardierung des Fetus [415].

Kinder suchtkranker Eltern können längeren Phasen von psychischem Stress und verschiedener Arten von Misshandlungen ausgesetzt sein. Hierzu haben neurobiologische Studien an Kindern suchtkranker Eltern Alterationen des präfrontalen Cortex nachgewiesen, welche mit Beeinträchtigungen der komplexeren Exekutivfunktionen assoziiert sind wie zum Beispiel Sprachfähigkeit, Impulskontrolle und Handlungsplanung [416].

**Sozioökonomische Risiken.** In Deutschland haben Kinder aus alkoholbelasteten Familien eine um 24 % erhöhte Wahrscheinlichkeit, nach Beendigung der Schule arbeitslos zu werden beziehungsweise keinen Ausbildungsplatz zu erhalten (Routinedaten einer Krankenkasse; [417]. Kinder suchtkranker Eltern aus Familien erfahren zusätzliche Belastungen, wenn beide Elternteile Substanzen missbräuchlich konsumieren oder wenn die Kinder durch elterlichen Konsum illegaler Substanzen Charakteristika der Drogensubkultur miterleben wie zum Beispiel Beschaffungskriminalität, Prostitution oder Strafverfolgung. Gefühle der Ausgrenzung, Ohnmacht und soziale Isolation sind in diesen Fällen besonders ausgeprägt [406]. Kinder glücksspielabhängiger Eltern haben aufgrund der Schuldensituation ihrer Eltern ein erhöhtes Risiko, in Armut zu geraten

Kinder suchtkranker Eltern weisen ferner ein erhöhtes Risiko für belastende Erfahrungen durch Trennung, Scheidung oder Tod eines Elternteils auf. Psychisch destabilisierend wirken auch Fremdunterbringungen und Inobhutnahmen sowie stationäre Aufenthalte oder



Inhaftierungen der Eltern. Betroffene Kinder suchtkranker Eltern fühlen sich deswegen oft als „nicht normal“, schämen sich, fühlen sich als Außenseiter\*in und versuchen, ihre hoch belastende Lebenslage vor anderen zu verbergen [406]. Dies wiederum senkt die Chance zur Entwicklung adäquater Coping-Strategien, etwa wenn betroffene Kinder sich devianten Jugendlichen anschließen und – vermittelt über Modelllernen – selbst einen Substanzkonsum beginnen [418].

**Risiken durch problematisches Elternverhalten.** Das im Folgenden beschriebene Elternverhalten ist nicht spezifisch für suchtkranke Eltern beziehungsweise Elternteile, es wird jedoch häufig beobachtet. Problematisches, durch den Substanzmissbrauch bedingtes Elternverhalten kann dazu beitragen, dass das Kind alterstypische Entwicklungsaufgaben unzureichend oder gar nicht löst, wie etwa die altersgerechte Entwicklung der Identität oder den Aufbau von Freundschaften [419]. Mädchen scheinen hier gegenüber Jungen erhöht vulnerabel zu sein [420].

Elterliche Suchterkrankungen gehen nicht selten mit einer Vernachlässigung des Kindes einher. Symptome von Vernachlässigung, welche den Nachbarn, Fachkräften in Kindertagesstätten, Lehrkräften in der Schule oder dem Pflege- und ärztlichen Personal in der Primärversorgung auffallen, bilden in der Regel den Ausgangspunkt für die Initiierung von Maßnahmen des Hilfesystems [421]. Suchtkranke Eltern versorgen ihre Kinder materiell schlechter (zum Beispiel in Bezug auf Hygiene, Kleidung oder wertige Nahrung) und erfüllen häufig nicht – auch bei bester Absicht – die emotionalen Bedürfnisse ihrer Kinder nach Nähe, Zuwendung und Geborgenheit. Die Übertragung elterlicher Aufgaben („Parentifizierung“) wie etwa die Versorgung anderer Geschwister oder zum Teil sogar der Eltern selbst überfordert die Kinder. Als Langzeitfolgen der Parentifizierung werden beim Kind depressive Symptome, niedriges Selbstwertgefühl, Ablösungs- und Identitätsprobleme und Suizidalität beobachtet [422]. Elterliche Vernachlässigung und ungesunde Lebensführung (Bewegungsmangel, Fehlernährung) können sich im Erwachsenenalter in erhöhten Gesundheitskosten niederschlagen [418].

Für Kinder suchtkranker Eltern ist das häufig vorzufindende volatile Verhalten der Eltern belastend: seine Eltern beziehungsweise den betroffenen Elternteil erlebt das Kind als unberechenbar und unkontrollierbar – auch wenn der betroffene Elternteil aktuell nicht intoxikiert ist. Das Verhalten wechselt sprunghaft zum Beispiel von bedrohlichem Anschreien zu übertriebener besitzergreifender Zärtlichkeit. Dem Kind ist eine wirkliche Verlässlichkeit in der Beziehung verwehrt, und die Familie verliert ihre Qualität als „sicherer Ort“ [406]. Volatiles elterliches Verhalten induziert zusätzlichen psychischen Stress, zumal betroffene Kinder hierfür keine ihnen verständliche Erklärung erhalten [423].

Die Belastungen für Kinder suchtkranker Eltern aggravieren, wenn beide Elternteile Substanzen konsumieren oder sich komorbide psychische Störungen der Eltern ungünstig auf das Erziehungsverhalten und Bindungsmodalitäten auswirken [424]. Gefühle der Ausgrenzung und Ohnmacht sowie soziale Isolation erleben Kinder in Familien mit elterlichem Konsum illegaler Substanzen besonders intensiv [425].

Neben den bereits erwähnten eigenen Suchtstörungen entwickeln Kinder suchtkranker Eltern häufig auch andere psychische Erkrankungen. So besteht bei Kindern suchtkranker Eltern eine erhöhte Auftrittswahrscheinlichkeit sowohl für externalisierende Auffälligkeiten wie Störungen des Sozialverhaltens und hyperkinetische Störungen als auch für internalisierende Auffälligkeiten wie Depressionen und Angststörungen [411].

**Häusliche Konflikte und Gewalt.** Kinder suchtkranker Eltern haben ein erhöhtes Risiko, Disharmonien zwischen ihren Eltern, intrafamiliäre Konflikte sowie häusliche Gewalt zu erfahren – in Zeugenschaft oder als Opfer. Häusliche Gewalt kann in körperlichen Verletzungen und psychischen Traumatisierungen resultieren [426].

#### 8.1.4 Schutzfaktoren

Protektive Faktoren sind zum Beispiel Bereitschaft zu aktivem Handeln, Selbstzuversicht, adäquate Stressbewältigung, Fähigkeiten im Umgang mit eigenen Gefühlen und altersgemäßes Verständnis für das elterliche Suchtproblem [427]. In ihrem Review kommen Modecki, Zimmer-Gembeck und Guerra (2017) zu dem Resultat, dass eine Stärkung der Fähig- und Fertigkeiten zur Emotionsregulation, zum Coping und zum Aufbau von Entscheidungskompetenz für präventive Interventionen zentral ist [428]. Kinder suchtkranker Eltern weisen geringere Beeinträchtigungen auf, wenn nur ein Elternteil eine substanzbezogene Störung aufweist, die psychische Komorbidität der Eltern relativ gering ausgeprägt ist, ein entlastendes Vertrauensverhältnis zu einem anderen Familienmitglied besteht und es wenig Konflikte und Gewalttätigkeit in der Familie gibt [427, 429]. Zu den Schutzfaktoren gehören aber auch soziale Unterstützung durch Bezugspersonen außerhalb der suchtblasteten Kernfamilie [430].

#### 8.1.5 Möglichkeiten der Hilfe

In Deutschland gibt es nur sehr wenige evidenzbasierte Trainings- und Präventionsprogramme, die sich an Eltern mit substanzbezogenen Störungen richten [425]. Es existieren allerdings verschiedene Möglichkeiten zur Unterstützung und Hilfe von suchtblasteten Familien, vor allem in Form von Gesundheitsförderungs- und Präventionsmaßnahmen für Kinder suchtkranker Eltern. Auf solche „good practice“-Programme weisen Klein, Thomasius und Moesgen (2017) hin [406].





### **S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen**




Version 1.0, Stand: 06.10.2020



Das einzige evidenzbasierte Gruppenprogramm aus Deutschland speziell für Kinder suchtkranker Eltern/Kinder medikamentenabhängiger Eltern im Alter von 8 bis 12 Jahren ist das manualisierte „Trampolin“-Programm [431, 432]. Trampolin wurde 2016 von der „Zentralen Prüfstelle Prävention“ des Spitzenverbandes der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) als Stressbewältigungsprogramm zertifiziert; Durchführungskosten werden von den Krankenkassen erstattet [433].

Überregionale internet-basierte Hilfsangebote für Kinder sind unter folgenden Adressen aufrufbar: [www.kidkit.de/](http://www.kidkit.de/); [www.nacoa.de/](http://www.nacoa.de/); [www.projekt-trampolin.de/](http://www.projekt-trampolin.de/). KidKit.de/ richtet sich an Kinder und Jugendliche aus Familien mit suchtkranken, psychisch kranken oder gewalttätigen Eltern mit Informationen zu diesen Themenbereichen und der Möglichkeit zur Kontaktaufnahme mit geschulten Fachkräften [434, 435]. Projekt-trampolin.de/ ist im Zuge der Entwicklung des Trampolin-Gruppenangebots entstanden und richtet sich sowohl an Kinder suchtkranker Eltern als auch an Fachkräfte [431]. Nacoa.de/ als Webportal der „Interessenvertretung für Kinder aus Suchtfamilien e.V.“ weist ebenfalls niedrigschwellige Angebote für betroffene Kinder und Jugendliche aus.

## 8.1.6 Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>8.1-1</b></p> <p>Bei unklaren psychischen bzw. psychosomatischen Beschwerden von Kindern und Jugendlichen sollte eine familiäre Belastung durch nicht bestimmungsgemäßen Medikamentengebrauch der Eltern bzw. eines Elternteils bedacht und exploriert werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>8.1-2</b></p> <p>„Bei Verdacht auf eine Suchterkrankung der Personensorgeberechtigten/Bezugspersonen sollte Kindern und Jugendlichen die Möglichkeit gegeben werden, sich zu ihrem eigenen Wohlbefinden zu äußern; dabei sollte die Thematik Suchterkrankung offen angesprochen werden.“ (vgl. S. 188 [421])</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>8.1-3</b></p> <p>„Bei gesicherter Suchterkrankung der Personensorgeberechtigten sollen Fachkräfte, Kinder und Jugendliche und/oder die suchtkranke Person begleiten, mögliche Anhaltspunkte wie Risikofaktoren (z.B. Häusliche Gewalt, Delinquenz, Armut oder fehlende elterliche Sorge) und/oder Komorbiditäten (z.B. weitere psychische Erkrankungen) erfassen, dokumentieren und bewerten.“ (vgl. S. 190 [421])</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 95 %</p>	
<p><b>8.1-4</b></p> <p>„Bei Kindern und Jugendlichen mit suchtkranken Personensorgeberechtigten sollten geplante und eingeleitete Maßnahmen mit den Familien und allen Fallbeteiligten besprochen werden, um durch adäquate Hilfemaßnahmen für Kinder und Jugendliche, den Suchtkranken und die Familie eine Kindesmisshandlung, -missbrauch und/oder -vernachlässigung zu vermeiden oder zu beenden.“</p>	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>Dies betrifft Absprachen zu (Verlaufs-)Ergebnissen von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einschätzungen des Hilfebedarfs von Kindern und Jugendlichen, Suchtkranken und der gesamten Familie</li> <li>▪ Bewertung des Wohles von Kindern und Jugendlichen bzw. Einschätzung der Kindeswohlgefährdung</li> <li>▪ Therapien der Kinder und Jugendlichen und/oder Personensorgeberechtigten (inklusive Barrieren und Motivatoren)</li> <li>▪ Gerichtsverfahren (z.B. Sorge- und Aufenthaltsbestimmungsrecht)</li> <li>▪ entsprechend eingeleitete Maßnahmen.“ (vgl. S. 191 [421])</li> </ul> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 97 %</p>	
<p><b>8.1-5</b></p> <p>Kinder medikamentenabhängiger Eltern können in ein auf die Bedürfnisse von Kindern suchtkranker Eltern ausgerichtetes Gruppenangebot vermittelt werden, insbesondere wenn es Bewegungsanteile, Anleitungen zum gesunden Essen sowie kreative Programmelemente enthält.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 94 %</p>	
<p><b>8.1-6</b></p> <p>„Bei Verdacht auf Kindeswohlgefährdung soll nach dem Gesetz zur Kooperation und Information im Kinderschutz (KKG) vorgegangen werden.“ (vgl. S. 190 [421])</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 95 %</p>	
<p><b>8.1-7</b></p> <p>Den Kindern sollten psychisch entlastende und die Resilienz stärkende Maßnahmen angeboten werden, die dazu beitragen, Schuld- und Ohnmachtserleben zu reduzieren.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 95 %</p>	

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p><b>8.1-8</b> Den Kindern sollte eine altersgemäße Erklärung der elterlichen Suchterkrankung angeboten werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 100 %</p>	
<p><b>8.1-9</b> Kinder suchtkranker Eltern und Kinder medikamentenabhängiger Eltern sollten auch auf Hilfsangebote im Internet hingewiesen werden.</p> <p>Klinischer Konsenspunkt Abstimmungsergebnis: 84 %</p>	

### 8.1.7 Hintergrund und Evidenz

Für dieses Kapitel wurde keine systematische Literaturrecherche, aber ein „rapid evidence assessment (REA)“ durchgeführt, da auf Grund der spezifischen Versorgungssituation in Deutschland keine umfängliche Literatur erwartet wurde [1]. Alle Empfehlungen in diesem Kapitel basieren auf klinischen Konsenspunkten und wurden in Anlehnung an die Kinderschutzleitlinie [421], die S3-Leitlinie zu Alkoholbezogenen Störungen [92] sowie der Überblicksrecherche von Thomasius und Klein (2018) [411] entwickelt.

Alle Handlungsempfehlungen setzen das Einverständnis der Betroffenen voraus. Das Einverständnis erfolgt durch einwilligungsfähige Minderjährige selbst oder die Personensorgeberechtigten. „Personensorgeberechtigt“ kann auch eine Bezugsperson sein, die mit dem betroffenen Kind beziehungsweise Jugendlichen im gleichen Haushalt lebt (vgl. S. 22 ff [421]).

Die Kinderschutz-Leitlinie bezieht sich hier auf Kriterien zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit von Minderjährigen, die in einer Expertise des Deutschen Instituts für Jugendhilfe und Familienrecht e. V. (DIJuF) benannt werden (vgl. S. 33 [436]):

- Einsichtsfähigkeit: Art, Bedeutung, Tragweite und Risiken der medizinischen Maßnahme verstehen können
- Urteilsfähigkeit: Nutzen und Risiken der medizinischen Maßnahme abwägen und eine willensbasierte, eigenverantwortliche Entscheidung treffen können
- Steuerungsfähigkeit: das eigene Handeln entsprechend dieser Einsicht steuern können

### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 8.1-1**

Die Empfehlung ist aus den Resultaten eines Reviews zu aktuellen Public Health-Studien vor allem aus den USA abgeleitet. Der Review inkludiert Studien zum nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch verschreibungspflichtiger Opioide [437].

### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 8.1-2**

Hier wird die „Nr. 53 Evidenzbasierte Handlungsempfehlung“ der S3-Kinderschutz-Leitlinie (AWMF, 2019) übernommen [421]. Ziel dieser Empfehlung ist die Partizipation der betroffenen Kinder und Jugendlichen. Sie sollen erleben, dass ihnen ernsthaft zugehört wird (vgl. S. 189 [421]). Die zitierte Empfehlung entspricht im Wortlaut der vorläufigen Handlungsempfehlung 26.1 der Konsensusitzung 2018 [421].

### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 8.1-3**

Es wird die „Nr. 54 Evidenzbasierte Handlungsempfehlung“ der S3-Kinderschutz-Leitlinie (AWMF, 2019) übernommen [421]. Personensorgeberechtigt kann auch eine Bezugsperson sein, die im gleichen Haushalt der Kinder und Jugendlichen lebt. Ziel dieser Empfehlung ist es darauf hinzuwirken, dass die Fachkräfte eine systematische Einschätzung des Wohles der betroffenen Kinder und Jugendlichen vornehmen. Die zitierte Empfehlung entspricht überwiegend der vorläufigen Handlungsempfehlung 26.2 der Konsensusitzung 2018 [421].

### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 8.1-4**

Es wird die „Nr. 55 Evidenzbasierte Handlungsempfehlung“ der S3-Kinderschutz-Leitlinie (AWMF, 2019) übernommen [421]. Personensorgeberechtigt kann auch eine Bezugsperson sein, die im gleichen Haushalt der Kinder und Jugendlichen lebt. Ziel dieser Handlungsempfehlung ist die Aufforderung zur Zusammenarbeit der beteiligten Fachkräfte bei geplanten und eingeleiteten Maßnahmen bei Kindern und Jugendlichen aufgrund einer Suchtbelastung der Personensorgeberechtigten oder Bezugspersonen.

Das Einverständnis von betroffenen Sorgeberechtigten und Bezugspersonen für den Austausch und die Zusammenarbeit muss vorliegen. Den Fokus auf das Wohl der Kinder und Jugendlichen zu richten kann dabei eine Motivation für die betroffenen Personensorgeberechtigten oder Bezugspersonen sein, ihr Einverständnis für den Austausch und die Zusammenarbeit zu geben, als sogenanntes proaktives Einholen dieses Einverständnisses (vgl. S. 193 [421]) Die Empfehlung entspricht im Wortlaut der vorläufigen Handlungsempfehlung 26.3 der Konsensusitzung 2018 [421].

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 8.1-5**

Evidenz zu kreativen und körperlichen Aktivitäten sowie Spielgruppen: „2/D Sollte weiter beforscht werden“, Evidenz zum Gruppenprogramm „Trampolin“ (dem wie oben erwähnt einzigen in Deutschland verfügbaren evaluierten zielgruppen-spezifischen Programm): „1/B Sollte angewendet werden“ [411].

Viele Präventionsangebote für Kinder suchtkranker Eltern in Deutschland beinhalten bereits die Zubereitung und das gemeinsame Einnehmen von Mahlzeiten. Kreative und körperliche Aktivitäten sowie Spielgruppen können sinnvolle unterstützende Maßnahmen sein. Die Bedingung dafür ist, dass diese Aktivitäten in ein entsprechendes Konzept eingebettet sind und durch Fachpersonal angeleitet werden [411]. Die Teilnahme an Gruppenaktivitäten soll die psychisch stark belastende soziale Isolation von Kindern suchtkranker Eltern/Kindern medikamentenabhängiger Eltern überwinden helfen.

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 8.1-6**

Es wird aus „Nr. 54 Evidenzbasierte Handlungsempfehlung“ der S3-Kinderschutz-Leitlinie (AWMF, 2019) übernommen [421]. Über das Gesetz zur Kooperation und Information im Kinderschutz (KKG, <https://www.gesetze-im-internet.de/kkg/BJNR297510011.html>) soll das Wohl von Kindern und Jugendlichen geschützt und ihre körperliche, geistige und seelische Entwicklung gefördert werden.

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 8.1-7**

Kinder suchtkranker Eltern und vermutlich Kinder medikamentenabhängiger Eltern neigen zu quälenden Fantasien, Schuld- und Selbstvorwürfen, sie hätten irgendetwas „falsch“ gemacht und seien schuld am elterlichen Substanzkonsum [431, 438].

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 8.1-8**

Kinder suchtkranker Eltern und vermutlich Kinder medikamentenabhängiger Eltern fühlen sich entlastet, wenn die Suchterkrankung und deren Auswirkung auf das Verhalten der Eltern beziehungsweise des Elternteils nachvollziehbar ist [422, 432, 439].

#### **Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 8.1-9**

Digitale Hilfsangebote sind anonym, altersadäquat und für die allermeisten betroffenen Kinder barrierefrei zu erreichen. In Deutschland gibt es hierzu überregional vor allem:



- [www.kidkit.de/](http://www.kidkit.de/)
- [www.nacoa.de/](http://www.nacoa.de/)
- [www.projekt-trampolin.de/](http://www.projekt-trampolin.de/)

#### 8.1.8 Forschungsbedarf und Entwicklungsbedarf

Es besteht dringender Forschungsbedarf zu allen Fragen der Auswirkungen elterlicher medikamentenbezogener Störungen auf das Kind. Notwendig ist weiterhin die fachliche Diskussion und Evidenzgenerierung zu systematisierten Zugangswegen im Hilfesystem, einschließlich effektiver Präventionsstrategien [411, 440].

## **9. Forschungsbedarf**

Im Rahmen der Leitlinienarbeiten wurde deutlich, dass aus Sicht der Autor\*innen relevante Fragestellungen bisher nur unzureichend beantwortet werden konnten und die Evidenz sehr gering beziehungsweise von geringer Qualität und Übertragbarkeit ist. Zum Ermöglichen einer zukünftigen Handlungssicherheit in der Versorgung sowie geeigneter therapeutischer Angebote für den individuellen Patienten wurden Forschungsbedarfe durch die Autor\*innen identifiziert, welche bereits in den einzelnen Kapiteln zu finden sind, zumeist am Kapitelende.

## **10. Zusammenfassung und Ausblick**

Diese S3-Leitlinie zu medikamentenbezogenen Störungen im deutschen Kontext ist ein erster Auftakt zur systematischen Auseinandersetzung mit der Diagnostik und Therapie von Störungen, die im Rahmen der Therapie mit Arzneimitteln mit Potential für die Entwicklung eines schädlichen Gebrauchs beziehungsweise einer Abhängigkeit entstehen.

Für diese erste Auflage wurden durch die Leitliniengruppe Arzneistoffgruppen ausgewählt, die von besonderer Relevanz in diesem Themenbereich erschienen. Bei einigen Kapiteln war den Autor\*innen bereits vor der Erstellung bewusst, dass womöglich noch nicht ausreichend Evidenz zur Verfügung steht. Dies war beispielsweise für das Kapitel zu Cannabinoid-bezogenen Störungen der Fall. Da es sich aber um Inhalte von großem öffentlichem Interesse handelte, wurde sich dennoch dieser Themen angenommen, mit der Option diese in zukünftigen Auflagen weiter auszubauen.

Im Rahmen der Arbeiten an dieser Leitlinie wurde zusätzlich das sehr aktuelle Thema zur Notfallbehandlung diskutiert, weshalb an dieser Stelle auf die Ausführungen und Empfehlungen der aktuellen S2k-Leitlinie „Notfallpsychiatrie“ (2019; AWMF-Registernummer: 038-023) hingewiesen wird. Zum Themenbereich des Führens von Kraftfahrzeugen sowie zur Wiederaufnahme der beruflichen Tätigkeit wird an dieser Stelle auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen, beispielsweise die Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung<sup>7</sup>. Die jeweils gültige Version ist dabei zu beachten.

---

<sup>7</sup> Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung vom 27. Januar 2014 (Verkehrsblatt S. 110), Fassung vom 28.10.2019 (Verkehrsblatt S. 775), in Kraft getreten am 31.12.2019 mit der Vierzehnten Verordnung zur Änderung der Fahrerlaubnis-Verordnung und anderer straßenverkehrsrechtlicher Vorschriften (Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 52 vom 30. Dezember 2019)

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Schema zur Einstufung der Empfehlungen	16
Tabelle 2 Weitere allgemeine Hinweise auf einen schädlichen Gebrauch / eine Abhängigkeit	37
Tabelle 3 Verweis auf präventive Empfehlungen/Texte in der gesamten Leitlinie	44
Tabelle 4 Pharmakologische Effekte der Opioidrezeptoren und Beispiele klinischer Bedeutung	60
Tabelle 5 Opiate-Withdrawal Scale (OWS) [11]	69
Tabelle 6 Weitere Hinweise auf einen Fehlgebrauch / eine Abhängigkeit von Opioiden	70
Tabelle 7 Äquivalenztabelle: Standard (Morphin-)äquianalgetische Verhältnisse (Dosen/Tag) [11]	82
Tabelle 8 Randomisierte kontrollierte Studien zur Benzodiazepinentzugsbehandlung [151]	122
Tabelle 9 Hinweise auf einen Fehlgebrauch / eine Abhängigkeit von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln	129
Tabelle 10 Pharmakologische Interventionen zur Unterstützung des Benzodiazepinentzugs [151]	279

## **Abbildungsverzeichnis**

---

Abbildung 1 Überblick Begrifflichkeiten	17
Abbildung 2 Übersicht zu Behandlungspfaden	46

---

# Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht): S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen - Leitlinienreport [in Erstellung].
2. Deutsche Schmerzgesellschaft: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS". S3-Leitlinie. 2. Aktualisierung. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 145/003 2020.
3. Häuser W, Bock F, Hüppe M, et al.: Empfehlungen der zweiten Aktualisierung der Leitlinie LONTS: Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen. *Schmerz* 2020; 34(3): 204-244.
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Wann kommt die ICD-11? FAQ. Klassifikationen 2020.
5. Kaumanns K, Kayser C, Paeschke N: Medikationsfehler im Fokus der Forschung und Pharmakovigilanz. *Bull Arzneimittelsicherheit* 2015(2): 27–35.
6. Saunders JB: Substance use and addictive disorders in DSM-5 and ICD 10 and the draft ICD 11. *Curr Opin Psychiatry* 2017; 30(4): 227–37.
7. Dilling H, Weltgesundheitsorganisation (WHO) (eds.): Lexikon zur ICD-10 Klassifikation psychischer Störungen: Begriffe der Psychiatrie und der seelischen Gesundheit, insbesondere auch des Missbrauchs psychotroper Substanzen sowie der transkulturellen Psychiatrie. 2nd ed. Bern, Göttingen u. a.: Huber 2009.
8. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Weltgesundheitsorganisation (WHO) (eds.): Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien. 10th ed. Bern: Hogrefe Verlag 2015.
9. Smith SM, Dart RC, Katz NP, et al.: Classification and definition of misuse, abuse, and related events in clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain* 2013; 154(11): 2287–96.
10. Campbell G, Bruno R, Lintzeris N, et al.: Defining problematic pharmaceutical opioid use among people prescribed opioids for chronic noncancer pain: Do different measures identify the same patients? *Pain* 2016; 157(7): 1489–98.
11. Havemann-Reinecke U, Degner D: Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Analgetika. *DNP* 2016; 17(4): 38–48.
12. Wirtz MA (ed.): Dorsch - Lexikon der Psychologie. 19th ed. Göttingen: Hogrefe 2020.
13. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE): Informationssystem. Definition: Abhängigkeit.
14. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA): drugcom.de 2020.
15. Lawrence R, Mogford D, Colvin L: Systematic review to determine which validated measurement tools can be used to assess risk of problematic analgesic use in patients with chronic pain. *Br J Anaesth* 2017; 119(6): 1092–109.
16. Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S: Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* 2020; 24(1): 195.
17. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al.: Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1-02): 9–62.

18. Voyer P, Cohen D, Lauzon S, Collin J: Factors associated with psychotropic drug use among community-dwelling older persons: A review of empirical studies. *BMC Nurs* 2004; 3(1): 1–13.
19. Franzkowiak P, Schlömer H: Entwicklung der Suchtprävention in Deutschland: Konzepte und Praxis. *Suchttherapie* 2003; 4(4): 175–82.
20. Panes A, Pariente A, Bénard-Larivière A, et al.: Use of benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: A population-based study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018.
21. D'Incau P, Barbui C, Tubini J, Conforti A: Stressful life events and social health factors in women using anxiolytics and antidepressants: An Italian observational study in community pharmacies. *Gend Med* 2011; 8(2): 80–92.
22. Hata T, Kanazawa T, Hamada T, et al.: What can predict and prevent the long-term use of benzodiazepines? *J Psychiatr Res* 2018; 97: 94–100.
23. Hallfors DD, Saxe L: The dependence potential of short half-life benzodiazepines: A meta-analysis. *Am J Public Health* 1993; 83(9): 1300–4.
24. Nordfjaern T: Prevalence of substance use and mental distress among patients on waiting lists for substance use disorder treatment. *J Psychoactive Drugs* 2013; 45(3): 233–40.
25. Domino KB, Hornbein TF, Polissar NL, et al.: Risk factors for relapse in health care professionals with substance use disorders. *JAMA* 2005; 293(12): 1453–60.
26. Konopka A, Pełka-Wysiecka J, Grzywacz A, Samochowiec J: Psychosocial characteristics of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 40: 229–35.
27. Martínez-Cano H, Iceta Ibáñez Gauna M de, Vela-Bueno A, Wittchen HU: DSM-III-R co-morbidity in benzodiazepine dependence. *Addiction* 1999; 94(1): 97–107.
28. Boschloo L, Vogelzangs N, Smit JH, et al.: Comorbidity and risk indicators for alcohol use disorders among persons with anxiety and/or depressive disorders: Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord* 2011; 131(1-3): 233–42.
29. Zandstra SM, van Rijswijk E, Rijnders CAT, et al.: Long-term benzodiazepine users in family practice: Differences from short-term users in mental health, coping behaviour and psychological characteristics. *Fam Pract* 2004; 21(3): 266–9.
30. Wolf I-K, Du Y, Knopf H: Changes in prevalence of psychotropic drug use and alcohol consumption among the elderly in Germany: Results of two National Health Interview and Examination Surveys 1997-99 and 2008-11. *BMC Psychiatry* 2017; 17(1): 90.
31. Arnold I, Straube K, Himmel W, et al.: High prevalence of prescription of psychotropic drugs for older patients in a general hospital. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017; 18(1): 76.
32. Vayr F, Herin F, Jullian B, Soulat JM, Franchitto N: Barriers to seeking help for physicians with substance use disorder: A review. *Drug Alcohol Depend* 2019; 199: 116–21.
33. Häuser W, Bock F, Engeser P, et al.: Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie LONTS. Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen. *Schmerz* 2015; 29(1): 109–30.
34. Häuser W, Schubert T, Scherbaum N, Tölle T: Langzeitopioidtherapie von nichttumorbedingten Schmerzen: Prävalenz und Prädiktoren von Krankenhausaufenthalten bei möglicher missbräuchlicher Verwendung. *Schmerz* 2018; 32(6): 419–26.

35. Degenhardt L, Bruno R, Lintzeris N, et al.: Agreement between definitions of pharmaceutical opioid use disorders and dependence in people taking opioids for chronic non-cancer pain (POINT): A cohort study. *Lancet Psychiatry* 2015; 2(4): 314–22.
36. Marschall U, L'hoest H, Radbruch L, Häuser W: Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany. *Eur J Pain* 2016; 20(5): 767–76.
37. Schmalstieg-Bahr K, Müller CA, Hummers E: General practitioners' concepts on issuing out-of-pocket prescriptions for hypnotics and sedatives in Germany. *Fam Pract* 2019; 36(6): 785–90.
38. Soyka M: *Medikamentenabhängigkeit: Entstehungsbedingungen – Klinik – Therapie*. Stuttgart: Schattauer 2015.
39. Reeve E, Ong M, Wu A, Jansen J, Petrovic M, Gnjjidic D: A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(8): 927–35.
40. Gould RL, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ: Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014; 204(2): 98–107.
41. Deutsche Schmerzgesellschaft: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS". S3-Leitlinie: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-003.html>. 2014.
42. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (eds.): *Arzneiverordnungs-Report 2018. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint: Springer 2018.
43. Schwabe U, Paffrath D (eds.): *Arzneiverordnungs-Report 2016: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer 2016.
44. Glaeske G: *Medikamente 2015 -Psychotrope und andere Arzneimittel mit Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential*. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) (ed.): *DHS Jahrbuch Sucht 2017, 2nd ed*. Lengerich: Pabst-Verl. 2017; 85–106.
45. Glaeske G: *Medikamente 2016 – Psychotrope und andere Arzneimittel mit Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential*. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) (ed.): *DHS Jahrbuch Sucht 2018*. Lengerich: Pabst-Verl. 2018; 85–104.
46. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (eds.): *Arzneiverordnungs-Report 2019. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer 2019.
47. Buth S, Holzbach R, Martens M-S, Neumann-Runde E, Meiners O, Verthein U: Problematic Medication With Benzodiazepines, "Z-drugs", and Opioid Analgesics. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(37): 607–14.
48. Rosner B, Neicun J, Yang JC, Roman-Urrestarazu A: Opioid prescription patterns in Germany and the global opioid epidemic: Systematic review of available evidence. *PLoS One* 2019; 14(8): e0221153.
49. Rose AJ, McBain R, Schuler MS, et al.: Effect of Age on Opioid Prescribing, Overdose, and Mortality in Massachusetts, 2011 to 2015. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(1): 128–32.
50. Matos EGd, Atzendorf J, Kraus L, Piontek D: Substanzkonsum in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. *Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2015*. *SUCHT* 2016; 62(5): 271–81.
51. Atzendorf J, Rauschert C, Seitz N-N, Lochbühler K, Kraus L: The Use of Alcohol, Tobacco, Illegal Drugs and Medicines. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(35-36): 577–84.

52. Seitz N-N, Lochbühler K, Atzendorf J, Rauschert C, Pfeiffer-Gerschel T, Kraus L: Trends In Substance Use And Related Disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(35-36): 585–91.
53. Kouyanou K, Pither CE, Wessely S: Medication misuse, abuse and dependence in chronic pain patients. *J Psychosom Res* 1997; 43(5): 497–504.
54. Theisen K, Jacobs B, Macleod L, Davies B: The United States opioid epidemic: A review of the surgeon's contribution to it and health policy initiatives. *BJU Int* 2018; 122(5): 754–9.
55. Turmina Fontanella A, Molina-Bastos CG, da Silva Dal Pizzol T, Mengue SS: Too much or too little opioid use? A comment on Bosetti et al. *Eur J Pain* 2019; 23(4): 639–40.
56. Minozzi S, Amato L, Davoli M: Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: A systematic review. *Addiction* 2013; 108(4): 688–98.
57. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): Opioid Treatments for Chronic Pain 2020.
58. Lintzeris N: Commentary on Minozzi et al. (2013): Diagnosing opioid dependence in the context of long-term opioid use for chronic pain-counting shades of grey in a black and white world. *Addiction* 2013; 108(4): 699–700.
59. Cragg A, Hau JP, Woo SA, et al.: Risk Factors for Misuse of Prescribed Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Emerg Med* 2019; 74(5): 634–46.
60. Blanco C, Volkow ND: Management of opioid use disorder in the USA: Present status and future directions. *Lancet* 2019; 393(10182): 1760–72.
61. Fischer B, Lusted A, Roerecke M, Taylor B, Rehm J: The prevalence of mental health and pain symptoms in general population samples reporting nonmedical use of prescription opioids: A systematic review and meta-analysis. *J Pain* 2012; 13(11): 1029–44.
62. Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, et al.: Nonmedical Prescription Opioid Use and DSM-5 Nonmedical Prescription Opioid Use Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* 2016; 77(6): 772–80.
63. Havemann-Reinecke U: Die Bedeutung zentraler dopaminergener Neurone für die Entwicklung von Abhängigkeit am Beispiel der Opioide. Aachen: Shaker Verl. 2002.
64. Stein C: Opioid Receptors. *Annu Rev Med* 2016; 67: 433–51.
65. Brünen S, Vincent PD, Baumann P, Hiemke C, Havemann-Reinecke U: Therapeutic drug monitoring for drugs used in the treatment of substance-related disorders: Literature review using a therapeutic drug monitoring appropriateness rating scale. *Ther Drug Monit* 2011; 33(5): 561–72.
66. Kazemi Roodsari S, Bahramnejad E, Rahimi N, Aghaei I, Dehpour AR: Methadone's effects on pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice: NMDA/opioid receptors and nitric oxide signaling. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1449(1): 25–35.
67. Morgan RW, Nicholson KL: Characterization of the antinociceptive effects of the individual isomers of methadone after acute and chronic administrations. *Behavioural pharmacology* 2011; 22(5-6): 548–57.
68. Wedekind D, Jacobs S, Karg I, et al.: Psychiatric comorbidity and additional abuse of drugs in maintenance treatment with L- and D,L-methadone. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11(2 Pt 2): 390–9.
69. Gutwinski S, Schoofs N, Stuke H, Riemer TG, Wiers CE, Berman F: Opioid tolerance in methadone maintenance treatment: Comparison of methadone and levomethadone in long-term treatment. *Harm Reduct J* 2016; 13: 7.
70. Havemann U, Kuschinsky K: Neurochemical aspects of the opioid-induced 'catatonia'. *Neurochem Int* 1982; 4(4): 199–215.



71. Le Moal M, Koob GF: Drug addiction: Pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17(6-7): 377–93.
72. World Health Organization (WHO): Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2009.
73. Vierke C, Marxen B, Boettcher M, Hiemke C, Havemann-Reinecke U: Buprenorphine-cannabis interaction in patients undergoing opioid maintenance therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020: [Epub ahead of print].
74. Bundesärztekammer (BÄK): Medikamente – schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit. Leitfaden für die ärztliche Praxis 2007.
75. Lusted A, Roerecke M, Goldner E, Rehm J, Fischer B: Prevalence of pain among nonmedical prescription opioid users in substance use treatment populations: Systematic review and meta-analyses. *Pain Physician* 2013; 16(6): E671-84.
76. Voon P, Karamouzian M, Kerr T: Chronic pain and opioid misuse: A review of reviews. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2017; 12(1): 36.
77. Arnold B, Lutz J, Nilges P, et al.: Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren (F45.41): Prüfkriterien zur Operationalisierung der ICD-10-GM-Diagnose. *Schmerz* 2017; 31(6): 555–8.
78. Nilges P, Rief W: F45.41 Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren: Eine Kodierhilfe. *Schmerz* 2010; 24(3): 209–12.
79. Treede R-D, Rief W, Barke A, et al.: Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019; 160(1): 19–27.
80. Roeckel L-A, Le Coz G-M, Gavériaux-Ruff C, Simonin F: Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 2016; 338: 160–82.
81. Bradley BP, Gossop M, Phillips GT, Legarda JJ: The development of an opiate withdrawal scale (OWS). *Br J Addict* 1987; 82(10): 1139–42.
82. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN): S2k-Leitlinie Notfallpsychiatrie. AWMF-Register Nr. 038-023 2019.
83. Pfingsten M, Arnold B, Böger A, et al.: Sektorenübergreifende interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie: Empfehlungen zu Struktur- und Prozessparametern der Ad-hoc-Kommission „Interdisziplinäre Multimodale Schmerztherapie“ der Deutschen Schmerzgesellschaft e. V. *Schmerz* 2019; 33(3): 191–203.
84. Sandhu H, Underwood M, Furlan AD, Noyes J, Eldabe S: What interventions are effective to taper opioids in patients with chronic pain? *BMJ* 2018; 362: k2990.
85. Dugosh K, Abraham A, Seymour B, McLoyd K, Chalk M, Festinger D: A Systematic Review on the Use of Psychosocial Interventions in Conjunction With Medications for the Treatment of Opioid Addiction. *J Addict Med* 2016; 10(2): 93–103.
86. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S: Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(9): CD005031.
87. Eccleston C, Fisher E, Thomas KH, et al.: Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD010323.

88. Havemann-Reinecke U, Kufner H, Schneider U: Postakutbehandlung. In: Schmidt LG, Banger M (eds.): Evidenzbasierte Suchtmedizin: Behandlungsleitlinie Substanzbezogene Störungen ; mit 23 Tabellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl. 2006; 193–239.
89. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS): Positionspapier „Psychosoziale Betreuung Substituierter“ 2010.
90. Wachter Mv, Hendrichke A: Psychoedukation bei chronischen Schmerzen: Manual und Materialien. Berlin: Springer 2016.
91. Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P, Basler H-D (eds.): Schmerzpsychotherapie: Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung. 8th ed. Berlin: Springer 2017.
92. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), Mann K, Hoch E, Batra A: S3-Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. AWMF-Register Nr. 076-001 2016.
93. Brady KT, McCauley JL, Back SE: Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. *Am J Psychiatry* 2016; 173(1): 18–26.
94. Mumba MN, Findlay LJ, Snow DE: Treatment Options for Opioid Use Disorders: A Review of the Relevant Literature. *J Addict Nurs* 2018; 29(3): 221–5.
95. Dreifuss JA, Griffin ML, Frost K, et al.: Patient characteristics associated with buprenorphine/naloxone treatment outcome for prescription opioid dependence: Results from a multisite study. *Drug Alcohol Depend* 2013; 131(1-2): 112–8.
96. Fishbain DA, Rosomoff HL, Cutler R: Opiate detoxification protocols. A clinical manual. *Ann Clin Psychiatry* 1993; 5(1): 53–65.
97. Heiwe S, Lönnquist I, Källmén H: Potential risk factors associated with risk for drop-out and relapse during and following withdrawal of opioid prescription medication. *Eur J Pain* 2011; 15(9): 966–70.
98. Blondell RD, Ashrafioun L, Dambra CM, Foschio EM, Zielinski AL, Salcedo DM: A Clinical Trial Comparing Tapering Doses of Buprenorphine with Steady Doses for Chronic Pain and Co-existent Opioid Addiction. *J Addict Med* 2010; 4(3): 140–6.
99. Huffman KL, Sweis GW, Gase A, Scheman J, Covington EC: Opioid use 12 months following interdisciplinary pain rehabilitation with weaning. *Pain Med* 2013; 14(12): 1908–17.
100. Vowles KE, Ashworth J: Is opioid withdrawal necessary within comprehensive pain rehabilitation programs? *Pain* 2011; 152(9): 1948–50.
101. Zernikow B, Michel E, Craig F, Anderson BJ: Pediatric palliative care: Use of opioids for the management of pain. *Paediatr Drugs* 2009; 11(2): 129–51.
102. Neale J, Tompkins CNE, Strang J: Prolonged-release opioid agonist therapy: Qualitative study exploring patients' views of 1-week, 1-month, and 6-month buprenorphine formulations. *Harm Reduct J* 2019; 16(1): 25.
103. Roux P, Sullivan MA, Cohen J, et al.: Buprenorphine/naloxone as a promising therapeutic option for opioid abusing patients with chronic pain: Reduction of pain, opioid withdrawal symptoms, and abuse liability of oral oxycodone. *Pain* 2013; 154(8): 1442–8.
104. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM: Alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5): CD002024.

105. Täschner KL: A controlled comparison of clonidine and doxepin in the treatment of the opiate withdrawal syndrome. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19(3): 91–5.
106. Rahimi-Movaghar A, Gholami J, Amato L, Hoseinie L, Yousefi-Nooraie R, Amin-Esmaeili M: Pharmacological therapies for management of opium withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD007522.
107. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A: Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(4): CD001333.
108. Johansson BA, Berglund M, Lindgren A: Efficacy of maintenance treatment with naltrexone for opioid dependence: A meta-analytical review. *Addiction* 2006; 101(4): 491–503.
109. Soyka M, Mutschler J: Treatment-refractory substance use disorder: Focus on alcohol, opioids, and cocaine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 70: 148–61.
110. Bolton M, Hodgkinson A, Boda S, et al.: Serious adverse events reported in placebo randomised controlled trials of oral naltrexone: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2019; 17(1): 10.
111. Korownyk C, Perry D, Ton J, et al.: Opioid use disorder in primary care: PEER umbrella systematic review of systematic reviews. *Can Fam Physician* 2019; 65(5): e194-e206.
112. Wörz R: Antidepressiva bei chronischem Schmerz. *Psychopharmakotherapie* 2019; 26(1): 16–23.
113. Hoell I, Havemann-Reinecke U: Behandlung polytoxikomaner opioid-abhängiger Schwangerer. Teil I: Toxische Folgen und Therapie der Opiatabhängigkeit und Polytoxikomanie (Alkohol, Sedativa, Cannabis, Stimulanzen). *Psychopharmakotherapie* 2013; 20(1): 2–13.
114. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, et al.: Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: A 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(12): 1238–46.
115. Blanchard J, Hunter SB, Osilla KC, Stewart W, Walters J, Pacula RL: A Systematic Review of the Prevention and Treatment of Prescription Drug Misuse. *Mil Med* 2016; 181(5): 410–23.
116. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N: Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5): CD011117.
117. Pabst A, Kraus L, Matos EGd, Piontek D: Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *SUCHT* 2013; 59(6): 321–31.
118. Hoffmann F, Glaeske G: Benzodiazepinhypnotika, Zolpidem und Zopiclon auf Privatrezept. Verbrauch zwischen 1993 und 2012. *Nervenarzt* 2014; 85(11): 1402–9.
119. Wolter D: Verordnungshäufigkeit, Missbrauch und Abhängigkeit von Benzodiazepinen, Z-Substanzen und Opioidanalgetika. *Suchttherapie* 2020; 21(02): 66–75.
120. Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K: Anxiolytika und Hypnotika: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2018; 25(6): 292–303.
121. Soyka M: Medikamentenabhängigkeit: Entstehungsbedingungen – Klinik – Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016; 84(4): 210.
122. Wolter DK: Suchtpotenzial und andere Risiken von Benzodiazepinen und Z-Drugs im Alter. *SUCHT* 2017; 63(2): 81–97.
123. Olfson M, King M, Schoenbaum M: Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(2): 136–42.

124. Olsen RW: GABAA receptor: Positive and negative allosteric modulators. *Neuropharmacology* 2018; 136(Pt A): 10–22.
125. Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM, Kim JJ, Hibbs RE: Structure of a human synaptic GABAA receptor. *Nature* 2018; 559(7712): 67–72.
126. Cheng T, Wallace DM, Ponteri B, Tuli M: Valium without dependence? Individual GABAA receptor subtype contribution toward benzodiazepine addiction, tolerance, and therapeutic effects. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 1351–61.
127. Möhler H: The rise of a new GABA pharmacology. *Neuropharmacology* 2011; 60(7-8): 1042–9.
128. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI: Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1991; 21(3): 165–77.
129. Anghelescu I, Benkert O: Anxiolytika. In: Benkert O, Hippus H (eds.): *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 12th ed. Berlin: Springer 2019; 505–553.
130. Böhm S: Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S (eds.): *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*, 2nd ed. Berlin: Springer 2016; 291–302.
131. Haass-Koffler CL, Mc Cance-Katz EF: The pharmacology of nonalcoholic sedative hypnotics. In: Miller SC, Fiellin DA, Rosenthal RN, Saitz R (eds.): *The ASAM principles of addiction medicine*, 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2019; 125–135.
132. Lüddens H: Anxiolytika und Hypnotika. In: Gründer G, Benkert O (eds.): *Handbuch der Psychopharmakotherapie: Mit 191 Abb. und 157 Tabellen*, 2nd ed. Berlin: Springer 2012; 695–712.
133. Dixon CL, Harrison NL, Lynch JW, Keramidas A: Zolpidem and eszopiclone prime  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABAA receptors for longer duration of activity. *Br J Pharmacol* 2015; 172(14): 3522–36.
134. Hanson SM, Morlock EV, Satyshur KA, Czajkowski C: Structural requirements for eszopiclone and zolpidem binding to the gamma-aminobutyric acid type-A (GABAA) receptor are different. *J Med Chem* 2008; 51(22): 7243–52.
135. Eickelberg SJ, Dickinson WE, Attia RA: Management of sedative-hypnotic intoxication and withdrawal. In: Miller SC, Fiellin DA, Rosenthal RN, Saitz R (eds.): *The ASAM principles of addiction medicine*, 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2019; 723–740.
136. Victorri-Vigneau C, Feuillet F, Wainstein L, et al.: Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(11): 1965–72.
137. Holzbach R, Hunold P, Konert F: Evaluation des Lipstädter Benzo-Checks als Screening-Instrument für Nebenwirkungen der Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen und Z-Substanzen [in Erstellung]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2020.
138. Bischof G, Otto C, Bischof A, Rumpf H-J: Effektivität von Screeningverfahren zur Identifizierung von Medikamentenabhängigkeit: Vergleich der Severity of Dependence Scale (SDS) und des Kurzfragebogens zu Medikamentenmissbrauch (KMM). *Suchttherapie* 2020; 21(2): 76–84.
139. Salonoja M, Salminen M, Aarnio P, Vahlberg T, Kivelä S-L: One-time counselling decreases the use of benzodiazepines and related drugs among community-dwelling older persons. *Age Ageing* 2010; 39(3): 313–9.
140. Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P: Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2011; 61(590): e573-8.

141. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E: Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5): CD009652.
142. Dou C, Rebane J, Bardal S: Interventions to improve benzodiazepine tapering success in the elderly: A systematic review. *Aging Ment Health* 2018; 1–6.
143. Lähteenmäki R, Puustinen J, Vahlberg T, et al.: Melatonin for sedative withdrawal in older patients with primary insomnia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77(6): 975–85.
144. Lader M, Tylee A, Donoghue J: Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009; 23(1): 19–34.
145. Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL: Risk versus risk: A review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(7): 919–34.
146. Vicens C, Bejarano F, Sempere E, et al.: Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: Cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry* 2014; 204(6): 471–9.
147. Vicens C, Sempere E, Bejarano F, et al.: Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. *Br J Gen Pract* 2016; 66(643): e85-91.
148. Heather N, Paton J, Ashton H: Predictors of response to brief intervention in general practice against long-term benzodiazepine use. *Addiction Research & Theory* 2011; 19(6): 519–27.
149. Bergdahl L, Broman J-E, Berman AH, Haglund K, Knorring L von, Markström A: Auricular acupuncture versus cognitive behavioural therapy in the discontinuation of hypnotic drug usage, and treatment effects on anxiety, depression and insomnia symptoms – a randomised controlled study. *European journal of integrative medicine* 2017; 16: 15–21.
150. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S: Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: The EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174(6): 890–8.
151. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JO, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY: Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD011481.
152. Rickels K, Schweizer E, García España F, Case G, DeMartinis N, Greenblatt D: Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: Effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 141(1): 1–5.
153. Rickels K, DeMartinis N, García-España F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M: Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry* 2000; 157(12): 1973–9.
154. Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E: Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of psychopharmacology (oxford, england)* 2012; 26(4): 461–70.
155. Szczypa P, Hadley SJ, Donevan S, Mandel FS, Leon T: P.4.a.016 Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalised anxiety disorder (GAD). *European Neuropsychopharmacology* 2009; 19: S594-5.
156. Bobes J, Rubio G, Terán A, et al.: Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: An assessment of its effectiveness in daily clinical practice. *Eur Psychiatry* 2012; 27(4): 301–7.

157. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Kolle MA, Schonfeldt-Lecuona C: Pregabalin abuse and dependence in Germany: Results from a database query. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(6): 1335–42.
158. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottgard A, Damkier P, Nielsen J: Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2016; 30(1): 9–25.
159. Mercier-Guyon C, Chabannes JP, Saviuc P: The role of captodiamine in the withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1347–55.
160. GlaxoSmithKline: Clinical comparison of paroxetine and placebo on the symptoms emerging during the taper phase of a chronic benzodiazepine treatment, in patients suffering from a variety of anxiety disorders. Study No.: 29060/730 2005.
161. Nakao M, Takeuchi T, Nomura K, Teramoto T, Yano E: Clinical application of paroxetine for chronic benzodiazepine users at an internal medicine clinic. *Therapeutic Research* 2006; 27(5): 859–67.
162. Nakao M, Takeuchi T, Nomura K, Teramoto T, Yano E: Clinical application of paroxetine for tapering benzodiazepine use in non-major-depressive outpatients visiting an internal medicine clinic. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2006; 60(5): 605–10.
163. Zhang H, Jiang X, Ma M, Zhang J: A control study on treatment for benzodiazepine dependence with trazodone. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery* 2013; 13(5): 411–5.
164. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, et al.: Effectiveness of flumazenil (RO 15-1788) in the treatment of benzodiazepine withdrawal. *Current Therapeutic Research* 1993; 54(5): 580–7.
165. Gerra G, Zaimovic A, Giusti F, Moi G, Brewer C: Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: A randomized, placebo-controlled study. *Addict Biol* 2002; 7(4): 385–95.
166. Harrison-Read PE, Tyrer P, Lawson C, Lack S, Fernandes C, File SE: Flumazenil-precipitated panic and dysphoria in patients dependent on benzodiazepines: A possible aid to abstinence. *Journal of psychopharmacology (oxford, england)* 1996; 10(2): 89–97.
167. Di Costanzo E, Rovea A: The prophylaxis of benzodiazepine withdrawal syndrome in the elderly: the effectiveness of carbamazepine. Double-blind study vs. placebo. *Minerva Psichiatr* 1992; 33(4): 301–4.
168. Cassano G, Petracca A, Borghi C, Chirolì S, Didoni G, Garreau M: A randomized, double-blind study of alpidem vs placebo in the prevention and treatment of benzodiazepine withdrawal syndrome. *Eur Psychiatry* 1996; 11(2): 93–9.
169. Schweizer E, Case WG, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, Rickels K: Progesterone co-administration in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: Effects on withdrawal severity and taper outcome. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 117(4): 424–9.
170. Mariani JJ, Malcolm RJ, Mamczur AK, et al.: Pilot trial of gabapentin for the treatment of benzodiazepine abuse or dependence in methadone maintenance patients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2016; 42(3): 333–40.
171. Nissen C, Frase L, Hajak G, Wetter TC: Hypnotika--Stand der Forschung. *Nervenarzt* 2014; 85(1): 67–76.
172. Chandra S, Radwan MM, Majumdar CG, Church JC, Freeman TP, ElSohly MA: New trends in cannabis potency in USA and Europe during the last decade (2008-2017). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 269(1): 5–15.

173. Hoch E, Preuss UW, Pogarell O: Cannabisarznei zur Behandlung psychischer Störungen. *INFO Neurol Psychiat* 2020; 22(2): 40–9.
174. Schmidt-Wolf G, Cremer-Schaeffer P: Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln in Deutschland – Zwischenauswertung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019; 62(7): 845–54.
175. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al.: Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(24): 2456–73.
176. Hoch E, Friemel CM, Schneider M (eds.): Cannabis: Potenzial und Risiko: Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme. Berlin: Springer 2019.
177. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine: The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research report. Washington, D. C.: National Academy Press 2017.
178. Amato L, Davoli M, Minozzi S: Systematic reviews on therapeutic efficacy and safety of Cannabis (including extracts and tinctures) for patients with multiple sclerosis, chronic neuropathic pain, ementia and Tourette syndrome, HIV/AIDS, and cancer receiving chemotherapy 2016.
179. Amato L, Minozzi S, Mitrova Z, et al.: Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy. *Epidemiol Prev* 2017; 41(5-6): 279–93.
180. Stockings E, Campbell G, Hall WD, et al.: Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: A systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain* 2018; 159(10): 1932–54.
181. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W: Cannabinoids for chronic neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 64(1): 401.
182. Häuser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles M-A: Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabispräparaten bei Tumorschmerz: Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien. *Schmerz* 2019: [Epub ahead of print].
183. Nielsen S, Germanos R, Weier M, et al.: The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Reviews. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18(2): 8.
184. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet J-P: Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain* 2015; 16(12): 1233–42.
185. Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y, et al.: The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in Chronic Pain: A Prospective Open-label Study. *Clin J Pain* 2016; 32(12): 1036–43.
186. Bialas P, Drescher B, Gottschling S, et al.: Cannabispräparate bei chronischen Schmerzen: Indikationen, Präparateauswahl, Wirksamkeit und Sicherheit Erfahrungen der saarländischen Schmerztherapeuten. *Schmerz* 2019: [Epub ahead of print].
187. Gastmeier K: Erfahrungsbericht über die Therapie mit dem Cannabisarzneimittel (CAM) Dronabinol bei geriatrischen Schmerz- und Palliativpatienten [in Erstellung]. *Schmerz* 2019: [Epub ahead of print].
188. Petzke F, Karst M, Gastmeier K, et al.: Ein Positionspapier zu medizinischem Cannabis und cannabisbasierten Medikamenten in der Schmerzmedizin. *Schmerz* 2019; 33(5): 449-465.
189. Häuser W, Finn DP, Kalso E, et al.: European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain* 2018; 22(9): 1547–64.

190. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA): Informationen der Institutionen und Behörden: AMK: Merkmale eines potentiellen Missbrauchs Cannabis-haltiger Arzneimittel beachten 2020.
191. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L: Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5): CD005336.
192. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Le Foll B: Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD008940.
193. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Informationsblatt Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln 2017.
194. Schwabe U, Paffrath D (eds.): *Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer 2015.
195. Goodman CW, Brett AS: A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs. *JAMA Intern Med* 2019; 179(5): 695-701.
196. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz - Langfassung, 2. Auflage. Version 1: Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).
197. Bonnet U, Scherbaum N: On the risk of dependence on gabapentinoids. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; 86(2): 82–105.
198. Zellner N, Eyer F, Zellner T: Alarming Pregabalin Abuse in Munich: Prevalence, Patterns of Use and Complications. *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142(19): e140-e147.
199. Bonnet U, Scherbaum N: How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(12): 1185–215.
200. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: *Gabapentin for Adults with Neuropathic Pain: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines*. Ottawa (ON) 2014.
201. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: *Abuse and Misuse Potential of Pregabalin: A Review of the Clinical Evidence*. Ottawa (ON) 2012.
202. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR: Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs* 2017; 77(4): 403–26.
203. Frampton JE: Pregabalin: A review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014; 28(9): 835–54.
204. Mersfelder TL, Nichols WH: Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal. *Ann Pharmacother* 2016; 50(3): 229–33.
205. Smith RV, Havens JR, Walsh SL: Gabapentin misuse, abuse and diversion: A systematic review. *Addiction* 2016; 111(7): 1160–74.
206. Cossmann JC, Scherbaum N, Bonnet U: Substance Addiction in Old Age. *GeroPsych* 2016; 29(1): 17–27.
207. Snellgrove BJ, Steinert T, Jaeger S: Pregabalin Use Among Users of Illicit Drugs: A Cross-Sectional Survey in Southern Germany. *CNS Drugs* 2017; 31(10): 891–8.
208. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P: A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(10): 661–9.



209. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M: Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: A review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother* 2016; 16(11): 1263–77.
210. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Chronischer Kopf- und Gesichtsschmerz 2001.
211. Bundesapothekerkammer (BAK): Arzneimittelmissbrauch. Leitfaden für die apothekerliche Praxis 2018.
212. Diener H-C, Gaul C, Kropp P.: Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache = MOH), S1-Leitlinie. AWMF-Registernummer: 030/131 2018.
213. Diener H-C, Holle D, Dresler T, Gaul C: Chronic Headache Due to Overuse of Analgesics and Anti-Migraine Agents. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(22): 365–70.
214. Glaeske G, Holzbach R: Medikamenten-Abhängigkeit. *Pharmakon* 2015(1): 60–5.
215. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, et al.: Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015; 16: 28.
216. Haag G, Diener H-C, May A, et al.: Selbstmedikation bei Migräne und beim Kopfschmerz vom Spannungstyp. *Nervenheilkunde* 2009; 28(6): 382–97.
217. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ: Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003; 43(3): 179–90.
218. Dietl M, Korczak D: Over-, under- and misuse of pain treatment in Germany. *GMS Health Technol Assess* 2011; 7: Doc03.
219. Freytag A, Quinzler R, Freitag M, et al.: Gebrauch und potenzielle Risiken durch nicht verschreibungspflichtige Schmerzmittel. *Schmerz* 2014; 28(2): 175–82.
220. Henning V, Katsarava Z, Obermann M, Moebus S, Schramm S: Remission of chronic headache: Rates, potential predictors and the role of medication, follow-up results of the German Headache Consortium (GHC) Study. *Cephalalgia* 2018; 38(3): 551–60.
221. Cooper R: Surveillance and uncertainty: Community pharmacy responses to over the counter medicine abuse. *Health Soc Care Community* 2013; 21(3): 254–62.
222. Cooper RJ: 'I can't be an addict. I am.' Over-the-counter medicine abuse: A qualitative study. *BMJ Open* 2013; 3(6).
223. Cooper RJ: Over-the-counter medicine abuse - a review of the literature. *J Subst Use* 2013; 18(2): 82–107.
224. Rabe K, Katsarava Z: So erkennen Sie, ob ein Entzug nötig ist. *MMW - Fortschritte der Medizin* 2006; 148(35-36): 37–8.
225. Carow F, Rieger K, Walter-Sack I, et al.: Objective assessment of nonadherence and unknown co-medication in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(8): 1191–9.
226. Bernardin J, Kohler B: Der Arzneimittelmissbrauch im Breitensport. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135(11): 522–6.
227. Schulz E: Der Stellenwert der Pharmakotherapie in der Behandlung des Hyperkinetischen Syndroms des Kindesalters. *Frühförderung interdisziplinär* 1990; 9(4): 178–88.
228. Frölich J, Banaschewski T, Spanagel R, Döpfner M, Lehmkuhl G: Die medikamentöse Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Jugendalter mit Amphetaminpräparaten. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2012; 40(5): 287-99; quiz 299-300.

229. McClellan KJ, Spencer CM: Modafinil: A Review of its Pharmacology and Clinical Efficacy in the Management of Narcolepsy. *CNS Drugs* 1998; 9(4): 311–24.
230. Stoy M, Wrase J, Heinz A, Ströhle A: ADHS und Sucht – Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren. *SUCHT* 2006; 52(6): 386–94.
231. Huss M: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) und Sucht: Interdependenzen und Konsequenzen. In: Wiesbeck GA (ed.): *Alkoholismus-Forschung - aktuelle Befunde, künftige Perspektiven. Beiträge des Akademischen Abschiedssymposiums für Prof. Dr. med. Jobst Böning. Lengerich: Pabst* 2007; 37–50.
232. Schubiner H: Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: Therapeutic implications. *CNS Drugs* 2005; 19(8): 643–55.
233. Ohlmeier M: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Suchterkrankungen im Erwachsenenalter: "Krankheit oder gesellschaftliches Phänomen?". In: Emrich HM, Schneider U (eds.): *Geist, Psyche und Gehirn. Aktuelle Aspekte der Kognitionsforschung, Philosophie und Psychopathologie. Frankfurt a. M.: Lang* 2005; 139–145.
234. Ohlmeier M: Stimulantien: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und die Behandlung bei komorbider Abhängigkeit. In: Emrich HM, Schneider U (eds.): *Facetten der Sucht. Von der Neurobiologie zur Anthropologie. Frankfurt a. M.: Lang* 2006; 65–73.
235. Merkel RL JR, Kuchibhatla A: Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part I. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8(6): 655–68.
236. Weyandt LL, Oster DR, Marraccini ME, et al.: Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: Stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. *Psychol Res Behav Manag* 2014; 7: 223–49.
237. Wilens TE, Adler LA, Adams J, et al.: Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: A systematic review of the literature. *Journal of the american academy of child and adolescent psychiatry* 2008; 47(1): 21–31.
238. Benson K, Flory K, Humphreys KL, Lee SS: Misuse of stimulant medication among college students: A comprehensive review and meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2015; 18(1): 50–76.
239. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Kollé MA, Schonfeldt-Lecuona C: Abuse of methylphenidate in Germany: Data from spontaneous reports of adverse drug reactions. *Psychiatry Res* 2014; 215(1): 252–4.
240. Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P: Psychostimulanzien: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2017; 24(2): 56–62.
241. Gahr M, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C, Zeiss R: Sensitivity of Quantitative Signal Detection in Regards to Pharmacological Neuroenhancement. *Int J Mol Sci* 2017; 18(1): E101.
242. Jasinski DR, Krishnan S: Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *Journal of psychopharmacology (oxford, england)* 2009; 23(4): 419–27.
243. Jasinski DR: An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. *Journal of psychopharmacology (oxford, england)* 2000; 14(1): 53–60.
244. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL3: Does stimulant treatment place children at risk for adult substance abuse? A controlled, prospective follow-up study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2003; 13(3): 273–82.
245. Volkow ND, Fowler JS, Logan J, et al.: Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: Clinical implications. *JAMA* 2009; 301(11): 1148–54.

246. Lindemann C, Langner I, Kraut AA, et al.: Age-specific prevalence, incidence of new diagnoses, and drug treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in Germany. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2012; 22(4): 307–14.
247. Faraone SV: The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 87: 255–70.
248. Battleday RM, Brem A-K: Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25(11): 1865–81.
249. Kishi T, Matsuda Y, Iwata N, Correll CU: Antipsychotics for cocaine or psychostimulant dependence: Systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(12): e1169-80.
250. Shoptaw SJ, Kao U, Heinzerling K, Ling W: Treatment for amphetamine withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2): CD003021.
251. Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P: Treatment for amphetamine withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4): CD003021.
252. Jayaram-Lindstrom N, Konstenius M, Eksborg S, Beck O, Hammarberg A, Franck J: Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(8): 1856–63.
253. Piontek D, Kraus L, Matos EGd, Atzendorf J: Der Epidemiologische Suchtsurvey 2015. *SUCHT* 2016; 62(5): 259–69.
254. Martens MS, Raschke P, Holzbach R, Verthein U, Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS): Epidemiologie der Verschreibung von Medikamenten in Hamburg. Eine deskriptive Analyse unter besonderer Berücksichtigung der Verordnungen von Benzodiazepinen 2011.
255. Jones JD, Mogali S, Comer SD: Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend* 2012; 125(1-2): 8–18.
256. Mayet S, Farrell M, Ferri M, Amato L, Davoli M: Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1): CD004330.
257. Verband der Ersatzkassen (vdek): Handlungsempfehlungen der Deutschen Rentenversicherung (DRV), der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) für die Verbesserung des Zugangs nach qualifiziertem Entzug in die medizinische Rehabilitation Abhängigkeitskranker vom 1. August 2017 2017.
258. Lindenmeyer J, Dickenhorst U: Sucht. In: Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) (ed.): *Rehabilitation: Vom Antrag bis zur Nachsorge - für Ärzte, Psychologische Psychotherapeuten und andere Gesundheitsberufe*. Berlin: Springer 2018; 37–46.
259. Deutsche Rentenversicherung (DRV): Empfehlungen zur Stärkung des Erwerbsbezugs in der medizinischen Rehabilitation Abhängigkeitskranker vom 14. November 2014 2014.
260. Lindenmeyer J: *Lieber schlau als blau: Entstehung und Behandlung von Alkohol- und Medikamentenabhängigkeit mit E-Book inside und Arbeitsmaterial*. 9th ed. Weinheim: Beltz 2016.
261. Bachmeier R, Bick-Dresen S, Dreckmann I, Feindel H: Effektivität der stationären Suchtrehabilitation – FVS-Katamnese des Entlassjahrgangs 2016 von Fachkliniken für Alkohol- und Medikamentenabhängige. *SuchtAktuell* 2019(1): 34–50.
262. Neumann E, Bick-Dresen S, Missel P, Bachmeier R: Effektivität der ambulanten Suchtrehabilitation – FVS-Katamnese des Entlassjahrgangs 2016 von Ambulanzen für Alkohol- und Medikamentenabhängige. *SuchtAktuell* 2019(1): 75–83.

263. Bick-Dresen S, Bachmeier R, Deichler ML, Forschner L: Effektivität der Ganztägig Ambulanten Suchtrehabilitation – FVS-Katamnese des Entlassjahrganges 2016 aus Einrichtungen Alkohol- und Medikamentenabhängiger. *SuchtAktuell* 2019(1): 84–95.
264. Lindenmeyer J: Die Rehabilitation von Alkoholabhängigen – Realitätsnahe Konfrontation oder entlastendes Umfeld. In: Linden M, Bassler M (eds.): *Therapeutisches Milieu: Healing Environment in medizinischer Rehabilitation und stationärer Behandlung*. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2010; 69–92.
265. Marlatt GA, Donovan DM (eds.): *Relapse prevention: Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors*. 2nd ed. New York, London: Guilford 2008.
266. Lindenmeyer J: Rückfallprävention. In: Margraf J, Schneider S (eds.): *Lehrbuch der Verhaltenstherapie, Band 1: Grundlagen, Diagnostik, Verfahren und Rahmenbedingungen psychologischer Therapie*, 4th ed. Berlin: Springer 2018; 617–640.
267. Meichenbaum D: *Intervention bei Stress: Anwendung und Wirkung des Stressimpfungstrainings*. 3rd ed. Bern: Huber 2012.
268. Basler H-D, Kröner-Herwig B (eds.): *Psychologische Therapie bei Kopf- und Rückenschmerzen: Das Marburger Schmerzbewältigungsprogramm zur Gruppen- und Einzeltherapie*. 2nd ed. Berlin: Quintessenz-Verl. 1998.
269. Spiegelhalder K, Backhaus J, Riemann D: *Schlafstörungen*. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe 2011.
270. Koppenhöfer E: *Genussverfahren: Techniken der Verhaltenstherapie*. Weinheim: Beltz 2018.
271. Bowen S, Chawla N, Marlatt GA: *Achtsamkeitsbasierte Rückfallprävention bei Substanzabhängigkeit: das MBRP-Programm*. Weinheim: Beltz 2012.
272. Hamel M, Maier A, Weh L, Klein A, Lucan S, Marnitz U: "Work hardening" bei chronischen Rückenschmerzen. Ein integraler Bestandteil multimodaler Therapieprogramme. *Orthopade* 2009; 38(10): 928-936.
273. Britschgi S: *BEM - betriebliches Eingliederungsmanagement: Rechtliche Grundlagen*. 5th ed. Frankfurt am Main: Bund Verlag 2020.
274. Sanchis-Segura C, Spanagel R: Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: An overview. *Addict Biol* 2006; 11(1): 2–38.
275. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF: Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(7): 830–42.
276. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al.: Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(5): 543–52.
277. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF: Epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(10): 1097–106.
278. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE: Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6): 617–27.
279. Pettinati HM, O'Brien CP, Dundon WD: Current status of co-occurring mood and substance use disorders: A new therapeutic target. *Am J Psychiatry* 2013; 170(1): 23–30.

### S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen

Version 1.0, Stand: 06.10.2020

280. Bowden CL, Perlis RH, Thase ME, et al.: Aims and results of the NIMH systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *CNS Neurosci Ther* 2012; 18(3): 243–9.
281. Salloum IM, Thase ME: Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2(3 Pt 2): 269–80.
282. Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, et al.: Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry* 2005; 66(6): 730-5; quiz 808-9.
283. van Zaane J, van den Brink W, Draisma S, Smit JH, Nolen WA: The effect of moderate and excessive alcohol use on the course and outcome of patients with bipolar disorders: A prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(7): 885–93.
284. Tolliver BK, DeSantis SM, Brown DG, Prisciandaro JJ, Brady KT: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: A preliminary report. *Bipolar Disord* 2012; 14(1): 54–63.
285. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM): S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. AWMF-Register Nr. 051-028 2014.
286. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN): Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend und Erwachsenenalter. AWMF-Registernummer 028-045 2017.
287. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Version 5 2015.
288. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN): S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. AWMF-Register Nr. 038-019 2019.
289. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT): S3-Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung. AWMF-Register Nr. 155-001 2019.
290. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN): S3-Leitlinie Schizophrenie. AWMF-Register Nr. 038-009 2019.
291. Moggi F, Preuss UW: Suchterkrankungen und komorbide psychische Störungen. In: Soyka M, Batra A, Heinz A, Moggi F, Walter M (eds.): *Suchtmedizin*. Edinburgh: München 2019; 333–347.
292. Fatseas M, Denis C, Lavie E, Auriacombe M: Relationship between anxiety disorders and opiate dependence--a systematic review of the literature: Implications for diagnosis and treatment. *J Subst Abuse Treat* 2010; 38(3): 220–30.
293. Frei A, Rehm J: The prevalence of psychiatric co-morbidity among opioid addicts. *Psychiatr Prax* 2002; 29(5): 258–62.
294. Hassan AN, Howe AS, Samokhvalov AV, Le Foll B, George TP: Management of mood and anxiety disorders in patients receiving opioid agonist therapy: Review and meta-analysis. *Am J Addict* 2017; 26(6): 551–63.
295. Goldner EM, Lusted A, Roerecke M, Rehm J, Fischer B: Prevalence of Axis-1 psychiatric (with focus on depression and anxiety) disorder and symptomatology among non-medical prescription opioid users in substance use treatment: Systematic review and meta-analyses. *Addict Behav* 2014; 39(3): 520–31.

296. Zwaan M de, Gruss B, Müller A, et al.: The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262(1): 79–86.
297. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesärztekammer (BÄK), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN): S3-Leitlinie Methamphetamin-bezogene Störungen. Berlin: Springer 2017.
298. Pitts M, Mangle L, Asherson P: Impairments, diagnosis and treatments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in UK adults: Results from the lifetime impairment survey. *Arch Psychiatr Nurs* 2015; 29(1): 56–63.
299. Obermeit LC, Cattie JE, Bolden KA, et al.: Attention-deficit/hyperactivity disorder among chronic methamphetamine users: Frequency, persistence, and adverse effects on everyday functioning. *Addict Behav* 2013; 38(12): 2874–8.
300. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al.: European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 Suppl(1): I7-30.
301. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management 2018.
302. Rush CR, Stoops WW, Lile JA, Glaser PEA, Hays LR: Physiological and subjective effects of acute intranasal methamphetamine during atomoxetine maintenance. *Pharmacol Biochem Behav* 2011; 100(1): 40–7.
303. Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C: ADHS im Erwachsenenalter--Leitlinien auf der Basis eines Expertkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. *Nervenarzt* 2003; 74(10): 939–46.
304. Cerullo MA, Strakowski SM: The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2007; 2: 29.
305. Salloum IM, Brown ES: Management of comorbid bipolar disorder and substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017; 43(4): 366–76.
306. Tiet QQ, Mausbach B: Treatments for patients with dual diagnosis: A review. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31(4): 513–36.
307. Geller B, Cooper TB, Sun K, et al.: Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *Journal of the american academy of child and adolescent psychiatry* 1998; 37(2): 171–8.
308. Schmitz JM, Averill P, Sayre S, McCleary P, Moeller FG, Swann A: Cognitive–Behavioral Treatment of Bipolar Disorder and Substance Abuse: A Preliminary Randomized Study. *Addictive Disorders & Their Treatment* 2002; 1(1): 17–24.
309. Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej ME, et al.: A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *Am J Psychiatry* 2007; 164(1): 100–7.
310. Brown ES, Gorman AR, Hynan LS: A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(5): 498–502.
311. Brown ES, Gabrielson B: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for bipolar and unipolar depression and methamphetamine dependence. *J Affect Disord* 2012; 143(1-3): 257–60.
312. Brown ES, Todd JP, Hu LT, et al.: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Citicoline for Cocaine Dependence in Bipolar I Disorder. *Am J Psychiatry* 2015; 172(10): 1014–21.

313. Brown ES, Sunderajan P, Hu LT, Sowell SM, Carmody TJ: A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of lamotrigine therapy in bipolar disorder, depressed or mixed phase and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37(11): 2347–54.
314. Lehman AF, Herron JD, Schwartz RP, Myers CP: Rehabilitation for adults with severe mental illness and substance use disorders. A clinical trial. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181(2): 86–90.
315. Burnam MA, Morton SC, McGlynn EA, et al.: An experimental evaluation of residential and nonresidential treatment for dually diagnosed homeless adults. *J Addict Dis* 1995; 14(4): 111–34.
316. Drake RE, McHugo GJ, Clark RE, et al.: Assertive community treatment for patients with co-occurring severe mental illness and substance use disorder: A clinical trial. *Am J Orthopsychiatry* 1998; 68(2): 201–15.
317. Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB: Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. *Addict Behav* 2012; 37(1): 11–24.
318. Weiss RD, Griffin ML, Jaffee WB, et al.: A "community-friendly" version of integrated group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: A randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2009; 104(3): 212–9.
319. Azorin J-M, Bowden CL, Garay RP, Perugi G, Vieta E, Young AH: Possible new ways in the pharmacological treatment of bipolar disorder and comorbid alcoholism. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 37–46.
320. Brown ES: Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(8): e05.
321. Brown ES, Beard L, Dobbs L, Rush AJ: Naltrexone in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Depress Anxiety* 2006; 23(8): 492–5.
322. Brown ES, Garza M, Carmody TJ: A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5): 701–5.
323. Stedman M, Pettinati HM, Brown ES, Kotz M, Calabrese JR, Raines S: A double-blind, placebo-controlled study with quetiapine as adjunct therapy with lithium or divalproex in bipolar I patients with coexisting alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34(10): 1822–31.
324. Brown ES, Davila D, Nakamura A, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with bipolar disorder, mixed or depressed phase, and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38(7): 2113–8.
325. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, et al.: ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* 2016; 69: 225–34.
326. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al.: Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10.
327. Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM): Levels of Evidence 2011.
328. Nunes EV, Levin FR: Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: A meta-analysis. *JAMA* 2004; 291(15): 1887–96.
329. Pedrelli P, Iovieno N, Vitali M, Tedeschini E, Bentley KH, Papakostas GI: Treatment of major depressive disorder and dysthymic disorder with antidepressants in patients with comorbid opiate use disorders enrolled in methadone maintenance therapy: A meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31(5): 582–6.

330. Zhou X, Hetrick SE, Cuijpers P, et al.: Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 2015; 14(2): 207–22.
331. Zhou X, Qin B, Del Giovane C, et al.: Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of adolescents and young adults with depression and substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2015; 110(1): 38–48.
332. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farre M: Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2005; 78(1): 1–22.
333. Barrett K, Chang Y-P: Behavioral Interventions Targeting Chronic Pain, Depression, and Substance Use Disorder in Primary Care. *J Nurs Scholarsh* 2016; 48(4): 345–53.
334. Martínez-Vispo C, Martínez Ú, López-Durán A, Fernández Del Río E, Becoña E: Effects of behavioural activation on substance use and depression: A systematic review. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2018; 13(1): 36.
335. Charney DA, Paraherakis AM, Gill KJ: Integrated treatment of comorbid depression and substance use disorders. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(9): 672–7.
336. Wüsthoff LE, Waal H, Gräwe RW: The effectiveness of integrated treatment in patients with substance use disorders co-occurring with anxiety and/or depression--a group randomized trial. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 67.
337. Kleber HD, Weissman MM, Rounsaville BJ, Wilber CH, Prusoff BA, Riordan CE: Imipramine as treatment for depression in addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40(6): 649–53.
338. Nunes EV, Quitkin FM, Donovan SJ, et al.: Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(2): 153–60.
339. Carpenter KM, Brooks AC, Vosburg SK, Nunes EV: The effect of sertraline and environmental context on treating depression and illicit substance use among methadone maintained opiate dependent patients: A controlled clinical trial. *Drug Alcohol Depend* 2004; 74(2): 123–34.
340. Petrakis I, Carroll KM, Nich C, Gordon L, Kosten T, Rounsaville B: Fluoxetine treatment of depressive disorders in methadone-maintained opioid addicts. *Drug Alcohol Depend* 1998; 50(3): 221–6.
341. Nunes EV, McGrath PJ, Quitkin FM, et al.: Imipramine treatment of cocaine abuse: Possible boundaries of efficacy. *Drug Alcohol Depend* 1995; 39(3): 185–95.
342. Schmitz JM, Averill P, Stotts AL, Moeller FG, Rhoades HM, Grabowski J: Fluoxetine treatment of cocaine-dependent patients with major depressive disorder. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63(3): 207–14.
343. Cornelius JR, Salloum IM, Thase ME, et al.: Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholic cocaine abusers. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34(1): 117–21.
344. Gonzalez G, Feingold A, Oliveto A, Gonsai K, Kosten TR: Comorbid major depressive disorder as a prognostic factor in cocaine-abusing buprenorphine-maintained patients treated with desipramine and contingency management. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2003; 29(3): 497–514.
345. Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, et al.: Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(8): 700–5.
346. Kosten T, Oliveto A, Feingold A, et al.: Desipramine and contingency management for cocaine and opiate dependence in buprenorphine maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70(3): 315–25.



347. Ziedonis DM, Kosten TR: Depression as a prognostic factor for pharmacological treatment of cocaine dependence. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27(3): 337–43.
348. Ciraulo DA, Knapp C, Rotrosen J, et al.: Nefazodone treatment of cocaine dependence with comorbid depressive symptoms. *Addiction* 2005; 100 Suppl 1: 23–31.
349. Nunes EV, Hennessy G, Selzer J: Depression in Patients With Substance Use Disorders. In: Nunes EV (ed.): *Substance dependence and co-occurring psychiatric disorders: Best practices for diagnosis and clinical treatment*. Kingston, NJ: Civic Research Inst 2010; 1–36.
350. Cornelius JR, Bukstein OG, Wood DS, Kirisci L, Douaihy A, Clark DB: Double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in adolescents with comorbid major depression and an alcohol use disorder. *Addict Behav* 2009; 34(10): 905–9.
351. Cornelius JR, Bukstein OG, Douaihy AB, et al.: Double-blind fluoxetine trial in comorbid MDD-CUD youth and young adults. *Drug Alcohol Depend* 2010; 112(1-2): 39–45.
352. Deas D, Randall CL, Roberts JS, Anton RF: A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline in depressed adolescent alcoholics: A pilot study. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15(6): 461–9.
353. Findling RL, Pagano ME, McNamara NK, et al.: The short-term safety and efficacy of fluoxetine in depressed adolescents with alcohol and cannabis use disorders: A pilot randomized placebo-controlled trial. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2009; 3(1): 11.
354. Riggs PD, Mikulich-Gilbertson SK, Davies RD, Lohman M, Klein C, Stover SK: A randomized controlled trial of fluoxetine and cognitive behavioral therapy in adolescents with major depression, behavior problems, and substance use disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(11): 1026–34.
355. Geller B, Cooper TB, Watts HE, Cosby CM, Fox LW: Early findings from a pharmacokinetically designed double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescents comorbid with bipolar and substance dependency disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16(3): 281–99.
356. Brady KT, Sonne SC, Malcolm RJ, et al.: Carbamazepine in the treatment of cocaine dependence: Subtyping by affective disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002; 10(3): 276–85.
357. Kay-Lambkin FJ, Baker AL, Lewin TJ, Carr VJ: Computer-based psychological treatment for comorbid depression and problematic alcohol and/or cannabis use: A randomized controlled trial of clinical efficacy. *Addiction* 2009; 104(3): 378–88.
358. Carpenter KM, Smith JL, Aharonovich E, Nunes EV: Developing therapies for depression in drug dependence: Results of a stage 1 therapy study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008; 34(5): 642–52.
359. Delgadillo J, Gore S, Ali S, et al.: Feasibility randomized controlled trial of cognitive and behavioral interventions for depression symptoms in patients accessing drug and alcohol treatment. *J Subst Abuse Treat* 2015; 55: 6–14.
360. Daughters SB, Magidson JF, Anand D, Seitz-Brown CJ, Chen Y, Baker S: The effect of a behavioral activation treatment for substance use on post-treatment abstinence: A randomized controlled trial. *Addiction* 2018; 113(3): 535–44.
361. Arndt IO, Dorozynsky L, Woody GE, McLellan AT, O'Brien CP: Desipramine treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(11): 888–93.
362. Titievsky J, Seco G, Barranco M, Kyle EM: Doxepin as adjunctive therapy for depressed methadone maintenance patients: A double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1982; 43(11): 454–6.

363. Woody GE, O'Brien CP, McLellan AT, Marcovici M, Evans BD: The use of antidepressants with methadone in depressed maintenance patients. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 398: 120–7.
364. Woody GE, O'Brien CP, Rickels K: Depression and anxiety in heroin addicts: A placebo-controlled study of doxepin in combination with methadone. *Am J Psychiatry* 1975; 132(4): 447–50.
365. Dean AJ, Bell J, Mascord DJ, Parker G, Christie MJ: A randomised, controlled trial of fluoxetine in methadone maintenance patients with depressive symptoms. *J Affect Disord* 2002; 72(1): 85–90.
366. Poling J, Pruzinsky R, Kosten TR, et al.: Clinical efficacy of citalopram alone or augmented with bupropion in methadone-stabilized patients. *Am J Addict* 2007; 16(3): 187–94.
367. Watkins KE, Hunter SB, Hepner KA, et al.: An effectiveness trial of group cognitive behavioral therapy for patients with persistent depressive symptoms in substance abuse treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(6): 577–84.
368. Luthar SS, Suchman NE: Relational Psychotherapy Mothers' Group: A developmentally informed intervention for at-risk mothers. *Dev Psychopathol* 2000; 12(2): 235–53.
369. Luthar SS, Suchman NE, Altomare M: Relational Psychotherapy Mothers' Group: A randomized clinical trial for substance abusing mothers. *Dev Psychopathol* 2007; 19(1): 243–61.
370. Abrahms JL: A cognitive-behavioral versus nondirective group treatment program for opioid-addicted persons: An adjunct to methadone maintenance. *Int J Addict* 1979; 14(4): 503–11.
371. Saedy M, Kooshki S, Jamali Firouzabadi M, Emamipour S, Rezaei Ardani A: Effectiveness of Acceptance-Commitment Therapy on Anxiety and Depression among Patients on Methadone Treatment: A Pilot Study. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2015; 9(1): e222.
372. Brown SA, Glasner-Edwards SV, Tate SR, McQuaid JR, Chalekian J, Granholm E: Integrated cognitive behavioral therapy versus twelve-step facilitation therapy for substance-dependent adults with depressive disorders. *J Psychoactive Drugs* 2006; 38(4): 449–60.
373. Smith KZ, Smith PH, Cercone SA, McKee SA, Homish GG: Past year non-medical opioid use and abuse and PTSD diagnosis: Interactions with sex and associations with symptom clusters. *Addict Behav* 2016; 58: 167–74.
374. Liebschutz JM, Saitz R, Weiss RD, et al.: Clinical factors associated with prescription drug use disorder in urban primary care patients with chronic pain. *J Pain* 2010; 11(11): 1047–55.
375. Han L, Allore H, Goulet J, et al.: Opioid dosing trends over eight years among US Veterans with musculoskeletal disorders after returning from service in support of recent conflicts. *Ann Epidemiol* 2017; 27(9): 563-569.e3.
376. Meier A, Lambert-Harris C, McGovern MP, Xie H, An M, McLeman B: Co-occurring prescription opioid use problems and posttraumatic stress disorder symptom severity. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2014; 40(4): 304–11.
377. Guina J, Nahhas RW, Goldberg AJ, Farnsworth S: PTSD Symptom Severities, Interpersonal Traumas, and Benzodiazepines Are Associated with Substance-Related Problems in Trauma Patients. *J Clin Med* 2016; 5(8).
378. Crum-Cianflone NF, Frasco MA, Armenta RF, et al.: Prescription Stimulants and PTSD Among U.S. Military Service Members. *J Trauma Stress* 2015; 28(6): 585–9.
379. Hien DA, Cohen LR, Miele GM, Litt LC, Capstick C: Promising treatments for women with comorbid PTSD and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2004; 161(8): 1426–32.

380. Hien DA, Wells EA, Jiang H, et al.: Multisite randomized trial of behavioral interventions for women with co-occurring PTSD and substance use disorders. *J Consult Clin Psychol* 2009; 77(4): 607–19.
381. Schäfer I, Lotzin A, Hiller P, et al.: A multisite randomized controlled trial of Seeking Safety vs. Relapse Prevention Training for women with co-occurring posttraumatic stress disorder and substance use disorders. *Eur J Psychotraumatol* 2019; 10(1): 1577092.
382. Wolff N, Huening J, Shi J, Frueh BC, Hoover DR, McHugo G: Implementation and effectiveness of integrated trauma and addiction treatment for incarcerated men. *J Anxiety Disord* 2015; 30: 66–80.
383. Zlotnick C, Johnson J, Najavits LM: Randomized controlled pilot study of cognitive-behavioral therapy in a sample of incarcerated women with substance use disorder and PTSD. *Behav Ther* 2009; 40(4): 325–36.
384. McGovern MP, Lambert-Harris C, Alterman AI, Xie H, Meier A: A Randomized Controlled Trial Comparing Integrated Cognitive Behavioral Therapy Versus Individual Addiction Counseling for Co-occurring Substance Use and Posttraumatic Stress Disorders. *J Dual Diagn* 2011; 7(4): 207–27.
385. Stappenbeck CA, Luterek JA, Kaysen D, Rosenthal CF, Gurrad B, Simpson TL: A controlled examination of two coping skills for daily alcohol use and PTSD symptom severity among dually diagnosed individuals. *Behav Res Ther* 2015; 66: 8–17.
386. Coffey SF, Schumacher JA, Nosen E, et al.: Trauma-focused exposure therapy for chronic posttraumatic stress disorder in alcohol and drug dependent patients: A randomized controlled trial. *Psychol Addict Behav* 2016; 30(7): 778–90.
387. Coffey SF, Stasiewicz PR, Hughes PM, Brimo ML: Trauma-focused imaginal exposure for individuals with comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol dependence: Revealing mechanisms of alcohol craving in a cue reactivity paradigm. *Psychol Addict Behav* 2006; 20(4): 425–35.
388. Foa EB, Yuskos DA, McLean CP, et al.: Concurrent naltrexone and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(5): 488–95.
389. Mills KL, Teesson M, Back SE, et al.: Integrated exposure-based therapy for co-occurring posttraumatic stress disorder and substance dependence: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308(7): 690–9.
390. van Dam D, Ehring T, Vedel E, Emmelkamp PMG: Trauma-focused treatment for posttraumatic stress disorder combined with CBT for severe substance use disorder: A randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 172.
391. Sannibale C, Teesson M, Creamer M, et al.: Randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol use disorders. *Addiction* 2013; 108(8): 1397–410.
392. Guina J, Rossetter SR, DeRHODES BJ, Nahhas RW, Welton RS: Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Psychiatr Pract* 2015; 21(4): 281–303.
393. Deutscher Bundestag: Gutachten 2007 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Kooperation und Verantwortung – Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung. BT-Drs 16/6339 2007.
394. Czakert J, Lehmann Y, Ewers M: Patientensicherheit in der häuslichen Versorgung – Eine Übersichtsarbeit zu internationalen Handlungsempfehlungen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2018; 135-136: 18–26.

### S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen

Version 1.0, Stand: 06.10.2020

395. Dierks M-L, Kofahl C: Die Rolle der gemeinschaftlichen Selbsthilfe in der Weiterentwicklung der Gesundheitskompetenz der Bevölkerung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2019; 62(1): 17–25.
396. Deutscher Bundestag: Gutachten 2009 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. BT-Drs 16/13770 2009.
397. Pereira Gray DJ, Sidaway-Lee K, White E, Thorne A, Evans PH: Continuity of care with doctors-a matter of life and death? A systematic review of continuity of care and mortality. BMJ Open 2018; 8(6): e021161.
398. Wittchen HU, Bühringer G, Rehm J: Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome.
399. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): Multimorbidität. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-047.
400. Leitliniengruppe Hessen, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), PMV forschungsgruppe, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ): Hausärztliche Leitlinie Multimedikation. Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten, 1. Auflage. Version 1.09 2014.
401. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. DHfS (ed.): Jahrbuch Sucht 2011. Lengerich: Pabst 2011.
402. Glaeske G, Schicktanz C, Janhsen K: GEK-Arzneimittel-Report 2008. St. Augustin: Asgard-Verl. 2008.
403. Schmidt S (ed.): Expertenstandards in der Pflege - eine Gebrauchsanleitung. 3rd ed. Berlin: Springer 2016.
404. Sonntag K, Reibnitz Cv: Interne Vernetzung und Überleitungsmanagement. In: Bechtel P, Smerdka-Arhelger I, Lipp K (eds.): Pflege im Wandel gestalten - Eine Führungsaufgabe: Lösungsansätze, Strategien, Chancen, 2nd ed. Berlin: Springer 2017; 179–193.
405. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA): Drugs and vulnerable groups of young people. Luxembourg: Office for Official Publ. of the European Communities 2008.
406. Klein M, Thomasius R, Moesgen D: Kinder von suchtkranken Eltern – Grundsatzpapier zu Fakten und Forschungslage. In: Drogenbeauftragte der Bundesregierung (ed.): Kinder aus suchtbelasteten Familien 2017; 4–26.
407. Robert-Koch-Institut (RKI): Entwicklung von bundesweit aussagekräftigen Kennziffern zu alkoholbelasteten Familien 2016.
408. Greiner W, Batram M, Damm O, Scholz S, Witte J (eds.): Kinder- und Jugendreport 2018. Gesundheitsversorgung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland Schwerpunkt: Familiengesundheit. Heidelberg: Medhochzwei Verlag 2018.
409. Novak SP, Håkansson A, Martinez-Raga J, Reimer J, Krotki K, Varughese S: Nonmedical use of prescription drugs in the European Union. BMC Psychiatry 2016; 16(1): 274.
410. Verthein U, Holzbach R, Martens M-S, Buth S: Langzeitverordnungen von Benzodiazepinen und Z-Substanzen – deskriptive Analysen über einen 3-jährigen Zeitraum. Suchttherapie 2018; 19(02): 99–106.
411. Thomasius R, Klein M: Literatur- und Datenbankrecherche zu Gesundheitsförderungs- und Präventionsansätzen bei Kindern aus suchtbelasteten Familien. Berlin: GKV-Spitzenverband 2018.

412. Rossow I, Felix L, Keating P, McCambridge J: Parental drinking and adverse outcomes in children: A scoping review of cohort studies. *Drug Alcohol Rev* 2016; 35(4): 397–405.
413. Griesler PC, Hu M-C, Wall MM, Kandel DB: Nonmedical Prescription Opioid Use by Parents and Adolescents in the US. *Pediatrics* 2019; 143(3).
414. Calhoun S, Conner E, Miller M, Messina N: Improving the outcomes of children affected by parental substance abuse: A review of randomized controlled trials. *Subst Abuse Rehabil* 2015; 6: 15–24.
415. Thäle V, Schlitt A: Folgen von Alkohol und Rauchen in der Schwangerschaft. *Internist (Berl)* 2011; 52(10): 1185–90.
416. Fewell CH, Straussner SLA (eds.): Children of substance-abusing parents: Dynamics and treatment. New York: Springer 2011.
417. Effertz T: Die volkswirtschaftlichen Kosten gefährlichen Konsums: Eine theoretische und empirische Analyse für Deutschland am Beispiel Alkohol, Tabak und Adipositas. Frankfurt/Main: Peter Lang 2015.
418. Klein M: Suchtkranke Eltern - ein psychisches Risiko für Kinder. In: Stachowske R, Möller C (eds.): Sucht und Abhängigkeit bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen: Ein Grundlagenwerk für die therapeutische Praxis. Kröning: Asanger Verl. 2018; 357–375.
419. Thomasius R, Stolle M, Sack P-M: Entwicklungspsychopathologisches Modell. In: Thomasius R, Schulte-Markwort M, Küstner UJ, Riedesser P (eds.): Suchtstörungen im Kindes- und Jugendalter: Das Handbuch ; Grundlagen und Praxis ; mit 98 Tabellen und 30 Fallbeispielen. Stuttgart: Schattauer 2009; 139–146.
420. Pasternak A, Schier K: Life without childhood-parentification of women with ACoA syndrome. *Psychiatr Pol* 2014; 48(3): 553–62.
421. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH), Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP), Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR), Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGRM): AWMF S3(+) Leitlinie. Kindesmisshandlung, -missbrauch, -vernachlässigung unter Einbindung der Jugendhilfe und Pädagogik (Kinderschutzleitlinie). Langfassung 1.0, AWMF Registernummer 027-069, Stand: 05.02.2019 2019.
422. Lenz A: Interventionen bei Kindern psychisch kranker Eltern: Grundlagen, Diagnostik und therapeutische Maßnahmen. Göttingen: Hogrefe 2008.
423. Lam WKK, O'Farrell TJ: Dynamics of substance-abusing families and implications for treatment. In: Fewell CH, Straussner SLA (eds.): Children of substance-abusing parents: Dynamics and treatment. New York: Springer 2011; 49–75.
424. Peleg-Oren N, Teichman M: Young Children of Parents with Substance Use Disorders (SUD): A Review of the Literature and Implications for Social Work Practice. *Journal of Social Work Practice in the Addictions* 2006; 6(1-2): 49–61.
425. Moesgen D, Klein M, Dyba J: Abhängigkeitserkrankungen und Elternschaft – Herausforderungen und Möglichkeiten der Hilfe. *Suchttherapie* 2017; 18(02): 65–72.
426. Velleman R, Templeton L, Reuber D, Klein M, Moesgen D: Domestic abuse experienced by young people living in families with alcohol problems: Results from a cross-european study. *Child Abuse Review* 2008; 17(6): 387–409.
427. Velleman R, Templeton LJ: Impact of parents' substance misuse on children: An update. *BJPsych advances* 2016; 22(2): 108–17.

428. Modecki KL, Zimmer-Gembeck MJ, Guerra N: Emotion Regulation, Coping, and Decision Making: Three Linked Skills for Preventing Externalizing Problems in Adolescence. *Child Dev* 2017; 88(2): 417–26.
429. Park S, Schepp KG: A Systematic Review of Research on Children of Alcoholics: Their Inherent Resilience and Vulnerability. *J Child Fam Stud* 2015; 24(5): 1222–31.
430. Eiden RD, Lessard J, Colder CR, Livingston J, Casey M, Leonard KE: Developmental cascade model for adolescent substance use from infancy to late adolescence. *Dev Psychol* 2016; 52(10): 1619–33.
431. Klein M, Moesgen D, Bröning S, Thomasius R: Kinder aus suchtblasteten Familien stärken: Das "Trampolin"-Programm. Göttingen: Hogrefe 2013.
432. Bröning S, Sack P-M, Haevelmann A, et al.: A new preventive intervention for children of substance-abusing parents: Results of a randomized controlled trial. *Child & Family Social Work* 2019; 24(4): 537–46.
433. Groeger-Roth F: Verfügbarkeit von evaluierten Präventionsprogrammen für Verhaltensprobleme von Kindern und Jugendlichen - die „Grüne Liste Prävention“. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra B-P, Schmacke N (eds.): Schwerpunkt: Kinder und Jugendliche. Stuttgart: Schattauer 2016; 297–306.
434. Drogenbeauftragte der Bundesregierung (ed.): Kinder aus suchtblasteten Familien 2017.
435. Bundesministerium für Gesundheit (BMG): KidKit networks bundesweit 2019.
436. Lohse K, Katzenstein H, Beckmann J, Seltmann D, Meysen T: Ärztliche Versorgung Minderjähriger nach sexueller Gewalt ohne Einbezug der Eltern. Expertise 2018.
437. Morton C, Wells M: Behavioral and Substance Use Outcomes for Older Youth Living With a Parental Opioid Misuse: A Literature Review to Inform Child Welfare Practice and Policy. *Journal of Public Child Welfare* 2017; 11(4-5): 546–67.
438. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMSHA): Children's Program Kit Supportive Education for Children of Addicted Parents 2003.
439. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS), Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS): "Familiengeheimnisse - Wenn Eltern suchtkrank sind und die Kinder leiden". 10 Eckpunkte zur Verbesserung der Situation von Kindern aus suchtblasteten Familien 2003.
440. Clemens V, Berthold O, Fegert JM, Kölch M: Kinder psychisch erkrankter Eltern: Auch ein Thema im Rahmen des Kinderschutzes. *Nervenarzt* 2018; 89(11): 1262–70.

## Anhang

Tabelle 10 Pharmakologische Interventionen zur Unterstützung des Benzodiazepinentzugs [151]

Studie	Prozedur	Studientyp	Anmerkungen
Ashton 1990	4 Wochen Diazepam-Äquivalent + Buspiron oder Placebo, 25% Reduktion pro Folgewoche	RCT	Zeitintensive Entgiftungsbehandlung
Baandrup 2016	übliches Benzodiazepin + Melatonin retard oder Placebo, -10-20% Reduktion alle 2 Wochen	RCT	Zeitintensive Entgiftungsbehandlung
Bobes 2012	Gestufte Reduktion + Pregabalin	OLT	
Cassano 1996	Abruptes Absetzen des Benzodiazepins, dann Alpidem oder Placebo	RCT	Alpidem in Europa nicht zugelassen. Keine gestufte Reduktion
Di Constanzo 1992:	übliches Benzodiazepin + Carbamazepin oder Placebo 25% Reduktion pro Woche	RCT	
Garfinkel 1999	übliches Benzodiazepin + Melatonin oder Placebo Reduktion auf -50% inWoche 2, auf 25% in Woche 3, Beendigung in Woche 4	RCT	
Gerra 1993	Abruptes Absetzen des Benzodiazepins, dann Flumazenil oder Placebo	RCT	Vermeehrt Krampfanfälle
Gerra 2002	Umsetzen auf 120mg Oxazepam in Woche 1, dann abruptes Absetzen und Gabe von Flumazenil oder PLC	RCT	
GSK 2002	Umsetzung auf Diazepam Äquivalenzdosis + Paroxetin	OLT	Abdosierung nicht beschrieben
Hadley 2012	Umsetzung auf Äquivalenzdosis Alprazolam; Reduktion um 25% proWoche ab Woche 2 + Pregabalin	OLT	
Hatouche 1998	Monat 1 übliches Benzodiazepin + Magnesium oder Placebo, Reduktion auf 50% in Woche 5-6; Reduktion auf 25% in Woche 7-8, dann Beendigung	RCT	
Harrison Read 1996	individuelle Ausdosierung über 3 Wochen nach Flumazanzil Infusion an Tag 1	OLT	
Klein 1994	Übliches Benzodiazepin Reduktion alle 3 Tage auf 75%; 50%, 25% 0 + CBZ oder Placebo	RCT	
Kamowski 2002	Abruptes Absetzen + CBZ + Tianeptin	OLT	
Lähteenmäki 2014	Gestufte Reduktion des Benzodiazepins + Melatonin	OLT	Keine Effekte durch Melatonin
Lader 1987	übliches Benzodiazepin + Buspiron, ab Woche 3 auf 50%, Woche 4 25%, Woche 5 Absetzen	OLT	
Lader 1993	übliches Benzodiazepin + Alpidem, ab Woche 3 auf -50%, Woche 4 25%, Woche 5 Absetzen	OLT	Alpidem in Europa nicht zugelassen
Leclubier 2005	übliches Benzodiazepin + Lithium; ab Woche 5 Wochen Reduktion auf 50% in Woche 1, 25% in Woche 2, 12,5% in	OLT	

### S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen

Version 1.0, Stand: 06.10.2020

Studie	Prozedur	Studientyp	Anmerkungen
	Woche 3, 6,75% in Woche 4, Absetzen ab Woche 5		
Mariani 2016	Abruptes Absetzen + Gabapentin oder Placebo	RCT	
Mercier-Guyon 2004	übliches Benzodiazepin; Reduktion auf 50% Captodiam oder Placebo in Woche 1; Reduktion auf 25% in Woche 2, Absetzen in Woche 3	RCT	
Nakao 2006	Übliches Benzodiazepin + Paroxetin oder PLC; 8 Wochen individuelle Reduktion	RCT	
Pat-Horrenczyk 1998	Umsetzung auf Zopiclion oder Belassen Fluni-trazepam über 2 Wochen, dann Absetzen über 2 Wochen in 2 Schritten	RCT	Nur für Flunitrazepam
Peles 2007	Umsetzung auf Clonazepam + Melatonin, Reduktion um 0,5mg Clonazepam pro Woche über 6 Wochen	OLT	
Rickels 2000	Übliches Benzodiazepin, + Imipramin oder Buspiron oder PLC; ab Woche 5 dann Reduktion auf 75%, 50%, 25%, 0 pro Woche	RCT	
Saul 1989	Übliches Benzodiazepin + Atenolol oder Placebo, individuelle Reduktion über 16 Wochen	RCT	
Schweizer 1991	Übliches Benzodiazepin + CBZ, wöchentliche Reduktion auf 75%, 50%, 25%, 0	OLT	
Schweizer 1995	Übliches Benzodiazepin + Progesteron, wöchentliche Reduktion auf 75%, 50%, 25%, 0	OLT	
Tyrer 1981	Abruptes Absetzen + Propranolol oder PLC	RCT	
Udelman 1990	Übliche Alprazolam-Einnahme + Buspiron oder Placebo; Reduktion um 0,5mg Alprazolam pro Woche; ab 1,5mg Tagesdosis Reduktion um 0,25mg pro Woche	RCT	
Vorma 2011	übliches Benzodiazepin + Valproat, Reduktion um 10mg Diazepam-Äquivalent pro Tag bis 40mg, dann Reduktion um 5mg pro Tag	OLT	
Zhang 2013	übliches Benzodiazepin + Trazodon, alle 5 Tage Reduktion auf 50%, 25%, 12,5%, 6,75% über 4 Wochen	OLT	
Zitman 2001	Äquivalenzdosis Diazepam +Paroxetin ab Woche 11: -25% pro Woche und -12,5% ab Woche 13	OLT	

RCT = randomisierte kontrollierte Studie, OLT= offene Studie, Details zu den Einzelstudien verfügbar in Baandrup et al. (2018)<sup>8</sup>

<sup>8</sup> Ashton CH, Rawlins MD, Tyrer SP. A double-blind placebo-controlled study of buspirone in diazepam withdrawal in chronic benzodiazepine users. British Journal of Psychiatry 1990;157:232–8.



---

Baandrup L, Fagerlund B, Glenthøj B. Neurocognitive performance, subjective well-being, and psychosocial functioning after benzodiazepine withdrawal in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a randomized clinical trial of add-on melatonin versus placebo. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2017;267(2): 163–71. PUBMED: 27400927]

Baandrup L, Glenthøj BY, Jennum PJ. Objective and subjective sleep quality: melatonin versus placebo add-on treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder withdrawing from long-term benzodiazepine use. *Psychiatry Research* 2016;240:163–9. PUBMED: 27107670]

Baandrup L, Lindschou J, Winkel P, Gluud C, Glenthøj BY. Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a randomised, placebocontrolled, blinded trial. *World Journal of Biological Psychiatry* 2016;17(7):514–24. PUBMED: 26086792]

Cassano GB, Petracca A, Borghi C, Chirolì S, Didoni G, Garreau M. A randomized, double-blind study of alpidem vs placebo in the prevention and treatment of benzodiazepine withdrawal syndrome. *European Psychiatry* 1996;11(2):93–9.

Cialdella P, Boissel JP, Belon P, the ASTRHO group. Homeopathic specialties as a substitute for benzodiazepines: a double-blind vs. placebo study. *Thérapie* 2001;56: 397–402.

Di Costanzo E, Rovea A. The prophylaxis of benzodiazepine withdrawal syndrome in the elderly: the effectiveness of carbamazepine. A double-blind study vs. placebo. *Minerva Psichiatrica* 1992;33:301–4.

Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach. *Archives of Internal Medicine* 1999;159 (20):2456–60.

Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fertoni-Affini G, Fontanesi B, Zaimovic A, et al. Effectiveness of flumazenil (Ro 15-1788) in the treatment of benzodiazepine withdrawal. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 1993;54(5):580–7.

Gerra G, Zaimovic A, Giusti F, Moi G, Brewer C. Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users (Review) 60 Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study. *Addiction Biology* 2002;7(4): 385–95.

GlaxoSmithKline. Clinical comparison of paroxetine and placebo on the symptoms emerging during the taper phase of a chronic benzodiazepine treatment, in patients suffering from a variety of anxiety disorders. GSK - Clinical Study Register ([www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com)) 2002.

---

Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E. Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebocontrolled trial. *Journal of Psychopharmacology* 2012;26(4): 461–70. DOI: 10.1177/0269881111405360

Szczypta P, Hadley SJ, Donevan S, Mandel FS, Leon T. P.4.a.016 Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalised anxiety disorder (GAD). *European Neuropsychopharmacology* 2009;19: S594–5. DOI: 10.1016/S0924-977X(09)70952-6

Hantouche EG, Guelfi JD, Comet D. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: double-blind controlled study of - L-aspartate magnesium versus placebo in 144 chronic users of benzodiazepines [L-aspartate de magnésium dans l'arrêt de la consommation chronique des benzodiazépines: étude contrôlée en double aveugle versus placebo]. *L'encéphale* 1998;XXIV:469–79.

Hantouche EG, Jacob L, Comet D, Guelfi JD. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: predictive model of success in a double-blind, controlled study. 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 1997 May 17-22; San Diego, (CA). 1997.

Harrison-Read PE, Tyrer P, Lawson C, Lack S, Fernandes C, File SE. Flumazenil-precipitated panic and dysphoria in patients dependent on benzodiazepines: a possible aid to abstinence. *Journal of Psychopharmacology* 1996;10(2):89–97.

Klein E, Colin V, Stolk J, Lenox RH. Alprazolam withdrawal in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder: vulnerability and effect of carbamazepine. *American Journal of Psychiatry* 1994;151(12):1760–6.

Kornowski J. The comparison between tianeptine and carbamazepine in benzodiazepines withdrawal syndrome. *Psychiatria Polska*

Lader M, Olajide D. A comparison of buspirone and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1987;7(1):11–5.

Lader M, Farr I, Morton S. A comparison of alpidem and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms. *International Clinical Psychopharmacology* 1993;8(1):31–6.

Lecrubier Y, Fessard N. Benzodiazepine discontinuation in chronic users: a double-blind trial of lithium gluconate vs placebo [Arrêt des benzodiazépines chez des consommateurs chronique: un essai en double insu du gluconate de lithium vs placebo]. *Annales Médico Psychologiques* 2005;163:24–9.

Lemoine P, Kermadi I, Garcia-Acosta S, Garay RP, Dib M. Double-blind, comparative study of cyamemazine vs. bromazepam in the benzodiazepine withdrawal syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006;30(1):131–7.

---

Mariani JJ, Malcolm RJ, Mamczur AK, Choi JC, Brady R, Nunes E, et al. Pilot trial of gabapentin for the treatment of benzodiazepine abuse or dependence in methadone maintenance patients. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2016;42(3):333–40. PUBMED: 26962719]

Mercier-Guyon C, Chabannes JP, Saviuc P. The role of captodiamine in the withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Current Medical Research and Opinion* 2004;20(9):1347–55. DOI: 10.1185/030079904125004457.

Morton S, Lader M. Buspirone treatment as an aid to benzodiazepine withdrawal. *Journal of Psychopharmacology* 1995;9(4):331–5.

Nakao M, Takeuchi T, Nomura K, Teramoto T, Yano E. Clinical application of paroxetine for chronic benzodiazepine users at an internal medicine clinic. *Therapeutic Research* 2006;27(5):859–67.

Nakao M, Takeuchi T, Nomura K, Teramoto T, Yano E. Clinical application of paroxetine for tapering benzodiazepine use in non-major-depressive outpatients visiting an internal medicine clinic. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2006;60(5):605–10.

Pat-Horenczyk R, Hacoheh D, Herer P, Lavie P. The effects of substituting zopiclone in withdrawal from chronic use of benzodiazepine hypnotics. *Psychopharmacology* 1998;140(4):450–7. DOI: 10.1007/s002130050789.

Peles E, Hetzroni T, Bar-Hamburger R, Adelson M, Schreiber S. Melatonin for perceived sleep disturbances associated with benzodiazepine withdrawal among patients in methadone maintenance treatment: a double-blind randomized clinical trial. *Addiction* 2007;102(12):1947–53.

Rickels K, Schweizer E, Garcia Espana F, Case, G, DeMartinis N, Greenblatt D. Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology* 1999;141(1):1–5.

Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users (Review) 61 Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

Rickels K, DeMartinis N, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *American Journal of Psychiatry* 2000;157(12):1973–9.

Romach MK, Kaplan HL, Busto UE, Somer G, Sellers EM. A controlled trial of ondansetron, a 5-HT<sub>3</sub> antagonist, in benzodiazepine discontinuation. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1998;18(2):121–31.

---

Rynn M, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Schweizer E, Rickels K. Imipramine and buspirone in patients with panic disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003;23(5):505–8.

Saul PA, Korlipara K, Presley P. A randomised, multicentre, double-blind, comparison of atenolol and placebo in the control of benzodiazepine withdrawal symptoms. *Acta Therapeutica* 1989;15(2):117–23.

Schweizer E, Rickels, K, Case WG, Greenblatt DJ. Carbamazepine treatment in patients discontinuing longterm benzodiazepine therapy. Effects on withdrawal severity and outcome. *Archives of General Psychiatry* 1991;48(5):448–52.

Schweizer E, Case WG, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, Rickels K. Progesterone co-administration in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal severity and taper outcome. *Psychopharmacology* 1995;117(4):424–9.

Tyrer P, Rutherford D, Huggett T. Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol. *Lancet* 1981;1(8219):520–2.

Tyrer P, Ferguson B, Hallstrom C, Michie M, Tyrer S, Cooper S, et al. A controlled trial of dothiepin and placebo in treating benzodiazepine withdrawal symptoms. *British Journal of Psychiatry* 1996;168(4):457–61.

Udelman HD, Udelman DL. Concurrent use of buspirone in anxious patients during withdrawal from alprazolam therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 1990;51 Suppl:46–50.

Vissers FH, Knipschild PG, Crebolder HF. Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *PharmacyWorld & Science* 2007;29(6):641–6. DOI: 10.1007/s11096-007-9118-y.

Vorma H, Katila H. Effect of valproate on benzodiazepine withdrawal severity in opioid-dependent subjects: a pilot study. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2011;13(1):15–20.

Zhang H, Jiang X, Ma M, Zhang J. A control study on treatment for benzodiazepine dependence with trazodone. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery* 2013;13(5):411–5.

Zitman FG, Couvee JE. Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: an evaluation of controlled treatment and taper-off: report on behalf of the Dutch Chronic Benzodiazepine Working Group. *British Journal of Psychiatry* 2001;178:317–24.