

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Ärztlicher Leiter
Prof. Dr. med. Dieter Naber

**Pharmakologische Behandlung der komorbiden Depression bei
Alkoholabhängigkeit -
eine Bestandsaufnahme und Literaturanalyse**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Friederike Lutz
aus Schleswig

Hamburg 2011

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 24.01.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. C. Haasen

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. I. Schäfer

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. K. Wiedemann

Abstract:

Einleitung: Bei Alkoholabhängigkeit finden sich hohe Prävalenzraten zusätzlicher psychischer Störungen. Aus Untersuchungen geht hervor, dass insbesondere komorbide Depressionen bei bis zu 50% der Alkoholpatienten auftreten. Viele Studien mit depressiven Alkoholabhängigen haben gezeigt, dass eine antidepressive Medikation die Rückfallrate deutlich verringern und zu einer Reduktion der depressiven Symptomatik führen kann. Ziel dieser Arbeit ist eine Bestandaufnahme der Literatur zur Effektivität der pharmakologischen Behandlung komorbider depressiver Störungen bei Alkoholabhängigkeit.

Methoden: Publikationen aus den Jahren 1975 bis 2010 zum Thema wurden in einer umfassenden Literaturrecherche anhand der Datenbanken Medline, Embase, Pubmed und Medpilot ausfindig gemacht. Die vorliegenden Studien wurden in Anlehnung an das Leitlinienmanual des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ; 2001) nach 6 Evidenzstärken sowie nach den drei Empfehlungsklassen des Scottish Intercollegiate Network (SIGN; 1999) bewertet.

Ergebnisse: Insgesamt gingen aus der Literaturrecherche 35 Studien zur psychopharmakologischen Therapie der Depression bei Alkoholpatienten hervor. Zur Behandlung mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) wurden 20 Studien mit dem Evidenzlevel (E) Ib-IIb und den Empfehlungsklassen A-B identifiziert. SSRI-Präparate (insbesondere Fluoxetin, Sertralin, Escitalopram und Fluvoxamin) erwiesen sich in 15 Studien überwiegend symptom-spezifisch wirksam und zumeist als nebenwirkungsarm. Zur Klasse der Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) wurde eine Studie mit Venlafaxin (E: Ib, Empfehlungsklasse B) gefunden. Darin kam es zu einer signifikanten Reduktion von Alkoholkonsum und depressiven Symptomen. 3 Studien (E: Ib-IIb, Empfehlungsklassen A-B) zu Dual serotonergen Antidepressiva zeigten keine eindeutigen Behandlungserfolge. In 7 von 11 Studien zu tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (E: Ib-IIb, Empfehlungsklassen A-B) zeigte sich eine Effektivität in der Behandlung von Depressionen bei Alkoholabhängigkeit. Als wirksame Präparate dieser Substanzklasse erwiesen sich vor allem Desipramin, Imipramin, Amitriptylin und Tianeptin. In aktuellsten Untersuchungen zeigte sich auch die Kombination eines Antidepressivums (Sertralin) mit einem Anticravingmedikament (Naltrexon) als geeignet zur Behandlung von depressiver Symptomatik und craving bei depressiven Alkoholkranken.

Diskussion: Aus der Auswertung geht hervor, dass es sich bei den SSRI-Präparaten um die bei erwachsenen depressiven Alkoholkranken am besten und häufigsten untersuchte Substanzgruppe handelt, die in der überwiegenden Zahl der Studien gute Behandlungserfolge erbrachte. Als besonders gut belegt kann dies für Fluoxetin gelten. Um vergleichende Aussagen zur Effizienz antidepressiver Medikamente bei dieser Patientengruppe zu treffen, sind weitere gut angelegte Studien notwendig, die Medikamente unterschiedlicher Substanzklassen einschließen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1	Problemstellung	6
1.2	Prävalenz komorbider depressiver Störungen bei Alkoholpatienten	6
1.3	Zusammenhänge zwischen Alkoholabhängigkeit und Depression.....	8
1.4	Therapieindikation	9
1.5	Therapieansätze	10
1.5.1	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	11
1.5.2	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI).....	12
1.5.3	Dual serotonerge Antidepressiva (DSA).....	13
1.5.4	Tri- und tetrazyklische Antidepressiva	14
1.6	Ziele der Arbeit	17
2.	Material und Methoden.....	18
2.1	Literaturrecherche.....	18
2.2	Evidenzstärken und Empfehlungsklassen	18
3.	Ergebnisse	20
3.1	Behandlung mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI)	20
3.1.1	Fluoxetin	20
3.1.2	Sertralin	27
3.1.3	Escitalopram	33
3.1.4	Fluvoxamin	35
3.2	Behandlung mit Selektiven Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmern (SSNRI).....	36
3.3	Behandlung mit Dual serotonergen Antidepressiva (DSA).....	37
3.4	Behandlung mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva	42
3.4.1	Desipramin.....	42
3.4.2	Imipramin	45

3.4.3	Amitriptylin	47
3.4.4	Nortriptylin.....	50
3.4.5	Tianeptin	52
3.4.6	Mianserin	54
4.	Diskussion.....	56
4.1	Gesamtbewertung zur Behandlung mit SSRI	56
4.2	Gesamtbewertung zur Behandlung mit SSNRI	57
4.3	Gesamtbewertung zur Behandlung mit DSA	58
4.4	Gesamtbewertung zur Behandlung mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva	59
5.	Zusammenfassung	61
6.	Abkürzungsverzeichnis	63
7.	Literaturverzeichnis.....	65
8.	Danksagung	73
9.	Lebenslauf.....	74
10.	Eidesstattliche Versicherung	75
11.	Anhang	76

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

Alkoholabhängige Patienten weisen hohe Raten von komorbiden psychischen Störungen auf (Grant und Harford 1995, Regier et al. 1990). Insbesondere komorbide depressive Störungen spielen in der Behandlung alkoholabhängiger Patienten eine bedeutende Rolle. In epidemiologischen Untersuchungen wurden bei dieser Patientengruppe Lebenszeitprävalenzen affektiver Störungen von bis zu 48% gefunden (Kessler et al. 1994); in klinischen Stichproben oft noch höhere Raten.

Das Vorliegen einer depressiven Störung bei Alkoholpatienten hat für die Therapie zahlreiche Implikationen. So finden sich bei Alkoholkranken mit komorbider Depression im Vergleich zu Patienten ohne diese Komorbidität höhere Trinkmengen, häufiger Entzugssymptome, weitere komorbide Störungen, zusätzliche medizinische Probleme und eine insgesamt ungünstigere Prognose (Driessen et al. 2001, Roy et al. 1991, Greenfield et al. 1998).

Dementsprechend kann eine adäquate antidepressive Therapie die Rückfallrate bei betroffenen Patienten deutlich verringern (Mason et al. 1996 [Anhang 12.26], McGrath et al. 1996 [Anhang 12.28]).

Seit den 1960er Jahren wird der Versuch unternommen, alkoholabhängige Patienten, die unter einer depressiven Verstimmung leiden, mittels Antidepressiva zu behandeln. Zahlreiche Studien sind zu unterschiedlichsten Behandlungsmöglichkeiten dieser Patientengruppe veröffentlicht worden. Existierende Übersichten zu dieser Thematik konzentrieren sich dabei häufig auf einzelne Wirkstoffgruppen und nehmen keine systematische Bewertung im Hinblick auf den jeweiligen Evidenzgrad vor.

1.2 Prävalenz komorbider depressiver Störungen bei Alkoholpatienten

Im „National Comorbidity Survey“ (NCS), einer Studie mit einem Stichprobenumfang von n=8098, fanden sich die Major Depression (mehr als 17%) und die Alkoholabhängigkeit (mehr als 14%) als häufigste Störungen, die gehäuft kombiniert auftraten (OR=2.0; Kessler et al. 1994). Auch andere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Alkoholabhängigkeit häufig mit einer hohen

Lebenszeitprävalenz für psychische Störungen, insbesondere für depressive Störungen verbunden ist (Ross et al. 1988, Regier et al. 1990, Johann et al. 2007). Daten aus der „Epidemiologic Catchment Area“ Studie (Regier et al. 1990), einer Studie mit einem Stichprobenumfang von n=20.291, belegten, dass die Lebenszeitprävalenz für eine Major Depression bei männlichen Alkoholpatienten 5% und bei weiblichen Patientinnen 19% betrug. Desweiteren zeigte sich ein 1,7-fach höheres Risiko, an einer Depression zu erkranken, für Personen, welche die diagnostischen Kriterien für eine Alkoholabhängigkeit erfüllten (Helzer und Pryzbeck 1988). Dass Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit weitaus häufiger an depressiven Verstimmungen als „Nicht-Abhängigkeitserkrankte“ leiden, belegte eine Studie in welcher n=10.108 Personen, aus verschiedenen Bevölkerungsgruppen (Nicht-Abhängigkeitserkrankte, Nikotinabhängige, Alkoholabhängige und Drogenabhängige) in Bezug auf ihre Stimmung interviewt wurden. Alkoholabhängige zeigten eine Prävalenzrate depressiver Verstimmungen von 7,3% und wiesen damit nach den Drogenabhängigen (9,1%) die höchste Depressionstendenz auf. Geringere Werte zeigten sich in der Gruppe der Nikotinabhängigen (3,7%) und in der der Nicht-Abhängigen (1,2%; Farel et al. 2001). Im „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions“ (NESARC; Grant et al. 2004), der Studie zu dieser Thematik mit dem bisher größten Stichprobenumfang (n=43.093), zeigte sich eine Häufigkeit von 40,7% depressiver Störungen bei Patienten mit akuter Alkoholabhängigkeit, die sich in den letzten 12 Monaten in Behandlung befanden.

Unter den vier häufigsten aktuellen Komorbiditäten bei Alkoholpatienten in stationärer Behandlung fand sich die Depression mit 18% bei männlichen und 38% bei weiblichen Patienten/-innen nach der antisozialen Persönlichkeitsstörung (Männer 49% und Frauen 20%) an zweiter Stelle (Hesselbrock et al. 1985). In einer anderen Untersuchung stellte sich anhand des „Psychiatric Diagnostic Interview“ an n=928 Alkoholabhängigen heraus, dass Depressionen bei Personen mit Alkoholabhängigkeit mit 36% im Vergleich zu allen anderen psychischen Erkrankungen am häufigsten auftraten (Penick et al. 1994). In einer weiteren klinischen Untersuchung an n=339 Alkoholpatienten fand sich mit 33% eine ähnlich hohe Rate komorbider Depressionen (Roy et al. 1991). In einer Studie bei n=6.355 Patienten, die an Alkoholabhängigkeit oder Drogenabhängigkeit (Cannabis, Kokain, Opioid etc.) erkrankt waren, litten 31% männliche und 50% weibliche Alkoholabhängige an einer komorbiden Depression und waren somit weniger

depressiv als Drogenabhängige (z.B. zeigten bei Cannabisabhängigkeit 42% weibliche und 62% männliche Patienten und bei Opiatabhängigen 69% der Frauen und 63% der Männer eine komorbide Major Depression; Miller et al. 1996). Andere Studien bei Alkoholpatienten in Behandlung fanden deutlich niedrigere Prävalenzzahlen von komorbiden depressiven Störungen, z.B. Johann et al. (2007) eine Prävalenz von 6,5% bei Patienten mit akuter Alkoholabhängigkeit, die sich in den letzten 12 Monaten in Behandlung befanden.

Die sehr unterschiedlichen Angaben zur Häufigkeit der komorbiden Depression bei Alkoholabhängigkeit scheinen unter anderem darauf zurück zu führen sein, dass depressive Störungen nach unterschiedlichen Kriterien diagnostiziert wurden. Außerdem könnten die Diskrepanzen mit der Nichtbeachtung von Geschlechtsunterschieden und der Untersuchung verschiedener Populationen in Zusammenhang stehen, sowie damit, dass häufig nicht zwischen Patienten mit Alkoholmissbrauch und Patienten mit Alkoholabhängigkeit differenziert wurde (Krausz et al. 2003).

1.3 Zusammenhänge zwischen Alkoholabhängigkeit und Depression

Alkoholabhängige berichten oft darüber, dass sie trinken würden, um ihre niedergeschlagene Stimmung zu heben, ein Verhalten, das auch als „Selbstmedikation“ bezeichnet wird (Weiss 1992, Petrakis 2003). Bei Patienten mit bipolaren Störungen kann der Alkoholkonsum sowohl in manischen als auch in depressiven Phasen erhöht sein. Das höchste Risiko, verstärkt Alkohol zu konsumieren, besteht jedoch während der manischen Phase der Krankheit. Umgekehrt zeigen aber auch Alkoholintoxikationen und Alkoholentzugssymptome bei dieser Patientengruppe ähnliche Symptome wie die Hypomanie oder Manie, was die Diagnose wiederum verkompliziert (Modesto-Lowe und Kranzler 1999). Neben „Selbstmedikationseffekten“ zeigt sich bei Suchtkranken auch, dass Alkoholkonsum und Alkoholentzugssymptome depressive Symptome hervorrufen können (Madden 1993). Insgesamt ist von komplexen Zusammenhängen auszugehen und die Diagnosen „primäre“ und „sekundäre Depression“ lassen auf Grund ihrer rein zeitlichen Definition keinen Rückschluss bezüglich der Pathogenese bzw. der Ätiologie von depressiven Syndromen bei Alkoholpatienten und umgekehrt, von Alkoholkonsum bei depressiv Erkrankten zu (Bronisch 1985).

1.4 Therapieindikation

Für die Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie ist der psychopathologische Befund 14 Tage nach Entzug entscheidend, denn in sehr vielen Fällen klingt die depressive Symptomatik in den ersten Wochen der Abstinenz auch ohne Behandlung ab (Schuckit et al. 1985, Wetterling 1999). Die Bestimmung der Behandlungsindikation stellt sich häufig als schwierig heraus, denn insbesondere im (protrahierten) Entzug kommt es oft zu Symptomen wie gedrückter Stimmung, geringem Selbstwertgefühl, Nervosität, Schlafstörungen und Reizbarkeit, welche die Diagnose einer Depression nicht rechtfertigen (Wetterling 2001). Eine Indikation für eine antidepressive Medikation besteht, wenn eine Depression gemäß ICD-10 oder DSM-IV noch 14 bis 21 Tage nach Ende des Alkoholkonsums vorliegt (Wetterling 1999). Viele Untersuchungen haben gezeigt, dass zu diesem Zeitpunkt nur noch wenige Alkoholabhängige manifest depressiv sind. Auch wenn es in der Anamnese länger als 2 Monate andauernde depressive Phasen vor Beginn der Alkoholabhängigkeit oder während abstinenten Zeiten gab, so ist dies ein Hinweis auf eine behandlungsbedürftige komorbide Depression. Aus der Anamnese (depressive Störungen vor vermehrtem Alkoholkonsum aufgetreten, phasenhafter Verlauf ohne zeitlichen Zusammenhang mit Phasen vermehrten/verminderten Alkoholkonsums) und der psychopathologischen Symptomatik (länger als 2 Wochen nach Abschluss des körperlichen Entzugs bestehen deutliche Tagesschwankungen, Gefühle der Gefühllosigkeit und Verarmungsideen), ergeben sich Anhaltspunkte für eine therapiebedürftige Depression (Wetterling 1999, 2001).

Einige Studien (Greenfield et al. 1998, Mason et al. 1996 [Anhang 12.26], McGrath et al. 1996 [Anhang 12.28]) zeigten, dass bei einer gleichzeitig bestehenden Depression eine antidepressive Medikation die Rückfallrate von Alkoholpatienten in den ersten Monaten der Abstinenz deutlich verringert. Daraus ergibt sich, dass bei Alkoholabhängigen eine depressive Störung konsequent medikamentös zu behandeln ist (Wetterling 2001).

1.5 Therapieansätze

Alle Antidepressiva beeinflussen im Zentralnervensystem den Stoffwechsel der Überträgersubstanzen. Sie erhöhen die Konzentration biogener Amine (Noradrenalin, Serotonin) indem sie auf die Wiederaufnahme der Überträgersubstanzen in die Nervenzelle einwirken, deren Abbau hemmen und/oder als Rezeptor-Antagonist wirken. Diese akuten Effekte sind abhängig von der aktuellen Pharmakakonzentration. Die antidepressive Wirkung tritt erst nach längerer Behandlungsdauer ein, wahrscheinlich hängt sie mit den adaptativen Vorgängen als Folge der chronischen Erhöhung synaptischer Serotonin- und Noradrenalin-Konzentrationen zusammen (Lüllmann und Mohr 1999).

Die neurochemischen Veränderungen zeigen bei Depression und Alkoholabhängigkeit zum Teil große Ähnlichkeiten. Im Liquor sekundär depressiver Alkoholkranker wurden niedrigere Konzentrationen des Noradrenalin-Abbauproduktes Homovanillinmandelsäure und von GABA gefunden, während bei primär depressiven Alkoholabhängigen nur geringe Veränderungen gegenüber Alkoholabhängigen ohne Depression bestehen (Roy et al. 1996 [Anhang 12.11]).

Aus den bisherigen Studien mit Antidepressiva bei Alkoholkranken ergeben sich neben der Frage nach deren antidepressiver Wirksamkeit noch weitere Fragen, etwa ob eine Wechselwirkung mit Alkohol besteht (z.B. durch verzögerten Abbau der Medikamente, erhöhte Toxizität bei gleichzeitigem Alkoholkonsum), oder ob Antidepressiva einen günstigen Einfluss auf das Trinkverhalten, oder sogar eine rückfallprophylaktische Wirkung haben.

In einer Metaanalyse (Nunes et al. 2004) wurden 14 Studien mit trizyklischen Antidepressiva, Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und mit Antidepressiva anderer Substanzklassen einbezogen, davon handelte es sich in 8 Studien ausschließlich um Patienten mit Alkoholabhängigkeit und komorbider Depression. In dieser Analyse stellte sich die antidepressive Medikation als effektiv für die Behandlung von Patienten mit kombinierter Depression und Substanzmißbrauch heraus, wobei diese von einer adäquaten Dosis und einer mindestens 6-wöchigen Behandlung abhängt. Die Untersuchungen deuten auch darauf hin, dass wenn die Medikation effektiv in der Depressionsbehandlung wirkt, sie auch den Substanzmissbrauch vermindert.

Eine Aussage über die erste Wahl eines Antidepressivums kann anhand der wenigen einbezogenen Studien anhand der Metaanalyse nicht getroffen werden (Nunes et al. 2004).

Die meisten Studien zur antidepressiven Therapie bei Alkoholabhängigen konzentrierten sich auf Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI),

Dual serotonerge Antidepressiva (DSA) sowie tri- und tetrazyklische Antidepressiva.

Die SSRI's blockieren speziell die Rezeptoren, die für die Wiederaufnahme des Botenstoffs Serotonin zuständig sind. Die Selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bewirken in niedrigen Dosen eine selektive Serotonin-Wiederaufnahme in höheren Dosierungen wird auch die Noradrenalin-Wiederaufnahme gehemmt. Die Dual serotonergen Antidepressiva aktivieren die serotonerge Neurotransmission über eine Hemmung der Serotoninwiederaufnahme, darüber hinaus bewirken sie eine Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (Benkert und Hippus, 2001, 2010). Die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva wirken auf mehrere Neurotransmittersysteme.

Sie hemmen die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin und steigern damit ihre Konzentration im synaptischen Spalt und ihren Rezeptoren (Lemmer und Brunne 2006).

1.5.1 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bewirken im ZNS eine Hemmung der zellulären Speicherung des freigesetzten Serotonins und lassen dessen Konzentration im Extrazellulärspalt ansteigen. Serotonin spielt eine Rolle bei den depressiven Symptomen und dem exzessiven Alkoholkonsum bei depressiven Alkoholabhängigen. Untersuchungen ergaben, dass Abnormalitäten im Serotoninmetabolismus (verminderte 5-Hydroxyindolsäure, das Hauptmetabolit vom Serotonin in der cerebrospinalen Flüssigkeit) eine Rolle bei Alkoholkranken, auch bei depressiven und suizidalen Alkoholabhängigen spielt (Ballenger et al. 1979, Banki et al. 1981, Asberg et al. 1976). Es gibt Hinweise dafür, dass Menschen mit einem Serotoninmangel besonders frühzeitig eine Alkoholabhängigkeit entwickeln (Fils-Aime et al. 1996). Sowohl bei chronischem Alkoholkonsum als auch bei abstinenten Alkoholkranken konnte ein Serotoninmangel festgestellt werden (Balldin 1994,

Ballenger 1979). Allerdings konnte bei depressiven Alkoholabhängigen im Vergleich zu nicht-depressiven im Liquor kein besonders ausgeprägter Serotoninmangel festgestellt werden (Roy et al. 1991). Im Tierversuch zeigte sich eine Verminderung des Alkoholkonsums von 18-84% bei der Gabe von SSRI's (Zimelidin, Citalopram, Fluvoxamin und Viqualin; Lawrin et al. 1986), während dies mit trizyklischen Antidepressiva nicht erreicht werden konnte (Haraguchi et al.1990, Gorelick 1989). Aus diesem Grund wird empfohlen, bei der Behandlung von depressiven Alkoholkranken primär an den Einsatz von SSRI zu denken (Krausz et al. 2003). Auch haben sich Medikamente dieser Substanzklasse in Bezug auf die zahlreichen pharmakologischen Interaktionen (Verstärkung der sedierenden und psychomotorisch dämpfenden Wirkung, der Kardiotoxizität, sowie der Veränderung der Clearance durch Alkohol) von Antidepressiva und Alkohol bei Alkoholabhängigen im Gegensatz zu den tri- und tetrazyklischen Antidepressiva als eher gut verträglich erwiesen. SSRI's scheinen größere Auswirkungen auf den Alkoholkonsum zu haben als trizyklische Antidepressiva und zeigen eine Beeinflussung der Depression im Sinne einer Verbesserung (McGrath et al. 2000). Desweiteren scheinen SSRI's kurzfristig den Wunsch nach Alkohol, in der Zeit des höchsten Rückfallrisikos (den ersten 14 Tagen nach Entzug) zu vermindern (Gorelick und Paredes 1992, Naranjo et al. 1995). Allerdings kam eine Studie (Garbutt et al. 1999) zu dem Ergebnis, dass von SSRIs nur Alkoholranke mit einer definitiven depressiven Symptomatik oder Angststörung profitieren. Die Effektivität von SSRI's auf den Alkoholkonsum bei alkoholabhängigen Patienten mag weiter vom Alkoholikertyp, dem Geschlecht und dem Gebrauch des spezifischen SSRI abhängen (Kranzler et al. 1995, Naranjo et al. 2000, Naranjo und Knoke 2001). Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern gehören gastrointestinale Störungen, speziell Übelkeit, Gewichtsverlust aber auch Schlafstörungen und Angstzustände. Bei Alkoholabhängigen haben die meisten Untersuchungen zur Wirksamkeit von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern relativ gute Verträglichkeit und kaum Nebenwirkungen gezeigt (Soyka 1997).

1.5.2 Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer vermindern die neuronale Aufnahme der Transmitter Serotonin und Noradrenalin und sorgen so für eine erhöhte Konzentration beider Transmitter im synaptischen Spalt und an den

entsprechenden Rezeptoren. Zu dieser Substanzgruppe war nur eine Studie mit Venlafaxin zur Behandlung depressiver Alkoholabhängiger zu finden.

Venlafaxin ist ein Phenylethylamin-Derivat und vermindert die Rückaufnahme von Serotonin und Noradrenalin in die präsynaptischen Vesikel der Synapsen im Gehirn. Das vermehrte Angebot dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt soll die Linderung der depressiven Symptome bewirken. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 75 mg täglich in zwei Einzeldosen, stationär auch 150 mg täglich, in 2 bis 3 Einzeldosen. Eine rasche Dosierung bis zur empfohlenen Höchstdosis von 375 mg täglich ist möglich. Eine Dosisanpassung ist bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen erforderlich (Benkert und Hippus 2010).

An Nebenwirkungen treten besonders in der Anfangsphase häufig Appetitlosigkeit, Übelkeit, gelegentlich Erbrechen und Diarrhoe auf (bei der Retard-Präparation sind diese meist geringer ausgeprägt). Insbesondere bei höherer Dosierung können innere Unruhe, Agitiertheit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Zwangsgähnen auftreten. Desweiteren sind allergische Hauterscheinungen, sexuelle Funktionsstörungen, geringfügige Blutdruckanstiege oder leichte Gewichtszunahme möglich.

Kontraindikationen sind die Kombination mit MAOH, eine Kombination mit tryptophanhaltigen Arzneimitteln, Tramadol oder anderen Serotonin stimulierenden Präparaten, auf Grund der Gefahr eines zentralen Serotoninsyndroms. Relative Kontraindikationen sind unbehandelter oder schlecht eingestellter arterieller Hypertonus, kardiale Risikofaktoren, schwere Leber- und Nierenschäden sowie eine erhöhte Krampfbereitschaft. Die Retardpräparation sollte auf Grund der besserer Verträglichkeit bevorzugt werden (Benkert und Hippus 2010).

1.5.3 Dual serotonerge Antidepressiva (DSA)

Dual serotonerge Antidepressiva hemmen postsynaptische Serotoninrezeptoren und blockieren präsynaptisch die Wiederaufnahme von Serotonin.

Zwei Wirksubstanzen in dieser Gruppe sind bekannt, Nefazedon und Trazodon (Thombran). Auf Grund der starken Hepatoxizität wurde Nefazedon 2003 in Deutschland wieder vom Markt genommen (Lemmer und Brune 2006).

Genauer Wirkmechanismus und Nebenwirkungen, werden im Folgenden an Nefazedon beschrieben.

Nefazodon bewirkt die 5-HT(Serotonin)-Rückaufnahmehemmung, gleichzeitig besteht 5-HT_{2A}-, geringer auch ein 5-HT_{2C}-Antagonismus, dadurch kommt es zur erhöhten Stimulation der 5-HT_{1A}-abhängigen Neurotransmitter. Nefazodon hat sedierende Eigenschaften (Benkert und Hippus 2001, Möller et al. 2001).

Zu den bekannten Nebenwirkungen gehören Müdigkeit, selten Schwindel bzw. orthostatische Hypothonie, Übelkeit, Benommenheit und leichte Gewichtszunahme.

Sehstörungen und verschwommenes Sehen sind auch als Nebenwirkungen bekannt. Im Gegensatz zu den TZA oder SSRI sind keine wesentlichen sexuellen Funktionsstörungen beobachtet worden.

Kontraindikation besteht bei akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmaka-Intoxikation. Relative Kontraindikation ist die Kombination mit MAOH

(Benkert und Hippus 2001).

1.5.4 Tri- und tetrazyklische Antidepressiva

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva beeinflussen im Gegensatz zu den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern oder anderen selektiven Antidepressiva der zweiten Generation mehrere Neurotransmittersysteme und -rezeptoren gleichzeitig, besonders das serotonerge, noradronerge und cholinerge System (Möller et al. 1989).

Zu den Leitsubstanzen der trizyklischen Antidepressiva gehören Imipramin und Amitriptylin.

Die Substanzen werden in nicht sedierende bzw. aktivierende (Desipramin, Nortriptylin, Clomipramin, Dibenzepin, Imipramin und Lofepamin) und die sedierenden (dämpfenden) tri-/tetrazyklischen Antidepressiva (Maprotilin, Mianserin, Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Doxepin und Trimipramin sowie Trazodon) unterteilt (Möller et al. 2001).

Die trizyklischen Antidepressiva zeigen zwei unterscheidbare Wirkungen: einen sofort eintretenden Effekt (auch beim psychisch Gesunden), der durch Beruhigung, Schläfrigkeit und durch Verminderung der körperlichen und geistigen Aktivität charakterisiert ist. Hier treten auch vegetative Funktionsveränderungen ein, die vorwiegend auf einer cholinolytischen Wirkung beruhen.

Nach der Zufuhr über einige Wochen bildet sich der antipsychotische Effekt aus, der zu einer Verbesserung der Stimmungslage (nur bei pathologisch gesenkter Stimmungslage) führt (Lüllmann und Mohr 1999).

Die Behandlungsdauer muss mindestens drei Wochen betragen, mit dem Einsetzen eines antidepressiven Effektes ist erst nach ca. ein bis zwei Wochen zu rechnen (Möller et al. 2001).

Nach neuerer Einteilung nach den primären Angriffspunkten im ZNS werden die TZA's den nichtselektiven Monoaminwiederaufnahmehemmern zugeordnet: Amitriptylin und Imipramin bewirken eine Nordrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmung zusammen mit Neurorezeptorwirkungen. Nortriptylin und Desipramin bewirken überwiegend eine Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme zusammen mit Neurorezeptorwirkungen (Benkert und Hippus 2010). Tianeptin ist ein atypisches trizyklisches Antidepressivum, welches eine Serotoninwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt verstärkt und einen neurotrophen Effekt auf hippocampale Neurone besitzt (Chu et al. 2009, Lemmer und Brunne 2006). Das tetrazyklische Antidepressivum Mianserin führt zu einer Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung und hat zusätzlich einen Histamin-H1- und 5-HT2- sowie alpha1- und alpha2-antagonistischen Effekt und hat sedierende Eigenschaften. Auf Grund möglicher Granulozytopenie werden wöchentliche Kontrollen des weißen Blutbildes empfohlen (Benkert und Hippus 2010).

Klinische Prüfungen mit trizyklischen Antidepressiva wurden in den 60er und 70er Jahren bei depressiven Alkoholabhängigen, vor allem mit Imipramin, Amitriptylin und Doxepin durchgeführt. Diese Prüfungen lieferten eher enttäuschende Ergebnisse, die aber größtenteils auf die fehlerhafte methodische Vorgehensweise zurückzuführen seien. So waren z.B. bei den meisten Untersuchungen die Dosen vergleichsweise gering gewählt worden, eine Kontrolle der Plasmaspiegel und der Compliance nicht erfolgt, eine Veränderung von Depression und Alkoholkonsum nicht adäquat erfasst worden und bei den meisten Untersuchungen nicht zwischen den verschiedenen Formen depressiver Syndrome unterschieden worden (z.B. Dysthymie oder primäre affektive Erkrankungen). In vielen Fällen wurde die Behandlung schon nach ca. zwei Wochen der Abstinenz begonnen, so dass noch von einer hohen Zahl spontan remittierter depressiver Syndrome ausgegangen werden musste. Außerdem sind die zusätzlich durchgeführten psychotherapeutisch-psychozialen Therapien nicht oder nur teilweise spezifiziert worden (Soyka 1997).

Auch eine andere ältere Studie (Ciraulo und Jaffe 1981) zeigte auf, dass die Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva sich nicht besser als die Gabe von Placebo auf die Behandlung der Depression auswirke.

Das alkoholinduzierte ängstliche und depressive Verhalten konnte jedoch an Wistar-Kyoto Ratten und an Wistar Ratten durch die tägliche Injektion von 8 mg/kg Desipramin signifikant reduziert werden (Getachew 2008).

Als problematisch wird die Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva in Bezug auf eine letale Überdosierung bei depressiven Alkoholabhängigen, aufgrund der guten Verfügbarkeit der günstigeren Präparate dieser Substanzgruppe gesehen (Modesto-Lowe und Kranzler 1999).

Generell dürfte aber der Einsatz dieser Substanzklasse bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit nur beim gleichzeitigen Vorliegen schwerer depressiver Syndrome indiziert sein (Jaffe et al. 1992), während eine Veränderung des Alkoholkonsums und des Suchtverlangens nach den bisherigen Befunden für weniger wahrscheinlich gehalten wird (Soyka 1997).

Bei der Gabe von Trizyklika bei Alkoholkrankheit, muss die Interaktion mit Alkohol bedacht werden, da bei chronischem Alkoholkonsum die Clearance dieser Antidepressiva, verursacht durch die alkoholbedingte Enzyminduktion im Vergleich zu Nichtalkoholabhängigen, erhöht ist. Alkoholabhängige benötigen daher höhere Dosen von trizyklischen Antidepressiva (Krausz et al. 2003).

Die Clearance von Desipramin scheint jedoch weniger stark als die von Imipramin durch den Alkohol beeinflusst zu werden. Desweiteren kann der Imipraminplasmalevel bei Patienten, die zusätzlich Disulfiram einnehmen, steigen (Ciraulo et al. 1988, 1985).

Nebenwirkungen der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva sind anticholinerge Effekte (z.B. Miktionsstörungen, Blasenatonie, Harnverhalt, und Atonie des Magen-Darm-Traktes), Verlangsamung der kardialen Erregungsleitung, Sedierung, sexuelle Funktionsstörungen, orthostatische Hypotonie und EKG-Veränderungen (Benkert und Hippus 2001, 2010). Bei einem gleichzeitigen Konsum von Alkohol und trizyklischen Antidepressiva ist das vermehrte Auftreten von Verwirrtheit, reduzierter psychomotorischer Leistungsfähigkeit und reduzierter Fahrtüchtigkeit zu befürchten (Soyka 1997). Bekannt ist, dass die gleichzeitige Einnahme dieser Medikamente und von Alkohol zu sogenannten „blackouts“ führen kann (Hudson 1981).

Auch niedrige Konzentrationen von Trizyklika können bei Alkoholabhängigen zu einer Verlängerung des PQ-Intervalls führen (Ciraulo et al. 1988).

In einer Untersuchung stellte sich heraus, dass Alkoholabhängigkeit die Clearance von Desipramin (Norpramin, Pertofran) weniger beeinflusst als die Clearance von Imipramin, so dass die Behandlung mit Desipramin effektiver bei dieser Patientengruppe ist bzw. die Dosierung angepasst werden sollte (Ciraulo et al. 1988). Wenig ist darüber bekannt wie lange der Effekt des beschleunigten Abbaus bei chronischem Alkoholkonsum anhält, so dass bei langfristiger Gabe Überdosierungen möglich sind. Trizyklische Antidepressiva (besonders Amitriptylin) zeigen erhebliche Wechselwirkungen mit Alkohol hinsichtlich der psychomotorischen Leistungen (Wetterlinger 2001).

Umgekehrt wurde darüber berichtet, dass Trizyklika den Alkoholmetabolismus beeinflussen können. In vitro wirken Imipramin, Clomipramin und Amitriptylin hemmend auf die Aktivität der Alkoholdehydrogenase, zum Teil jedoch auch aktivierend (Roig 1991).

1.6 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll ein systematischer Überblick über Befunde zum Erfolg der Behandlung mit Antidepressiva bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit gegeben werden. Dabei wird besonderer Wert darauf gelegt, alle Gruppen von antidepressiven Medikamenten zu berücksichtigen und die verfügbaren Studien bzgl. ihres Evidenzgrades und ihrer Empfehlungsklasse zu bewerten (Evidenzgrad I-III; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) 2001 und Empfehlungsklassen des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 1999 (siehe Kapitel 2.2 Tabelle 1 und 2).

Aus den ermittelten Befunden sollen Erkenntnisse zu Möglichkeiten und Grenzen der pharmakologischen Behandlung depressiver Syndrome bei alkoholabhängigen Patienten gewonnen und Implikationen für Therapieangebote abgeleitet werden.

2. Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

In einer umfassenden Literaturrecherche wurden Publikationen zum Thema aus den Jahren 1975-2010 anhand der Datenbanken Medline, Embase, Pubmed und Medpilot ermittelt.

Dazu wurden zunächst der Suchbegriff „alcohol“ jeweils mit den Begriffen „depress*“, „mood or affect*“ oder „comorb*“ kombiniert, dann mit „treat*“, „therap*“, „care“ oder „intervention“ und schließlich mit den Begriffen „diagn*“ und „screening“.

In der „Medpilot-Recherche“ wurde mit den Stichwörtern „alcohol“, „depression“ und „treatment“ nach geeignetem Material gesucht. Die gefundenen Artikel wurden im Leihverkehr über die Hamburger Ärztliche Zentralbibliothek, den Zeitschriftenbestand des ZIS (Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg), den GBV (Gemeinsamer Bibliotheksverbund), den Dokumentendienst Subito, die Fernleihe der Staatsbibliothek oder über das Document Supply Center der British Library angefordert und lagen so in vollständiger Form zur Auswertung vor.

2.2 Evidenzstärken und Empfehlungsklassen

Die so identifizierten Studien wurden in Anlehnung an das Leitlinienmanual des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ; 2001) nach 6 Evidenzstärken bewertet (Tabelle 1) und eine Einteilung nach den drei Empfehlungsklassen des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; 1999) wurde vorgenommen (Tabelle 2).

Tabelle 1 Einteilung in Evidenzklassen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ; 2001)

Grad	Grundlage
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien (RCTs).
Ib	Evidenz aufgrund mindestens eines RCT.
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung.
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten quasi-experimentellen Studie.
III	Evidenz aufgrund einer gut angelegten nicht-experimentellen deskriptiven Studie (z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudie und Fall-Kontroll-Studien).
IV	Evidenz aufgrund von Berichten, Meinungen von Expertengremien, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten.

Tabelle 2 Empfehlungsklassen des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; 1999)

A	Ist belegt durch schlüssige Literatur von insgesamt guter Qualität, die mindestens einen RCT enthält (Evidenzklassen Ia, Ib)
B	Ist belegt durch gut durchgeführte nicht-randomisierte klinische Studien (Evidenzklassen IIa, IIb, III)
C	Ist belegt durch Berichte/Meinungen von Expertengremien, Konsensuskonferenzen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten; weist auf das Fehlen direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität hin. (Evidenzklasse IV)

Zunächst wurde hierzu jede Studie anhand eines selbst erstellten tabellarischen Schemas (siehe Anhänge 12.1-12.35) zur späteren vergleichenden Auswertung analysiert und systematisiert, dann wurden die entsprechenden Evidenzgrade und Empfehlungsklassen vergeben.

In die Auswertung wurden Studien der Evidenzgrade I-IIb bzw. der Empfehlungsklassen A-B einbezogen.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 35 Studien der Evidenzgrade I-IIb bzw. der Empfehlungsklassen A-B identifiziert, die speziell auf die Problematik der psychopharmakologischen Behandlung von Depressionen bei Alkoholabhängigkeit zugeschnitten waren. Von diesen Studien befassten sich zwanzig Studien mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), eine Studie mit einem Selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), drei Studien mit Dual serotonergen Antidepressiva (DSA) und elf Studien mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva.

3.1 Behandlung mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI)

3.1.1 Fluoxetin

Erstmalig wurde in einer offenen Studie (Cornelius et al. 1993; E: IIb; Empfehlungsklasse B [Anhang 12.1]) über einen Zeitraum von acht Wochen an insgesamt zwölf Patienten (7 Frauen und 5 Männern), welche die DSM-III-R-Kriterien einer Alkoholabhängigkeit und einer zusätzlichen Major Depression (mit Suizidalität) erfüllten, die Wirksamkeit von Fluoxetin getestet. Fünf Patienten wiesen außerdem weiteren komorbiden Substanzmissbrauch auf: Zwei nahmen Crack, einer konsumierte Marijuana und ein Patient konsumierte sowohl Crack als auch Marijuana. Die Patienten wurden nach erfolgter Entgiftung und einer einwöchigen Abstinenzphase vor Therapiebeginn mit einer initialen Dosis von 20 mg Fluoxetin behandelt. Die Fluoxetindosis wurde im Laufe der ersten zwei Wochen auf 40 mg erhöht, wenn die depressiven Symptome persistierten, dieses war bei fünf Patienten notwendig. Die Auswirkungen der Behandlung auf das Trinkverhalten wurde wöchentlich durch die Timeline Methode (Sobell et al. 1988) bestimmt. Der Alkoholkonsum war unter der Medikamentengabe signifikant rückläufig ($p < 0.0005$). Drei Patienten konnten während der Studie die Alkoholabstinenz halten.

Die depressiven Symptome wurden an Hand des Beck Depression Inventory (BDI) und der 24-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-24) bestimmt. Dabei zeigte sich während der Studie eine statistisch signifikante Verbesserung der BDI und HAM-D-24-Ausgangswerte ($p < 0.005$). Drei Patienten berichteten über

Nebenwirkungen, zwei Studienteilnehmer berichteten über Schlafstörungen und ein Patient entwickelte Angst und Unruhe mit Fluoxetin-induzierter Akathisie.

Die Autoren folgerten aus diesen Ergebnissen, dass Fluoxetin Potential für die Behandlung der depressiven Symptomatik und des exzessiven Alkoholkonsums bei depressiven Alkoholabhängigen hat.

1995 zeigte eine weitere Fluoxetinstudie, die erstmals doppelblind und placebokontrolliert angelegt wurde, ähnliche Ergebnisse (Cornelius et al. 1995; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.2]). In dieser Untersuchung wurden 21 weibliche und männliche Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Major Depression nach Entgiftung in eine Fluoxetingruppe (n=11) oder Placebovergleichsgruppe (n=10) randomisiert und erhielten über 12 Wochen eine tägliche Dosis von 20-40 mg Fluoxetin. Alle Patienten erhielten wöchentlich unterstützende Psychotherapie und hatten wöchentliche Psychiatertreffen. Ein Patient verließ die Studie vorzeitig.

Der totale Alkoholkonsum war in der Fluoxetingruppe (Durchschnitt: 52.7 ± 82.9 Trinkeinheiten) signifikant niedriger als der in der Placebogruppe (Durchschnitt: 192.2 ± 174 ; $p=0.029$). Die Wochenanzahl der totalen Abstinenz unterschied sich nicht wesentlich von der der Placebogruppe. Auch die Anzahl der heftigen Trinktage zeigte trotz der höheren Anzahl in der Fluoxetingruppe keinen signifikanten Unterschied und die Veränderung des HAM-D-24 bzw. des BDI in beiden Gruppen unterschied sich nicht-signifikant. Nach Interpretation der Autoren ergab diese Studie damit, dass Fluoxetin für die Behandlung des exzessiven Alkoholgebrauchs bei depressiven Alkoholkranken geeignet ist.

Die Hypothese, dass Fluoxetin beides, die depressiven Symptome und den Alkoholkonsum bei Alkoholabhängigen mit Depressionen reduziert, bestätigte sich in einer anderen doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten Studie (Cornelius et al. 1997; E: Ib, Empfehlungsklasse A [Anhang 12.3]) bei der 51 schwer alkoholabhängige Patienten mit komorbider schwerer Major Depression (HAM-D-24= 33.0 bzw. 33.2) nach einer zwei- bis dreitägigen Entgiftung entweder mit einer täglichen Dosis von 20-40 mg Fluoxetin (n=25) oder mit Placebo (n=26) für zwölf Wochen behandelt wurden. Alle Patienten bekamen unterstützende Psychotherapie, besuchten wöchentlich einen Psychiater und Treffen der Anonymen Alkoholiker (AA). Der totale Alkoholkonsum war bei den mit Fluoxetin behandelten Alkoholabhängigen dreimal und damit signifikant geringer, als der der Vergleichsgruppe. Die Trinkmenge pro Trinktag und die Anzahl der Trinktage war in der Placebogruppe doppelt so hoch, die Anzahl der heftigen Trinktage (fünf oder mehr Trinkeinheiten pro Tag), war

dreimal so hoch und unterschied sich damit auch signifikant ($p < 0.03$). 28% ($n=7$) der Fluoxetingruppe versus 15% ($n=4$) der Placebogruppe, waren total abstinent während der 12-wöchigen Studie, was kein signifikantes Ergebnis darstellte. Die HAM-D-24-Werte in der Fluoxetingruppe waren im Unterschied zur Placebogruppe signifikant rückläufig ($p < 0.05$), das BDI zeigte keine statistisch relevanten Veränderungen. Fluoxetin stellte sich in dieser Studie damit als effektiv in der Reduktion der depressiven Symptome und des Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigen mit Major Depression heraus.

Um den Langzeiteffekt von Fluoxetin im Vergleich zum Placebo zu überprüfen, wurde die Medikation bei einem Teil der Patienten fortgesetzt und eine Katamnese ein Jahr später durchgeführt (Cornelius et al. 2000; E: IIb; Empfehlungsklasse B [Anhang 12.4]). Dazu wurden 31 Patienten (60,7% der Patienten der Ausgangsstudie, 17 Frauen und 14 Männer) nach der akuten Behandlungsphase weiterhin für neun Monate in einer offenen Untersuchung mit Fluoxetin oder Placebo behandelt. In die Katamnese wurden 15 Patienten, wovon 11 Patienten (73,3%) aus der Fluoxetingruppe nach der akuten Phase weiterhin Fluoxetin eingenommen hatten, und 16 Studienteilnehmer der Placebogruppe, von denen 12 weiterhin keine antidepressive Medikation erhielten und von denen 4 Patienten nach der Akutphase mit der Einnahme eines SSRI's begannen, mit einbezogen. Der Interviewer war blind für die jeweilige Medikation.

Die HAM-D-24-Werte waren in der Fluoxetingruppe (6.4 Punkte Verbesserung) signifikant geringer als die in der Placebogruppe (3.8 Punkte Verschlechterung), es wurde jedoch keine signifikante Veränderung des Depressionslevels vom Ende der dreimonatigen akuten Behandlungsphase bis zum Ende der einjährigen Folgestudie deutlich. Auch die BDI-Werte waren in der SSRI-Gruppe signifikant geringer und die GAS (Global Assessment Scale) signifikant besser als in der Vergleichsgruppe ($p=0.000$). Die Anzahl der Tage des Trinkens bis zur Intoxikation war ebenfalls bei den Fluoxetinpatienten signifikant geringer als bei den Placebopatienten ($p=0.010$). In Bezug auf den gesamten Alkoholkonsum, welcher in der Medikamentengruppe um die Hälfte geringer war als in der Nichtmedikamentengruppe, zeigte sich keine Signifikanz. Auch die Anzahl der Trinktage war bei den Fluoxetinpatienten tendenziell geringer, aber es ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Die Ergebnisse dieser Follow-up Studie zeigten damit persistierende Effekte der Behandlung mit Fluoxetin in Bezug auf depressive Symptome, sowie exzessives Trinken bei depressiven Alkoholabhängigen.

Cornelius et al. (2001 ; E : IIb; Empfehlungsklasse B [Anhang 12.5]) führte in einer offenen Studie über einen Zeitraum von zwölf Wochen erstmals bei 13 Jugendlichen (Durchschnittsalter 18.8 Jahre), welche DSM-IV Diagnosen für Alkoholabhängigkeit (n=11) bzw. Alkoholmissbrauch (n=2) und komorbide Major Depression erfüllten, nach einwöchiger Entgiftung eine Untersuchung mit einer Fluoxetindosis von 10-20 mg täglich durch. Während der ersten vier Studienwochen wurde wöchentlich unterstützende Psychotherapie und nachfolgend wöchentliche Psychiatertreffen angeboten. Am Ende der Studie waren die HAM-D-24-Werte um durchschnittlich 19 Punkte (von 26.5 ± 6.4 auf 6.4 ± 4.8) signifikant gefallen ($p \leq 0.001$), ähnliche, signifikante Effekte wurden auch im BDI sichtbar. Die Anzahl der Trinkeinheiten pro Trinktag fiel signifikant ($p \leq 0.005$) und auch die durchschnittliche Anzahl der Trinktage pro Woche zeigte eine rückläufige Tendenz. Die Ergebnisse der Untersuchung ergaben somit, dass Fluoxetin Potential haben könnte, depressive Symptome und exzessiven Alkoholkonsum bei Jugendlichen mit komorbider Major Depression und Alkoholabhängigkeit zu behandeln.

Oben beschriebener Studie folgten 3 Katamnesen, um den Langzeiteffekt des Medikamentes zu testen. Dabei nahmen 10 (2 männliche und 8 weibliche) der 13 Jugendlichen an Follow-up Studien teil (Cornelius et al. 2004, Mai 2005, Oktober 2005; E:IIb, Empfehlungsklasse B [Anhang 12.6], [Anhang 12.7], [Anhang 12.8]), in denen depressive Symptome und Alkoholkonsum anhand eines Interviews überprüft wurden. Alle Teilnehmer entschieden sich spätestens 2 Monate nach der akuten Behandlungsphase, die antidepressive Therapie auf Grund einer Besserung der Symptome nicht fortzuführen. Am Ende der Ein-Jahres-Katamnese zeigten die Teilnehmer dennoch niedrigere Depressionslevel als zu Beginn der akuten Behandlungsphase ($p < 0.001$) und eine signifikant niedrigere Trinkfrequenz ($p = 0.048$) als zu Beginn der Akutphase.

In der 3-Jahres-Follow-up-Bewertung zeigten selbige 10 Teilnehmer signifikant weniger DSM-Kriterien für Alkoholabhängigkeit ($p = 0.045$), weniger depressive Symptome gemessen am BDI ($p = 0.001$) und eine signifikant niedrigere Frequenz des Trinkens ($p = 0.007$) als zu Beginn der 12-wöchigen Akutphase-Studie. Es kam zu keiner signifikanten Veränderung der Ergebnisse gegenüber der Evaluation nach 3 Jahren.

Die Katamnese nach drei Jahren mit selbigen 10 Teilnehmern zeigten anhaltende Effekte. Die BDI-Werte ($p = 0.001$), die Frequenz des Trinkens sowie die Trinkmenge

($p=0.007$) waren signifikant niedriger als zu Beginn der Akutphase in der 12-wöchigen Anfangsstudie. Allerdings begannen vier Patienten erneut mit der Fluoxetineinnahme.

Die Katamnese nach fünf Jahren zeigte eine signifikant geringere Symptomatik nach den DSM-IV Kriterien für Depression ($p<0.001$) als zu Beginn der Akutphase, waren aber nicht geringer als in der 3-Jahres-Katamnese. Die depressiven Symptome, gemessen anhand des BDI der Teilnehmer, blieben signifikant niedriger als zum Anfang der Akut-Phase-Behandlung ($p<0.001$). Die Diagnostikkriterien für Alkoholabhängigkeit ($p<0.001$) und der gesamte Alkoholkonsum ($p<0.019$) waren signifikant ($p<0.001$) geringer als zu Beginn der Ausgangsstudie von 2001, jedoch nicht signifikant verändert zu den Ergebnissen der 3-Jahres-Katamnese. Allerdings hatten zwischenzeitlich 6 der 10 Teilnehmer die Fluoxetineinnahme wieder aufgenommen.

In einer neueren doppelblinden, placebo-kontrollierten und randomisierten Fluoxetinstudie (Cornelius et al. 2009; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.9]) wurden 50 weibliche und männliche Jugendliche mit den DSM-IV-Kriterien für Alkoholabhängigkeit und Major Depression mit Fluoxetin ($n=24$) oder Placebo ($n=26$) über einen Behandlungszeitraum von zwölf Wochen behandelt. Patienten aus der Placebogruppe erhielten initial 10 mg Fluoxetin/Tag, ab der zweiten Behandlungswoche wurde die Dosis auf 20 mg Fluoxetin erhöht. Nebenwirkungen waren selten und traten nur in milder Form auf. Zusätzlich erhielten die Studienteilnehmer in beiden Gruppen entweder „Cognitiv Behavioral Therapy“ (CBT) oder „Motivation Enhancement Therapy“ (MET). Sowohl in der Placebogruppe als auch in der Fluoxetingruppe gab es einen signifikanten Rückgang der depressiven Symptome ($p<0.001$) und der Anzahl der DSM-IV Alkoholmissbrauchssymptome ($p<0.001$). Zudem stellte sich heraus, dass in beiden Gruppen die Anzahl der heftigen Trinktage signifikant mit dem Rückgang der depressiven Symptome gemessen am BDI-Score korrelierte (nach 6 Wochen $p=0.013$, nach 12 Wochen $p=0.004$). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass der nichtsignifikante Unterschied zwischen der Placebogruppe und der Fluoxetingruppe entweder auf die limitierte Medikamentenwirkung, die Effektivität der CBT/MET oder die limitierte Gruppengröße zurück zu führen sei (Cornelius et al. 2009).

In der jüngsten doppelblinden, placebo-kontrollierten und randomisierten Studie (Findling et al. 2009; E:lb; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.10]) wurden 34 Jugendliche im Alter zwischen zwölf und siebzehn Jahren mit depressiven Störungen und zusätzlichem Substanzmissbrauch (Alkohol und Cannabis) mit initial 10 mg Fluoxetin oder Placebo über einen Zeitraum von 8 Wochen behandelt. Die Fluoxetindosis konnte ab der vierten Behandlungswoche auf maximal 20 mg erhöht werden. Studienbegleitend erhielten die Patienten verschiedene psychosoziale Interventionen. Die Studienergebnisse zeigten, dass Fluoxetin in der Behandlung dieser Patientengruppe einem Placebo nicht überlegen ist. 50% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen erfüllten die Kriterien einer Verbesserung ($p=1.0$). Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede anhand der Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R; $p=0.83$). Auch die Rate der positiven Drogenscreeningtests während der Studie war zwischen Placebo- und Fluoxetingruppe nicht signifikant unterschiedlich ($p=0.68$). Ebenso zeigten sich bezüglich der Nebenwirkungen keine Gruppenunterschiede.

Zusammenfassung der Befunde zur Fluoxetinbehandlung (siehe auch Tabelle 3)

In den beiden älteren RCT's zur Behandlung erwachsener Alkoholpatienten mit komorbiden depressiven Störungen konnte unter Gabe von 20-40 mg Fluoxetin über 8 bzw. 12 Wochen eine Besserung des exzessiven Trinkens und, in einer der beiden Studien, auch eine signifikante Verminderung der depressiven Symptome gegenüber Placebo gezeigt werden. Nachuntersuchungen deuteten auf persistierende Effekte hin. In zwei jüngeren Studien bei jugendlichen depressiven Alkoholkranken zeigte sich unter acht- bzw. zwölfwöchiger Behandlung mit 10-20 mg Fluoxetin keine Überlegenheit gegenüber Placebo. Allerdings neigten die Jugendlichen eher dazu, das Medikament abzusetzen und die Dosierung wurde in diesen Untersuchungen erheblich geringer als in den vorherigen Studien mit Erwachsenen angesetzt. Außerdem erhielten diese Patienten in beiden Gruppen (Fluoxetin bzw. Placebo) gute psychotherapeutische Unterstützung. Fluoxetin zeigte sich auch in diesen Studien als sehr gut verträglich. Zumindest bei Erwachsenen weisen die dargestellten Studien damit darauf hin, dass es sich bei Fluoxetin um ein gut verträgliches und wirksames Medikament in der Behandlung von depressiven Alkoholabhängigen handelt.

Tabelle 3 Studien zu Fluoxetin

<u>Studie</u>	<u>Patienten (n)</u>	<u>Medikation</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Grad/ Klasse</u>
Cornelius et al. 1993 (Anhang 12.1)	12	Fluoxetin, 20-40 mg (8 Wochen)	Signifikante Verbesserung der Depressionslevel sowie signifikanter Rückgang des Alkoholkonsums	IIb B
Cornelius et al. 1995 (Anhang 12.2)	21	Fluoxetin, 20-40 mg (12 Wochen)	Nicht signifikante Minderung der depressiven Symptome, totaler Alkoholkonsum signifikant niedriger	Ib A
Cornelius et al. 1997 (Anhang 12.3)	51	Fluoxetin, 20-40 mg (12 Wochen)	Signifikante Verminderung von Alkoholkonsum und Depression	Ib A
Cornelius et al. 2000 (Anhang 12.4)	31	Katamnese zur Studie von 1997 (1 Jahr)	Persistierender Behandlungserfolg von Fluoxetin	IIb B
Cornelius et al. 2001 (Anhang 12.5)	13	Fluoxetin, 10-20 mg (12 Wochen)	Signifikante Besserung der Depression und des Alkoholkonsums	IIb B
Cornelius et al. 2004 (Anhang 12.6)	10	Katamnese zur Studie von 2001 (1 Jahr)	Residualer Benefit von Fluoxetinbehandlung auf depressive Symptome und Alkoholkonsum	IIb B
Cornelius et al. 5/2005 (Anhang 12.7)	10	Katamnese zur Studie von 2001 (3 Jahre)	Signifikant geringerer Alkoholkonsum und depressiver Symptome als zur Behandlungsbasis	IIb B
Cornelius et al. 10/2005 (Anhang 12.8)	10	Katamnese zur Studie von 2001 (5 Jahre)	Anhaltender Profit von der Fluoxetinbehandlung in Bezug auf depressive Symptome und Trinkfrequenz	IIb B
Cornelius et al. 2009 (Anhang 12.9)	50	Fluoxetin, 10-20 mg (12 Wochen)	Fluoxetin zeigt keine signifikant bessere Wirkung auf die depressiven Symptome und die Alkoholproblematik als Placebo bei Jugendlichen	Ib A
Findling et al. 2009 (Anhang 10)	34	Fluoxetin, 10-20 mg (8 Wochen)	Keine signifikante Veränderung im Vergleich zu Placebo	Ib A

3.1.2 Sertralin

In einer 4-wöchigen offenen, nicht-randomisierten und nicht-placebokontrollierten Studie (Roy et al. 1996; E:IIb; Empfehlungsklasse B [Anhang 12.11]) wurden 17 weibliche, seit 3 Wochen abstinente Patientinnen mit den Diagnosen einer Alkoholabhängigkeit und einer „sekundären“ Depression mit täglich 100 mg Sertralin behandelt. Unter dieser Medikation wurden rückläufige Werte der HDRS gemessen (von 23.5 ± 5.2 zu Studienbeginn auf 8.5 ± 7.2 bei Studienende). Ähnliche Veränderungen wurden für das BDI gemessen.

In einer doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie (Roy et al. 1998; E:IIb; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.12]), zeigte sich Sertralin als erfolgreiches Medikament in der Behandlung von Depressionen bei Alkoholabhängigkeit.

36 Patienten welche die DSM-III-R-Kriterien einer Alkoholabhängigkeit mit zusätzlicher Major Depression (bei 15 Studienteilnehmern trat diese „primär“ und bei 21 Patienten „sekundär“ auf) erfüllten, wurden über einen Zeitraum von sechs Wochen mit einer täglichen Dosis von 100 mg Sertralin (n=18) oder Placebo (n=18) behandelt. Die Patienten mussten mindestens für zwei Wochen vor Studienbeginn abstinent gewesen sein und erhielten keine weitere Therapie. Von den 18 Patienten der Placebo-Gruppe beendeten nur 5 aufgrund einer Verschlimmerung oder einem Mangel an Verbesserung der depressiven Symptome die sechswöchige Studie. In der Sertralinbehandlungsgruppe beendeten 8 Patienten die Studie vorzeitig, kein Patient verließ auf Grund von Nebenwirkungen die Studie. Die Sertralinpatienten hatten zu Studienende trotz der höheren HDRS-(21-item)-Basiswerte signifikant geringere HDRS-Werte als die Placebogruppe (12.7 ± 9.1 versus 16.3 ± 7.5 ; $p < 0.0031$), und signifikant geringere BDI-Werte (18.5 ± 12.5 versus 23.1 ± 10.2 ; $p < 0.03$).

12 von 18 mit Sertralin behandelte Patienten hatten eine 50%ige Reduktion der HDRS-Werte verglichen mit 4 von 18 Patienten aus der Placebovergleichsgruppe ($p < 0.02$). Eine 50%ige Reduktion der BDI-Werte wurde bei 13 von 18 Sertralinbehandelten und bei 6 von 18 Patienten der Placebogruppe gemessen ($p < 0.04$). Lediglich ein Patient (aus der Placebogruppe) wurde im Verlauf der sechswöchigen Studie alkoholorückfällig.

In einer weiteren kontrollierten Studie (Pettinati et al. 2001; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.13]) wurde die Wirksamkeit von Sertralin versus Placebo an 100 weiblichen (n=48) und männlichen (n=52) Alkoholabhängigen mit (n=53) und ohne (n=47) komorbide Major Depression oder Dysthymie in Bezug auf das Trinkverhalten untersucht. Die Studienteilnehmer wurden über 14 Wochen nach einer 2-wöchigen Abstinenz mit einer durchschnittlichen Dosis von 169,5 mg Sertralin (n=24 Nicht-Depressive und n=26 Depressive) pro Tag oder mit Placebo (n=27 Nicht-Depressive und n=23 Depressive) behandelt. Zusätzlich erhielten die Patienten eine wöchentliche unterstützende Gruppentherapie („Twelve-Step Facilitation“) sowie 100 mg/Tag Riboflavin. Nebenwirkungen, die bei 10% der Teilnehmer zum vorzeitigen Studienabbruch führten, traten bei den mit Sertralin behandelten Patienten häufiger auf als unter Placebo und beinhalteten sexuelle Störungen, Müdigkeit und Kopfschmerzen.

Die Trinkverhalten wurden anhand der TLFB (timeline follow-back) Methode bewertet: Die Trinkfrequenz konnte in der Gruppe der Nicht-depressiven, welche Sertralin erhielten im Gegensatz zu placeboerhaltenden nicht-depressiven Alkoholabhängigen, signifikant gesenkt werden ($p < 0.02$). In der Gruppe der depressiven Alkoholabhängigen kam es zu keinen signifikanten Veränderungen des Trinkverhaltens unter Sertralinbehandlung. Die Dauer bis zum Rückfall (definiert als fünf oder mehr Trinkeinheiten an einem Tag) war in der Gruppe der nicht-depressiven alkoholabhängigen Sertralinbehandelten signifikant länger als in der Placebogruppe ($p < 0.05$). Die Zeit bis zum Rückfall unterschied sich hingegen in der Gruppe der depressiven Sertralin- versus Placebobehandelten nicht signifikant.

Die depressiven Symptome, welche anhand des BDI sowie der HAM-D (24-item) bewertet wurden, unterschieden sich zwischen den Sertralin- bzw. Placeboeinnehmenden nicht signifikant. Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass die Sertralinbehandlung bei depressiven Alkoholabhängigen nicht bessere Effekte als Placebo zeigte, es bei nicht-depressiven Alkoholkranken jedoch durch die Medikamentengabe zu einer Trinkmengenreduktion kam.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten und randomisierten 24-wöchigen Studie (Gual et al. 2003; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.14]) wurde an 83 weiblichen und männlichen abstinenten alkoholabhängigen Patienten die Wirksamkeit von Sertralin in Bezug auf eine Besserung des Trinkverhaltens und der depressiven Symptome überprüft. Alle Patienten erfüllten die Diagnostikkriterien

nach ICD-10 und DSM-IV für Alkoholabhängigkeit sowie für Major Depression, Dysthymie oder beides und waren mindestens zwei Wochen nach erfolgter Alkoholentgiftung abstinent. Patienten, bei denen zusätzliche Medikation sowie Psychotherapie erforderlich war, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. 39 Studienteilnehmern wurde ein Placebo und 44 Patienten wurde eine Dosis von initial 50 mg Sertralin pro Tag verabreicht. Die Sertralindosis konnte bei Bedarf auf 150 mg/Tag während der ersten acht Wochen gesteigert werden. 46 Studienteilnehmer blieben bis zum Studienende (55%), 17 Patienten beendeten - darunter 6 auf Grund von Nebenwirkungen - die Studie frühzeitig, wobei sich keine Unterschiede der Abbruchrate zwischen den beiden Behandlungsgruppen fanden. In Bezug auf das Trinkverhalten (Rückfallrate und durchschnittliche Abstinenz) zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die depressiven Symptome, welche anhand der MADRS (Montgomery- Asberg Rating Scale, 1979) und der HAM-D (17-item) erfasst wurden, änderten sich im Sinne einer signifikanten Besserung (definiert als eine mindestens 50%ige Verbesserung der MADRS-Werte) bei 39% der Placebogruppe und 44% der Sertralinpatienten. Zwischen beiden Gruppen zeigten sich dabei keine signifikanten Unterschiede.

In der Studie von Moak et al. (2003; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.15]) wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen der Effekt einer Sertralinbehandlung versus Placebo jeweils kombiniert mit individueller kognitiver Verhaltenstherapie (fokussiert auf Alkoholrückfallprävention) auf depressive Symptome untersucht. Die 82 alkoholabhängigen Patienten (Frauen n=32, Männer n=50), litten zusätzlich an „primärer“ Major Depression (n=70) oder anderen affektiven Störungen (n=12) nach DSM-III-R. Voraussetzung für die Studienteilnahme war ein Wert auf der HAM-D (21-item) von mindestens 17 und eine mindestens 3-tägige Abstinenz. Die Patienten erhielten eine durchschnittliche tägliche Dosis von 186 mg Sertralin oder Placebo. Zusätzlich erhielten alle Studienteilnehmer 100 mg Riboflavin und kognitive Verhaltenstherapie, außerdem bestand die Möglichkeit Treffen der Anonymen Alkoholiker (AA) zu besuchen. 57 von den 82 Teilnehmern beendeten die Studie regulär (70%), worunter sich mehr Teilnehmer der Sertralingruppe befanden.

Es kam zu keinen Gruppenunterschieden in Bezug auf die Zeit bis zum ersten starken Trinktag (mindestens fünf Standardgetränke an einem Tag) und der Zeit bis zum ersten Trinken. In beiden Gruppen kam es im Laufe der Studie zu einer Reduktion der Trinkeinheiten pro Trinktag und zu einer höheren Anzahl der

Abstinenztage. Patienten, welche Sertralin erhielten, hatten weniger Trinkeinheiten pro Trinktag als solche, die Placebo bekamen ($p=0.027$), es gab jedoch keine Gruppenunterschiede in Bezug auf den Prozentsatz der Abstinenztage, oder den der heftigen Trinktagen pro Woche. Frauen, welche eine klare Geschichte einer „primären“ Depression aufwiesen und Sertralin einnahmen, nahmen weniger Alkohol pro Trinktag zu sich als männliche Patienten, die Placebo erhielten ($p=0.017$). Die depressiven Symptome wurden im Verlaufe der Studie in beiden Gruppen rückläufig, anhand der HAM-D-Werte wurden ein signifikanter Zeiteffekt deutlich ($p<0.0001$). Zwischen den Behandlungsgruppen konnte bezüglich der depressiven Symptome nur bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen ein Unterschied festgestellt werden. Bei Patientinnen, welche Sertralin erhielten, verbesserte sich der HAM-D-Wert stärker als bei denen, welchen Placebo verabreicht bekamen ($p=0.041$). Auch der BDI-Wert fiel bei den mit Sertralin behandelten Patientinnen signifikant ($p=0.005$). Die Studie wies damit darauf hin, dass es durch die Sertralingabe zu einer signifikanten Verbesserung des Trinkverhaltens gemessen an den Trinkeinheiten pro Trinktag kam. Bei weiblichen Patienten konnte Sertralin eine signifikante Besserung der Depression bewirken.

In einer weiteren kontrollierten, doppelblinden und randomisierten Studie (Kranzler et al. 2006; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.16]) wurden insgesamt 331 Patienten mit Major Depression und Alkoholabhängigkeit über 10 Wochen mit Sertralin (im Durchschnitt täglich 200 mg; $n=160$) oder Placebo ($n=171$) behandelt, jeweils nach einer einwöchigen einfach-blinden Placeboperiode. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt (Gruppe A: 189 Patienten mit Hamilton Depression Rating (17-item) $\text{Score} \geq 17$; Gruppe B: 139 Patienten mit Hamilton Depression Rating $\text{Score} \leq 16$). Zusätzlich erhielten alle Patienten Psychotherapie. In beiden Gruppen reduzierten sich depressive Symptome und der Alkoholkonsum im Laufe der Studie. Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede, insbesondere keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Sertralin behandelten Patienten und der Placebogruppe.

In der jüngsten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (Pettinati et al. 2010; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.17]) wurden 170 Patienten mit den DSM-IV Kriterien für Major Depression und Alkoholabhängigkeit in vier Gruppen mit entweder Naltrexon (100 mg/Tag) und Placebo ($n=49$), Sertralin (200 mg/Tag)

und Placebo (n=40), Sertralin (200 mg/Tag) zusammen mit Naltrexon (100mg/Tag; n=42) oder nur Placebo (n=39) über einen Zeitraum von 14 Wochen behandelt. Studienbegleitend erhielten alle Patienten einmal wöchentlich kognitive Verhaltenstherapie. Die Ergebnisse zum Trinkverhalten zeigten in der Gruppe der Patienten, welche mit Naltrexon und Sertralin behandelt wurden, dass 53% davon im Laufe der Studie komplett abstinent waren, in den anderen drei Gruppen waren insgesamt nur 23% der Teilnehmer komplett alkoholabstinent ($p=0.001$). Auch die Anzahl der heftigen Trinktage war in der Naltrexon/Sertralin-Gruppe signifikant geringer als in den anderen Gruppen ($p=0.0001$). Die Zeit bis zum Rückfall mit heftigem Trinken war ebenfalls in dieser Gruppe signifikant länger ($p=0.003$), so auch die Zeit bis zum Rückfall mit jeglichem Alkoholkonsum ($p=0.001$). Auch zeigte die Analyse der depressiven Symptome in der Naltrexon/Sertralin-Gruppe signifikant niedrigere Depressionslevel ($p=0.014$), verglichen mit den anderen drei Untersuchungsgruppen.

Zusammenfassung der Befunde zur Sertralinbehandlung (siehe auch Tabelle 4)

Die Studien zeigten in Bezug auf die Besserung der depressiven Symptome und Trinkverhaltensänderungen recht unterschiedliche Ergebnisse, wobei auch die Studienvoraussetzungen in Hinblick auf Medikamentendosis, Studiendauer, Patientenanzahl und zusätzliche Therapiemaßnahmen variierten.

Einzig in der Studie von Roy et al. (1998 [Anhang 12.12]) wurde eine klare Überlegenheit von Sertralin gegenüber Placebo, sowohl bei „primären“ als auch bei „sekundären“ Depressionen gefunden. In der Untersuchung von Pettinati et al. (2001 [Anhang 12.13]) dagegen zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede zwischen Sertralin- und Placebogruppe nur bei den nicht-depressiven Alkoholkranken, bei denen es durch die Sertralingabe zu einer Trinkmengenreduktion kam.

In der Studie von Moak et al. (2003 [Anhang 12.15]) konnte nur bei weiblichen Patientinnen eine Besserung der depressiven Symptome durch die Medikamentengabe verzeichnet werden. In der Gual-Studie et al. (2003 [Anhang 12.14]) und in der Studie von Kranzler et al. (2006 [Anhang 12.16]) zeigte sich keine eindeutig signifikante Wirksamkeit von Sertralin gegenüber einem Placebo.

In der aktuellsten Studie mit einer hohen Teilnehmeranzahl schließlich (Pettinati et al. 2010 [Anhang 12.17]), stellte sich Sertralin insbesondere in der Kombination mit

Naltrexon, einem Anti-Craving Medikament, als sehr signifikant wirksam in Bezug auf den Alkoholkonsum sowie die Reduktion der depressiven Symptome heraus.

Sertalin erweist sich demnach anhand der analysierten Studien, nicht eindeutig als wirksames Medikament in der Behandlung von depressiven Alkoholabhängigen.

Tabelle 4 Studien zu Sertralin

<u>Studie</u>	<u>Patienten (n)</u>	<u>Medikation</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Grad/ Klasse</u>
Roy et al. 1996 (Anhang 12.11)	17	Sertralin, 100 mg (1 Monat)	Verbesserung der depressiven Symptome (keine Angaben zur Signifikanz)	Ib B
Roy et al. 1998 (Anhang 12.12)	36	Sertralin, 100 mg (6 Wochen)	Signifikante Verbesserung der depressiven Symptome	Ib A
Pettinati et al. 2001 (Anhang 12.13)	100	Sertralin, 200 mg (14 Wochen)	Trinkmengenreduktion nur bei nicht- depressiven Alkoholabhängigen signifikant	Ib A
Gual et al. 2003 (Anhang 12.14)	83	Sertralin, 50-150 mg (24 Wochen)	Kein klarer Behandlungseffekt	Ib A
Moak et al. 2003 (Anhang 12.15)	82	Sertralin, 200 mg (12 Wochen)	Verbesserung des Trinkverhalten; bei Frauen signifikante Verbesserung der Depression	Ib A
Kranzler et al. 2006 (Anhang 12.16)	331	Sertralin, 200 mg (12 Wochen)	Sertralin zeigt keine Überlegenheit gegenüber Placebo	Ib A
Pettinati et al. 2010 (Anhang 12.17)	170	Sertralin, 200 mg/ Naltrexon, 100 mg (14 Wochen)	Kombination von Sertralin und Naltrexon führte zur signifikanten Verbesserung des Trinkverhaltens und der Depression	Ib A

3.1.3 Escitalopram

Untersuchungen mit Escitalopram und Memantin, einem NMDA-Rezeptor-Blocker, wurden in einer randomisierten und doppelblinden 26-wöchigen Studie (Muhonen et al. 2008, E:Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.18]) an 80 Patienten, welche sowohl an einer Major Depression (BDI-II score>17) als auch an Alkoholabhängigkeit erkrankt waren, durchgeführt. Die Patienten erhielten nach einer 4-wöchigen Abstinenzphase, entweder 20 mg Escitalopram oder 20 mg Memantin täglich. 58 Patienten insgesamt beendeten die Studie. Psychosoziale Interventionen fanden während der Behandlung nicht statt.

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine signifikante Reduktion des Alkoholkonsums ($p<0.0001$) sowie des Alkoholcravings ($p<0.0001$) festgestellt.

Die Resultate der Studie zeigten, dass sowohl Escitalopram als auch Memantin in der Behandlung Alkoholabhängiger mit komorbider Major Depression zur Verbesserung der Symptome der Alkoholabhängigkeit unterstützend geeignet sind.

In einer weiteren veröffentlichten randomisierten und doppelblinden Studie (Muhonen et al. 2008; Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.19]) wurde selbiges Patientenkollektiv mit gleich angewandter Methodik (siehe oben) hinsichtlich einer Veränderung der depressiven Symptome unter Escitalopram- bzw. Memantinbehandlung untersucht.

In beiden Behandlungsgruppen zeigte sich gemessen anhand der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und des Wertes für das BDI eine signifikante ($p<0.0001$) Verbesserung der depressiven Symptome. Auch die Angstsymptome ausgewertet anhand der Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) zeigten eine signifikante Verbesserung ($p<0.001$). Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Veränderung der depressiven Symptome zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Ein Jahr später wurde diese Studie (Muhonen et al. 2009) noch einmal bezüglich eines Zusammenhangs zwischen dem Alter bei Beginn der Depression und der Wirksamkeit von Escitalopram analysiert. In der Escitaloprambehandlungsgruppe zeigte sich eine Korrelation zwischen der besseren Wirksamkeit von Escitalopram an Patienten, welche in einem frühen Alter Symptome einer Major Depression entwickelten, als an Patienten, welche erst spät Symptome einer Major Depression

zeigten ($p < 0.0001$; Hauptalter von Non-Respondern 13.7 ± 4.0 Jahre, Patienten bei denen Escitalopram wirkte, waren 31.9 ± 11.9 Jahre alt).

Diese Beziehung konnten die Autoren bei den Patienten aus der Memantinbehandlungsgruppe nicht herstellen.

Zusammenfassung der Befunde zur Escitaloprambehandlung (siehe auch Tabelle 5)

In den analysierten Studien erwies sich Escitalopram in der Behandlung von depressiven Alkoholabhängigen als ein gut wirksames Medikament in Bezug auf eine Mäßigung des Trinkverhaltens sowie eine Reduktion der depressiven Symptome. Allerdings zeigte sich in den Untersuchungen keine Überlegenheit von Escitalopram gegenüber dem Antidementivum Memantin.

Jedoch konnten die Autoren einen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Auftreten der Depression und der besseren Medikamentenwirksamkeit ausschließlich bei Escitalopram nachweisen (je höher das Alter bei Auftreten der ersten depressiven Symptome der Major Depression, desto besser ist Escitalopram wirksam). Bei dem Antidementivum Memantin ließ sich diese Beziehung nicht herstellen.

Tabelle 5 Studien zu Escitalopram

<u>Studie</u>	<u>Patienten (n)</u>	<u>Medikation</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Grad/ Klasse</u>
Muhonen et al. 2008 (Anhang 12.18)	80	Escitalopram, 20 mg/ Memantin, 20 mg (26 Wochen)	In beiden Gruppen signifikante Reduktion des Alkoholkonsums und Cravings	Ib A
Muhonen et al. 2008 (Anhang 12.19)	80	Escitalopram, 20 mg/ Memantin, 20 mg (26 Wochen)	Beide Medikamente gleichwertig in der Behandlung depressiver Alkoholabhängiger	Ib A

3.1.4 Fluvoxamin

In einer randomisierten und placebokontrollierten Studie (Chick et al. 2004) wurden 493 Alkoholabhängige über einen Zeitraum von 173 Tagen mit Fluvoxamin (300 mg/Tag) behandelt. Weniger Patienten in der Fluvoxaminbehandlungsgruppe (28%) als in der Placebogruppe (45%) beendeten die Studie. Die hohen Abbruchraten in der Fluvoxamingruppe waren durch Ineffektivität, Krankheit und unangenehme Nebenwirkungen bedingt. In Bezug auf die Abstinenzrate zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Placebogruppe und der Fluvoxamingruppe. Die genannte Studie wurde an Alkoholkranken ohne bekannte Komorbidität durchgeführt, weshalb diese Studie auch nicht mit in die Gesamtauswertung einbezogen werden kann.

Eine polnische doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie (Habrat et al. 2006; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.20]) vergleicht die Effektivität von Fluvoxamin und Tianeptin bei der Behandlung von Patienten, welche die ICD-10 Kriterien für Depression und Alkoholabhängigkeit oder schädlichen Gebrauch erfüllten.

Über einen Zeitraum von 6 Wochen erhielten 298 Patienten 100 mg Fluvoxamin (n=148) oder 37,5 mg Tianeptin (n=150).

Beide Medikamente zeigten gute Wirksamkeit in der Behandlung der Depressionssymptome. In beiden analysierten Gruppen kam es zu einer signifikanten Reduktion der HRDS-Werte (von 22.2 auf 10.6 „Items“ [Tianeptingruppe] bzw. von 21.8 auf 11.4 „Items“ [Fluvoxamingruppe]). Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ermittelt. Auch zu einer bedeutenden klinischen Besserung der Trinkmuster kam es in beiden Behandlungsgruppen, ein signifikanter Gruppenunterschied war nicht zu verzeichnen. Eine signifikant höhere Zahl der Patienten aus der Tianeptingruppe beendete die Teilnahme an der Studie komplett. Beide Medikamente wurden gut vertragen. Mindestens eine unerwünschte Nebenwirkung trat bei 16,7% der Patienten aus der Tianeptingruppe auf und bei 20,3% der Patienten aus der Fluvoxamingruppe. In der Studie erwiesen sich Tianeptin und Fluvoxamin als wirksame und sichere Arzneimittel in der Behandlung der Depression bei alkoholabhängigen Patienten.

Zusammenfassung der Befunde zur Fluvoxaminbehandlung (siehe auch Tabelle 6)

Fluvoxamin erweist sich in der beschriebenen Studie in der Behandlung von Depressionen bei Alkoholabhängigen als sicheres und wirksames Medikament, auch kam es klinisch zu einer Besserung des Trinkverhaltens. Selbige Ergebnisse wurden jedoch auch bei den Patienten der Vergleichsgruppe, welche mit dem Antidepressivum Tianeptin behandelt wurden, bewiesen. Beide Medikamente wurden gut vertragen.

Tabelle 6 Studie zu Fluvoxamin

<u>Studie</u>	<u>Patienten (n)</u>	<u>Medikation</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Grad/ Klasse</u>
Habrat et al. 2006 (Anhang 12.20)	298	Fluvoxamin, 100 mg Tianeptin, 37,5 mg (6 Wochen)	Beide Medikamente erfolgreich in Behandlung von Depressionen bei Alkoholabhängigen	Ib A

3.2 Behandlung mit Selektiven Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmern (SSNRI)

Venlafaxin

In der nicht-placebokontrollierten, nicht-randomisierten und offenen Studie (Garcia-Portilla et al. 2005; E: IIb, Empfehlungsklasse B [Anhang 12.21]) wurden 90 Patienten mit den DSM-IV Kriterien für Major Depression und Alkoholabhängigkeit, über einen Zeitraum von 24 Wochen mit durchschnittlich 75 mg Venlafaxin täglich behandelt.

Ein signifikanter Rückgang der depressiven Symptome ermittelt anhand der HAM-D-21-Werte (von 24.85 ± 5.94 [Studienbeginn] auf 5.97 ± 4.68 [Studienende]; $p < 0.0005$) wurde beobachtet. Auch der Alkoholgebrauch (gemessen am European Addiction Severity Index; EuropASI) fiel vom Studienbeginn von 5.29 ± 2.24 bis zur vierundzwanzigsten Behandlungswoche auf 3.04 ± 2.35 ($p < 0.000$). Die Verträglichkeit war bei 76,7% der Patienten exzellent. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass

Venlafaxin gute Wirksamkeit in der Behandlung von Depressionen bei Alkoholabhängigen zeigt.

Zusammenfassung der Befunde zur Venlafaxinbehandlung (siehe auch Tabelle 7)

In der oben genannten Studie erweist sich Venlafaxin als ein gut verträgliches Medikament, welches in der Behandlung von depressiven Alkoholabhängigen in Bezug auf die depressiven Symptome sehr gute Wirkung zeigt. Auch mit dem Alkoholkonsum verbundene Probleme verbesserten sich.

Tabelle 7 Studie zu Venlafaxin

<u>Studie</u>	<u>Patienten (n)</u>	<u>Medikation</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Grad/ Klasse</u>
Garcia-Porilla et al. 2005 (Anhang 12.21)	90	Venlafaxin, 75 mg (24 Wochen)	Venlafaxin zeigt signifikante Effekte in der Behandlung depressiver Alkoholabhängiger	IIb B

3.3 Behandlung mit Dual serotonergen Antidepressiva (DSA)

Nefazedon

In der doppelblinden und placebokontrollierten Studie (Roy-Byrne et al. 2000; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.22]) wurden 64 aktiv Trinkende (n=35 Frauen, n=29 Männer), mit den DSM-III-R-Diagnosen der Alkoholabhängigkeit sowie der Major Depression, welche auch nach einer mindestens einmonatige Trockenperiode symptomatisch waren, randomisiert. Es war nur 9,5% der Patienten möglich, vor Studienrandomisierung, den Alkoholkonsum komplett zu stoppen. Die Patienten wurden für 12 Wochen mit durchschnittlich 460±75 mg Nefazedon (n=32) oder Placebo (n=32) täglich behandelt.

Zusätzlich nahmen die Patienten wöchentlich an psychoeduktiven Gruppen und am kognitiven Verhaltenstraining teil.

Zur Endpunktanalyse zeigte sich, dass signifikant mehr Nefazedonpatienten (n=20) als placeboeinnehmende Patienten (n=11) die Studie beendeten (p=0.04). Die HAM-

D-Werte verbesserten sich zeitabhängig im Studienverlauf signifikant in beiden Gruppen ($p=0.001$). Die Nefazedongruppe wies dabei zu allen Untersuchungszeitpunkten (z.B. nach der zweiten Woche, $p<0.02$) niedrigere Depressionswerte auf als die Placebovergleichsgruppe. 48,4% der Patienten, welchen Nefazedon verabreicht wurde, verglichen mit 16% aus der Placebogruppe hatten eine vollständige Wirksamkeit (definiert durch HAM-D-Wert <8) nach der zwölften Studienwoche ($p=0.01$).

Die Anzahl der täglichen Trinkeinheiten zeigte eine signifikante Verbesserung in beiden Gruppen in Abhängigkeit von der Zeit im Verlauf der Studie ($p<0.001$), jedoch nicht in Abhängigkeit von der jeweiligen Behandlung. Gleiches konnte in Bezug auf das Craving festgestellt werden (in beiden Gruppen fiel der Craving-Wert von 5.5 auf 4.0). Die durchschnittliche Anzahl der Trinktage belief sich in beiden Gruppen auf zwischen 50% und 60% im Studienverlauf. Die Rate der Alkoholabhängigkeit nach Beendigung der Studie war ebenfalls in beiden Gruppen gleich – die Hälfte der Nefazedongruppe und 54,4% aus der Placebogruppe erfüllten weiterhin die Kriterien einer Alkoholabhängigkeit, auch die Anzahl der Patienten, welche am Ende der Studie keinen Alkohol mehr konsumierten, war in beiden Gruppen ähnlich (25% aus der Nefazedongruppe und 18,2% aus der Placebogruppe).

Die Autoren dieser Studie kommen damit zu dem Ergebnis, dass Nefazedon für die Reduktion der Trinkmenge oder des Cravings nicht besser als Placebo geeignet ist, Nefazedon jedoch Depressionen signifikant stärker beeinflusst und einen stabilisierenden Effekt hat, welches an der geringeren Abbruchrate in der Medikamentengruppe deutlich wurde.

In einer offenen Pilotstudie (Brown et al. 2003; E: IIb; Empfehlungsklasse B [Anhang 12.23]), wurde an 13 Patienten ($n=2$ Frauen, $n=11$ Männer) mit Alkoholabhängigkeit und schwerer Major Depression (HRDS-Wert ≥ 18) die Wirksamkeit von Nefazedon in Bezug auf die depressiven Symptome, den Alkoholgebrauch und die Gedächtnisleistung untersucht. Dazu wurde den Studienteilnehmern über eine Dauer von zwölf Wochen eine durchschnittliche Tagesdosis von 492 ± 175 mg Nefazedon verabreicht. Nefazedon wurde den 13 Patienten entweder als Monotherapie oder als zusätzliches Medikament zur laufenden Psychopharmakotherapie (fünf Teilnehmer nahmen bereits Citalopram, Trazodon, Amitriptylin oder Alprazolam ein) verabreicht.

Die Veränderungen in Stimmung, depressiven Symptomen, Alkoholcraving und Alkoholgebrauch, sowie der kognitiven Funktion wurden nach zwölf Wochen mit den Ausgangswerten verglichen. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich eine signifikante Reduktionen der HRSD-17-Werte ($p=0.001$), der HRSA ($p=0.001$), der Alcohol Craving Questionnaire (ACQ; $p=0.034$), der Anzahl der Trinkeinheiten pro Woche ($p=0.026$) und der Anzahl der Trinktage pro Woche ($p=0.020$).

Nefazedon wurde gut toleriert, es kam zu keinen Studienabbrüchen auf Grund von Nebenwirkungen.

Die Veränderungen in Alkoholgebrauch und Craving korrelierten nicht mit den psychiatrischen Symptomen und der Gedächtnisleistung. Die Nefazedonbehandlung führte bei den Studienteilnehmern zur signifikanten Reduktion von Depression und Angst, sowie zu einer Reduktion des Alkoholverlangens und des Alkoholkonsums.

In der aktuellsten zehnwöchigen doppelblinden und placebokontrollierten Studie (Hernandez-Avila et al. 2004; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.24]), wurden 41 alkoholabhängige Patienten, wovon 51% weiblich waren, zur Nefazedongruppe ($n=21$) oder zur Placebogruppe ($n=20$) randomisiert. Die Alkoholabhängigen mit der zusätzlichen Diagnose der Major Depression (welche mindestens nach einwöchiger Unterbrechung des starken Alkoholkonsums akut sein sollte [HAM-D Werte von ≥ 17]), wurden nach einer einwöchigen einfachblinden Placeboperiode, mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 412,9 mg Nefazedon oder Placebo behandelt. Die Wirksamkeit dieses Medikamentes in Bezug auf Stimmung, Trinkverhalten und Angstsymptome wurde überprüft. Unterstützend nahmen die Studienteilnehmer an durchschnittlich acht Psychotherapieeinheiten teil.

28 Patienten (68%) beendeten die Studie, darunter befanden sich 13 Nefazedonbehandelte (61,9%) und 15 Placebobehandelte (75,0%), hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungs- und Placebogruppe.

Die Medikamentengruppe entwickelte im Studienverlauf mehr Nebenwirkungen als die Placebogruppe, wobei die Differenzen ebenfalls keine Signifikanz erreichten.

Die depressiven Symptome, gemessen anhand der HAM-D, ergaben keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen, auch die Werte des State Anxiety Inventory (SAI) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Patienten aus der Medikamentengruppe wiesen weniger Trinkeinheiten per Woche auf als Patienten aus der Placebogruppe ($p=0.01$), auch die Anzahl der heftigen „Trinktage“ war geringer ($p=0.003$). Zehn Teilnehmer (24%) konnten totale Abstinenz

während der Studie wahren. Obwohl mehr mit Nefazedon behandelte (n=7; 33,3%) als Placebo erhaltende (n=3; 15,0%) Patienten abstinent waren, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die Werte des Drinker Inventory of Consequences (DrInC) zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Effekte, auch wenn die Nefazedongruppe (63,8%) eine größere Verbesserung diesbezüglich aufwies, als die Placebopatienten (53,5%).

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Nefazedonbehandlung bei den Studienteilnehmern zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Trinkmenge, als die Placebogabe, führt. Im Hinblick auf Symptome von Angst bzw. Depression zeigten sich in beiden Gruppen keine Unterschiede.

Eine Interpretation dieser Ergebnisse seitens der Autoren stellte dar, dass depressive Alkoholabhängige eher als nicht-depressive Alkoholabhängige unter der Nefazedonbehandlung eine Reduktion des Trinkverhaltens zeigen.

Zusammenfassung der Befunde zur Nefazedonbehandlung (siehe auch Tabelle 8)

In der Studie Roy-Byrne et al. (2000 [Anhang 12.22]) erwies sich Nefazedon als sicheres und effektives Antidepressivum, welches die depressive Symptomatik mehr als Placebo beeinflusste. Die Studienergebnisse zeigten jedoch, dass Nefazedon zu keiner größeren Trinkmengenreduktion als die Gabe von Placebo führt, die Autoren führten dies auf die psychoedukative Behandlung der Studienteilnehmer während der Studie zurück, welche eine signifikante Reduktion des Trinkens in beiden Gruppen gleichermaßen hervorgerufen haben könnte. Desweiteren interpretieren die Autoren die hohe Abbruchrate in der Placebogruppe dahingehend, dass durch Nefazedon ein stabilisierender Effekt verursacht wurde.

Demnach kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der Gebrauch von Nefazedon in der Behandlung der komorbiden Major Depression bei Alkoholabhängigkeit eingesetzt werden kann.

In der Studie Brown et al. (2003 [Anhang 12.23]) wurde unter Medikamentengabe eine signifikante Verbesserung der Depression und Angst erreicht, diese Ergebnisse stimmen mit den Studienergebnissen von Roy-Byrne et al. (2000) überein. Zudem wurde eine Verbesserung des Alkoholcravings und -gebrauchs deutlich, dieses wurde in der Nefazedonstudie von Roy-Byrne et al. (2000) nicht belegt. Die

statistische Aussagekraft der offenen Brown-Studie ist allerdings durch die geringe Anzahl an Studienteilnehmern und das Studien-Design limitiert (Brown et al. 2003). In der Untersuchung von Hernandez-Avila et al. (2004 [Anhang 12.24]) kam es durch die Nefazedongabe zu einer signifikanten Reduktion des Alkoholkonsums. Diese Befunde stimmen mit den Befunden der Brown-Studie überein, jedoch nicht mit den Ergebnissen der Studie von Roy-Byrne.

Die Level der Depression und der Angst zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede, was an der relativ geringen durchschnittlichen verabreichten Dosis von 412,9 mg Nefazedon pro Tag gelegen haben könnte (Hernandez-Avial et al. 2004).

Im Ergebnis kam es in allen drei vorliegenden Studien zur Nefazedonbehandlung bei komorbiden depressiven Alkoholabhängigen zu einer Verbesserung mindestens einer Diagnose (Depression bzw. Alkoholoabhängigkeit).

Tabelle 8 Studien zu Nefazedon

<u>Studie</u>	<u>Patienten (n)</u>	<u>Medikation</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Grad/ Klasse</u>
Roy-Byrne et al. 2000 (Anhang 12.22)	64	Nefazedon, 500 mg (12 Wochen)	Wirksamkeit auf Depression nicht auf Trinkverhalten	Ib A
Brown et al. 2003 (Anhang 12.23)	13	Nefazedon, 300-700 mg (12 Wochen)	Signifikante Verbesserung der Stimmung/Angstsymptome sowie des Trinkverhaltens	IIb B
Hernandez-Avila et al. 2004 (Anhang 12.24)	41	Nefazedon, 200-600 mg (10 Wochen)	Signifikant geringerer Alkoholkonsum, keine Wirksamkeit bezüglich depressiver Symptome	Ib A

3.4 Behandlung mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva

3.4.1 Desipramin

An der doppelblinden und placebokontrollierten Studie (Mason et al. 1991; E: Ib, Empfehlungsklasse A [Anhang 12.25]) nahmen 42 alkoholabhängige Patienten (n=8 Frauen, n=34 Männer), wovon 19 Patienten zusätzlich die DSM-III-Kriterien einer sekundären Major Depression erfüllten, teil.

Nach einer durchschnittlichen Abstinenz von 16,3 Tagen wurden die Studienteilnehmer über 6 Monate mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 275 mg Desipramin (bei vorhandener depressiver Symptomatik) bzw. mit 172,2 mg Desipramin (bei nicht vorhandenen depressiven Symptomen) behandelt, wobei der Plasmalevel von Desipramin in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede aufwies. In der Placebovergleichsgruppe wurde dementsprechend ein Placebo verabreicht. Die Studienteilnehmer nahmen des Weiteren an wöchentlichen Therapiegruppen sowie an Treffen der Anonymen Alkoholiker (AA) teil.

11 Studienteilnehmer, worunter sich mehr nicht-depressive Patienten befanden, brachen innerhalb der ersten zwei Wochen die Behandlung ab, es zeigte sich jedoch keine Signifikanz.

Die Desipraminpatienten zeigten die Tendenz (nicht signifikant), länger trocken zu bleiben: 33,3% depressive Placebopatienten, 9,1% nicht-depressive Placeboerhaltende, 60% depressive Patienten aus der Desipramingruppe und 41,7% aus der nicht-depressiven Desipraminbehandlungsgruppe hatten während der Studie ihre längste Trockenperiode seit Beginn ihrer Trinkproblematik.

Die depressiven mit Desipramin behandelten Patienten waren anhand der gemessenen HAM-D-Werte signifikant weniger depressiv am Ende der Studie als depressive Placebobehandelte ($p < 0.01$), die HAM-D-Werte der depressiven Placebopatienten waren am Ende der Studie unverändert von den Ausgangswerten.

Die Desipraminbehandelten zeigten eine nicht signifikant längere Trockenperiode und signifikant geringere depressive Symptome als die Placebovergleichsgruppe.

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie (Mason et al. 1996; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.26]) wurde die Wirksamkeit von Desipramin auf sekundäre Depression und der Effekt auf das Trinkverhalten untersucht. 71 alkoholabhängige Patienten, von denen 28 Patienten zusätzlich

sekundär an einer Major Depression nach DSM-III-R-Diagnostikkriterien erkrankt waren, welche über mindestens drei Wochen kurrent war, wurden in vier Behandlungsgruppen (Depressive: Desipramin; Depressive: Placebo; Nicht-depressive: Desipramin; Nicht-depressive: Placebo) eingeteilt und erhielten nach einer mindestens einwöchigen Abstinenz über einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten, eine durchschnittliche Tagesdosis von 200 mg Desipramin (Dosis wurde hochtitriert, in schweren Fällen bis auf 300 mg) oder ein Placebo, außerdem wurden den Patienten empfohlen, an Treffen der Anonymen Alkoholiker (AA) und anderen psychosozialen Behandlungen teilzunehmen.

20 Patienten verließen die Studie innerhalb der ersten 14 Tage und wurden nicht in die Datenanalyse mit einbezogen. Patienten, die nach einem Monat keine Wirkung verspürten, wurden aus der Studie entlassen.

Der Stand der Depression wurde anhand der HAM-D-24 erfasst (als Behandlungseffekt wurde eine mindestens 50%ige Reduktion des HAM-D-Wertes oder ein Punktwert unter 10 definiert). In der Desipraminbehandlungsgruppe kam es zu einer signifikanten Verbesserung der HAM-D-Werte ($p < 0.05$), in der Placebogruppe kam es zu keiner signifikanten Verbesserung der depressiven Symptome. Signifikant mehr depressive Patienten welche Desipramin einnahmen erfüllten die Kriterien eines Behandlungseffektes ($p > 0.02$). Bei 81% der depressiven Desipraminpatienten kam es zu einem Behandlungseffekt, im Gegensatz dazu kam es nur bei 22% aus der Placebogruppe zu einer Verbesserung der Depression. In den Gruppen der Nicht-depressiven kam es zu keinen signifikanten Änderungen der HAM-D-Werte.

Zu einer signifikanten Differenz kam es auch in Bezug auf die Zeit bis zum Rückfälligwerden (definiert als mehr als zwei starke Trinktage [$>$ als 6 Trinkeinheiten pro Tag] pro Woche) zwischen der depressiven Placebogruppe (40%) und der depressiven DesipraminGruppe (8,3%; $p = 0.03$), jedoch nicht in der nicht-depressiven Gruppe.

Die Erfassung der Auswirkung von Desipramin auf den Alkoholkonsum war in der Studie nicht möglich, da alle Patienten, welche alkoholrückfällig wurden, aus der Studie entlassen wurden.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Desipraminbehandlung bei depressiven Alkoholkranken zur Minderung der Rückfallrate im Vergleich zur Placebogabe, jedoch nicht bei nicht-depressiven Alkoholabhängigen, führt.

Außerdem konnte die Desipramingabe eine Linderung der Depression bei sekundär depressiven Alkoholabhängigen bewirken.

Zusammenfassung der Befunde zur Desipraminbehandlung (siehe auch Tabelle 9)

In beiden Studien zeigte sich eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik bei depressiven Alkoholabhängigen durch die Medikamentenverabreichung. Auch zeigte sich in beiden Studien, dass die Desipramingabe in der Gruppe der depressiven Alkoholkranken sich positiv auf die Abstinenzhaltung auswirkt, signifikante Ergebnisse konnten diesbezüglich allerdings nur in der zweiten Studie Mason et al. (1996 [Anhang 12.26]) bewiesen werden.

Dass die sekundären depressiven Symptome nur durch die alleinige Abstinenz gebessert werden können, bestätigte sich in der Masonstudie (1991 [Anhang 12.25]) nicht. In dieser zeigte sich, dass der HAM-D-Studienausgangswert bei den depressiven Patienten, welche ein Placebo verabreicht bekamen, vom HAM-D-Wert am Ende der Studie nicht abwich.

Nach vorliegenden Befunden kann Desipramin zur Behandlung der Major Depression sowie zur Unterstützung der Alkoholabstinenz empfohlen werden.

Tabelle 9 Studien zu Desipramin

<u>Studie</u>	<u>Patienten (n)</u>	<u>Medikation</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Grad/ Klasse</u>
Mason et al. 1991 (Anhang 12.25)	42	Desipramin, 200 mg (6 Monate)	Desipraminbehandelte zeigten nicht signifikante längere Abstinenzperioden und signifikant weniger depressive Symptome	Ib A
Mason et al. 1996 (Anhang 12.26)	28	Desipramin, 200 mg (6 Monate)	Signifikante Reduktion von Rückfällen und signifikante Verminderung depressiver Symptome bei sekundär depressiven Alkoholabhängigen	Ib A

3.4.2 Imipramin

In der zunächst offenen Studie (Nunes et al. 1993; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.27]) wurde 85 aktiv trinkenden Patienten (45 Frauen, 40 Männer) mit Alkoholmissbrauch (n=20) oder Alkoholabhängigkeit (n=65) mit „primärer“ oder „sekundärer“ komorbider Major Depression (n=34) bzw. Dysthymie (n=51) nach einer einwöchigen einfachblinden Placeboperiode eine durchschnittliche Tagesdosis von 263 mg Imipramin verabreicht. Außerdem erhielten die Patienten wöchentliche Psychotherapie.

Die 35 „Responder“ bei denen es sowohl zu einer Verbesserung der depressiven Symptome als auch zu einer Verbesserung des Trinkverhaltens kam, wurden nach der 12-wöchigen offenen Behandlung weiterhin über einen Zeitraum von 6 Monaten im Doppelblindversuch mit Imipramin beziehungsweise mit Placebo behandelt.

23 Patienten blieben bis zum Ende der Studie, von diesen wurden unter der Imipraminbehandlung vier von dreizehn Studienteilnehmern rückfällig (31%) und 7 von 10 (70%) Patienten wurden unter Placebogabe rückfällig, diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. Ein Rückfall ging zumeist auch mit dem Wiederauftreten von depressiven Symptomen einher.

Nach Interpretation der Autoren führt die Imipramingabe, trotz der nicht signifikanten Ergebnisse, in angemessener Dosis und Behandlungsdauer zu einer Rückfallprävention und einer Verbesserung der depressiven Symptome.

In der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie von McGrath et al. (1996; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.28]) wurde die Auswirkung der Imipramingabe auf Depression und Trinkverhalten an 69 aktiv trinkenden Patienten mit Alkoholabhängigkeit oder Alkoholmissbrauch und mit komorbider kurrenter Major Depression, Dysthymie oder unspezifischer depressiver Störung über zwölf Wochen beobachtet. Die depressive Störung musste primär (definiert als dem Alkoholmissbrauch vorausgehend oder während mindestens sechs Monaten Trockenheit andauernde Störung) aufgetreten sein.

Nach zweiwöchiger Abstinenz folgte eine einfachblinde einwöchige Placebogabe für alle Patienten. Patienten, deren Depression gemessen an der Clinical Global Impressin Scale (CGI) sich nicht sehr verbessert hatte, wurden randomisiert um

Placebo (n=33) oder Imipramin (n=36) in Form einer durchschnittlichen Tagesdosis von 262 ± 43 mg zu erhalten.

Zusätzlich erhielten die Patienten wöchentlich rückfallpräventive Psychotherapie, Supervision und nahmen an Treffen der Anonymen Alkoholiker (AA) teil.

13 Patienten verließen die Studie vorzeitig, darunter 9 auf Grund von unerwünschten Nebenwirkungen. 52% der Patienten reagierten gemessen an der guten bzw. sehr guten Verbesserung der CGI-Skala auf die Imipramingabe, nur 21% der Placebopatienten waren „Responder“.

Anhand der HAM-D-21-Werte zeigt sich eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome in der Imipramingruppe im Gegensatz zur Placebogruppe ($p < 0.03$). In der Placebogruppe wurde häufiger und mehr Alkohol konsumiert als in der mit Imipramin behandelten Patientengruppe, das Trinkverhalten im Allgemeinen zeigte jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede. Allerdings kam es bei Patienten, deren Depression sich unter Imipramingabe gebessert hatte, zu einer signifikanten Verbesserung des Trinkverhaltens ($p < 0.05$).

Die Befunde nach zwölfwöchiger Behandlung zeigten eine statistisch signifikante Besserung der depressiven Symptome bei aktiv trinkenden Alkoholabhängigen und ergaben mit deutlicherer Ausprägung in der Imipramingruppe, dass bei Patienten, deren Stimmung sich besserte, es auch zu einem Rückgang des Alkoholkonsums kam. Schlussfolgernd beschrieben die Autoren Imipramin als wirksames Medikament in der Behandlung primärer Depression bei Alkoholabhängigkeit. Auch bewirkt Imipramin die Trinkmengenreduktion bei solchen Patienten, deren depressive Symptome auf die Behandlung ansprachen.

Zusammenfassung der Befunde zur Imipraminbehandlung (siehe auch Tabelle 10)

Imipramin in einer täglichen Dosierung von durchschnittlich 263 mg zeigte in oben genannten placebokontrollierten Untersuchungen bei Alkoholabhängigen mit komorbider Depression einen Behandlungseffekt.

In der Studie von Nunes et al. (1993 [Anhang 12.27]) kam es zu einer Rückfallprävention zum Alkohol unter Imipraminbehandlung, ein signifikantes Ergebnis wurde jedoch nicht erzielt. Auf Grund der offenen Vorbehandlung mit Imipramin, ist der antidepressive Effekt von Imipramin in dieser Studie schwer zu beurteilen. Da aber eine Verbesserung der depressiven Symptome Voraussetzung

für Eintritt in die folgende 6-monatige Studie war, und es hierzu bei 35 Patienten kam, ist dennoch von einem guten antidepressiven Behandlungseffekt bei depressiven Alkoholabhängigen auszugehen.

In der Studie von McGrath et al. (1996 [Anhang 12.28]) kam es zu einer signifikanten antidepressiven Wirkung durch Imipramingabe. Zu einer Reduktion der Trinkmenge kam es nur bei Patienten, deren Stimmung sich durch die Antidepressivagabe besserte. In beiden Studien zeigte sich eine Tendenz die Trinkmenge zu reduzieren und deutet darauf hin, eine Minderung der Rückfallhäufigkeit zum Alkoholkonsum zu bewirken, eine signifikante Wirkung auf depressive Symptome konnte nur in der McGrath-Studie bewiesen werden.

Tabelle 10 Studien zu Imipramin

<u>Studie</u>	<u>Patienten (n)</u>	<u>Medikation</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Grad/ Klasse</u>
Nunes et al. 1993 (Anhang 12.27)	60	Imipramin, 300 mg (6 Monate)	Nichtsignifikante Verbesserung der Stimmung und des Trinkverhaltens	Ib A
McGrath et al. 1996 (Anhang 12.28)	69	Imipramin, 300 mg (12 Wochen)	Signifikante Depressionsminderung, Verbesserung des Trinkverhaltens bei Patienten mit Besserung der Depression	Ib A

3.4.3 Amitriptylin

In der kontrollierten, doppelblinden und randomisierten Studie von Loo et al. (1988; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.29]) wurden die beiden trizyklischen Antidepressiva Tianeptin und Amitriptylin in Bezug auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung von 129 weiblichen und männlichen Alkoholabhängigen bzw. Alkoholmissbrauchern mit komorbider Depression oder Dysthymie untersucht.

Nach einer zwei- bis fünfwöchigen Abstinenzphase vor Studienbeginn und einer Placebovorbehandlung über einen Zeitraum von 3-10 Tagen, um Placeboresponder vorab zu selektieren, wurden die Patienten mit einer täglichen Dosis von 37,5 mg Tianeptin (n=64) oder mit 75 mg Amitriptylin (n=65) über vier bis acht Wochen

behandelt. Teilweise erhielten die Patienten zusätzlich nicht näher benannte Anxiolytika und/ oder Hypnotika.

Die Studienenergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome sowie der Angstsymptome in beiden Behandlungsgruppen, welches durch eine Verminderung der Werte der Montgomery- Asberg Depression Rating Scale (MARDS) sowie der HARS-Werte durch die Tianeptin- sowie die Amitriptylingabe deutlich wurde ($p < 0.001$), allerdings gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Veränderungen der Werte der Hopkins Symptom Checklist (HSCCL) zeigten in der Tianeptinbehandlungsgruppe eine signifikant größere Effektivität als in der Amitriptylingruppe ($p = 0.006$). Auch wies Tianeptin eine größere und signifikante kardiovaskuläre Sicherheit auf ($p < 0.001$).

Tianeptin erwies sich somit in der Studie als ein effektives anxiolytisches Antidepressivum mit einer besseren Verträglichkeit als Amitriptylin, welches für die Behandlung von Stimmungsstörungen im Alkoholentzug geeignet ist.

Krupitski et al. (1993 E:1b; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.30]) untersuchten in einer placebokontrollierten, doppelblinden und randomisierten Studie an 90 Patienten, welche an Alkoholabhängigkeit und einer zusätzlichen affektiven Störung (Depression oder Angststörung) litten, die Veränderung der Symptome durch Gabe des Myotonolytikums Baclofen, des Antidepressivums Amitriptylin oder des Traquillizers Diazepam vergleichend zu Placebo.

Hierzu erhielten die Patienten nach einer Alkoholabstinenz von mindestens drei bis vier Wochen über drei Wochen täglich entweder 37,5 mg Baclofen ($n = 29$), 15 mg Diazepam ($n = 20$), 75 mg Amitriptylin ($n = 18$) oder Placebo ($n = 23$).

Anhand des Spielberger- und Zungtests sowie der MMPI-Angst und MMPI-Depressionsskala konnte ein signifikanter Rückgang der depressiven Symptome und der Angst durch die Baclofen-, die Diazepam- und die Amitriptylingabe gemessen werden (p zwischen < 0.05 und 0.0001). Zu solchen signifikanten Ereignissen kam es nicht unter den Patienten, die Placebo verabreicht bekamen.

In der Diazepamgruppe und in der Amitriptylingruppe traten sedative Nebenwirkungen durch die Medikamentengabe auf, durch die Baclofengabe wurden keine Nebenwirkungen verursacht.

Die Autoren beschrieben anxiolytische und antidepressive Effekte von Baclofen bei Alkoholabhängigkeit und „sekundären“ affektiven Störungen als genauso effektiv wie

den von Amitriptylin oder Diazepam. Jedoch wies Baclofen nicht die Nebenwirkungen von Antidepressiva bzw. Tranquillizern auf, welches in dieser Patientengruppe besondere Bedeutung hat.

In einer weiteren doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studie (Altintoprak et al. 2008, E:lb; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.31]) wurden 44 depressive alkoholabhängige Patienten vergleichend entweder mit Amitriptylin oder Mirtazapin behandelt. Nach einer zweiwöchigen Abstinenzphase, in der die Patienten 20-60 mg Diazepam/Tag verabreicht bekamen, wurden die Patienten entweder mit initial 15 mg/Tag Mirtazapin (n=24; Aufdosierung bis 60 mg/Tag möglich) oder mit initial 50 mg/Tag (Dosis im Studienverlauf bis zu 150 mg/Tag) Amitriptylin (n=20) behandelt. Zwischen den beiden Medikamenten gab es hinsichtlich der Wirksamkeit auf die Symptome keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p=0.078$). Es kam in beiden Gruppen zu einer Reduktion der depressiven Symptome, gemessen am HDRS-17, jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Symptome der Depression zwischen den mit Mirtazapin bzw. Amitriptylin behandelten Patienten ($p>0.05$). Die Auswertung des Alkoholcravings anhand des Wertes für Comparison of Alcohol Craving (CRA) lieferte in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion des Alkoholcravings ($p<0.01$), jedoch spiegelte diese keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p>0.953$) wieder. In der Amitriptylingruppe zeigten sich mehr Nebenwirkungen als in der Gruppe, welche Mirtazapin einnahm. Gleichermaßen wurden die Symptome der Major Depression und des Alkoholcravings unter der Einnahme von Amitriptylin bzw. Mirtazapin reduziert.

Zusammenfassung der Befunde zur Amitriptylinbehandlung (siehe auch Tabelle 11)

Insgesamt erwies sich Amitriptylin in den ausgewerteten Studien als potentes antidepressives Medikament, welches bei depressiven alkoholabhängigen Patienten eine Linderung der depressiven Symptomatik bewirkt. Allerdings stellte sich Amitriptylin in keiner der ausgewerteten Studien dem jeweiligen Vergleichsmedikament als überlegen heraus.

In der Loo-Studie et al. (1988 [Anhang 12.29]) zeigte sich das Antidepressivum Tianeptin diesem Trizyklikum überlegen. In der Studie von Krupitski et al. (1993 [Anhang 12.30]) stellte sich Amitriptylin als den anderen untersuchten Medikamenten (Diazepam und Tianeptin) gleichwertig heraus, jedoch waren die sedierenden

Nebenwirkungen von Amitriptylin höher, als die der anderen untersuchten Substanzen (Baclofen).

In der Studie von Altintoprak et al. (2008 [Anhang 12.31]) zeigte sich, dass Amitriptylin bezüglich der depressiven Symptome und des Alkoholcravings bei depressiven Alkoholabhängigen gute Wirksamkeit hat. Amitriptylin war allerdings dem Medikament Mirtazapin aus der Vergleichsgruppe nicht überlegen, auch bezüglich der Nebenwirkung schnitt Amitriptylin schlechter ab als Mirtazapin.

Tabelle 11 Studien zu Amitriptylin

<u>Studie</u>	<u>Patienten (n)</u>	<u>Medikation</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Grad/ Klasse</u>
Loo et al. 1988 (Anhang 12.29)	129	Tianeptin, 37,5 mg/ Amitriptylin, 75 mg (4-8 Wochen)	Tianeptin signifikant besser wirksam und verträglicher als Amitriptylin zur Behandlung depressiver Symptome	Ib A
Krupitski et al. 1993 (Anhang 12.30)	90	Baclofen, 37,5 mg/ Diazepam, 15 mg/ Amitriptylin, 75mg/ (3 Wochen)	Baclofen=Diazepam=Amitriptylin (Wirksamkeit auf depressive Symptome und Angst) jedoch weniger Nebenwirkungen bei Baclofen	Ib A
Altintoprak et al. 2008 (Anhang 12.31)	44	Amitriptylin, 150 mg/ Mirtazapin, 30 mg (8 Wochen)	Beide Medikamente reduzierten Depression und Craving	Ib A

3.4.4 Nortriptylin

In einer 6-monatigen randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie (Powell et al. 1995; E:Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.32]) mit Nortriptylin und Bromocriptin, einem Dopaminagonisten, zeigte sich im Vergleich zur Placebogruppe nur bei Alkoholpatienten mit komorbider dissozialer Persönlichkeitsstörung eine Reduktion des impulsivem Trinkens durch die Nortriptylingabe.

Die Autoren stellten zunächst die Hypothese auf, dass sowohl Nortriptylin als auch Bromocriptin Ängste und Depression bei Substanzmissbrauch reduzieren und das Trinkverhalten beeinflussen.

Nach 14-tägiger Abstinenz wurden 216 männliche Alkoholabhängige, welche entweder nur an Alkoholabhängigkeit oder an Alkoholabhängigkeit mit einer komorbiden Angst/Depressionssymptomatik oder aber einer dissozialen

Persönlichkeitsstörung erkrankt waren, initial entweder mit 3x täglich 2,5 mg Bromocriptin, mit 25-75 mg Nortriptylin 1x täglich abends oder Placebo behandelt. Die Bromocriptindosis wurde nach 4 Monaten auf 5 mg 3x täglich gesteigert.

Zu einer hohen Abbruchrate (57%) kam es auf Grund von interventionsbedürftigen Erkrankungen, Nebenwirkungen, heftigen Rückfällen oder unbekanntem Gründen. Nur 99 Patienten beendeten die Studie.

Ein signifikanter Medikamenteneffekt von Nortriptylin wurde nur bei der Patientengruppe mit dissozialer Persönlichkeitsstörung für Alkoholgebrauch im Severity of Alcohol Dependence Questionnaire (SADQ; $p < 0.01$) und Angstsymptomen im Beck Anxiety Inventory (BAI; $p < 0.05$) deutlich. Ein insignifikanter Effekt auf depressive Symptome zeigte sich anhand der SCL-Depressionsskala ($p < 0.09$) in dieser Patientengruppe.

Signifikante Effekte von Bromocriptin auf Alkoholkonsum sowie oben genannte komorbide Störungen konnten von den Autoren nicht belegt werden.

Zusammenfassung der Befunde zur Nortriptylinbehandlung (siehe auch Tabelle 12)

Nortriptylin stellte sich in der oben beschriebenen Studie nicht als geeignetes Medikament für die Behandlung von Alkoholabhängigkeit mit komorbider Depression heraus.

Die aufgestellte Hypothese der Autoren, dass sowohl Bromocriptin als auch Nortriptylin Angst und depressive Symptome bei Alkoholkrankheit lindern, konnte in der Studie nicht belegt werden. Auch die Annahme, dass beide Medikamente den Alkoholkonsum beeinflussen, bestätigte sich in der Untersuchung nicht. Nortriptylin konnte nur bei Patienten mit komorbider dissozialer Persönlichkeitsstörung den Alkoholkonsum sowie die Angstsymptome signifikant reduzieren. Eine Verbesserung der depressiven Symptome zeigte sich, jedoch nicht signifikant.

Tabelle 12 Studie zu Nortriptylin

<u>Studie</u>	<u>Patienten (n)</u>	<u>Medikation</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Grad/ Klasse</u>
Powell et al. 1995 (Anhang 12.32)	216	Nortriptylin, 25-75 mg/Bromo- criptin 7,5-15 mg	Nortriptylin reduziert Trinken bei Alkoholabhängigen mit anti-sozialer Persönlichkeitsstörung	Ib A

3.4.5 Tianeptin

In der bereits unter Amitriptylinbehandlung aufgeführten kontrollierten, doppelblinden und randomisierten Studie (Loo et al. 1988; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.29]) wurden die beiden trizyklischen Antidepressiva Tianeptin und Amitriptylin in Bezug auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Behandlung von 129 weiblichen und männlichen Alkoholabhängigen bzw. Alkoholmissbrauchern mit komorbider Depression oder Dysthymie untersucht. In dieser Studie erweis sich Tianeptin als ein effektives anxiolytisches Antidepressivum, welches für die Behandlung von Stimmungsstörungen im Alkoholentzug geeignet ist. Auch stellte sich Tianeptin in dieser Studie als ein dem Antidepressivum Amitriptylin überlegenes Medikament heraus.

In einer einjährigen Langzeituntersuchung wurde im Rahmen einer offenen Studie (Malka et al. 1992; E: IIb; Empfehlungsklasse B [Anhang 12.33]) 130 Patienten (34% weibliche sowie 66% männliche) mit Alkoholabhängigkeit (53%) und Alkoholmissbrauch (47%) sowie komorbider Major Depression sowie Dysthymie nach DSM-III-Kriterien, Tianeptin verabreicht. Die Patienten erhielten nach einer siebentägigen Abstinenzphase und einer weiteren siebentägigen Placebophase, um Placeboresponder zu selektieren, eine Dosis von 37,5 mg Tianeptin am Tag.

Es kam zu einer signifikanten Verbesserung der depressiven Symptome.

Die Werte der Clinical Global Impression (CGI); MADRS; HRSA und der HSCL zeigten signifikante Besserung bei den Behandelten ($p < 0.001$).

Die Anzahl der geringen Fälle von Nebenwirkungen (nur drei Patienten berichteten über Nebenwirkungen) demonstrieren die exzellente Verträglichkeit von Tianeptin; nur ein Patient verließ die Studie auf Grund von Nebenwirkungen vorzeitig.

Die Langzeitbehandlung mit Tianeptin zeigte eine frühe und stetige Besserung der Angst- und Depressionsskalen. Die Autoren schlussfolgerten, dass Tianeptin ein verträgliches und effektives Antidepressivum in der Behandlung der oben genannten Patientengruppe ist.

In der aktuellsten Tianeptinstudie (Vukovic et al. 2009; E: IIa; Empfehlungsklasse B [Anhang 12.34]) wurden in einem achtwöchigen Setting insgesamt 77 Patienten mit leichten bis mittelschweren Depressionen nach DSM-IV-Kriterien mit einer komorbiden Alkoholabhängigkeit (n=32) oder in einem Alter von 55 Jahren oder älter mit Tianeptin in täglichen Dosen von durchschnittlich 37,5 mg, behandelt. Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass sich unter der Tianeptinbehandlung in beiden Gruppen die MADRS Punktzahl nach der ersten sowie der achten Behandlungswoche signifikant senkte ($p > 0.01$). Außerdem verbesserte sich der CGI-Wert in beiden Gruppen signifikant ($p > 0.01$). Auch zeigte die Reduktion des HAM-A-Wertes Signifikanz ($p > 0.01$).

Analysen zum Trinkverhalten wurden in dieser Studie nicht durchgeführt. Das Nebenwirkungspotential von Tianeptin erwies sich als gering (unter 10%), unter den älteren Patienten kam es jedoch insgesamt häufiger zu Nebenwirkungen.

Zusammenfassung der Befunde zur Tianeptinbehandlung (siehe auch Tabelle 13)

Tianeptin in täglichen Dosen von 37,5 mg eignet sich in der Behandlung von depressiven Alkoholabhängigen zur Verbesserung der depressiven Störungen sowie der Angstsymptome, dieses konnte an vorhandenen Studien an den signifikanten Behandlungserfolgen durch Tianeptingabe belegt werden. Zu den Auswirkungen auf den Alkoholkonsum kann keine sichere Aussage getroffen werden, da es sich in den Studien von Loo et al. (1988 [Anhang 12.33]), Malka et al. (1992 [Anhang 12.33]) und Vukovic (et al. 2009 [Anhang 12.34]) um Alkoholabstinente handelte, doch kann auf Grund der geringen Abbruchraten der Studienteilnehmer bedingt durch einen Alkoholrückfall geschlossen werden, dass sich die Medikamentengabe auch positiv auf das Trinkverhalten auswirkt. In allen vorliegenden Studien erwies sich Tianeptin als signifikant effektiv in der Behandlung von depressiven Symptomen bei Alkoholkranken, auch Angstsymptome wurden in den Untersuchungen reduziert.

Das Nebenwirkungspotential von Tianeptin erwies sich in den vorhandenen Untersuchungen insgesamt als gering, in der Studie von Vukovic et al. (2009

[Anhang 12.34]) traten auch nur geringfügig Nebenwirkungen auf, allerdings traten diese gehäufiger bei älteren Patienten auf.

Tabelle 13 Studien zu Tianeptin

<u>Studie</u>	<u>Patienten (n)</u>	<u>Medikation</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Grad/ Klasse</u>
Loo et al. 1988 (Anhang 12.29)	129	Tianeptin, 37,5 mg/ Amitriptylin, 75 mg (4-8 Wochen)	Tianeptin signifikant besser wirksam und verträglicher als Amitriptylin zur Behandlung depressiver Symptome	Ib A
Malka et al. 1992 (Anhang 12.33)	130	Tianeptin, 37,5 mg (1 Jahr)	Signifikante Wirksamkeit auf depressive Symptome	Ib B
Vukovic et al. 2009 (Anhang 12.34)	77	Tianeptin, 37,5 mg (8 Wochen)	Effektivität in der Behandlung von Depressionen bei älteren Depressiven oder komorbiden Alkoholabhängigen	Ila B

3.4.6 Mianserin

Eine doppelblinde, placebokontrollierte und randomisierte Studie (McLean et al. 1986; E: Ib; Empfehlungsklasse A [Anhang 12.35]) bewertete die Effektivität von Mianserin, einem tetrazyklischen Antidepressivum, auf die depressiven Symptome bei entgifteten Alkoholabhängigen. Dazu wurden 35 weibliche und männliche Alkoholkranke mit depressiven Symptomen (Hamilton Depression Scale >17) für vier Wochen mit 60 mg Mianserin pro Tag (begonnen wurde in der ersten Woche mit einer täglichen Dosis von 30 mg Mianserin) oder Placebo behandelt. Die Patienten blieben nach einer siebentägigen Entgiftungsperiode mit Chlordiazepoxid total abstinent und nahmen unterstützend an einem therapeutischen Programm, welches Gruppentreffen, individuelle Gesprächstherapie und Beschäftigungstherapie beinhaltete, teil.

In beiden Gruppen kam es gleichermaßen signifikant, jedoch zu keinen gruppenspezifischen unterschiedlichen Verbesserung der depressiven Symptome; 59% der Patienten waren zu Studienende nicht mehr depressiv ($p < 0.001$).

Mianserin wies in der Studie ein geringes Nebenwirkungspotential auf, nur 4 Patienten (Placebo n=3; Mianserin n=1) berichteten über vorübergehende Benommenheit.

Nach Interpretation der Autoren zeigt die Studie, dass allein die Detoxifikation, die Abstinenz vom Alkohol und die therapeutische Einheiten und nicht die Gabe eines Antidepressivums zu einem Rückgang der depressiven Symptome führt (Mc Lean et al. 1986 [Anhang 12.35]).

Zusammenfassung der Befunde zur Mianserinbehandlung (siehe auch Tabelle 14)

In der einzigen vorliegenden Mianserinstudie kam es zu keiner eindeutig auf der Medikamentenwirksamkeit beruhenden Besserung der depressiven Symptome bei den Untersuchten. Die Autoren halten es für unratsam, ein Antidepressivum routinemäßig bei Alkoholabhängigen, die an Depressionen leiden, einzusetzen, die tägliche Dosis von 60 mg wurde in der Studie als eventuell zu niedrig eingeschätzt (Mc Lean et al. 1986 [Anhang 12.35]).

Tabelle 14 Studie zu Mianserin

Studie	Patienten (n)	Medikation	Ergebnis	Grad/ Klasse
Mc Lean et al. 1986 (Anhang 12.35)	35	Mianserin, 60 mg	Zeigt keine Wirksamkeit	Ib A

4. Diskussion

4.1 Gesamtbewertung zur Behandlung mit SSRI

Zur Behandlung depressiver Alkoholabhängiger mit SSRI's gingen aus der Literaturanalyse 20 Studien hervor. Davon waren 13 Studien RCT's mit dem Evidenzlevel Ib (Empfehlungsklasse A), bei 7 Studien handelte es sich um experimentelle Studien mit dem Evidenzgrad IIb (Empfehlungsklasse B). Aus allen Fluoxetinstudien an erwachsenen Probanden ging hervor, dass Fluoxetin eine signifikante Reduktion des exzessiven Alkoholkonsums bei depressiven Alkoholabhängigen bewirkt. Auch kam es mit Ausnahme der Studie von Cornelius et al. (1995) zur signifikanten Verminderung der depressiven Symptome. Ein persistierender Behandlungseffekt konnte in Nachuntersuchungen nachgewiesen werden.

Aus den vorliegenden Studien zur Sertralinbehandlung konnte kein eindeutig klarer Behandlungseffekt in der Behandlung Alkoholabhängiger mit Depressionen nachgewiesen werden. Sertralin wirkte jedoch in allen Untersuchungen, außer in der Studie von Gual et al. (2003), in der Sertralin keine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigte, auf zumindest ein Symptom (Depression bzw. Alkoholkonsum), symptomlindernd. Insbesondere die Kombination von Sertralin mit Naltrexon erwies sich in einer RCT (Pettinati et al. 2010) mit hoher Teilnehmerzahl (n=170) als hochsignifikant wirksam.

Auch die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Escitalopram und Fluvoxamin bewirkten in vorliegenden Studien eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome sowie eine Reduktion des Trinkverhaltens, diese stellten sich allerdings den Psychopharmaka aus den Vergleichsgruppen (Memantin bzw. Tianeptin) als nicht überlegen heraus.

In nahezu allen Studien wird unter der Gabe eines SSRI's ein Behandlungserfolg in der Patientengruppe der depressiven Alkoholabhängigen sichtbar, in keiner Studie kam es zur Verschlechterung der Symptome unter Medikamentengabe, auch das Nebenwirkungspotential stellte sich in den beschriebenen Untersuchungen als sehr gering dar, so dass die Behandlung mit einem SSRI bei Alkoholabhängigen mit komorbider Depression in jedem Fall unterstützt werden kann.

Besonders Patienten mit primärer Depression sollten mit antidepressiven Medikamenten behandelt werden, wobei die SSRI's nach dem derzeitigen Wissenstand Mittel der ersten Wahl zur Behandlung depressiver Störungen bei Alkoholabhängigen sind, da sie nur geringe Interaktionen mit Alkohol zeigen, gute Verträglichkeit aufweisen und es deutliche Hinweise dafür gibt, dass sie den Alkoholkonsum zumindest kurzfristig reduzieren und die Abstinenz unterstützen können (Krausz et al. 2003).

In jüngeren Untersuchungen (Cornelius et al. 2009, Findling et al. 2009) an jugendlichen depressiven Alkoholabhängigen scheint Fluoxetin in Dosen von 10-20 mg einem Placebo in Bezug auf die Symptomreduktion jedoch nicht überlegen zu sein. In diesen Untersuchungen kam es gleichermaßen im Studienverlauf in beiden Gruppen (Fluoxetin bzw. Placebo) zu einer Symptomreduktion der depressiven Symptome und des Alkoholkonsums bzw. Alkoholcravings. Allerdings erhielten die Patienten in beiden Gruppen unterstützend intensive Psychotherapie bzw. soziale Interventionen. Auch kann auf Grund der geringeren Dosis nicht vergleichend mit Studienergebnissen aus Untersuchungen mit Erwachsenen geschlussfolgert werden. In der Studie von Cornelius et al. (2001) mit jugendlichen depressiven Alkoholabhängigen kam es hingegen zu einer signifikanten Reduktion der depressiver Symptome und des Alkoholkonsums. Allerdings wurden in diese Studie nur 13 Jugendliche mit einbezogen, so dass es durch die negativen Ergebnisse der aktuelleren und größeren Studien keine eindeutigen Hinweise auf eine Effektivität von Fluoxetin in der Behandlung jugendlicher depressiver Alkoholabhängiger gibt.

4.2 Gesamtbewertung zur Behandlung mit SSNRI

Vergleichende Schlussfolgerungen zur Behandlung mit selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern können nicht gezogen werden, da aus der Literaturrecherche nur eine Studie mit Venlafaxin zur Behandlung Alkoholabhängiger mit komorbider Depression hervorging. In dieser offenen Studie zeigte sich Venlafaxin als geeignetes Antidepressivum zur erheblichen Reduktion der depressiven Symptome sowie zur starken Verminderung des Alkoholkonsums in dieser Patientengruppe. Auch die mit dem Alkoholkonsum verbundenen sozialen Probleme verbesserten sich in dieser Untersuchung. Das Nebenwirkungspotential stellte sich als gering heraus.

Die Aussage dieser Studie ist jedoch limitiert, da diese offen und nicht-placebokontrolliert angelegt worden ist.

4.3 Gesamtbewertung zur Behandlung mit DSA

Zu den Dual serotonergen Antidepressiva gingen insgesamt 3 Studien aus der Literaturrecherche hervor, darunter 2 RCT's mit dem Evidenzgrad Ib (Empfehlungsklasse A) und eine Pilotstudie mit dem Evidenzgrad IIb (Empfehlungsklasse B).

In der RCT von Roy-Byrne et al. (2000 [Anhang 12.22]) erwies sich Nefazedon als Antidepressivum, welches nur die depressiven Symptome bei depressiven Alkoholabhängigen positiv beeinflusst. Es kam zwar auch zu einer Trinkmengenreduktion, allerdings unterschieden sich diese Ergebnisse nicht signifikant von denen der Placeovergleichsgruppe. Die Befunde müssen aber auf Grund der hohen Abbruchrate mit Vorsicht bewertet werden. Auch wurde in dieser Studie vor Studienbeginn keine Abstinenz gefordert, allein diese mag in anderen Untersuchungen einen „Anti-Trinkeffekt“ verursacht haben (Roy-Byrne et al. 2000).

In der offenen Pilotstudie von Brown et al. (2003 [Anhang 12.23]) wurde sowohl eine Reduktion der depressiven Symptome als auch eine Verbesserung des Alkoholcravings und -gebrauchs deutlich. Die statistische Aussagekraft dieser Studie ist allerdings durch die geringe Anzahl (n=13) an Studienteilnehmern limitiert (Brown et al. 2003).

Die Ergebnisse der RCT von Hernandez-Avila et al. (2004 [Anhang 12.24]), in der es zu einer Trinkmengenreduktion durch die Nefazedongabe kam, stimmen mit den Befunden der Brown-Studie überein, jedoch nicht mit der von Roy-Byrne et al. (2000). Die Ergebnisdifferenzen könnten durch die geringe Anzahl der Patienten (49%), welche diese Studie bis zum Ende durchführten, bedingt sein und dadurch die Möglichkeit der statistischen Aussagekraft, über den Effekt von Nefazedon auf das Trinkverhalten, eingeschränkt sein (Hernandez-Avila et al. 2004).

Aus vorliegenden Befunden geht hervor, dass Nefazedon eher eine Tendenz zeigt, Auswirkung auf das Trinkverhalten zu haben, als auf die depressiven Symptome bei Alkoholabhängigen mit Depression, zu wirken.

In allen Studien wurde Nefazedon gut vertragen und wies ein geringes Nebenwirkungspotential auf. Allerdings sei auf Grund der bekannten

Leberhepatotoxizität Vorsicht mit der Verschreibung von Nefazedon bei Alkoholabhängigen geboten, gerade dann, wenn bereits Lebererkrankungen bekannt sind (Brown et al. 2003, Hernadez et al. 2004).

4.4 Gesamtbewertung zur Behandlung mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva

Zu Behandlungsmöglichkeiten mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva wurden in dieser Arbeit 11 randomisierte placebokontrollierte Studien mit dem Evidenzklasse Ib (Empfehlungsklasse A), sowie zwei Studien mit dem Evidenzgrad IIa bzw. IIb mit der Empfehlungsklasse B untersucht.

In Anbetracht der vorliegenden Studien kann insgesamt die antidepressive Wirkung dieser Medikamentengruppe bei Alkoholkranken mit komorbider Depression bewiesen werden. Eine Besserung des Trinkverhaltens konnte nur bedingt festgestellt werden. In der einzigen vorliegenden Studie mit einem tetrazyklischem Antidepressivum (Mianserin), zeigte dieses keine Wirkung auf depressive Symptome oder auf den Alkoholkonsum.

Trizyklische Antidepressiva insbesondere die vom Imipramin-Typ wie Desipramin und Imipramin sowie Amitriptylin zeigen bei Alkoholkranken eine antidepressive Wirkung, das Trinkverhalten wird allerdings nicht wesentlich beeinflusst (Wetterling 1999, 2001).

Da die trizyklischen Antidepressiva aber eine erhebliche Wechselwirkung mit Alkohol zeigen (Krausz et al. 2003), ist in der Behandlung von Alkoholabhängigen, die keine Abstinenz wahren können, Vorsicht geboten.

Trizyklika sind effektiv in der Behandlung der Depression bei Alkoholabhängigen, werden jedoch schlechter toleriert als die SSRI's, der Alkoholkonsum wird nur bei Respondern bezüglich der antidepressiven Wirksamkeit rückläufig (McGrath et al. 2000).

Das Nebenwirkungspotential der trizyklischen Antidepressiva ist im Vergleich zu Untersuchungen zu Medikamenten aus anderen Substanzklassen relativ hoch (siehe Kapitel zur SSRI- bzw. Nefazedonbehandlung).

In den Behandlungsempfehlungen (McGrath et al. 2000) zählen die Trizyklika zu den Medikamenten der zweiten Wahl nach den SSRI's.

Die Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva zur Behandlung der komorbiden Depressionen beim Alkoholabhängigen ist effektiv jedoch wird diese Therapieform weniger gut als der Gebrauch eines SSRI's toleriert, der Alkoholkonsum wird nur bei Patienten gebessert, deren Stimmung durch die Gabe eines trizyklischen Antidepressivums gebessert wird (McGrath et al. 2002).

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst Studien, zum Thema Behandlung der komorbiden Depression bei Alkoholabhängigkeit, der letzten Jahrzehnte mit Hilfe einer umfassenden Recherche identifiziert. Eine Auswertung der gefundenen Literatur sollte dazu beitragen, mögliche Behandlungsstrategien sowie neue Ansätze für die Therapieplanung und aktuelle Behandlungsangebote dieser Patientengruppe aufzudecken und zu bewerten. Insgesamt fanden sich 35 solcher Studien.

Diese wurden in Anlehnung an das Leitlinienmanual von AWMF und ÄZQ nach den 6 Evidenzstärken bewertet und nach den drei Empfehlungsklassen des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) eingeteilt. Es fanden sich Medikamentenstudien mit Antidepressiva zur Behandlung komorbider depressiver Alkoholkranker aus den Substanzklassen der SSRI's, der SSNRI's, der DSA und der trizyklischen- und tetrazyklischen Antidepressiva.

Zur Behandlung mit SSRI's fanden sich 20 Studien, hierunter 13 Studien mit dem Evidenzlevel Ib (Empfehlungsklasse A) und 7 Studien mit dem Evidenzgrad IIb (Empfehlungsklasse B). Eine SSNRI-Studie mit dem Evidenzgrad IIb (Empfehlungsklasse B) wurde recherchiert. Zu den DSA fanden sich 3 Studien darunter 2 mit dem Evidenzgrad Ib (Empfehlungsklasse A) und eine mit dem Evidenzgrad IIb (Empfehlungsklasse B). Zu Behandlungsmöglichkeiten mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva wurden in dieser Arbeit 11 Studien, welche alle mit dem Evidenzklasse Ib (Empfehlungsklasse A), mit Ausnahme der Tianeptinstudien (Vukovic et al. 2009; E:IIa [Anhang 12.34] und Malka et al. 1992; E:IIb [Anhang 12.33], [Empfehlungsklasse B]) bewertet wurden, untersucht.

Aus der Auswertung der Studien ging hervor, dass es sich bei den SSRI's um die am beste und häufigsten untersuchte Medikamentenklasse in der Behandlung komorbider depressiver Alkoholabhängiger bei Erwachsenen handelt. Diese Substanzklasse erwies sich in nahezu allen Studien als nebenwirkungsarm und wirksam in Bezug auf die depressive Symptomatik sowie auf das Trinkverhalten.

Insbesondere erwies sich Fluoxetin in dieser Arbeit als das am häufigsten untersuchte Medikament, das zur Behandlung depressiver Alkoholabhängiger, mit guten Behandlungserfolgen eingesetzt wurde (Cornelius et al. 1993, 1995, 1997, 2001). Auch Langzeitstudien zu Fluoxetin lieferten nachweislich das Ergebnis, dass

dieses Medikament anhaltende Effektivität besitzt (Cornelius et al. 2000, 2004, 2005). Auch das Nebenwirkungspotential der SSRI's stellte sich in beschriebenen Untersuchungen als außerordentlich gering dar.

Als Mittel der zweiten Wahl kristallisierten sich anhand der vorliegenden Studien trizyklische Antidepressiva heraus, allerdings ist auf Grund der Nebenwirkung in dieser Substanzklasse gerade in der Behandlung von depressiven Alkoholabhängigen Vorsicht geboten.

Als Ergebnis der in dieser Arbeit durchgeführten Analyse kann die Behandlung mit einem SSRI, insbesondere mit Fluoxetin, bei erwachsenen Alkoholkranken mit komorbider Depression empfohlen werden. In aktuellsten Untersuchungen zeigte sich auch die Kombination eines Antidepressivums mit einem Anticravingmedikament als signifikant geeignet zur Symptomreduktion der depressiven Symptome wie auch des Alkoholcravings bei depressiven Alkoholkranken.

6. Abkürzungsverzeichnis

AA	Anonyme Alkoholiker
ACQ	Alcohol Craving Questionnaire
AD	Antidepressiv (a/-um)
ADS	Alcohol Dependence Scale
ÄZQ	Ärztliches Zentralstelle Qualitätssicherung
ASI	Addiction Severity Index
AUD	Alcohol Use Disorder
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BHS	Beck Hoplessness Scale
CBT	Cognitive Behavioral Therapy
CDRS-R	Children's Depression Rating Scale-Revised
CGAS	Children's Global Assessment Scale
CGI	Clinical Global Impression Scale
CRA	Comparison of Alcohol Craving Scores
DOTES	Dosage Record and Treatment Emergent Symptoms Scale
DrInC	Drinker Inventory of Consequences
DSA	Dual serotonerge Antidepressiva
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ausgabe III
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ausgabe III-R
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ausgabe IV
E	Evidenzklasse
EKG	Elektrokardiogramm
etc.	et cetera, und Weitere/s
et al.	Et alii, und andere
EuropASI	European Addiction Severity Index
g	Gramm
GABA	Gammaaminobuttersäure
GABAB	Gammaaminobuttersäure Typ B
GAS	Global Assessment Scale
GBV	Gemeinsamer Bibliotheksverbund
HAM-D-17	17-item Hamilton Depression Rating Scale
HAM-D-21	21-item Hamilton Depression Rating Scale
HAM-D-24	24-item Hamilton Depression Rating Scale
HARS/HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HRSA	Health Resources and Services Administration
HRS-D	Hamilton Rating Scale for Depression
HSCL	Hopkins Symptom Checklist
5-HT	5-Hydroxy-Tryptophan (Serotonin)
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems, Ausgabe 1992, 1993
m	männlich

MAO	Monoaminoxidase
MAO-A	Monoaminoxidase-A
MAOH	Monoaminoxidase-Hemmer
MARDS	Montgomery- Asberg Depression Rating Scale
MAST	Michigan Alcoholism Screenig Test
MATCH	Matching Alkoholism Treatment to Client Heterogeneity
MD	Major Depression
MDD	Medical Device Directive
MET	Motivational Enhancement Therapy
mg	Milligramm
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
n	numeri, Anzahl
NCS	National Comorbidity Survey
OCDS	Obsessiv-Compulsive Drinking Scale
p	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RCT	Randomised Controlled Trial
SADQ	Severity of Alcohol Dependence Questionnaire
SAI	State Anxiety Inventory
SCID-P	Structured Clinical Interview for DSM-IV-Patient Edition
SCL-90	Symptom-Checkliste
SIGN	Scottisch Intercollegiate Guidelines Network
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer
ST	Supportive Therapy
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
Tab	Tabelle
TLFBI	Time Line Follow Back Interview
TSF	Twelve-Step Facilitation
TZA	Trizyklische Antidepressiva
UKU	Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effekt Rating Scale
w	Weiblich
ZNS	Zentrales Nervensystem

7. Literaturverzeichnis

Altintoprak AE, Zorlu N, Coskunol H, Akdeniz F, Kitapcioglu G (2008) Effectiveness and tolerability of mirtazapine and amitriptyline in alcoholic patients with co-morbid depressiv disorder: Randomized, double-blind study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 23:313-319

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) (2001) Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 95(Suppl 1):4-84

Asberg M, Traskman L, Thoren P (1976) 5-HIAA in cerebrospinal fluid: A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 33:1193-1197

Ballanger JC, Goodwin FK, Major LF, Brown GL (1979) Alcohol and central serotonin metabolism in man. *Arch Gen Psychiatry* 36:224-227

Balldin J, Berggren U, Engel J, Eriksson M, Hard E, Soderpalm B (1994) Effect of citalopram on alcohol intake in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 18:1133-1136

Banki CM, Arato M (1982) Amine metabolites and neuroendocrine responses related to depression and suicide. *J Affect Disord* 5:223-232

Benkert O, Hippus H (2001) *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 3. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York

Benkert O, Hippus H (2010) *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 8. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York

Brown ES, Bobadilla L, Nejtek VA, Perantie D, Dhillon H, Frol A (2003) Open-label nefazodone in patients with a major depressive episode and alcohol dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:681-685

Brownisch TH (1985) Zur Beziehung zwischen Alkoholismus und Depression anhand eines Überblicks über empirische Studien. *Fortschr Neurol Psychiatr* 53:454-68

Chick J, Aschauer H, Hornick K, Dinan TG, Mehta BM, Rouncefield A, Schonbeck G, Fischer G, Scholz H, Silverstone T, Thomas R, Uehlinger C, Waterhouse J (2004) Efficacy of fluvoxamine in preventing relapse in alcohol dependence: A one-year, double-blind, placebo-controlled multicentre study with analysis by typology. *Drug Alcohol Depend* 74:61-70

Chu CC, Wang JJ, Chen KT, Shieh JP, Wang LK, Shui HA, Ho ST (2010) Neurotrophic effects of tianeptine on hippocampal neurons: A proteomic approach. *J Proteome Res* 9:936-944

Ciraulo DA, Jaffe JH (1981) Tricyclic antidepressants in the treatment of depression associated with alcoholism. *J Clin Psychopharmacol* 1:146-150

Ciraulo DA, Barnhill J, Boxenbaum H (1985) Pharmacokinetic interaction of disulfiram and antidepressants. *Am J Psychiatry* 142:1373-1374

Ciraulo DA, Barnhill JG, Jaffe JH (1988) Clinical pharmacokinetics of imipramine and desipramine in alcoholics and normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 43:509-518

Cornelius JR, Salloum IM, Cornelius MD, Perel JM, Thase ME, Ehler JG, Mann JJ (1993) Fluoxetine trial in suicidal depressed alcoholics. *Psychopharmacol Bull* 29:195-199

Cornelius JR, Salloum IM, Cornelius MD, Perel JM, Ehler JG, Jarrett PJ, Levin RL, Black A, Mann JJ (1995) Preliminary Report: Double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed alcoholics. *Psychopharmacol Bull* 31:297-303

Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Perel JM, Thase ME, Black A (1997) Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 54:700-705

Cornelius JR, Salloum IM, Haskett RF, Daley DC, Cornelius MD, Thase ME, Perel JM (2000) Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholics: A 1-year follow-up study. *Addict Behav* 2:307-310

Cornelius JR, Bukstein OG, Birmaher B, Salloum IM, Lynch K, Pollock NK, Gershon S, Clark D (2001) Fluoxetine in adolescents with major depression and an alcohol use disorder: An open-label trial. *Addict Behav* 26:735-739

Cornelius JR, Bukstein OG, Salloum IM, Kelly TM, Wood DS, Clark DB (2004) Fluoxetine in depressed adolescents: A 1-year follow-up evaluation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:33-38

Cornelius JR, Clark DB, Bukstein OG, Kelly TM, Salloum IM, Wood DS (2005 May) Fluoxetine in adolescents with comorbid major depression and an alcohol use disorder: A 3-year follow-up study. *Addict Behav* 30:807-814

Cornelius JR, Clark DB, Bukstein OG, Birmaher B, Salloum IM, Brown SA (2005 Oct) Acute phase and five-year follow-up study of fluoxetine in adolescents with major depression and a comorbid substance use disorder: A review. *Addict Behav* 30:1824-1833

Cornelius JR, Bukstein OG, Wood DS, Kirisci L, Douaihy A, Clark DB (2009) Double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in adolescents with comorbid major depression and an alcohol use disorder. *Addict Behav* 34:905-909

Driessen M, Meier S, Hill A, Wetterling T (2001) The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorder. *Alcohol Alcohol* 36:249-255

Farrell M, Howes S, Bebbington P, Brugha T, Jenkins R, Lewis G, Mardsen J, Taylor C, Meltzer H (2001) Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. Results of a national household survey. *Br J Psychiatry* 179:432-437

Fils-Aime ML, Eckhardt MS, George DT, Brown GL, Mefford I, Linnoila M (1996) Early-onset alcoholics have lower cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid level than late-onset alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 53:211-216

Findling RL, Pagano ME, McNamara NK, Stansbrey RJ, Faber JE, Lingler J, Demeter CA, Bedoya D, Reed MD (2009) 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* 3:11

Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT (1999) Pharmacological treatment of alcohol dependence: A review of the evidence. *JAMA* 281:1318-1325

Garcia-Portilla MP, Bascaran MT, Saiz PA, Mateos M, Gonzalez-Quiros M, Perez P, Avila JJ, Torres MA, Bombin B, Caso C, Marin R, Prieto R, Bobes J (2005) Effectiveness of venlafaxine in the treatment of alcohol dependence with comorbid depression. *Actas Esp Psiquiatr* 33:41-45

Getachew B, Hauser SR, Taylor RE, Yousef T (2008) Desipramine blocks alcohol-induced anxiety- and depressiv-like behaviors in two rat strains. *Pharmacol Biochem Behav* 91:97-103

Gorelick DA (1989) Serotonin uptake blockers and the treatment of alcoholism. *Recent Dev Alcohol* 7:267-281

Gorelick DA, Padres A (1992) Effect of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 16:261-265

Grant BF, Harford TC (1995) Comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and major depression: Results of a national survey. *Drug Alcohol Depend* 39:197-206

Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, Pickering RP, Kaplan K (2004) Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders. Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Ach Gen Psychiatry* 61:807-815

Greenfield SF, Weiss RD, Muenz LR, Vagge LM, Kelly JF, Bello IR, Michael J (1998) The effect of depression on return to drinking: A prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 55:259-296

Gual A, Balcells M, Torres M, Madrigal M, Diez T, Serrano L (2003) Sertraline for the prevention of relapse in detoxicated alcohol dependent patients with a comorbid depressive disorder: A randomized controlled trial. *Alcohol Alcohol* 38:619-625

Habrat B, Zaloga B (2006) A double-blind controlled study of the efficacy and acceptability of tianeptine in comparison with fluvoxamine in treatment of depressed alcoholic patients. *Psychiatr Pol* 3:579-597

Haraguchi M, Samson HH, Tolliver GA (1990) Reduction in oral ethanol self-administration in the rat by the 5-HT uptake blocker fluoxetine. *Pharmacol Biochem Behav* 35:259-262

Helzer JD, Pryzbeck TR (1988) The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact of treatment. *J Stud Alcohol* 49:219-224

Hernandez-Avila C, Modesto-Lowe V, Feinn R, Kranzler HR (2004) Nefazodone treatment of comorbid alcohol dependence and major depression. *Alcohol Clin Exp Res* 28:433-440

Hesselbrock MN, Meyer RE, Keener JJ (1985) Psychopathology in hospitalized alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 42:1050-1055

Hudson CJ (1981) Tricyclic antidepressants and alcoholic blackouts. *J Nerv Ment Dis* 169:381-382

Jaffe JH, Kranzler HR, Ciraulo DA (1992) Drugs used in the treatment of alcoholism. In: Mendelson JH, Mello NK (Hrsg) *Medical diagnosis and treatment of alcoholism*. McGraw-Hill, New York, S 421-461

Johann M, Lange K, Wodarz N (2007) Psychiatrische Komorbiditäten bei Alkoholabhängigen. *Psychiatr Prax* 34:47-48

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51:8-19

Kranzler HR, Burleson JA, Korner P, Del Boca FK, Bohn MJ, Brown J, Liebowitz N (1995) Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics. *Am J Psychiatry* 152:391-397

Kranzler HR, Mueller T, Cornelius J, Pettinati HM, Moak D, Martin PR, Anthenelli R, Brower KJ, O'Mally S, Mason BJ, Hasin D, Keller M (2006) Sertraline treatment of co-occurring alcohol dependence and major depression. *J Clin Psychopharmacol* 26:13-20

Krausz M, Haasen C, Naber D (2003) *Pharmakotherapie der Sucht*. Karger, Basel Freiburg London New York New Delhi Bangkok Tokyo Sydney

Krupitsky EM, Burakov AM, Ivanov VB, Krandashova GF, Lapin IP, Ja Grinenko A, Borodkin YS (1993) Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholics patients. *Drug Alcohol Depend* 33:157-163

Lawrin MO, Naranjo CA, Sellers EM (1986) Identification and testing of new drugs for modulating alcohol consumption. *Psychopharmacol Bull* 22:1020-1025

Lemmer B und Brune K (2006) *Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie*. 13. Aufl., Springer, Heidelberg

Loo H, Malka R, Defrance R, Barrucand D, Benard JY, Niox-Riviere H, Raab A, Sarda A, Vachonfrance G, Kamoun A (1988) Tianeptine and amitriptyline. Controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients. *Neuropsychobiology* 19:79-85

Lüllmann H, Mohr K (1999) *Pharmakologie und Toxikologie*. 14. Aufl., Thieme, Stuttgart New York

Madden JS (1993) Alcohol and depression. *Br J Hosp Med* 50:261-264

Malka R, Loo H, Ganry H, Souche A, Marey C, Kamoun A (1992) Long-term administration of tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal. *Br J Psychiatry* 160(Suppl):66-71

Mason BJ, Kocsis JH (1991) Desipramine treatment of alcoholism. *Psychopharmacol Bull* 27:155-161

Mason BJ, Kocsis JH, Rivito EC, Cutler RB (1996) A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA* 275:761-767

McLean PC, Ancill RJ, Szulecka TK (1986) Mianserin in the treatment of depressive symptoms in alcoholics. A double-blind placebo controlled study using a computer delivered self rating scale. *Psychiatr Pol* 6:417-426

McGrath PJ, Nunes EV, Stewart JW, Goldman D, Agosti V, Ocepek-Welikson K, Quitkin FM (1996) Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: A placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 53:232-240

McGrath PJ, Nunes EV, Quitkin FM (2000) Current concepts in the treatment of depression in alcohol-dependent patients. *Psychiatr Clin North Am* 23:695-711

Miller NS, Klamen D, Hoffmann NG, Flaherty JA (1996) Prevalence of depression an alcohol and other drug dependence in addictions treatment populations. *J Psychoactive Drugs* 28:111-123

Moak DH, Anton RF, Latham PK, Voronin KE, Waid RL, Durazo-Arvizu R (2003) Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: Results of a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 23:553-562

Modesto-Lowe V, Kranzler HR (1999) Diagnosis and treatment of alcohol-dependent patients with comorbid psychiatric disorders. *Alcohol Res Health* 23:144-149

Möller HJ, Kissling W, Stoll KD, Wendt GB (1989). *Psychopharmakotherapie, Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Kohlhammer, Stuttgart

Möller HJ, Laux G, Deister A (2001) Psychiatrie und Psychotherapie. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart

Möller HJ, Müller WE, Rüther E (2002) Moderne Antidepressiva. Thieme, Stuttgart New York

Müller WE (1990) Cholinerge und GABAerge Mechanismen. In: Beckmann H, Osterheider M (Hrsg) Neurotransmitter und psychische Erkrankungen. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest S 45-56

Muhonen LH, Lahti J, Sinclair D, Lönnqvist J, Lahti J, Alho H (2008) Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid major depressive disorder-predictors for the outcomes with memantine and escitalopram medication. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 3:20

Muhonen LH, Lönnqvist J, Juva K, Alho H (2008) Double-blind, randomised comparison of memantine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence. *J Clin Psychiatry* 69:392-399

Muhonen LH, Lönnqvist J, Lahti J, Alho H (2009) Age at onset of first depressive episode as a predictor for escitalopram treatment of major depression comorbid with alcohol dependence. *Psychiatry Res* 167:115-122

Naranjo CA, Bremner KE, Lanctot KL (1995) Effects of citalopram and a brief psycho-social intervention on alcohol intake, dependence and problems. *Addiction* 90:87-99

Naranjo CA, Knoke DM, Bremner KE (2000) Variations in response to citalopram in men and women with alcohol dependence. *J Psychiatry Neurosci* 25:269-275

Naranjo CA, Knoke DM (2001) The role of selective serotonin reuptake inhibitors in reducing alcohol consumption. *J Clin Psychiatry* 62(Suppl):18-25

Nunes EV, McGrath PJ, Quitkin FM, Stewart JP, Harrison W, Tricamo E, Ocepek-Welikson K (1993) Imipramine treatment of alcoholism with comorbid depression. *Am J Psychiatry* 150:963-965

Nunes EV, Levin FR (2004) Treatment of depression in patients with alcohol or drug dependence. A meta-analysis. *JAMA* 291:1887-1896

Penick EC, Powell BJ, Nickel EJ, Bingham SF, Riesenmy KR, Read MR, Campbell J (1994) Co-morbidity of lifetime psychiatric disorder among male alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 18:1289-1293

Pettinati HM, Oslin DW, Kampman KM, Dundon WD, Xie H, Gallis TL, Dackies CA, O'Brien CP (2010) A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psychiatry* 167:668-75

Pettinati HM, Volpicelli JR, Luck G, Kranzler HR, Rukstalis MR, Cnaan A (2001) Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 21:143-153

Petrakis IL, Leslie D, Rosenheck R (2003) The use of antidepressants in alcohol-dependent veterans. *J Clin Psychiatry* 64:865-870

Powell BJ, Campbell JL, Landon JF, Liskow BI, Thomas HM, Nickel EJ, Dale TM, Penick EC, Samuelson D, Lacoursiere RB (1995) A double-blind, placebo-controlled study of nortriptyline and bromocriptine in male alcoholics subtyped by comorbid psychiatric disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 19:462-468

Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goldwin FK (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the epidemiological catchment area (ECA) study. *JAMA* 264:2511-2518

Roig MG, Bello F, Burguillo J (1991) In vitro interaction between psychotropic drugs and alcohol dehydrogenase activity. *J Pharm Sci* 80(3):267-270

Ross HE, Glaser FB, Germanson T (1988) The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol and other drug problems. *Arch Gen Psychiatry* 45:1023-1031

Roy A, DeJong J, Lamparski D, George T, Linnoila M (1991) Depression among alcoholics. Relationship to clinical and cerebrospinal fluid variables. *Arch Gen Psychiatry* 48:428-432

Roy A (1996) Treating depression among alcoholics. *Can J Psychiatry* 41:194-195

Roy A (1998) Placebo-controlled study of sertraline in depressed recently abstinent alcoholics. *Biol Psychiatry* 44:633-637

Roy-Byrne PP, Pages KP, Russo JE, Jaffe C, Blume AW, Kingsley E, Cowley DS, Ries RK (2000) Nefazodone treatment of major depression in alcohol-dependent patients: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 20:129-136

Schuckit MA (1985) The clinical implications of primary diagnostic groups among alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 42:1043-1049

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (1999) SIGN Guidelines: An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based guidelines, SIGN publication 39, Edinburgh

Soyka M, Rothenhäusler HB, Preuss U, Möller HJ (1997) Antidepressiva bei Alkoholabhängigkeit: Neue Befunde zu Indikationen, Interaktionen und Effizienz. *Psychopharmakotherapie* 4:138-144

Vukovic O, Marci NP, Britvic D, Cvetic T, Damjanovic A, Prostran M, Jasovic-Gasic M (2009) Efficacy, tolerability and safety of tianeptine in special populations of depressive patients. *Psychiatr Danubina* 21:194-198

Weiss RD, Mirin SM, Griffin ML (1992) Drug abuse as a self-medication for depression: An empirical study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 18:121-129

Wetterling T (1999) Diagnostik und Behandlungsansätze depressiver Störungen bei Alkoholabhängigen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 67:131-141

Wetterling T (2001) Medikamentöse Behandlung von psychiatrischen Störungen bei Alkoholabhängigen. *Psychiatr Prax* 28:257-261

8. Danksagung

Meinem Lehrer Prof. Dr. Dieter Naber, dem ärztlichen Leiter der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf danke ich dafür, dass er mein Interesse für die Psychiatrie geweckt hat und dafür, dass mir die Gelegenheit gegeben wurde in der Klinik tätig zu sein.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Christian Haasen, dem früheren Direktor des Zentrums für Interdisziplinäre Suchtforschung (ZIS) der Universität Hamburg, danke ich für das interessante Thema meiner Doktorarbeit, für die mir gewährte Freiheit in der Bearbeitung und Eingrenzung des Themas und für die Unterstützung, die ich am ZIS erhalten habe.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ingo Schäfer, MPH, Geschäftsführer des ZIS, meinem unermüdlichen Betreuer, danke ich für seine freundliche Anleitung, Unterstützung, stetige Geduld und kompetente Hilfe.

Den Mitarbeiterinnen des ZIS, der ärztlichen Zentralbibliothek des UKE und der Bibliothek des ärztlichen Vereines, die mir bei der Beschaffung der benötigten Literatur engagiert und hilfreich zur Seite gestanden haben, möchte ich besonders danken.

Dank sagen möchte ich auch meiner Familie, die mich während meiner gesamten Ausbildung und auch während der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützend begleitet hat.

Herrn PD Dr. I. Schäfer und Herrn Prof. Dr. K. Wiedemann danke ich dafür, dass sie sich bereit gefunden haben, als Gutachter tätig zu sein.

9. Lebenslauf

18. Juni 1979	Geboren in Schleswig als Tochter von Bärbel Lutz geb. Schrader, und Martin Lutz
Schulbildung	
1985 - 1995	Dannewerk-Schule in Schleswig
1995 - 1998	Musisches Gymnasium Lessingstrasse in Neubrandenburg
1998 - 1999	Fachhochschule für Physiotherapie in Neubrandenburg
Hochschulstudium	
04/1999 - 12/2006	Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf mit klinischer Tätigkeit in Santiago de Chile/Chile
01/2007	Approbation
Ärztliche Tätigkeit	
03 - 09/ 2007	Neurologie im Elbeklinikum Stade
10/2007 - 03/2009	Innere Medizin im MVZ Prof. Mathey, Prof. Schofer, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum in Hamburg
04/2009 - 02/2010	Psychosomatik im Psychosomatischen Fachzentrum Falkenried
seit 03/2010	Allgemeinmedizin in der Praxis für Allgemeinmedizin Dr. med. Markus Hoffmann/ Hilke Rewerts

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

12. Anhang

Anhang 12.1

Autoren, Erscheinungsjahr:	Cornelius et al. 1993
Präparat:	Fluoxetin
Art der Studie:	offen, nicht-placebokontrolliert, nicht-randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	IIb/B
Patientenzahl:	12 Patienten (7 Frauen, 5 Männer)
Erkrankungen:	Major Depression und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R (mit Suizidgedanken)
Abstinenz vor Studienbeginn:	1 Woche
Dosis, mg:	20-40 mg/Tag
Behandlungsdauer:	8 Wochen
Diagnostikinstrumente:	Timeline method (Sobell 1988), Beck Depression Inventory (BDI) (Beck 1961), 24-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-24) (Hamilton 1960), Global Assessment Scale (GAS) (Endicott 1974)
Zusätzliche Therapie:	Keine Angaben
Ergebnis:	Durch Fluoxetinbehandlung statistisch signifikante Verbesserung der depressiven Symptome (Verbesserung von BDI und HAM-D) Signifikanter Rückgang des Alkoholkonsums unter Fluoxetinbehandlung

	Fluoxetin erweist sich als wirksam in der Behandlung der depressiven Symptomatik und des exzessiven Alkoholgebrauchs bei depressiven Alkoholabhängigen
--	---

Anhang 12.2

Autoren, Erscheinungsjahr:	Cornelius et al. 1995
Präparat:	Fluoxetin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	21 Patienten (7 Frauen, 14 Männer) (Fluoxetin n=11, Placebo n=10)
Erkrankungen:	Major Depression und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	1 Woche
Dosis, mg:	20-40 mg/Tag
Behandlungsdauer:	12 Wochen
Diagnostikinstrumente:	Timeline method (Sobell 1988), Beck Depression Inventory (BDI) (Beck 1961), 24-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-24) (Hamilton 1960), Global Assessment Scale (GAS) (Endicott 1974), Addiction Severity Index (ASI) (McLellan 1980)
Zusätzliche Therapie:	1x wöchentlich Psychotherapie 1x wöchentlich Psychiatertreffen
Ergebnis:	Insignifikante Verbesserung der depressiven Symptome in der Fluoxetingruppe Totaler Alkoholkonsum in der Fluoxetingruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe

	Fluoxetin wirksam in der Behandlung von exzessivem Alkoholgebrauch bei depressiven Alkoholabhängigen
--	---

Anhang 12.3

Autoren, Erscheinungsjahr:	Cornelius et al. 1997
Präparat:	Fluoxetin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	51 Patienten (25 Frauen, 26 Männer) (Fluoxetin n=25, Placebo n=26)
Erkrankungen:	Major Depression und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	1 Woche
Dosis, mg:	20-40 mg/Tag
Behandlungsdauer:	12 Wochen
Diagnostikinstrumente:	Timeline method (Sobell 1988), ASI (McLellan 1980), BDI (Beck 1961), HAM-D-24 (Hamilton 1960), GAS (Endicott 1974)
Zusätzliche Therapie:	1x wöchentlich Psychotherapie 1x wöchentlich Psychiatertreffen Anbindung an AA-Treffen
Ergebnis:	Die depressiven Symptome in der Fluoxetingruppe wurden signifikant rückläufig (Verbesserung der GAS, HAM-D und BDI-Werte) Der totale Alkoholkonsum in der Gruppe der Fluoxetinbehandelten war signifikant geringer als in der Placebogruppe (Alkoholkonsum in Placebogruppe 3x höher als in Fluoxetingruppe)

	Fluoxetin ist effektiv in Reduktion der depressiven Symptome und des Alkoholkonsums bei Patienten mit depressiver Störung und Alkoholabhängigkeit
--	--

Anhang 12.4

Autoren, Erscheinungsjahr:	Cornelius et al. 2000
Präparat:	Fluoxetin
Art der Studie:	Katamnese nach einem Jahr zu Cornelius et al. 1997
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	IIb/B
Patientenzahl:	31 Patienten (17 Frauen, 14 Männer) (Fluoxetin n=16, Placebo=15 [aus Akutphase])
Erkrankungen:	Major Depression und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	1 Woche (in der Akutphase)
Dosis, mg:	40 mg /Tag 11 von 15 Patienten setzten Behandlung mit Fluoxetin nach Akutphase fort, 12 von 16 Patienten erhielten Placebo (4 darunter starteten SSRI-Behandlung)
Behandlungsdauer:	12 Wochen (in der Akutphase), folgend 9 Monate
Diagnostikinstrumente:	Timeline method (Sobell 1988), ASI (McLellan 1980), BDI (Beck 1961), HAM-D-24 (Hamilton 1960), GAS (Endicott 1974)
Zusätzliche Therapie:	Anbindung an AA Psychotherapie
Ergebnis:	<p>Depressive Symptome signifikant niedriger in Fluoxetingruppe als in Placebogruppe, jedoch keine Unterschiede zwischen Endpunktanalyse der Akut-Phase-Behandlung und Katamnese nach einem Jahr</p> <p>Signifikante Verbesserung des exzessiven Alkoholkonsums aber nicht des Gesamtalkoholkonsums in Fluoxetingruppe</p> <p>Der Behandlungserfolg der Verbesserung der depressiven Symptome und des exzessiven Trinkens persistierte in der Fluoxetingruppe</p>

Anhang 12.5

Autoren, Erscheinungsjahr:	Cornelius et al. 2001
Präparat:	Fluoxetin
Art der Studie:	offen, nicht-placebokontrolliert, nicht-randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsgrad:	IIb/B
Patientenzahl:	13 Jugendliche (Durchschnittsalter 18.8) (10 Mädchen, 3 Jungen)
Erkrankungen:	Alkoholabhängigkeit (n=11) oder Alkoholmissbrauch (n=2) und Major Depression nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	1 Woche
Dosis, mg:	10-20 mg/Tag
Behandlungsdauer:	12 Wochen
Diagnostikinstrumente:	Timeline method (Sobell 1988), HAM-D-24 (Hamilton 1960), BDI (Beck 1961), Clinical Global Impression (CGI) für Depression und Alkoholabhängigkeit (Guy 1976)
Zusätzliche Therapie:	Während der ersten 4 Wochen wöchentliche Psychotherapie, danach wöchentliche Psychiatertreffen
Ergebnis:	Signifikant fallende Werte des BDI und der HAM-D-24 Anzahl der Trinkeinheiten pro Trinktag fiel signifikant. Durchschnittliche Anzahl der Trinktage pro Woche zeigte rückläufige Tendenzen, jedoch kein signifikantes Ergebnis Fluoxetin geeignet zur Behandlung depressiver Symptome und exzessiven

	Alkoholkonsums bei Jugendlichen
--	--

Anhang 12.6

Autoren, Erscheinungsjahr:	Cornelius et al. 2004
Präparat:	Fluoxetin
Art der Studie:	Katamnese nach einem Jahr zu Cornelius et al. 2001
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	IIb/B
Patientenzahl:	10 Jugendliche (8 Mädchen, 2 Jungen)
Erkrankungen:	Alkoholabhängigkeit oder Alkoholmissbrauch und Major Depression nach DSM-IV
Abstinenz vor Studienbeginn:	1 Woche (in der Akutphase)
Dosis, mg:	10-20 mg/Tag
Behandlungsdauer:	12 Wochen (in der Akutphase), Kontrolle nach 9 Monaten
Diagnostikinstrumente:	Timeline method (Sobell 1988) HAM-D-24 (Hamilton 1960), Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K- SADS-PL) (Kaufmann 1997), Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (Martin 2000)
Zusätzliche Therapie:	Keine Angaben
Ergebnis:	Keine signifikante Veränderung der Depressionslevel nach Ende der Akutphase und nach einem Jahr (gemessen an der HAM-D-24-Skala) Signifikant geringere Trinkfrequenz als zu Beginn der Akutphase, jedoch keine signifikanten Unterschiede der Anzahl der „drinks per drinking day“. Gering signifikant niedrigere Depressionslevel und Trinkfrequenz nach einem Jahr als zu Beginn der Akutphasebehandlung Bleibender Behandlungserfolg von

	Fluoxetin
--	------------------

Anhang 12.7

Autoren; Erscheinungsjahr:	Cornelius et al. Mai 2005
Präparat:	Fluoxetin
Art der Studie:	Katamnese nach 3 Jahren zu Cornelius et al. 2001
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	IIb
Patientenzahl:	10 Jugendliche (8 Mädchen, 2 Jungen)
Erkrankungen:	Alkoholabhängigkeit oder Alkoholmissbrauch und Major Depression nach DSM-IV
Abstinenz vor Diagnose:	1 Woche (in der Akutphase)
Dosis, mg:	10-20 mg/Tag (4 Patienten nahmen die Fluoxetineinnahme wieder auf)
Behandlungsdauer:	12 Wochen (in der Akutphase), Kontrolle nach 3 Jahren
Diagnostikinstrumente:	Timeline method (Sobell 1988), HAM-D-24 (Hamilton 1960), Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K- SADS-PL) (Kaufmann 1997), Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (Martin 2000)
Zusätzliche Therapie:	Keine Angaben
Ergebnis:	Signifikant niedrigere BDI-Werte als zu Beginn der Akutphasebehandlung Signifikant weniger Kriterien für Alkoholabhängigkeit, als zu Beginn der Akutphasebehandlung mit Fluoxetin Katamnese nach 3 Jahren zeigt anhaltende Wirksamkeit von Fluoxetin

Anhang 12.8

Autoren, Erscheinungsjahr:	Cornelius et al. Oktober 2005
Präparat:	Fluoxetin
Art der Studie:	Katamnese nach 5 Jahren zu Cornelius et al. 2001
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	IIb/B
Patientenzahl:	10 Jugendliche (8 Mädchen, 2 Jungen)
Erkrankungen:	Alkoholabhängigkeit oder Alkoholmissbrauch und Major Depression nach DSM-IV
Abstinenz vor Diagnose:	1 Woche (in der Akutphase)
Dosis, mg:	10-20 mg/Tag
Behandlungsdauer:	12 Wochen (in der Akutphase), Kontrolle nach 5 Jahre
Diagnostikinstrumente:	Timeline method (Sobell 1988), HAM-D-24 (Hamilton 1960), Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K- SADS-PL) (Kaufmann 1997), Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (Martin 2000)
Zusätzliche Therapie:	Keine Angaben
Ergebnis:	<p>Diagnostikkriterien (DSM-IV) für Major Depression nach 5 Jahren signifikant niedriger als zu Beginn der Akutphase Studie und signifikant niedriger als bei der 3-Jahres- Evaluation</p> <p>Die DSM-Kriterien für Alkoholabhängigkeit in der 5-Jahres-Evaluation waren signifikant niedriger als zu Beginn der Akutphase aber nicht signifikant niedriger als nach 3 Jahren</p> <p>Anhaltender Profit von der Fluoxetinbehandlung in Bezug auf depressive Symptome und</p>

	Alkoholabhängigkeit
--	----------------------------

Anhang 12.9

Autoren, Erscheinungsjahr:	Cornelius et al. 2009
Präparat:	Fluoxetin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	50 jugendliche Patienten (28 Mädchen, 22 Jungen) (Placebo n=26, Fluoxetin n=24)
Erkrankungen:	Alkoholabhängigkeit oder Alkoholmissbrauch und Major Depression nach DSM-IV
Abstinenz vor Diagnose:	Keine Angaben
Dosis, mg:	10-20 mg/Tag
Behandlungsdauer:	12 Wochen
Diagnostikinstrumente:	Timeline method (Sobell 1988), 27-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM- D-27)(Hamilton 1960), BDI (Beck 1961), Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K- SADS-PL) (Kaufmann 1997), Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (Martin 2000)
Zusätzliche Therapie:	Cognitiv Behavioral Therapie (CBT) Motivation Enhancement Therapie (MET)
Ergebnis:	In beiden Gruppen (Fluoxetin und Placebo) signifikanter Rückgang der depressiven Symptome Signifikanter Rückgang des Alkoholkonsums, sowie der Alkoholmissbrauchssymptome in beiden Gruppen Fluoxetin zeigt keine signifikante Wirkung auf depressive Symptome und Alkoholproblematik bei Jugendlichen

Anhang 12.10

Autoren, Erscheinungsjahr:	Findling et al. 2009
Präparat:	Fluoxetin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	34 jugendliche Patienten (5 Mädchen, 29 Jungen) (Fluoxetin n=18, Placebo n=16)
Erkrankungen:	Alkohol- und Cannabisabhängigkeit und Major Depression oder andere depressive Störungen nach DSM-IV
Abstinenz vor Diagnose:	Keine Angaben
Dosis, mg:	10-20 mg/Tag
Behandlungsdauer:	8 Wochen
Diagnostikinstrumente:	BDI (Beck 1961), Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) (Kaufmann 1997), Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) (Poznanski 1985), Clinical Global Impression Scale (CGI) (NIMH 1985), Children's Global Assessment Scale (CGAS) (Shaffer 1983), Beck Hopelessness Scale (BHS) (Beck 1974)
Zusätzliche Therapie:	Anonyme Alkoholiker etc., psychosoziale Intervention
Ergebnis:	Reduktion der CDRS-R-Werte in beiden Gruppen, jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied Kein signifikanter Gruppenunterschied der Intoxikation mit Cannabis oder Alkohol Fluoxetin ist einem Placebo zur Linderung depressiver Symptome oder einer Minderung von Cannabis/Alkoholkonsum in der Behandlung Jugendlicher mit Depressionen und Substanzmissbrauch nicht überlegen

Anhang 12.11

Autoren, Erscheinungsjahr:	Roy et al. 1996
Präparat:	Sertralin
Art der Studie:	offene, nicht-doppelblind und nicht-placebokontrolliert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	IIb/B
Patientenzahl:	17 weibliche Patientinnen
Erkrankungen:	Sekundäre Major Depression und primäre Alkoholabhängigkeit
Abstinenz vor Studienbeginn:	3 Wochen
Dosis, mg:	100 mg/Tag
Behandlungsdauer:	4 Wochen
Diagnostikinstrumente:	BDI (Beck 1961), 21-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-21) (Hamilton 1960)
Zusätzliche Therapie:	Keine Angaben
Ergebnis:	<p>Depressive Symptome gemessen an BDI und HDRS fielen wöchentlich, keine Angaben zur Signifikanz</p> <p>Zum Alkoholkonsum keine Angaben</p> <p>Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung der depressiven Symptome</p>

Anhang 12.12

Autoren, Erscheinungsjahr:	Roy et al. 1998
Präparat:	Sertralin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	36 Patienten (Sertralin n=18, Placebo n=18)
Erkrankungen:	Major depressive Episode und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	2 Wochen
Dosis, mg:	100 mg/Tag
Behandlungsdauer:	6 Wochen
Diagnostikinstrumente:	Timeline method (Sobell 1988), ASI (McLellan 1980), BDI (Beck 1961), HDRS-21 (Hamilton 1960), CGI (Guy 1975)
Zusätzliche Therapie:	Keine Angaben
Ergebnis:	<p>Sertralinbehandelte Patienten hatten signifikant geringere HDRS- und BDI-Werte als Patienten, welche Placebo erhielten</p> <p>50% der Sertralinpatienten zeigten eine signifikante Verbesserung des CGI-Wert</p> <p>Nur ein Patient (placeboerhaltend) wurde während der Studie rückfällig zum Alkohol</p> <p>Patienten welche Sertralin einnahmen, hatten signifikantere Verbesserung der depressiven Symptome als Patienten, die Placebo erhielten</p>

Anhang 12.13

Autoren, Erscheinungsjahr:	Pettinati et al. 2001
Präparat:	Sertralin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	100 Patienten (48 Frauen, 52 Männer)
Erkrankungen:	Major Depressive und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R (n=53) oder nur Alkoholabhängigkeit (n=47)
Abstinenz vor Studienbeginn:	2 Wochen
Dosis, mg:	200 mg/Tag
Behandlungsdauer:	14 Wochen
Diagnostikinstrumente:	timeline follow-back (TLFB) (Sobell 1992), ASI (McLellan 1992) Structured Clinical Interview für DSM-III-R (SCID) (Spitzer 1992), BDI (Beck 1961), HAM-D-24 (Hamilton 1960)
Zusätzliche Therapie:	Wöchentlich Psychotherapie (Twelve-Step Facilitation (TSF), Selbsthilfegruppentreffen, Riboflavin 100mg/Tag
Ergebnis:	Keine signifikante Veränderung der depressiven Symptome durch Sertralinbehandlung in der Gruppe der Depressiven Reduktion der Trinkmenge durch Sertralin bei nicht-depressiven Alkoholabhängigen (Verbesserung der TLFB-Werte) Sertralinbehandlung bei depressiven Alkoholabhängigen nicht besser als Placebo, bei nicht-depressiven Alkoholabhängigen Trinkmengenreduktion durch Sertralinbehandlung

Anhang 12.14

Autoren, Erscheinungsjahr:	Gual et al. 2003
Präparat:	Sertralin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	83 Patienten (Sertralin n=44, Placebo n=39)
Erkrankungen:	Major Depressive und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R und ICD-10 (World Health Organisation, 1992)
Abstinenz vor Studienbeginn:	2 Wochen
Dosis, mg:	50-150 mg/Tag
Behandlungsdauer:	24 Wochen
Diagnostikinstrumente:	HAM-D-17 (Hamilton 1967), Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MARDS) (Asberg 1979)
Zusätzliche Therapie:	Keine
Ergebnis:	<p>Besserung der depressiven Symptome in beiden Gruppen, keine signifikanten Unterschiede</p> <p>9 Patienten in der Placebogruppe und 14 Patienten aus der Sertralingruppe wurden alkoholrückfällig, kein signifikantes Ergebnis</p> <p>Kein signifikanter Behandlungserfolg in beiden Gruppen, es konnte kein klarer Behandlungseffekt von Sertralin verzeichnet werden</p>

Anhang 12.15

Autoren, Erscheinungsjahr:	Moak et al. 2003
Präparat:	Sertralin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	82 Patienten (32 Frauen, 50 Männer)
Erkrankungen:	Major Depression/Dysthymie oder affektive Störung und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	Mindestens 3 Tage
Dosis, mg:	200 mg/Tag
Behandlungsdauer:	12 Wochen
Diagnostikinstrumente:	TLFB (Sobell 1992), Alcohol Dependence Scale (ADS) (Skinner 1982), Obsessive-Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton 1996), BDI (Beck 1961), HAM-D-21 (Hamilton 1960)
Zusätzliche Therapie:	CBT (Project Match 1992) AA 100 mg/Tag Riboflavin
Ergebnis:	<p>Frauen welche Sertralin erhielten, hatten signifikant geringere HAM-D- und BDI- Werte als Frauen in Placebogruppe, bei Männern keine Gruppenunterschiede</p> <p>Verbesserung des Trinkverhaltens gemessen an den "drinks per drinking day"; keine signifikanten Gruppenunterschiede der Zeit zum ersten Rückfall, zum ersten "heavy drinking day" oder der Abstinenztage insgesamt</p> <p>Bei weiblichen Patienten konnte eine signifikante Besserung der Depression in der Sertralingruppe beobachtet werden</p>

Anhang 12.16

Autoren, Erscheinungsjahr:	Kranzler et al. 2006
Präparat:	Sertralin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	331 Patienten, (Placebo n=171, Sertralin n=160), Gruppe A HAM-D \geq 17, Gruppe B HAM-D \leq 16
Erkrankungen	Major Depression und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	1-2 Wochen
Dosis, mg:	Maximal 200 mg/Tag
Behandlungsdauer:	10 Wochen
Diagnostikinstrumente:	TLFB (Sobell 1992), DSM-IV AD und MDD Symptom Checklist, Psychiatric Research Instrument for Substance and Mental Disorders (Hasin 1996, 1998), BDI (1961), HAM-D-21 (Hamilton 1960), CGI (Skinner 1984)
Zusätzliche Therapie:	Psychotherapie
Ergebnis:	<p>Kein signifikanter Unterschied der depressiven Symptome zwischen Placebo und Sertralin in beiden Behandlungsgruppen</p> <p>Kein signifikanter Unterschied des Trinkverhaltens in beiden Gruppen zwischen Sertralin- und Placebobehandelten, jedoch Besserung in beiden Gruppen</p> <p>Kein signifikanter Behandlungserfolg durch Sertralingabe</p>

Anhang 12.17

Autoren, Erscheinungsjahr:	Pettinati et al. 2010
Präparat:	Sertralin/Naltrexon versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	170 Patienten (Sertralin n=40, Naltrexon n=49, Sertralin+Naltrexon n=42, Placebo n=39)
Erkrankungen:	Major Depression und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	1-2 Wochen
Dosis, mg:	200 mg/Tag Sertralin, 100 mg/Tag Naltrexon
Behandlungsdauer:	14 Wochen
Diagnostikinstrumente:	TLFB (Sobell 1992), Structured Clinical Interview for Axis I DSM-IV Disorders-Patient Edition (SCID-P) (First 1995), HAM-D-24 (Hamilton 1960)
Zusätzliche Therapie:	CBT
Ergebnis:	<p>HAM-D-Werte in der Sertralin+Naltrexongruppe signifikant niedriger als in den anderen Gruppen</p> <p>Zeit zum ersten Rückfall und die Zeit zum ersten „heavy drinking“ in der Sertralin+Naltrexongruppe signifikant länger</p> <p>Signifikant mehr depressive Alkoholabhängige welche die Kombination von Naltrexon und Sertralin verabreicht bekamen, hatten einen Rückgang der depressiven Symptome und eine Reduktion des Alkoholkonsums</p>

Anhang 12.18

Autoren, Erscheinungsjahr:	Muhonen et al. 2008
Präparat:	Escitalopram versus Memantin
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	80 Patienten (Escitalopram n=40, Memantin n=40)
Erkrankungen:	Major Depression und Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV
Abstinenz vor Studienbeginn:	4 Wochen
Dosis, mg:	20 mg
Behandlungsdauer:	26 Wochen
Diagnostikinstrumente:	Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT-FQ, AUDIT-3) (Saunders 1993), Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton 1996)
Zusätzliche Therapie:	Keine
Ergebnis:	Alkoholkonsum in beiden Behandlungsgruppen signifikant rückläufig Beide Medikamente reduzieren Alkoholcraving und Alkoholkonsum und sind zur Behandlung depressiver Alkoholabhängiger geeignet

Anhang 12.19

Autoren, Erscheinungsjahr:	Muhonen et al. 2008
Präparat:	Escitalopram versus Memantin
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	80 Patienten (Escitalopram n=40, Memantin n=40)
Erkrankungen:	Major Depression und Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV
Abstinenz vor Studienbeginn:	4 Wochen
Dosis, mg:	20 mg
Behandlungsdauer:	26 Wochen
Diagnostikinstrumente:	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Asberg 1979), Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (Beck 1996)
Zusätzliche Therapie:	Keine
Ergebnis:	<p>Depression, Angstsymptome und Lebensqualität in beiden Gruppen (Memantin/Escitalopram) signifikant verbessert, es gibt keine Gruppenunterschiede</p> <p>Memantin und Escitalopram sind gleichwertig in der Behandlung von depressiven Alkoholabhängigen geeignet und gut verträglich</p>

Anhang 12.20

Autoren, Erscheinungsjahr:	Habrat et al. 2006
Präparat:	Fluvoxamin versus Tianeptin
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	298 Patienten (Tianeptin n=150, Fluvoxamin n=148)
Erkrankungen:	Major Depressive und Alkoholabhängigkeit und ICD-10 (World Health Organisation, 1993)
Abstinenz vor Studienbeginn:	2 Wochen
Dosis, mg:	Fluvoxamin 100 mg/Tag Tianeptin 37,5 mg/Tag
Behandlungsdauer:	6 Wochen
Diagnostikinstrumente:	OCDS (Anton 1996), HDRS (Hamilton 1960), HARS (Hamilton 1959), CGI(Guy 1976)
Zusätzliche Therapie:	Keine
Ergebnis:	<p>Beide Medikamente zeigten gute Wirksamkeit in der Behandlung der depressiven Symptome (HRDS-Reduktion), jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede</p> <p>Bedeutende klinische Besserung des Trinkmusters, jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied</p> <p>Tianeptin und Fluvoxamin sind wirksame und verträgliche Arzneimittel in der Behandlung von Depression in der Gruppe der alkoholabhängigen Patienten</p>

Anhang 12.21

Autoren, Erscheinungsjahr:	Garcia-Portilla et al. 2005
Präparat:	Venlafaxin
Art der Studie:	offen, nicht-placebokontrolliert, nicht-randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	IIb/B
Patientenzahl:	90 Patienten
Erkrankungen:	Major Depression und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	Keine Angaben
Dosis, mg:	75 mg/Tag
Behandlungsdauer:	24 Wochen
Diagnostikinstrumente:	HAM-D-17 (Hamilton 1960), European Addiction Severity Index (Europ ASI) (Kokkevi 1995), Clinical Global Impression (CGI-S u. CGI-I) (Guy 1976)
Zusätzliche Therapie:	Keine Angaben
Ergebnis:	<p>Der HAM-D-Wert geht signifikant zurück im Laufe der Studie</p> <p>Signifikanter Rückgang des Alkoholkonsums</p> <p>Venlafaxin stellt sich als effektives Medikament in der Behandlung von Depressionen bei Alkoholabhängigkeit heraus</p>

Anhang 12.22

Autoren, Erscheinungsjahr:	Roy-Byrne et al. 2000
Präparat:	Nefazedon versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	64 Patienten (35 Frauen, 29 Männer) (Nefazedon n=32, Placebo n=32)
Erkrankungen:	Major Depression und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	Patienten wurden um Abstinenz gebeten, jedoch konnten nur 9,5% das Trinken komplett beendeten
Dosis, mg:	460+/-75 mg/Tag
Behandlungsdauer:	12 Wochen
Diagnostikinstrumente:	TLFB (Sobell 1988), CGI (Guy 1976), HAM-D-21 (Hamilton 1960), Hamilton Rating Scales for Anxiety (HAM-A) (Hamilton 1959), Alcohol Use Disorders Identification Test (Fleming 1991)
Zusätzliche Therapie:	Psychiater-Besuche, CBT, Psychoedukative Gruppen für Alkoholabhängigkeit und Depression
Ergebnis:	In Nefazedongruppe signifikant niedrigere Depressionslevel als in Placebogruppe In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Reduktion des Alkohol- konsums, allerdings kam es zu keinen signifikanten Gruppenunterschieden Nefazedon ist in der Trinkreduktion oder "Craving" nicht besser als Placebo liefert aber einen stabilisierenden Effekt, was an der geringeren "dropout" Rate in der Nefazedongruppe deutlich wurde, Nefazedon lindert Depressionen signifikant mehr als Placebo

Anhang 12.23

Autoren, Erscheinungsjahr:	Brown et al. 2003
Präparat:	Nefazedon
Art der Studie:	offen, nicht-placebokontrolliert, nicht-randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	IIb/B
Patientenzahl:	13 Patienten (2 Frauen, 11 Männer)
Erkrankungen:	Major Depression und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	Keine Angaben
Dosis, mg:	492+/-175 mg/Tag
Behandlungsdauer:	12 Wochen
Diagnostikinstrumente:	HDRS (Hamilton 1960), HRSA (Hamilton 1959), Alcohol Craving Questionnaire (ACQ) (Tiffany 1993), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Rosenberg, 1984)
Zusätzliche Therapie:	5 Patienten erhielten zusätzlich Citalopram, Trazodon, Amitriptylin oder Alprazolam
Ergebnis:	<p>Signifikante Reduktion der HRDS- und HRSA-Werte</p> <p>Signifikante Reduktion des Alcoholcravings (Verbesserung der ACQ-Werte)</p> <p>Nefazedontherapie führt zur signifikanten Verbesserung der Depression und Angst, sowie zu einer Reduktion des Alkoholverlangens und des Alkoholgebrauchs</p>

Anhang 12.24

Autoren, Erscheinungsjahr:	Hernandez-Avila et al. 2004
Präparat:	Nefazedon versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	41 Patienten (52% Frauen)
Erkrankungen:	Major Depression und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	1 Woche
Dosis, mg:	Durchschnittlich 412,9 mg/Tag
Behandlungsdauer:	10 Wochen
Diagnostikinstrumente:	TLFB (Sobell 1992), Drinker Inventory of Consequences (DrInC) (Miller 1995), HAM-D (Hamilton, 1959), State Anxiety Inventory (SAI) (Spielberg 1970), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) Bussy 1989)
Zusätzliche Therapie:	8 Sitzungen Psychotherapie
Ergebnis:	<p>HAM-D-Wert zeigt keine signifikanten Gruppenunterschiede</p> <p>Der Alkoholkonsum war unter den Nefazedonbehandelten signifikant geringer als in der Placebogruppe</p> <p>Nefazedonbehandlung führt zur signifikanten Reduktion des Alkoholkonsums, hinsichtlich der depressiven Symptome zeigt sich kein signifikanter Gruppenunterschied</p>

Anhang 12.25

Autoren, Erscheinungsjahr:	Mason et al. 1991
Präparat:	Desipramin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	42 Patienten (8 Frauen, 34 Männer)
Erkrankungen:	Major Depression (bei 19 Patienten) und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R und Research Diagnostic Criteria (RCD) (Spitzer 1978)
Abstinenz vor Studienbeginn:	3 Wochen
Dosis, mg:	Durchschnittlich 275 mg/Tag (Depressive)/ 172,2 mg/Tag (Nicht-Depressive)
Behandlungsdauer:	6 Monate
Diagnostikinstrumente:	TLFB (Sobell 1992), Alcohol Dependence Scale (ADS) (Skinner 1982), HAM-D (Hamilton 1960)
Zusätzliche Therapie:	Wöchentlich Therapiegruppen, AA
Ergebnis:	<p>Depressive Desipraminbehandelte sind signifikant weniger depressiv am Ende der Studie als depressive Placebo-behandelte</p> <p>Desipraminbehandelte blieben nicht signifikant länger alkoholabstinent und hatten ihre längste Trockenperiode während der Studie seit Beginn ihrer Trinkproblematik</p> <p>Desipraminbehandelte zeigten signifikanten Verbesserung der depressiver Symptome</p>

Anhang 12.26

Autoren, Erscheinungsjahr:	Mason et al. 1996
Präparat:	Desipramin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	71 Patienten
Erkrankungen:	Major Depression (bei 28 Patienten) und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	8 Tage
Dosis, mg:	Durchschnittlich 200 mg/Tag
Behandlungsdauer:	6 Monate
Diagnostikinstrumente:	TLFB (Sobell 1992), ADS (Skinner 1982), HAM-D (Hamilton 1960)
Zusätzliche Therapie:	Anbindung an AA oder andere psychosoziale Behandlung wurde gefördert
Ergebnis:	<p>Depressive Desipraminbehandelte zeigen signifikante Verbesserung depressiver Symptome</p> <p>Nicht signifikante Verbesserung des Rückfallrisikos bei depressiven Alkoholabhängigen, nicht bei nichtdepressiven Alkoholkranken</p> <p>Signifikante Besserung der Depression durch Desipramin, Desipraminbehandlung führt bei depressiven Alkoholkranken zur Minderung des Rückfälligwerdens</p>

Anhang 12.27

Autoren, Erscheinungsjahr:	Nunes et al. 1993
Präparat:	Imipramin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	85 Patienten (54 Frauen, 40 Männer)
Erkrankungen:	Major Depression oder Dysthymie und Alkoholabhängigkeit/misbrauch nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	Aktiv trinkend
Dosis, mg:	Durchschnittlich 263 mg/Tag
Behandlungsdauer:	12 Wochen offene Studie, dann 6 Monate (Randomisierung der auf Imipramintherapie Ansprechenden)
Diagnostikinstrumente:	TLFB (Sobell 1992), CGI (Guy 1976), HAM-D-21 (Hamilton 1960)
Zusätzliche Therapie:	Wöchentliche Psychiatertreffen und Alkoholberatung
Ergebnis:	<p>Verbesserung der depressiven Symptome in der Imipraminbehandlungs-gruppe, jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede</p> <p>In der Placebogruppe wurden deutlich mehr Patienten rückfällig zum Alkohol als in der Desipramingruppe, jedoch keine signifikanten Ergebnisse</p> <p>Nicht signifikante Eignung zur Rückfallprävention, keine spezifische Analyse der Veränderung der depressiven Symptome</p>

Anhang 12.28

Autoren, Erscheinungsjahr:	McGrath et al. 1996
Präparat:	Imipramin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	69 Patienten (Imipramin n=36, Placebo n=33)
Erkrankungen:	Major Depression oder Dysthymie und Alkoholabhängigkeit/misbrauch nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	Aktiv trinkend
Dosis, mg:	Durchschnittlich 262+/-43 mg/Tag
Behandlungsdauer:	12 Wochen
Diagnostikinstrumente:	TLFB (Sobell 1992), Michigan Alcohol Screening Test (Selzer 1971), CGI (Guy 1976), HAM-D-21 (Hamilton 1960)
Zusätzliche Therapie:	Wöchentliche Psychiatertreffen, AA
Ergebnis:	<p>Signifikant geringere Depressionslevel in Imipraminbehandlungsgruppe als in Placebogruppe</p> <p>In der Placebogruppe wurde deutlich heftiger Alkohol konsumiert; jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede zur ImipraminGruppe</p> <p>Imipraminbehandlung bessert die depressiven Symptome bei aktiv trinkenden Alkoholabhängigen signifikant, Patienten deren Stimmung sich verbesserte zeigten auch einen Rückgang des Alkoholkonsums</p>

Anhang 12.29

Autoren, Erscheinungsjahr:	Loo et al. 1988
Präparat:	Tianeptin versus Amitriptylin
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	129 Patienten (Tianeptin n=64, Amitriptylin n=65)
Erkrankungen:	Major Depression oder Dysthymie und Alkoholabhängigkeit/missbrauch nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	2-5 Wochen
Dosis, mg:	Durchschnittlich 37,5 mg/Tag Tianeptin oder 75 mg/Tag Amitriptylin
Behandlungsdauer:	4-8 Wochen
Diagnostikinstrumente:	MARDS (Asberg 1979), Hopkins Symptom Checklist (HSCL) (Derogatis 1974), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) (Hamilton 1959)
Zusätzliche Therapie:	Einige Patienten erhielten Anxiolytica und/oder Hypnotika
Ergebnis:	<p>Signifikante Verbesserung der depressiven Symptome in beiden Behandlungsgruppen (Verbesserung der MARDS-Werte)</p> <p>Signifikante Verbesserung der HSCL-Werte in Tianeptingruppe gegenüber der Amitriptylingruppe</p> <p>Tianeptin ist ein effektives anxiolytisches Antidepressivum mit einer besseren Verträglichkeit als Amitriptylin in der Behandlung von depressiven Alkoholabhängigen</p>

Anhang 12.30

Autoren, Erscheinungsjahr:	Krupitski et al. 1993
Präparat:	Baclofen versus Diazepam versus Amitriptylin
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	90 Patienten (Baclofen n=29, Diazepam n=20, Amitriptylin n=18, Placebo n=23)
Erkrankungen:	Alkoholabhängigkeit und sekundäre affektive Störung (meist Kombination aus Angststörung und Depression)
Abstinenz vor Studienbeginn:	Mindestens 3-4 Wochen
Dosis, mg:	Baclofen 37,5 mg/Tag, Diazepam 15 mg/Tag, Amitriptylin 75 mg/Tag
Behandlungsdauer:	3 Wochen
Diagnostikinstrumente:	Zung's test and depressive scale of MMPI (Sobchik 1990), Spielberg's test (Khanin 1976), Taylor's anxiety scale of MMPI (Erishev 1988)
Zusätzliche Therapie:	Keine Angaben
Ergebnis:	<p>Signifikanter Rückgang der depressiven Symptome und der Angstsymptome in allen Medikamentengruppen, keine signifikante Veränderung in der Placebogruppe</p> <p>Der anxiolytische und antidepressive Effekt stellte sich bei Amitriptylin, Diazepam und Baclofen als gleichwertig effektiv heraus, jedoch weist Baclofen nicht die Nebenwirkungen von Antidepressiva bzw. Tranquillizern auf</p>

Anhang 12.31

Autoren, Erscheinungsjahr:	Altintoprak et al. 2008
Präparat:	Mirtazapin versus Amitriptylin
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	44 Patienten (Mirtazapin n=24, Amitriptylin n=20)
Erkrankungen:	Major Depression und Alkoholabhängigkeit/missbrauch nach DSM- III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	2 Wochen Entgiftungsperiode (mit oral Diazepam 20-60 mg)
Dosis, mg:	Mirtazapin 30 mg/Tag, Amitriptylin 150 mg/Tag
Behandlungsdauer:	8 Wochen
Diagnostikinstrumente:	Michigan Alcohol Screening Test (MAST) (Selzer 1971), Alcohol Craving Questionnaire (ACQ) (Tiffany 1993), 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton 1960), Spielberg State- Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberg 1983)
Zusätzliche Therapie:	Keine Angaben
Ergebnis:	In beiden Gruppen signifikante Verbesserung der Depression und des Alkoholcravings Sowohl Mirtazapin als auch Amitriptylin stellten sich als wirksame Medikamente zur Behandlung des Alkoholcravings und depressiver Symptome heraus, wobei Mirtazapin besser vertragen wurde

Anhang 12.32

Autoren, Erscheinungsjahr:	Powell et al. 1995
Präparat:	Bromocriptin versus Nortriptylin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	99 männliche Patienten (Bromocriptin n=34, Nortriptylin n=34, Placebo n=31)
Erkrankungen:	3 Gruppen: Alkoholabhängigkeit (allein)(63 Patienten), Alkoholabhängigkeit+ affektive/ Angststörung (88 Patienten), Alkoholabhängigkeit+ dissoziale Persönlichkeitsstörung (65 Patienten) nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	14 Tage
Dosis, mg:	Bromocriptin 2,5-5 mg 3x/Tag Nortriptylin 25-75 mg/Tag
Behandlungsdauer:	6 Monate
Diagnostikinstrumente:	Severity of Alcohol dependence Questionnaire (SADQ) (Stockwell 1979), BDI (Beck 1961), Beck Anxiety Inventory (BAI) (Beck 1978), Symptom Check List-90 (SCL-90) (Derogatis 1977), Global Assessment Scale (GAS) (Endicott 1974)
Zusätzliche Therapie:	Edukatives und remotivierendes Behandlungsprogramm
Ergebnis:	Signifikanter Medikamenteneffekt von Nortriptylin nur bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und dissozialer Persönlichkeitsstörung (Verbesserung der Werte von SADQ und BAI) Nur Patienten mit dissozialer Persönlichkeitsstörung, welche Nortriptylin einnahmen, profitierten besser in Bezug auf Trinkverhalten als solche die Placebo einnahmen

Anhang 12.33

Autoren, Erscheinungsjahr:	Malka et al. 1992
Präparat:	Tianeptin
Art der Studie:	nicht-placebokontrolliert, nicht-randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	IIb/B
Patientenzahl:	130 Patienten
Erkrankungen:	Major Depression oder Dysthymie und Alkoholabhängigkeit/misbrauch nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	7 Tage, eine Woche Placebobehandlung
Dosis, mg:	Durchschnittlich 37,5 mg/Tag
Behandlungsdauer:	1 Jahr
Diagnostikinstrumente:	MARDS (Asberg 1979), Hopkins Symptom Checklist (HSCL) (Derogatis 1974), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) (Hamilton 1959), Clinical Global Impression Scale CGI (Guy 1976)
Zusätzliche Therapie:	Keine Angaben
Ergebnis:	<p>Signifikante Verbesserung der CGI-, MADRS-, HARS- und HSCL-Werte unter Tianeptingabe</p> <p>Langzeitbehandlung mit Tianeptin zeigt frühe und stetige Besserung der Angst- und Depressionssymptome, Tianeptin erwies sich als verträgliches und effektives Antidepressivum in dieser Patientengruppe</p>

Anhang 12.34

Autoren, Erscheinungsjahr:	Vukovic et al. 2009
Präparat:	Tianeptin
Art der Studie:	nicht-placebokontrolliert, nicht-randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ila/B
Patientenzahl:	77 Patienten mit leichten bis mäßigen Depressionen mit (Gruppe 1 n=45: Alter \geq 55 und Gruppe 2 (n=32): komorbider Alkoholabhängigkeit)
Erkrankungen:	Alkoholabhängigkeit und leichte bis mäßige Depression nach DSM-IV
Abstinenz vor Studienbeginn:	14 Tage
Dosis, mg:	Durchschnittlich 37,5 mg/Tag
Behandlungsdauer:	8 Wochen
Diagnostikinstrumente:	MARDS (Asberg 1979), HAM-A (Hamilton 1959), CGI (Guy 1976)
Zusätzliche Therapie:	Keine Angaben
Ergebnis:	Signifikante Verbesserung der depressiven Symptome und der Angst (Verbesserung der MADRS, CGI und HAM-A-Werte) in beiden Gruppen Die Studie zeigt, dass Tianeptin eine gute Wirksamkeit bei leichten Depressionen bei älteren sowie bei komorbiden alkoholabhängigen Patienten hat

Anhang 12.35

Autoren, Erscheinungsjahr:	McLean et al. 1986
Präparat:	Mianserin versus Placebo
Art der Studie:	doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert
Evidenzgrad/ Empfehlungsklasse:	Ib/A
Patientenzahl:	35 Patienten (Mianserin n=17, Placebo n=18)
Erkrankungen:	Major Depression mit HAM-D-Wert >17 und Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R
Abstinenz vor Studienbeginn:	7 Tage Entgiftungsperiode
Dosis, mg:	60 mg/Tag
Behandlungsdauer:	4 Wochen
Diagnostikinstrumente:	HDRS (Hamilton, 1960)
Zusätzliche Therapie:	Therapeutisches Programm (Gruppentreffen, Gesprächstherapie, Entspannung und Beschäftigungstherapie)
Ergebnis:	<p>In beiden Gruppen kam es zur Verbesserung der depressiven Symptome, es kam zu keinen signifikanten Gruppenunterschieden</p> <p>Keine Aussagen über Alkoholkonsum, da Abstinenz gewahrt werden musste</p> <p>Mianserin zeigte keine Wirksamkeit auf die depressiven Symptome</p>