

UNIVERSITÄTSKLINIKUM ULM
KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND
PSYCHOTHERAPIE I
(WEISSENAU)

Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Kaschka

**MISSBRAUCH UND ABHÄNGIGKEIT VON PREGABALIN
(LYRICA®) UNTER KONSUMENTEN ILLEGALER
DROGEN**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität
Ulm

vorgelegt von
BRENDAN SNELLGROVE
Gloucester, Großbritannien
2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Tilman Steinert

2. Berichterstatter: PD Dr. Maximilian Gahr

Tag der Promotion: 20.10.2016

I Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	7
2.1. Studiendesign.....	7
2.2. Stichprobe und Durchführung der Studie.....	7
2.3. Basisdaten aus der Patientenakte.....	8
2.4. Urinproben.....	8
2.5. Fragebogen.....	9
2.6. Visuelle Analogskalen.....	13
2.7. Strukturiertes Klinische Interview für DSM-IV (SKID-I).....	14
2.8. Statistische Verfahren.....	15
2.9. Ethikvotum.....	16
3. Ergebnisse	17
3.1. Auswertung des Fragebogens und der Basisdaten aus der Patientenakten.....	17
3.2. Auswertung der strukturierten klinischen Interviews (SKID-I).....	30
3.3. Auswertung der Urinproben.....	30
3.4. Prädiktoren für den Gebrauch von Pregabalin.....	31
3.5. Auswertung der visuellen Analogskalen.....	35
4. Diskussion	41
4.1. Ergebnisdiskussion.....	41
4.2. Limitationen.....	57
4.3. Schlussfolgerungen.....	61
5. Zusammenfassung	62
6. Literaturverzeichnis	64
7. Anhang	70
8. Danksagung	86
9. Lebenslauf	87

II Abkürzungsverzeichnis

ESI Elektrospray-Ionisation

PGN Pregabalin

ICD-10 International Classification of Disease

DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

LC/MS Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (Liquid chromatography-mass spectrometry)

SKID-I Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV; Achse I: Psychische Störungen

UPLC Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography)

Präambel

Um die Lesbarkeit und damit auch das Verständnis zu verbessern, wird in der vorliegenden Arbeit jeweils die männliche Form der Personenbezeichnungen verwendet. Eine Wertung ist damit nicht beabsichtigt.

1 Einleitung

Das Arzneimittel Pregabalin (Lyrica®) wird zur Gruppe der neueren Antiepileptika gerechnet. Es ist ein Strukturanalogon des wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA), zeigt aber keine Wirkung an GABA_A- oder GABA_B-Rezeptoren und hat keinen Einfluss auf die Aufnahme oder den Abbau von GABA. Stattdessen wird die Wirkung auf die hochaffine Bindung an die $\alpha 2\delta$ -Untereinheit präsynaptischer, spannungsabhängiger Calcium-Kanäle im zentralen Nervensystem zurückgeführt. Es wird angenommen, dass die Bindung den depolarisationsbedingten Einstrom von Calcium reduziert und dadurch die Freisetzung verschiedener Neurotransmitter wie Glutamat, Noradrenalin, Serotonin, Dopamin und Substanz P vermindert (Gajraj 2007).

Pregabalin wurde 2004 in der Europäischen Union zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen und als Zusatztherapie bei partiellen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung zugelassen (EMA 2015a, EMA 2015c). Bereits während der Entwicklung von Pregabalin hatte die Firma Pfizer die Absicht, eine Zulassung auch für die psychiatrischen Indikationen der Generalisierten Angststörung, Sozialen Phobie und Panikstörung anzustreben (Selak 2001). Entsprechende Wirksamkeitsnachweise für die Generalisierte Angststörung in Form zweier randomisierter, kontrollierter Doppelblindstudien wurden 2003 von Feltner et al. und 2005 von Rickels et al. publiziert. Darauf folgend wurde 2006 die Zulassung um die Indikation der Generalisierten Angststörung erweitert. Ebenfalls 2006 wurde die Behandlung zentraler neuropathischer Schmerzen zugelassen. Obwohl 3 randomisierte, kontrollierte Studien zur Wirksamkeit bei der Behandlung der sozialen Phobie und deren Rückfallprävention (Pande et al. 2004, Feltner et al. 2011 und Greist et al. 2011)

vorliegen, steht eine Zulassung für diese Indikation bislang aus. Vergleichbare Studien zur Behandlung der Panikstörung gibt es bisher nicht.

Im Jahr 2005 wurden 89% der durch Pregabalin verursachten Kosten für die gesetzlichen Krankenversicherungen durch den Einsatz in der Indikation „periphere neuropathische Schmerzen“ verursacht (KBV 2007). Ein therapeutischer Zusatznutzen gegenüber dem deutlich günstigeren Gabapentin, Carbamazepin oder trizyklischen Antidepressiva ist allerdings nicht belegt (Schwabe 2013a). Umso erstaunlicher ist es, dass Pregabalin im Jahr 2012 mit 281 Mio. € den 4. Platz der Arzneimittel mit den höchsten Nettokosten für die Gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland einnahm (Schwabe 2013b).

Vor diesem Hintergrund gibt die seit einigen Jahren geführte Diskussion über das möglicherweise unterschätzte Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin Anlass zur Sorge. Im Zulassungsverfahren für die Europäische Union berief sich die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, damals EMEA) auf eine unveröffentlichte Placebo- kontrollierte Studie an Menschen, die zeige, dass Pregabalin nicht das „Profil einer prototypisches Missbrauchs-Substanz“ verglichen mit Diazepam aufweise. In Tierversuchen an Ratten und Rhesusaffen seien im Vergleich zu Morphin und Benzodiazepinen keine Auffälligkeiten festgestellt worden und es seien bei Ratten lediglich mäßige und überwiegend nicht-signifikante Entzugssymptome aufgetreten. Pregabalin sei an den bekannten Bindungsstellen von Missbrauchs-Substanzen inaktiv (EMA 2015a).

In der erneuten Bewertung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur zum Zeitpunkt der Zulassung von Pregabalin für die Behandlung generalisierter Angststörungen im Jahr 2006 wurde das Missbrauchsrisiko von Pregabalin als gering eingeschätzt. Als Entscheidungsgrundlage wurden u.a. unveröffentlichte präklinische Tierversuche an Rhesusaffen und Ratten sowie eine unveröffentlichte klinische Einzeldosis-Cross-over-Studie an 15, im freizeitorientierten Gebrauch von Alkohol und Sedativa erfahrenen Testpersonen angeführt. Da es zu diesem Zeitpunkt angeblich keine Hinweise auf Missbrauch oder Abhängigkeit von der Vorläufersubstanz Gabapentin gab, war man zuversichtlich, dass auch Pregabalin nicht mit Missbrauch oder Abhängigkeit in Verbindung stehen werde. Dennoch gab es Bedenken, weil Pregabalin in Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie z.B. Euphorie, Depersonalisation

und Amnesie Ähnlichkeiten mit Benzodiazepinen aufweist. Auch konnte die Frage möglicher Absetzphänomene nach langfristiger Einnahme nicht befriedigend geklärt werden, sodass eine Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung gefordert wurde (EMA 2015b).

Nach der Markteinführung in den USA 2004 wurde das Missbrauchspotential von Pregabalin im Juli 2005 durch die *US Drug Enforcement Administration* als niedrig eingestuft (Klasse V-Substanz). In den vorgelegten, unveröffentlichten klinischen Studien sei der Prozentsatz von Teilnehmern mit akuten euphorischen Effekten ungewöhnlich hoch gewesen und Pregabalin habe einige pharmakologische Effekte vergleichbar mit Diazepam und Alprazolam gezeigt. Auch hätten Ratten in präklinischen Studien Pregabalin häufiger selbst verabreicht als das Placebo. Es sei aber im Tierversuch an Benzodiazepin-abhängigen Tieren kein Ersatz für Benzodiazepine gewesen. Die positiven psychischen Effekte seien begrenzt und würden bei längerem Gebrauch nicht anhalten. Es wurde deshalb angenommen, dass Pregabalin intermittierend missbraucht werden könnte, ohne ein Suchtverhalten auszulösen. Der Missbrauch von Pregabalin könne zu begrenzter körperlicher und psychischer Abhängigkeit führen (Drug Enforcement Administration 2005).

Im Januar 2009 werteten Chalabianloo und Schjøtt die wenigen bis dahin vorliegenden Informationen hinsichtlich des Missbrauchs- und Abhängigkeitspotentials von Pregabalin aus. Dabei unterzogen sie die öffentlich zugänglichen Informationen über die erwähnten präklinischen und klinischen Studien, die für die Zulassung in Europa (EMA 2015b) und den USA (Drug Enforcement Administration 2005) herangezogen worden waren, einer erneuten Bewertung. Sie verwiesen auf methodische Mängel, kamen aber insgesamt zu dem vergleichbaren Ergebnis, dass Pregabalin ein geringeres Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial habe als herkömmliche Drogen, dass aber ein Missbrauch von Pregabalin aufgrund seiner positiven psychischen Effekte wahrscheinlich sei. Bedenklich fanden sie die häufig als Nebenwirkung auftretende Euphorie (Blommel und Blommel 2007). Aufgrund der positiven Effekte bei der Behandlung des Benzodiazepinentzugs (Oulis et al. 2008) vermuteten sie, dass Pregabalin von Drogenabhängigen zur Linderung von Entzugssymptomen missbraucht werden könnte.

In ihrem gemeinsamen Jahresbericht 2009 wiesen die Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EBDD) und Europol erstmals auf eine entsprechende Problematik in einigen EU-Ländern hin (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction und Europol 2009). Gestützt wurde dies durch erste Fallberichte ab Juli 2010 (Grosshans et al. 2010, Filipetto et al. 2010). Weitere Anhaltspunkte lieferten die Auswertungen von spontanen Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den Pharmakovigilanz-Datenbanken Schwedens (Schwan et al. 2010), Deutschlands (Gahr et al. 2013b), Norwegens (Schjøtt et al. 2014) und bei der WHO (Caster et al. 2011), in denen zahlreiche Fälle mit Anzeichen von Missbrauch und Abhängigkeit von Pregabalin beschrieben wurden. Vor diesem Hintergrund wurde 2010 eine Warnung vor einem möglichen Missbrauchspotential in den Produktinformation zu Lyrica® ergänzt (EMA 2015d). Im Januar 2011 sah sich die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft aufgrund sich verdichtenden Hinweise veranlasst, auf ein mögliches Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin aufmerksam zu machen (AkdÄ 2011).

Als möglicher Risikofaktor für den Missbrauch von Pregabalin deuteten sich sehr früh der Missbrauch und die Abhängigkeit von anderen psychotropen Substanzen an. In beinahe allen bisherigen Fallberichten (Grosshans et al. 2010, Filipetto et al. 2010, Yargic et al. 2011, Skopp et al. 2012, Carrus et al. 2012, Gahr et al. 2013a, Papazisis et al. 2013) wird zumindest der Missbrauch anderer psychotroper Substanzen zum betreffenden Zeitpunkt oder in der Vorgeschichte angeführt und auch die Ergebnisse der Pharmakovigilanz-Systeme in Schweden und Deutschland (Schwan et al. 2010, Gahr et al. 2013b) geben einen entsprechenden deutlichen Hinweis. Ein verbreiteter freizeitorientierter Gebrauch von Pregabalin wurde durch eine Studie, die auf der Auswertung von Online-Berichten auf 108 Websites basierte, offenbart (Schifano et al. 2011). Darin werden Nutzer zitiert, die Pregabalin als die ideale psychotrope Droge bezeichnen und die psychotrope Wirkung mit der von Alkohol, Gammahydroxybutyrat (GHB) und Benzodiazepinen vergleichen. Eine fragebogenbasierte Studie an Patienten sechs schottischer Suchtkliniken deutete darauf hin, dass 30% dieser vermuteten Risikopopulation Gabapentioniden (Gabapentin/Pregabalin) gebrauchten. Dabei überwog allerdings der Gebrauch von Gabapentin deutlich den von Pregabalin, dessen Einnahme lediglich von 4,5%

der Teilnehmer angegeben wurde. Als Gründe für die Einnahme von Gabapentinoïden wurden die berauschende Wirkung und die Wirkungsverstärkung von Methadon genannt (Baird et al. 2014). Weitere Belege für den Zusammenhang zwischen dem Missbrauch von Pregabalin und dem Konsum anderer Drogen kommen aus Finnland. Dort wurde zwischen 2010 und 2011 bei allen post mortem durchgeführten toxikologischen Untersuchungen auch nach Pregabalin gesucht. In 2,3 % der Fälle konnte dies nachgewiesen werden. Bei 48,1% dieser Fälle wurde ein Pregabalin-Missbrauch angenommen. In allen Fällen wurden weitere Drogen festgestellt (Häkkinen et al. 2014). Kiriikku et al. berichteten 2014 von 206 Fällen, in denen Pregabalin in Serumproben von Autofahrern festgestellt wurde, die im Verdacht gestanden hatten, unter dem Einfluss von Drogen gefahren zu sein. In lediglich 3 dieser Fälle konnten keine anderen Drogen nachgewiesen werden.

Suchtmedizinisch relevant ist diese Frage auch hinsichtlich der Erprobung von Pregabalin in der Rückfallprävention bei Alkohol- und Benzodiazepinabhängigkeit, zur Unterstützung eines Alkohol- und Benzodiazepinentzugs (Martinotti et al. 2008, Oulis et al. 2008, Stopponi et al. 2012, Bobes et al. 2012), in der Behandlung der Kokain-Abhängigkeit (De Guglielmo G et al. 2013) sowie in der Therapie kognitiver Defizite nach Langzeitgebrauch von Benzodiazepinen (Oulis et al. 2014). Desweiteren weist ein Fallbericht (Kämmerer et al. 2012) darauf hin, dass Pregabalin bei der Behandlung von Opioid-Entzugssymptomen einen positiven Einfluss haben könnte.

Eine aktuelle Übersichtsarbeit zeigt, dass das Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin weiterhin nur teilweise geklärt und eine detailliertere epidemiologische Betrachtung dringend notwendig ist (Schifano 2014).

Vor diesem Hintergrund wollten wir in einer explorativen Studie klären, welche Rolle der Gebrauch von Pregabalin unter Konsumenten illegaler Drogen spielt und welche Prädiktoren den Missbrauch von Pregabalin begünstigen. Zusätzlich wollten wir die Prävalenz eines durch Pregabalin verursachten Abhängigkeitssyndroms in einer derartigen Population ermitteln und die psychotrope Wirkung von Pregabalin charakterisieren. Wir untersuchten daher

die Inanspruchnahme klientel einer niederschweligen Drogenentzugsstation für illegale Drogen mit überregionalem Einzugsgebiet.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Untersuchung der Fragestellung wurde als prospektive Querschnittsstudie geplant. Da wenig über die Rolle des Pregabalins unter Konsumenten illegaler Drogen bekannt ist, sollte zunächst ein deskriptiver Überblick geschaffen werden. Dazu wurde ein Fragenkatalog entwickelt, der neben soziodemographischen Daten den Konsum anderer Drogen und unterschiedliche Aspekte des Pregabalin-Gebrauchs erfasst. Zur Untersuchung der vermuteten psychotropen Wirkung wurden visuelle Analogskalen entwickelt. Um die Pregabalin-Einnahme objektivieren zu können, sollten Urinproben auf Pregabalin untersucht werden.

Vor dem Hintergrund des diskutierten Abhängigkeitspotenzials sollte auch eine diagnostische Bewertung einer ggf. vorhandenen Abhängigkeit vorgenommen werden. Von den beiden Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV wurde dazu das DSM-IV gewählt, weil es sich in Form der Sektion E des SKID-I (Wittchen et al. 1997) gut operationalisieren lässt.

2.2 Stichprobe und Durchführung der Studie

Die Studie wurde auf der Entzugsstation für illegale Drogen der Klinik Weissenau der Zentren für Psychiatrie Südwürttemberg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, Station 2064 durchgeführt. Die qualifizierte Entgiftungsbehandlung umfasst neben der ärztlich überwachten und medikamentös unterstützten körperlichen Entgiftung psychotherapeutische und sozialarbeiterische Hilfestellungen. Zielgruppe der Behandlung sind Erwachsene mit Abhängigkeitserkrankungen durch illegale Drogen jeglicher Art, wobei Opioidabhängigkeiten den Schwerpunkt bilden.

Um ausreichend belastbare Ergebnisse zu erhalten, sollte die Stichprobe mindestens 100 Teilnehmer mit eigenen Erfahrungen im Gebrauch von Pregabalin enthalten. In einer vorab durchgeführten orientierenden Pilotbefragung von 50 Patienten gaben 38% an, Pregabalin mindestens einmalig

eingenommen zu haben. Dementsprechend wurde eine Stichprobengröße von etwa 300 Patienten angestrebt.

Die Studienteilnehmer wurden aus den im Untersuchungszeitraum vom 20.08.2012 bis zum 06.06.2013 erstmals aufgenommenen Patienten rekrutiert. Jeder erstmals im Untersuchungszeitraum aufgenommene Patient wurde in der Regel am Tag nach der stationären Aufnahme durch den Untersucher über die Studie informiert und um Teilnahme gebeten. In einem persönlichen Gespräch wurde der potenzielle Teilnehmer mithilfe eines Patienteninformationsblatts über Inhalt und Zweck der Studie aufgeklärt. Befragt wurden nur einwilligungsfähige Patienten nach schriftlicher Einwilligung. Falls ein Patient während des ersten Aufenthaltes aufgrund eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung oder frühzeitiger disziplinarischer Entlassung nicht auf eine Teilnahme angesprochen werden konnte, wurde dies bei einem evtl. zweiten Aufenthalt nachgeholt. In diesem Fall wurden nur die Daten des zweiten Aufenthaltes erhoben und in die Auswertung mit einbezogen. Bei den Patienten, die nicht an der Studie teilnehmen wollten, wurden lediglich Basisdaten aus der Patientenakte erfasst (siehe unten). Die Angabe zum mindestens einmaligen Gebrauch von Pregabalin wurde aus dem routinemäßig bei Aufnahme ausgefüllten Suchtmittelanamnesebogen übernommen. Alle Daten der Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer wurden pseudonymisiert.

2.3 Basisdaten aus der Patientenakte

Bei jedem erstmals aufgenommenen Patienten wurden der Land- bzw. Stadtkreis des angegebenen Hauptwohnsitzes und die aktuellen Diagnosen aus der Patientenakte erfasst.

2.4 Urinproben

Die Rahmenbedingungen für die Entgiftungsbehandlung auf der Drogenentzugsstation werden bei Aufnahme in Form eines Behandlungsvertrags mit den Patienten festgelegt. Teil des Behandlungsvertrags ist auch die regelmäßige Abgabe von Urinproben unter Sichtkontrolle. Diese werden auf

Drogen und Medikamente mit Abhängigkeitspotenzial untersucht. Im Rahmen dieses Drogenscreenings wurde Pregabalin in der am Aufnahmetag abgegebenen Urinprobe durch ein externes Labor (Labor Dr. Gärtner, Elisabethenstraße 11, 88212 Ravensburg) mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS) bestimmt. Verwendet wurde der Acquity Ultra-Performance Flüssigkeitschromatograph (UPLC) in Verbindung mit einem Xevo-Massenspektrometer, beides von der Firma Waters. Der Übergang von der flüssigen Phase der UPLC zum hochevakuierten Massenspektrometer erfolgte mittels Electrospray Ionisation (ESI-Quelle). Die Urinproben wurden im Verhältnis 1:39 verdünnt. Die Konzentrationsbestimmung von Pregabalin in der Probe mittels Elektrospray Ionisation Massenspektrometrie (ESI-MS) ist für eine bestimmte Probenverdünnung nur im sog. linearen dynamischen Bereich möglich. Nur in diesem Bereich ist die Signalintensität proportional zur Konzentration. Der vom beauftragten Labor Dr. Gärtner festgesetzte Schwellenwert für den Nachweis von Pregabalin lag bei 500 µg/l. Der lineare dynamische Bereich endete für die hier beschriebene Bestimmungsmethode bei 90.000 µg/L. Dies stellte damit die maximal messbare Konzentration dar. Heltsey et al. konnten in einer großen multizentrischen Studie zeigen, dass die Massenspektrometrie eine valide Methode zum Nachweis von Pregabalin in Urinproben darstellt (Heltsey et al. 2011).

2.5 Fragebogen

Um die Rolle des Pregabalin-Gebrauchs bzw. -missbrauchs unter Konsumenten illegaler Drogen einschätzen zu können, wurde, basierend auf den Erkenntnissen aus der orientierenden Pilotbefragung, ein Fragebogen (s. Anhang) entworfen, der mit anderen Forschern der Abteilung diskutiert wurde. Die Fragen und Antwortmöglichkeiten wurden dem Teilnehmer vorgelegt und vorgelesen und bei Bedarf näher erläutert. Da es zum Konzept der Drogenentzugseinrichtung gehört, dass sich Mitarbeiter und Patienten duzen, wurde im Fragebogen wie auch im Formular für die Patientenaufklärung und -Einwilligung die Anrede in der 2. Person Singular (Du) gehalten.

Als eine Herausforderung stellte es sich dar, einen Substanzmissbrauch zu operationalisieren. Gerade bei Medikamenten ist, anders als bei Substanzen, die als grundsätzlich schädlich anzusehen sind, die Abgrenzung von bestimmungsgemäßem Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Die Definition eines Substanzmissbrauchs ist uneinheitlich. Schädlicher Gebrauch nach ICD-10 zielt auf ein Konsummuster ab, das zu physischen oder psychischen Gesundheitsschäden führt ohne dass eine Abhängigkeit vorliegt. Der schädliche Gebrauch von psychotropen Medikamenten im Sinne des ICD-10 ist nach Bischof et al. selten (Bischof et al. 2009). Das DSM-IV definiert Substanzmissbrauch als Konsumverhalten, das zu Versagen bei der Erfüllung von schulischen, beruflichen oder familiären Verpflichtungen führt, als Konsum in Situationen, die dadurch gesundheitsgefährdend werden können oder als Konsum, der strafrechtliche, soziale oder zwischenmenschliche Probleme verursacht. Vor allem bei Menschen mit bereits vorliegender Abhängigkeit von anderen Substanzen ist die eindeutige Zuordnung der negativen Folgen des Konsums zu einer bestimmten Substanz oft schwierig.

Für die hier untersuchte Klientel von drogenabhängigen Menschen sind spezifischere und konkretere Kriterien für einen Missbrauch notwendig. In dem Bemühen, zwischen Sucht und körperlicher Abhängigkeit bei der Angstbehandlung mit Benzodiazepinen zu differenzieren, beschrieb O´Brien den vorsätzlichen Missbrauch von Benzodiazepinen durch Drogenkonsumenten (O´Brien 2005). Russell und Portenoy spezifizierte Anzeichen für ein missbräuchliches Verhalten im Rahmen der Opioidtherapie von chronischen Schmerzen (Russell und Portenoy 1996). Hoffmann et al. sehen in der zunehmenden Anzahl an Privatverordnungen von Zolpidem und Zopiclon einen Hinweis auf deren Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial (Hoffmann et al. 2009; Hoffmann et al. 2014). Die in diesen Publikationen aufgeführten Anzeichen für einen Missbrauch erscheinen für die Untersuchung unserer Fragestellung in der beschriebenen Klientel deutlich geeigneter. Auf die untersuchte Klientel anwendbare Kriterien wurden deshalb wie folgt ausgewählt und in leicht modifizierter Form in den Fragebogen integriert:

- Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch (Einnahme wegen der Rauschwirkung, Selbstmedikation von Entzugssymptomen, Wirkungsverstärkung anderer psychotroper Substanzen)
- Gebrauch außerhalb einer ärztlichen Verordnung
- Gleichzeitige Verordnung durch mehrere Ärzte
- Verordnung auf Privatrezept
- Bezug von nicht-medizinischen Quellen (Rezeptfälschung, Medikamentendiebstahl, Kauf von einem Dealer)
- Wiederholte Einnahme höherer Dosen als verordnet oder empfohlen
- Einnahme länger als verordnet
- Anderer als vorgesehener Applikationsweg
- Gebrauch anderer psychotroper Substanzen

Im Fragebogen wurden zunächst einige soziodemographische Daten abgefragt. Diese umfassten Geschlecht, Geburtsjahr, Schul- und Berufsausbildung, Art des Lebensunterhaltes und die Postleitzahl des aktuellen Hauptwohnsitzes.

Als möglicher Prädiktor für den Gebrauch von Pregabalin wurde das Ausmaß des Gebrauchs anderer Drogen und Medikamente erhoben. Dazu wurde deren Einnahmehäufigkeit in den letzten 12 Monaten in zwei Häufigkeitskategorien, „an mindestens 10 Tagen innerhalb eines Monats“ und „an mindestens 25 Tagen innerhalb eines Monats“, erfragt. Die Kategorie „an mindestens 10 Tagen innerhalb eines Monats“ wurde in Anlehnung an die Screening-Frage E23 des SKID-I (Wittchen et al. 1997) gebildet und sollte Hinweise auf einen problematischen Gebrauch geben. Als Anhaltspunkt für eine Abhängigkeit wurde ein fast täglicher Gebrauch mit der Frage nach der Einnahme „an mindestens 25 Tagen innerhalb eines Monats“ erfasst. Die Fragen zur Substitution in den letzten 12 Monaten sowie zu der Anzahl der bisherigen Entgiftungs- und Entwöhnungsbehandlungen sollten Hinweise auf die Schwere der Abhängigkeitserkrankung sowie der suchtmmedizinischen Vorerfahrung und damit

auch möglichen Erfahrungen mit dem suchtmmedizinischen Einsatz von Pregabalin geben.

Da angenommen wurde, dass nur ein Teil der Pregabalin-Einnahme ärztlich verordnet wird, wurde im Fragebogen differenziert zwischen ärztlicher verordneter und nicht verordneter Einnahme. Im Abschnitt zur ärztlichen Verordnung wurde zunächst nach dem erstmals verordnenden Arzt und der Indikation gefragt. Mit den Fragen zur gleichzeitigen Verordnung durch mehrere Ärzte, Ausstellung von Privatrezepten über Pregabalin, verordneter Dosis, Häufigkeit, mit der eine höhere Dosen an Pregabalin eingenommen wurde als verordnet, Einnahme vor Beginn und nach Ende der ärztlichen Verordnung und Nutzung anderer Bezugsquellen außer der ärztlichen Rezeptierung wurde nach Hinweisen auf einen Missbrauch von Pregabalin gesucht.

Im folgenden Abschnitt wurde nach den Bezugsquellen außer der ärztlichen Rezeptierung gefragt. Dabei wurden die Antwortkategorien der US-amerikanischen „2011 National Survey on Drug Use and Health“ (U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality 2015) zur Bezugsquelle von verschreibungspflichtigen Schmerzmitteln übernommen und durch weitere Quellen, die auf ein missbräuchliches Verhalten im Zusammenhang mit einer Opioidtherapie hinweisen (Russell und Portenoy 1996) ergänzt. Die Häufigkeit des Pregabalin-Gebrauchs wurde analog zum Epidemiologischen Suchtsurvey 2009 (Kraus et al 2010) im Zeitraum der letzten 30 Tage und der vergangenen 12 Monate erhoben. Zusätzlich wurde die Lebenszeitprävalenz des Pregabalin-Gebrauchs ermittelt.

Dabei wurde jeweils unterteilt in die mindestens einmalige Einnahme, den Gebrauch an mindestens 10 und mindestens 25 der letzten 30 Tage bzw. während eines Monats. Desweiteren wurden die durchschnittliche und die maximale Pregabalin-Dosis in den Zeiträumen der vergangenen 30 Tage bzw. 12 Monate erfragt. Da Patienten der Drogenentzugsstation mehrfach berichtet hatten, Pregabalin gemeinsam mit anderen psychotropen Substanzen eingenommen zu haben, wurde die mindestens 10-malige kombinierte Einnahme von Pregabalin mit anderen Drogen und Medikamenten, definiert als Einnahme

der jeweiligen Substanzen im zeitlichen Abstand von maximal 2 Stunden und bezogen auf die letzten 12 Monate, erfragt.

Als Hinweis für einen Missbrauch wurden Applikationsformen, die in der Literatur erwähnt (Schifano et al. 2011) oder von Patienten berichtet wurden, in den Kategorien oral, nasal, rektal, intravenös und andere erhoben.

Ab dem 21.11.2012 wurden Teilnehmer zusätzlich nach dem Grund des Pregabalin-Gebrauchs befragt.

2.6 Visuelle Analogskalen

Die in der Pilotbefragung eingeholten Erfahrungsberichte der Patienten deuteten auf eine psychotrope Wirkung des Pregabalins hin. Um diese näher zu charakterisieren, wurden visuelle Analogskalen erstellt. Dazu wurden 28 Erfahrungsberichte zur Einnahme von Pregabalin aus der Online-Datenbank der in den USA als gemeinnützig anerkannten Organisation „Erowid Center“ (www.erowid.org) nach qualitativen Gesichtspunkten analysiert. In einem ersten Schritt wurden die Berichte nach Angaben zu psychotropen Effekten durchsucht. Diese wurden in einem zweiten Schritt zu Clustern mit gleichen bzw. ähnlichen Effekten zusammengefasst. Es ergaben sich die folgenden Cluster (Anzahl der zusammengefassten Angaben in Klammer), die charakterisiert waren durch Veränderungen in den Bereichen „Bewusstsein“ (6), „Aufmerksamkeit und Gedächtnis“ (1), „formales Denken“ (1), „Stimmung“ (21), „Ängste“ (4), „Antrieb“ (14), „soziales Kontaktverhalten“ (8) und „Sinneswahrnehmungen“ (8). In einem dritten Schritt wurde jedes Cluster, das mehr als eine Angabe enthielt, in Form von ein bis zwei sich entgegengesetzten Begriffspaaren abgebildet. Die Begriffe jedes Paares wurden dann als Pole einer 10 cm langen visuellen Analogskala verwendet. Lediglich für den Teilbereich der Halluzinationen aus der Gruppe „Sinneswahrnehmungen“ konnten keine gegensätzlichen Begriffe gefunden werden, sodass die „Halluzinogene Wirkung“ mit einer unipolaren Skale abgefragt wurden. Da Patienten der Drogenentzugsstation mehrfach berichtet hatten, dass sie Pregabalin zur Behandlung von Opioid-Entzugssymptome ärztlich verordnet erhielten und eigenständig eingenommen hatten, wurde eine visuelle Analogskala zur

Einschätzung des Effekts von Pregabalin auf Opioid-Entzugssymptome erstellt. Analog dazu wurden auch entsprechende visuelle Analogskalen für Alkohol- und Benzodiazepin-Entzugssymptomen hinzugefügt, da in der Literatur (Martinotti et al. 2008, Oulis et al. 2008, Stopponi et al. 2012, Bobes et al. 2012) positive Effekte einer Behandlung mit Pregabalin im Rahmen von Alkohol- und Benzodiazepin-Entgiftungen berichtet wurden.

Die Auswertung der visuellen Analogskalen erfolgte, indem der Abstand der durch den Teilnehmer gesetzten Markierung vom linken Pol in Zentimeter erfasst und wurde. Um Aufschluss über die genaue Verteilung der Markierungen zu erhalten, wurden diese in Form eines Histogramms dargestellt. Zusätzlich wurde als Parameter für Lage und Streuung der Markierungen der Median, die 25. und 75. Perzentile, unter Verwendung von IBM SPSS 20.0 für Microsoft Windows, ermittelt.

2.7 Strukturiertes Klinische Interview für DSM-IV (SKID-I)

Patienten, die angaben, Pregabalin zu irgendeinem Zeitpunkt an mindestens 25 Tagen innerhalb eines Monats eingenommen zu haben, die in einem kurzen orientierenden und unstrukturierten Interview Symptome einer Abhängigkeit berichteten, sich selbst als von Pregabalin abhängig einstufen oder sich diesbezüglich unsicher waren, wurden zusätzlich gebeten, die Fragen E30 bis E40 des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID-I), Achse I: Psychische Störungen (Wittchen et al. 1997), zu beantworten. Die Fragen behandeln „Mißbrauch und Abhängigkeit von anderen psychotropen Substanzen“. Dabei wurde die Frage E30, die auf die Einnahme anderer psychotroper Substanzen abzielt, auf Pregabalin bezogen. Die Screening-Fragen E22 und E23 und die Fragen E24 - E29, die sich auf die gängigen psychotropen Substanzen beziehen, wurden für die Fragestellung nicht benötigt. Die Fragen E41 bis E51 zu Subtypus der Abhängigkeit, Chronologie und Substanzmissbrauch wurden in Hinblick auf die ohnehin schon sehr umfangreiche Befragung nicht gestellt. Sie wurden für die Fragestellung als entbehrlich angesehen.

Die im Rahmen dieses halbstrukturierten Interviews gegebenen Antworten wurden während des Interviews vom Interviewer in ihren wesentlichen Aussagen

dokumentiert und hinsichtlich der Interpretation und Kodierung mit einem suchtmmedizinisch erfahrenen Facharzt nachbesprochen.

2.8 Statistische Verfahren

Die Ergebnisse des halbstrukturierten Interviews wurden zunächst in Microsoft Excel übertragen. Für die deskriptive Statistik wurden daraus die Absolutzahlen und prozentualen Anteile bestimmt. Die weitere Analyse der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 20.0 für Microsoft Windows.

Um Prädiktoren für den Gebrauch von Pregabalin in der untersuchten Stichprobe zu ermitteln, wurden in einem ersten Schritt die Verteilung der soziodemographischen Daten sowie der Daten zur suchtttherapeutischen Vorerfahrung und der regelmäßig konsumierten Substanzen zwischen 3 Teilnehmergruppen mit unterschiedlich häufigem Pregabalin-Gebrauch verglichen. Da sich die Angaben zum aktuellen Lebensunterhalt, zu den regelmäßig konsumierten Substanzen und der Substitutionsbehandlung auf den Zeitraum der letzten 12 Monate bezogen, wurden der Pregabalin-Gebrauch im gleichen Zeitraum für den Vergleich herangezogen. Um sinnvolle Gruppengrößen für die statistische Auswertung zu erzielen, wurde die Teilnehmer in die Kategorien „kein Pregabalin-Gebrauch“, „Pregabalin-Gebrauch an 1 bis 9 Tagen innerhalb eines Monats“ und „Pregabalin-Gebrauch an mindestens 10 Tagen innerhalb eines Monats“ eingeteilt. Diese Einteilung erfolgte in Anlehnung an die Screening-Frage E23 des SKID-I (Wittchen et al. 1997). Der Pregabalin-Gebrauch an mindestens 10 Tagen wurde dabei als riskanter Konsum eingestuft.

Die bivariate Analyse sollte einen ersten Eindruck über die Häufigkeitsverteilung der Merkmale geben und signifikante Unterschiede aufzeigen. Binäre Merkmale wurden mit dem χ^2 -Homogenitätstest, die ordinalskalierten Anzahlen an Entgiftungen und Entwöhnungen mit dem parameterfreien Kruskal-Wallis-Test und das annähernd normalverteilte Alter anhand einer einfaktoriellem Varianzanalyse (ANOVA) verglichen.

In einem zweiten Schritt sollte in einem multinomialen logistischen Regressionsmodell der Zusammenhang der einzelnen Merkmale mit der

Häufigkeit des Pregabalin-Gebrauchs untersucht werden. Das multinomiale Modell wurde statt eines ordinalen logistischen Modells gewählt, weil die Ergebnisse einfacher zu interpretieren sind. Die multinomiale Regression vergleicht jeweils 2 Ausprägungen der abhängigen Variable. Deshalb wurden die 3 Ausprägungen „kein Pregabalin-Gebrauch“, „Pregabalin-Gebrauch an 1 bis 9 Tagen innerhalb eines Monats“ und „Pregabalin-Gebrauch an mindestens 10 Tagen innerhalb eines Monats“ in 2 Modellen verglichen, wobei die Ausprägung „kein Pregabalin-Gebrauch“ als Referenz diente. Da es sich um eine explorative Untersuchung handelte, war es erstrebenswert, möglichst viele Variablen in das Modell zu integrieren. Um Multikollinearität und die damit verbundenen Störungen des Schätzverfahrens zu vermeiden, wurde die Korrelation der einzelnen Merkmale untereinander in Form des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (Spearman's Rho) bestimmt und eine Korrelationstabelle angefertigt. Von den Variablen, die einen Korrelationskoeffizienten von über 0,5 aufwiesen, wurde jeweils eine ausgeschlossen. Die verbleibenden Variablen gingen in das multinomiale Modell ein.

2.9 Ethikvotum

Vor Durchführung der Studie wurde die Ethikkommission der Universität Ulm um eine Stellungnahme gebeten (Antrag Nr. 184/12). Es wurden keine ethisch begründbaren Bedenken gegen die Durchführung des Projekts festgestellt.

3 Ergebnisse

Von den 281 erstmalig im Untersuchungszeitraum stationär aufgenommenen Patienten beteiligten sich 253 an der Studie. Die Teilnahmequote betrug damit 90%. Der Vergleich der vorhandenen Daten der Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer, wie er in Tabelle 1 dargestellt ist, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 1: Vergleich der Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer der Studie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013 (p = p-Wert, SD = Standardabweichung)

	Teilnehmer	Nicht-Teilnehmer	p	
N (281)	253	28		
Geschlecht (männl.)	199 (79%)	25 (89%)	0,184 ^a	
Alter Mittelwert (SD)	33,1 (8,8)	33,3(9,2)	0,160 ^b	
Pregabalin-Gebrauch	142 (56%)	14 (50%)	0,536 ^a	
Pregabalin im Urin	33 (13%)	4 (14%)	0,854 ^a	
diagnostizierte Abhängigkeits-erkrankung/en	Alkohol	65 (26%)	6 (21%)	0,622 ^a
	Opioide	185 (73%)	23 (82%)	0,302 ^a
	Cannabinoide	85 (34%)	7 (25%)	0,358 ^a
	Sedativa	60 (24%)	5 (18%)	0,485 ^a
	Kokain	7 (3%)	1 (4%)	0,808 ^a
	Stimulanzien	23 (9%)	1 (4%)	0,321 ^a
	multiple Substanzen	14 (6%)	3 (11%)	0,275 ^a

a Chi² nach Pearson

b einfaktorielle ANOVA

3.1 Auswertung des Fragenbogens und der Basisdaten aus der Patientenakten

3.1.1 Soziodemographische Daten

199 (79%) der 253 Teilnehmer waren männlich. Das Durchschnittsalter betrug 33 (SD 8,8) Jahre. Einen Schulabschluss hatten 234 (93%), eine Berufsausbildung 126 (50%) Teilnehmer. Als hauptsächlicher Lebensunterhalt in den letzten 12 Monaten wurde am häufigsten Arbeitslosengeld/Arbeitslosengeld II (42% der Teilnehmer), gefolgt von Arbeitsentgelt (39% der Teilnehmer) genannt. Eine detaillierte Auflistung zeigt Abbildung 1. Unter der Rubrik „Andere“ wurden u.a.

Haftzeiten, Einkünfte aus illegalen Quellen und Einkünfte aus selbstständiger Tätigkeit genannt.

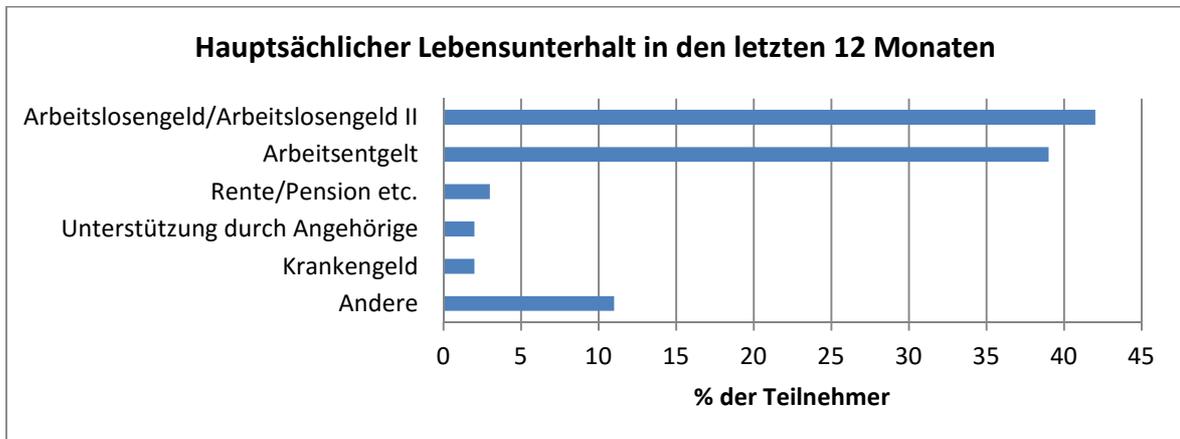


Abbildung 1: Hauptsächlicher Lebensunterhalt der Teilnehmer in den letzten 12 Monaten (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

3.1.2 Gebrauch psychotroper Substanzen in den letzten 12 Monaten

Die am häufigsten konsumierten Substanzen waren Opioide, gefolgt von Cannabinoiden und Alkohol. 73% der Teilnehmer gaben an, Opioide an mindestens 25 Tagen innerhalb eines Monats eingenommen zu haben, bei den Cannabinoiden waren es 44%, bei Alkohol 36 %. In Abbildung 2 ist der Konsum der einzelnen Substanzklassen in den Häufigkeitskategorien „Gebrauch an mindestens 10 Tagen innerhalb eines Monats“ und „Gebrauch an mindestens 25 Tagen innerhalb eines Monats“ dargestellt. In der Gruppe „Andere“ wurden am häufigsten Gamma-Hydroxybutyrat, Ketamin, Methylphenidat und Promethazin genannt.

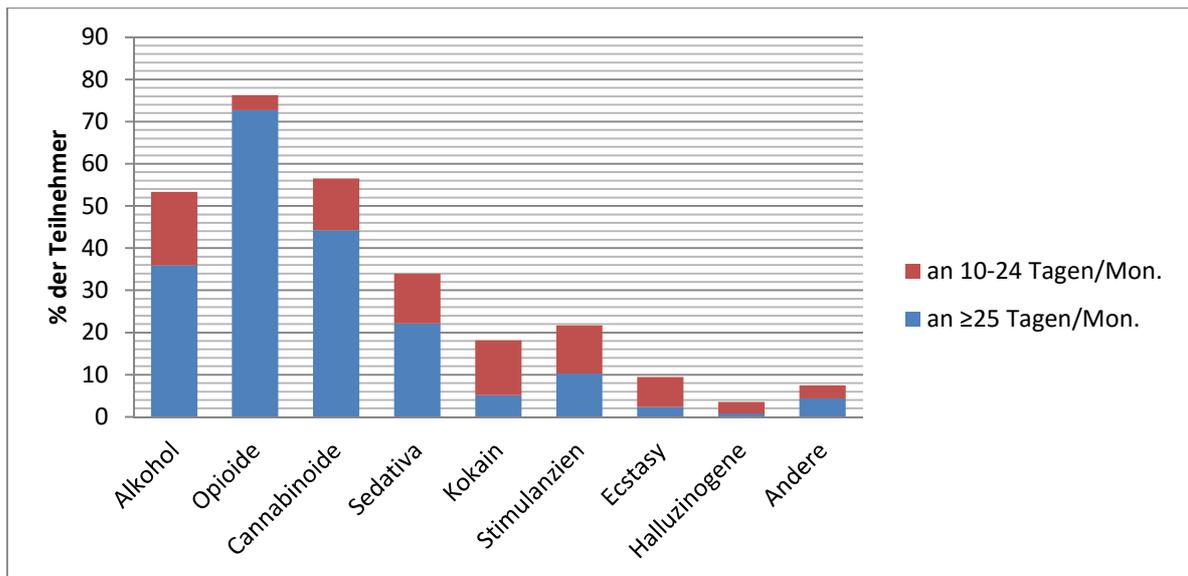


Abbildung 2: Anteil der Teilnehmer, die angaben, in den letzten 12 Monaten die jeweilige Substanz an 10 - 24 Tagen bzw. an mindestens 25 Tagen innerhalb eines Monats eingenommen zu haben (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

87 der 253 Teilnehmer (34%) hatten in den letzten 12 Monaten lediglich eine Substanz regelmäßig, d.h. an mehr als 25 von 30 Tagen innerhalb eines Monats, konsumiert. 104 Teilnehmer (41%) gaben an, 2 Substanzen, 42 Teilnehmer 3 Substanzen und 20 Teilnehmer 4 oder mehr Substanzen konsumiert zu haben.

3.1.3 Suchtmedizinische Vorerfahrung

In den 12 Monaten vor der Befragung befanden sich 132 (52%) Teilnehmer und 72% der regelmäßigen Opioid-Konsumenten zumindest zeitweise in einer Substitutionsbehandlung mit Opioiden. 188 Teilnehmer (74%) hatten sich bereits mindestens einer Entgiftungsbehandlung unterzogen, 82 Teilnehmer (32%) gaben mehr als 5 Entgiftungsbehandlungen in der Vergangenheit an. Mindestens eine Entwöhnungsbehandlung hatten 78 Teilnehmer (31%) begonnen. Die Anzahl bisheriger Entgiftungs- und Entwöhnungsbehandlungen sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt.

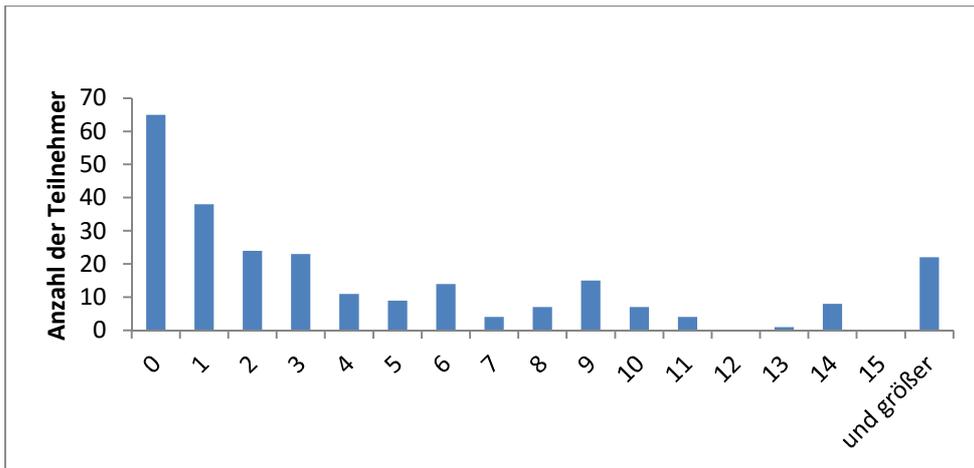


Abbildung 3: Anzahl der bisherigen Entgiftungsbehandlung je Teilnehmer (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013) (n=252)

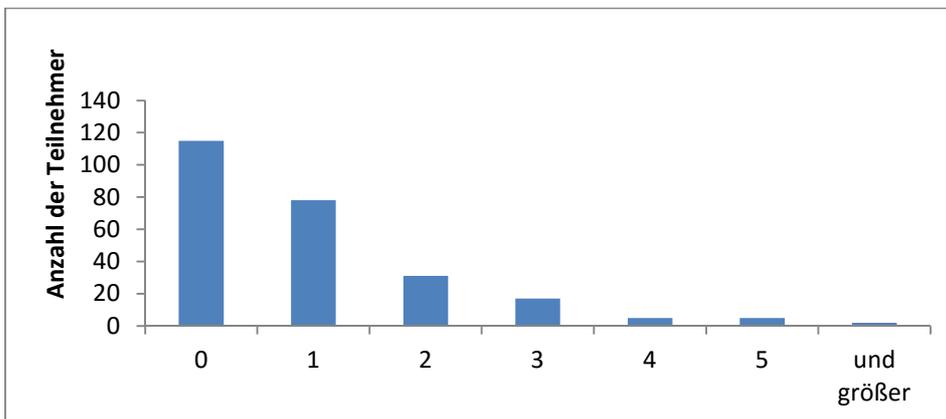


Abbildung 4: Anzahl der bisherigen Entwöhnungsbehandlung je Teilnehmer (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013) (n=253)

3.1.4 Angaben zur Häufigkeit des Pregabalin-Gebrauchs

Von den 253 Teilnehmern gaben 142 (56%) an, Pregabalin mindestens einmalig in ihrem Leben eingenommen zu haben. In den letzten 12 Monaten hatten, den Angaben zufolge, 120 Teilnehmer (47%) Pregabalin eingenommen, in den letzten 30 Tagen 65 (26%). Das Ausmaß des Pregabalin-Gebrauchs bezogen auf die letzten 12 Monate und die letzten 30 Tage zeigt Abbildung 5.

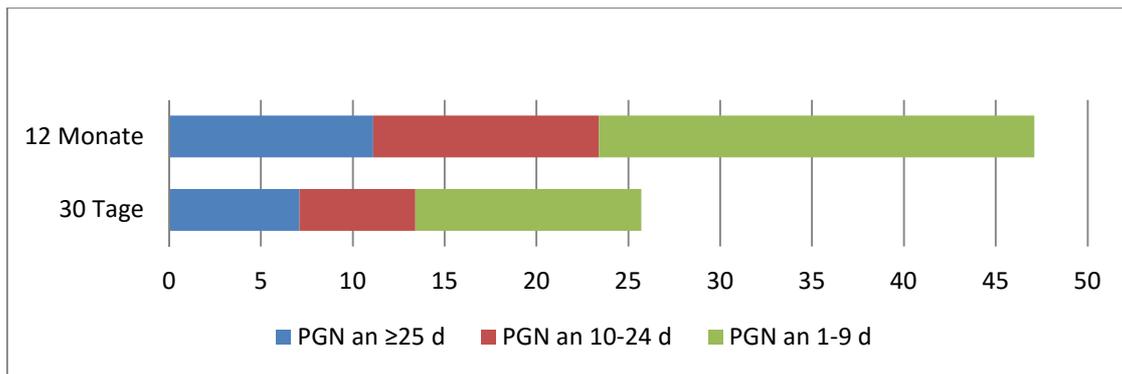


Abbildung 5: Prozent der Teilnehmer (n=253) mit Pregabalin (PGN)-Gebrauch in den letzten 12 Monaten und den letzten 30 Tagen, eingeteilt in die Kategorien: „an 1 - 9 Tagen innerhalb eines Monats“ (PGN an 1-9 d), „an 10 - 24 Tagen innerhalb eines Monats“ (PGN an 10-24 d) und „an mindestens 25 Tagen innerhalb eines Monats“ (PGN ≥ 25 d) (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

3.1.5 Regionale Verbreitung des Pregabalin-Gebrauchs

Um Rückschlüsse auf die regionale Verbreitung des Pregabalin-Gebrauchs ziehen zu können, wurden die Wohnortangaben der Patienten mit den Angaben zum Pregabalin-Gebrauch verglichen. Von den 281 erstmals im Untersuchungszeitraum aufgenommenen Patienten machten 278 Patienten Angaben zum Pregabalin-Konsum. 234 (83%) der Patienten hatten ihren Erstwohnsitz in Baden-Württemberg. Von den insgesamt 44 Kreisen in Baden-Württemberg (35 Landkreise und 9 kreisfreie Städte) waren Patienten aus 33 Kreisen vertreten. Teilnehmer aus 29 Kreisen hatten Pregabalin mindestens einmalig eingenommen. Den Kern des Einzugsgebietes bildeten erwartungsgemäß der Landkreis Ravensburg mit 41 (15%) Patienten und der Bodenseekreis mit 27 (10%) Patienten. Stark vertreten waren auch Ulm (7%), Biberach (5%) und Freiburg (5%).

35 (13%) der erstmals aufgenommenen Patienten kamen aus 12 Kreisen in Bayern. Dabei waren mit 30 Patienten hauptsächlich Kreise des Regierungsbezirks Augsburg vertreten, unter denen Neu-Ulm mit 14 Patienten den Schwerpunkt bildete. Teilnehmer aus 8 bayrischen Kreisen berichteten über die mindestens einmalige Einnahme von Pregabalin.

Die Häufigkeit, mit der Patienten aus den 4 Regierungsbezirken Baden-Württembergs und dem bayrischen Regierungsbezirks Augsburg angaben,

Pregabalin eingenommen zu haben, betrug 58%. Die Ergebnisse pro Regierungsbezirk sind in Tabelle 2 aufgeführt. Dabei werden signifikante Unterschiede zwischen den Regierungsbezirken deutliche. Am häufigsten wurde der Pregabalin-Gebrauch von Patienten aus dem Regierungsbezirk Stuttgart (82%) und Augsburg (70%) berichtet.

Tabelle 2: Anzahl der Patienten aus dem jeweiligen Regierungsbezirk mit mindestens einmaligem Gebrauch von Pregabalin (PGN). Der prozentuale Anteil der Patienten mit Pregabalin-Gebrauch bezogen auf alle Patienten aus dem jeweiligen Regierungsbezirk ist in Klammern angegeben (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

Regierungsbezirk:	Freiburg	Karlsruhe	Stuttgart	Tübingen	Augsburg	Gesamt
PGN-Gebrauch	23 (49%)	7 (44%)	40 (82%)	63 (52%)	21 (70%)	154 (58%)

Chi2 nach Pearson: p-Wert=0,001

Aus den Bundesländern Berlin, Brandenburg, Hessen, Mecklenburg-Vorpommern, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, dem Saarland und Sachsen-Anhalt kamen zusammengenommen 12 Patienten. Diese gaben alle an, noch nie Pregabalin eingenommen zu haben.

3.1.6 Bezugsquellen

131 (92%) der 142 Teilnehmer, die Pregabalin mindestens einmalig in ihrem Leben eingenommen hatten, berichteten, sie hätten es zumindest teilweise aus illegalen Quellen erhalten. Mit 44% am häufigsten wurde der kostenlose Erhalt von Pregabalin von Freunden oder Verwandten angegeben. 41% gaben an, Pregabalin von einem Drogendealer bezogen zu haben. Wie häufig die jeweiligen Bezugsquellen angegeben wurden, ist in Abbildung 6 aufgeführt. In der Kategorie „Andere“ wurde sehr häufig der Kauf, kostenlose Erhalt oder Tausch von Pregabalin mit Bekannten aus der Drogenszene, Mitpatienten oder Mithäftlingen genannt. Ein Bezug von Pregabalin aus dem Internet oder Ausland wurde von keinem Teilnehmer berichtet.

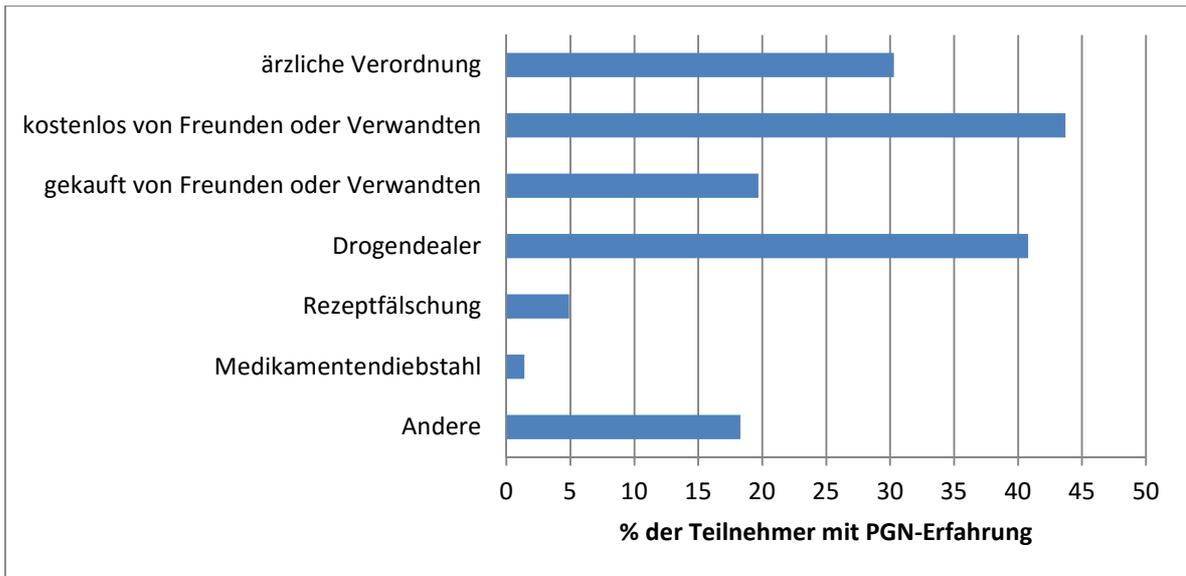


Abbildung 6: Häufigkeit, mit der Teilnehmer mit Pregabalin (PGN)-Erfahrung die jeweilige Bezugsquelle benannten (n=142). Mehrfachantworten waren möglich (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

3.1.7 Angaben zur ärztlichen Verordnung von Pregabalin

Von den 142 Teilnehmern, die in ihrem Leben mindestens einmalig Pregabalin eingenommen hatten, gaben 43 Teilnehmer (30%) an, Pregabalin zumindest teilweise ärztlich verordnet bekommen zu haben. 11 Teilnehmer (8%) bekamen Pregabalin ihren Angaben zufolge ausschließlich durch ärztliche Rezeptierung. Den Angaben der 43 Teilnehmern zufolge, die Pregabalin zumindest teilweise durch ärztliche Verordnung erhalten hatten, erfolgte die erstmalige Pregabalin-Verordnung am häufigsten durch Hausärzte (17 Teilnehmer), gefolgt von Psychiatern (14 Teilnehmer) und Ärzten stationärer Entgiftungseinrichtungen (11 Teilnehmer). Eine detaillierte Darstellung der Tätigkeitsfelder der erstmals verordnenden Ärzte zeigt Abbildung 7.

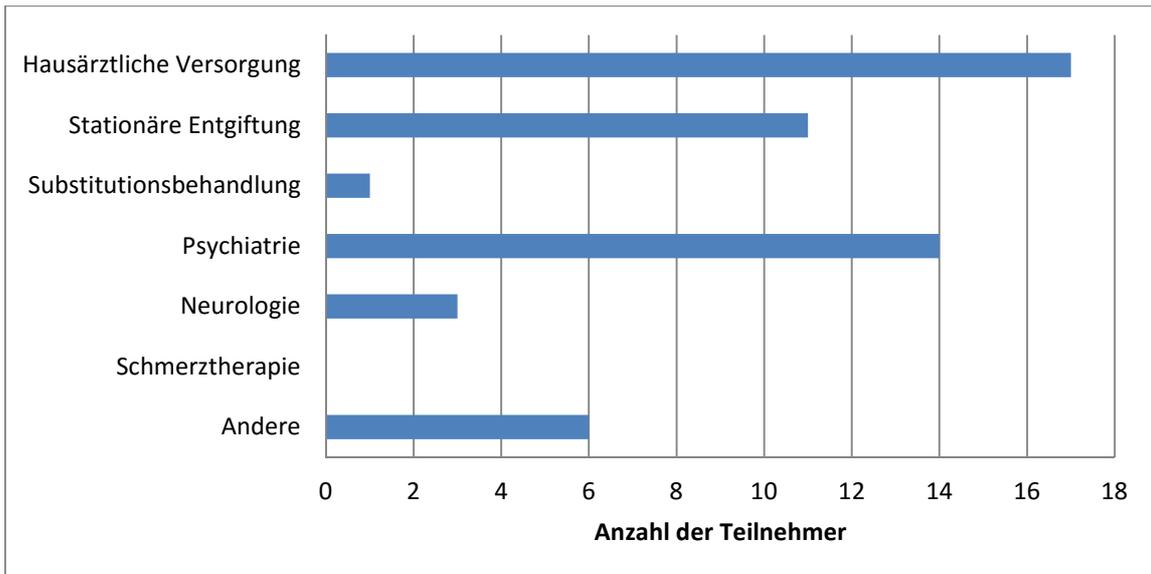


Abbildung 7: Tätigkeitsfeld des erstmals Pregabalin verordnenden Arztes (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013) (n=43)

Bei mehr als der Hälfte der Teilnehmer (23), denen Pregabalin ärztlich verordnet worden war, geschah dies zur Behandlung von Entzugssymptomen anderer Substanzen. 16 Teilnehmer nannten psychische Beschwerden, 10 Teilnehmer Schmerzen als Grund für eine ärztliche Verordnung von Pregabalin. Die durch die Teilnehmer angegebenen Gründe für die ärztliche Verordnung von Pregabalin und die jeweilige Häufigkeit der Angaben werden in Abbildung 8 gezeigt.

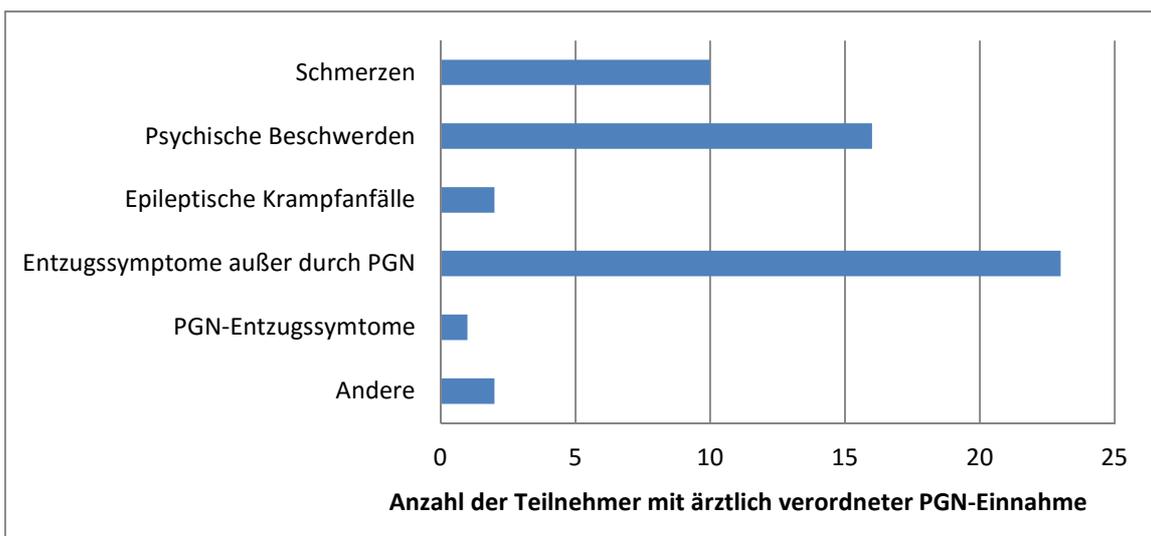


Abbildung 8: Grund der ärztlichen Verordnung von Pregabalin (PGN). Mehrfachantworten waren möglich (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013) (n=43)

Von den 43 Teilnehmern, die angaben, Pregabalin durch ärztliche Verordnung erhalten zu haben, hatten 10 Teilnehmer (23%) Pregabalin zeitweise auch gleichzeitig von mehreren Ärzten rezeptiert bekommen. 8 der Teilnehmer, die über eine gesetzliche Krankenversicherung versichert waren, wurde Pregabalin angeblich auch in Form eines Privatrezeptes verordnet. Jeweils 18 der Teilnehmer hatten Pregabalin bereits vor der erstmaligen bzw. nach Ende der ärztlichen Verordnung eingenommen. 40 der 43 Teilnehmer gaben eine ärztliche verordnete maximale Tagesdosis an Pregabalin an. Der Mittelwert der maximalen Tagesdosis lag bei 509mg, der Median bei 525mg (Minimum 150mg, Maximum 1500mg). Bei 13 Teilnehmern (33%) entsprach die maximal verordnete Tagesdosis der maximal empfohlenen Tagesdosis von 600mg, bei 7 Teilnehmern (16%) lag sie über 600mg. Ein Histogramm der ärztlich verordneten maximalen Tagesdosis zeigt Abbildung 9.

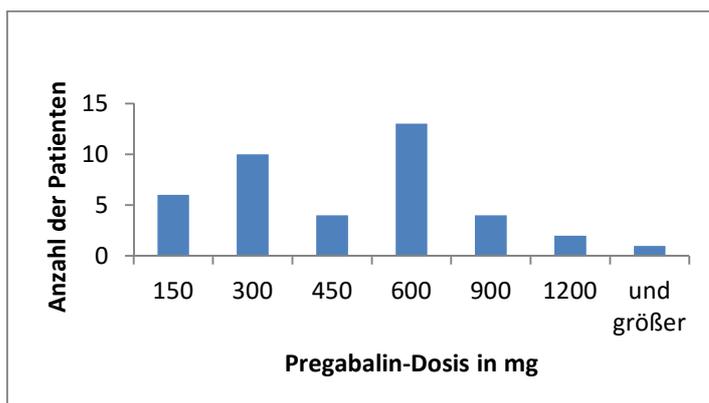


Abbildung 9: Ärztlich verordnete maximale Tagesdosis an Pregabalin (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013) (n=40)

22 der 43 Teilnehmer, denen Pregabalin ärztlich verordnet wurde, nahmen „eher häufig“ bis „sehr häufig“ mehr Pregabalin ein als ärztlich verordnet. In Abbildung 10 ist die angegebene Häufigkeit dargestellt, mit der mehr Pregabalin eingenommen wurde als ärztlich verordnet.

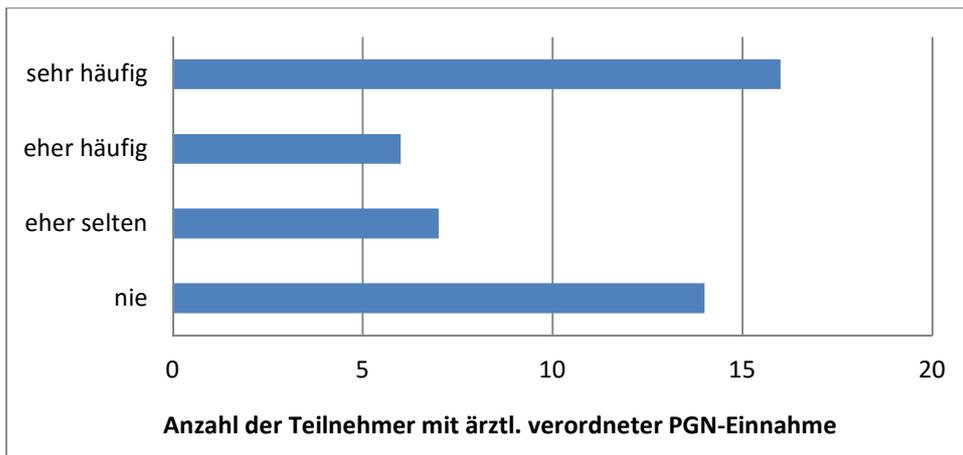


Abbildung 10: Häufigkeit mit der mehr Pregabalin (PGN) eingenommen wurde als ärztlich verordnet (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013) (n=43)

3.1.8 Grund der Pregabalin-Einnahme

Lediglich bei 6 aller 253 Teilnehmer war, basierend auf den bekannten Diagnosen zum Zeitpunkt der Befragung, eine zugelassene Indikation im weitesten Sinne für eine Behandlung mit Pregabalin erkennbar. 4 dieser Patienten hatten Erfahrungen mit Pregabalin, nur einer hatte es ärztlich verordnet bekommen.

Als Grund für die Einnahme von Pregabalin nannten 54 (67%) der 81 antwortenden Teilnehmer die Behandlung von Opioid-Entzugssymptomen, 42 Teilnehmer (52%) die Wirkungsverstärkung anderer psychotroper Substanzen und 38 (47%) die berauschende Wirkung. Weitere Gründe und die Häufigkeit deren Nennung sind in Abbildung 11 aufgeführt.

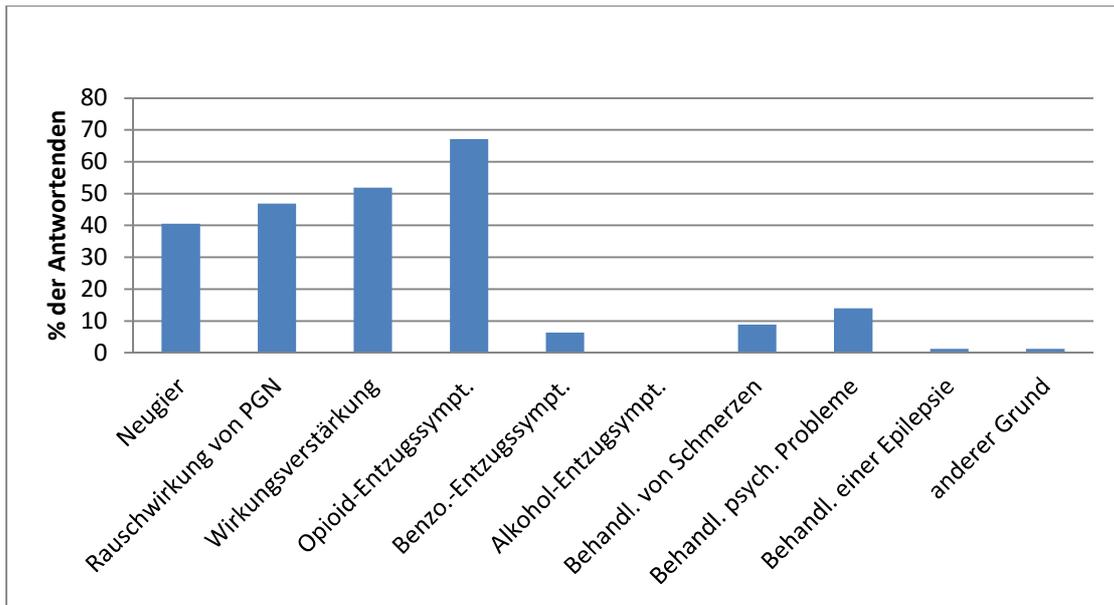


Abbildung 11: Angegebener Grund für die Einnahme von Pregabalin (PGN). Mehrfachantworten waren möglich (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013) (n=81)

3.1.9 Applikationswege

Die Frage nach den verwendeten Applikationswegen ergab, dass 83% der 142 Teilnehmer mit Pregabalin-Gebrauch das Medikament oral eingenommen hatten. Als Sonderformen berichteten 2 Teilnehmer, sie hätten den Inhalt der geöffneten Kapsel auf der Zunge zergehen lassen. Weitere 2 Teilnehmer erklärten, sie hätten das Pregabalin als „Bombe“ (Inhalt der geöffneten Kapsel in einem Zigarettenpapier eingewickelt) eingenommen. 42% der Teilnehmer gaben an, Pregabalin nasal eingenommen zu haben, 4% hatten es den Angaben zufolge intravenös appliziert. Eine rektale Einnahme wurde von keinem Teilnehmer angegeben.

3.1.10 Eingenommene Pregabalin-Tagesdosen

Die durchschnittliche Tagesdosis an Pregabalin, die von den Pregabalin-Gebrauchern für den Zeitraum der letzten 12 Monaten angegeben wurde, betrug im Mittel 698mg. Der Median lag bei 600mg (Minimum 150mg; Maximum 3600mg). Im gleichen Zeitraum lag der Mittelwert der maximalen Tagesdosis bei

1195mg. Der Median betrug 900mg (Minimum 225mg; Maximum 6000mg).
Abbildung 12 zeigt ein Histogramm der angegebenen durchschnittlichen und maximalen Tagesdosen an.

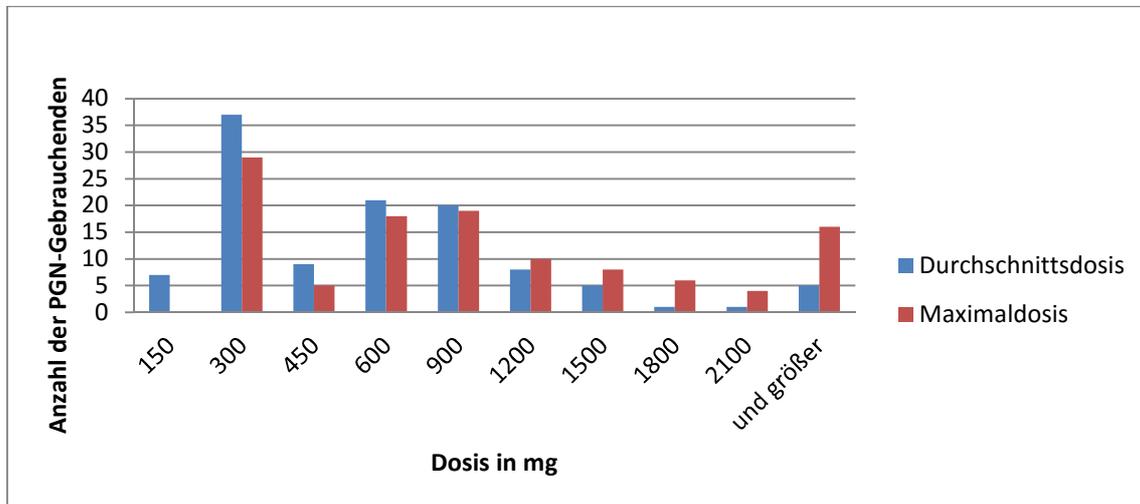


Abbildung 12: Durchschnittliche und maximale Tagesdosen an Pregabalin (PGN) in den letzten 12 Monaten (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

Im Zeitraum der letzten 30 Tage betrug der Mittelwert der Durchschnittsdosis 709 mg und der Median 600 mg (Minimum 100 mg, Maximum 4500 mg). In Bezug auf die Maximaldosis lag der Mittelwert bei 1084 mg und der Median bei 600 mg (Minimum 100 mg; Maximum 6000 mg).

3.1.11 Kombination von Pregabalin mit anderen psychotropen Substanzen

60 (42 %) der 142 Teilnehmer mit Pregabalin-Gebrauch gaben an, Pregabalin mindestens 10-mal innerhalb der letzten 12 Monate mit einer anderen psychotropen Substanz kombiniert zu haben. Als kombinierte Einnahme wurde die Einnahme der beiden Substanzen in einem zeitlichen Abstand von maximal 2 Stunden festgelegt. Am häufigsten wurde Pregabalin mit Opioiden kombiniert (39% der Pregabalin-Gebrauchenden), gefolgt von Sedativa (20%) und Alkohol (19%). In Abbildung 13 sind alle mit Pregabalin kombinierten Substanzen aufgeführt.

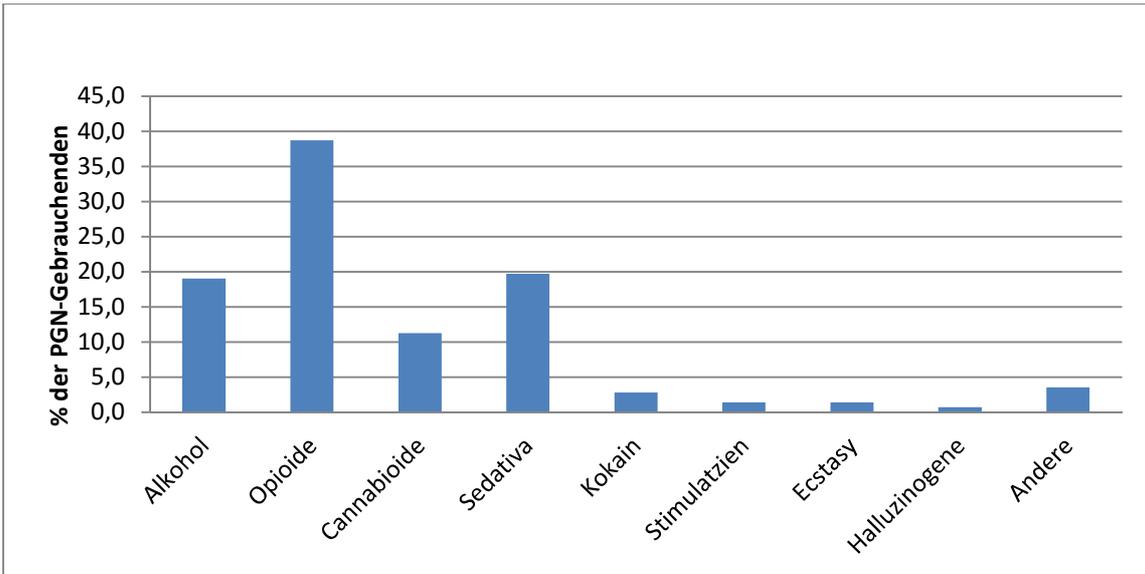


Abbildung 13: Prozentanteil der Pregabalin (PGN)-Gebrauchenden, die dies mind. 10 Mal innerhalb der letzten 12 Monate mit einer anderen Substanzen kombiniert hatten (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013) (n=142)

3.1.12 Dauer regelmäßigen Pregabalin-Konsums

28% der Pregabalin-Gebrauchenden hatten dieses über eine Dauer von mehr als einem Monat regelmäßig, d.h. an mindestens 25 Tagen im Monat, eingenommen. Abbildung 14 zeigt die kumulierte Anzahl an Monaten mit regelmäßigem Pregabalin-Gebrauch.

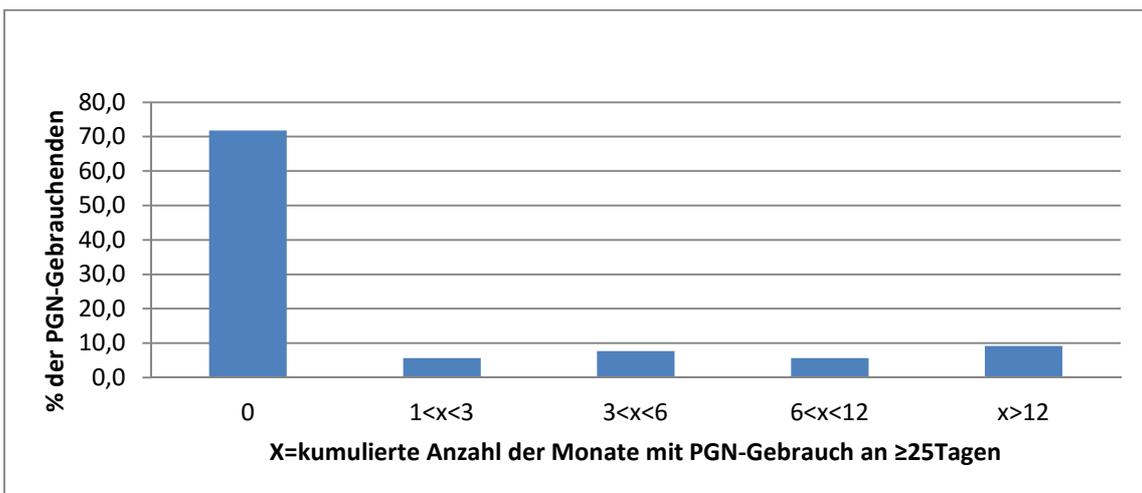


Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der Pregabalin (PGN)-Gebrauchenden nach der kumulierten Anzahl der Monate mit regelmäßigem Pregabalin-Gebrauch, d.h. Gebrauch an mind. 25 Tagen innerhalb eines Monats (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013) (n=142)

3.1.13 Subjektive Einschätzung der Abhängigkeit

26 Teilnehmer (10% aller Teilnehmer und 18% der Teilnehmer mit positiver Lebenszeitprävalenz für eine Pregabalin-Einnahme) waren ihrer eigenen Einschätzung nach in der Vergangenheit und/oder aktuell abhängig von Pregabalin. 3 Teilnehmer waren sich diesbezüglich unsicher.

3.2 Auswertung der strukturierten klinischen Interviews (SKID-I)

18 Teilnehmer erfüllten innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Befragung die Kriterien einer Abhängigkeit von Pregabalin nach DSM-IV, d.h. sie zeigten 3 Kriterien einer Substanzabhängigkeit innerhalb derselben 12-Monats-Periode. Dies entspricht 7% aller Teilnehmer und 13% derer, die jemals Pregabalin eingenommen hatten. 14 dieser 18 Teilnehmer konsumierten zum Zeitpunkt der Befragung Pregabalin weiterhin in einem zumindest kritischen Ausmaß, d.h. an mehr als 10 von 30 Tagen. Zum Zeitpunkt der Befragung lagen die Kriterien einer Abhängigkeit nach DSM-IV bei 8 Teilnehmern (3% aller Teilnehmer und 6% derer, die jemals Pregabalin eingenommen hatten) vor.

3.3 Auswertung der Urinproben

Von den 281 im Untersuchungszeitraum erstmals aufgenommen Patienten gaben 272 bei Aufnahme eine Urinprobe ab. Diese wurde u.a. auf das Vorhandensein von Pregabalin untersucht. In 37 Urinproben (14%) konnte Pregabalin nachgewiesen werden. Bei den Studienteilnehmern waren 33 (13%) der Urinproben positiv auf Pregabalin. Von den Teilnehmern, die in ihrem Leben mindestens einmalig Pregabalin eingenommen hatten, gaben 23% eine auf Pregabalin positive Urinprobe ab. Alle positiven Urinproben stammten von Patienten mit einer diagnostizierten Opioidabhängigkeit. Bei 19 der positiven Urinproben (51%) lag der Pregabalin-Wert mit mehr als 90.000 µg/l außerhalb des messbaren Bereichs. In Tabelle 3 werden die Ergebnisse der

Urinuntersuchung mit den Angaben zum Zeitpunkt der letzten Pregabalin-Einnahme verglichen.

Tabelle 3: Ergebnis der Urinuntersuchung auf Pregabalin (PGN) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der letzten Einnahme (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

Letzte PGN-Einnahme	PGN positiv	PGN negativ	Gesamt
Am Aufnahmetag	18	2	20
Am Vortag der Aufnahme	5	2	7
2-5 Tage vor Aufnahme	6	8	14
6-10 Tage vor Aufnahme	1	3	4
11-30 Tage vor Aufnahme	3	16	19
Gesamt	33	31	64

3.4 Prädiktoren für den Gebrauch von Pregabalin

3.4.1 Häufigkeiten in den Gruppen unterschiedlichen Pregabalin-Konsums

Die vorhandenen soziodemographischen Daten, die suchttherapeutische Vorerfahrung und die regelmäßig konsumierten Substanzen wurden mit der Häufigkeit des Pregabalin-Gebrauchs in den letzten 12 Monaten verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt. Als einziger signifikanter soziodemographischer Unterschied zwischen den 3 Gruppen zeigte sich der Anteil an Arbeitslosengeld-Empfängern, der in den beiden Gruppen mit Pregabalin-Gebrauch höher war. Es gab zwar eine deutliche Tendenz zum weiblichen Geschlecht bei den Teilnehmern mit riskantem Pregabalin-Gebrauch, diese erreichte aber nicht das Signifikanzniveau. Hinsichtlich der suchttherapeutischen Vorerfahrung, repräsentiert durch eine Substitutionsbehandlung in den letzten 12 Monaten und die Anzahl der bisherigen Entgiftungs- und Entwöhnungs-Behandlungen, zeigten sich bei allen 3 Merkmalen signifikante Unterschiede. Der Vergleich der regelmäßig, d.h. an mindestens 25 Tagen innerhalb eines der letzten 12 Monate konsumierten Substanzen, offenbarte hochsignifikante Unterschiede in der Häufigkeit des regelmäßigen Konsum von Opioiden, Cannabinoiden und Sedativa.

Tabelle 4: Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Pregabalin (PGN)-Gebrauch (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

	Nie PGN	PGN probiert	Riskanter PGN- Gebrauch	Gesamt	p	
n (=100%)	134	60	59	253		
Geschlecht (männlich) n (%)	108 (80,6%)	51 (85,0%)	40 (67,8%)	199 (78,7%)	0,053 ^a	
Alter Mittelwert (SD)	33,4 (9,98)	34,2 (8,72)	31,5 (5,57)	33,1 (8,85)	0,224 ^b	
Schulabschluss n (%)	123 (91,8%)	58 (96,7%)	53 (89,8%)	234 (92,5%)	0,333 ^a	
Berufsausbildung n (%)	69 (51,5%)	31 (51,7%)	26 (44,1%)	126 (49,8%)	0,603 ^a	
Arbeitsentgelt n (%)	61 (45,5%)	19 (32,2%)	19 (32,2%)	99 (39,3%)	0,097 ^a	
ALG/ALGII n (%)	47 (35,3%)	28 (47,5%)	33 (55,9%)	108 (43,0%)	0,021^a	
Substituiert in den letzten 12 Mon.	41 (30,6%)	45 (75,0%)	46 (78,0%)	132 (52,2%)	<0,001^a	
Entgiftungen Median (Min. - Max.)	2 (1-33)	5 (1-30)	5 (1-25)	3 (1-33)	<0,001^c	
Entwöhnungen Median (Min. - Max.)	0 (0-5)	1 (0-8)	1 (0-5)	1 (0-8)	0,010^c	
Konsum an mind. 25 d innerhalb eines Monats n (%)	Alkohol	51 (38,1%)	19 (31,7%)	21 (35,6%)	91 (36,0%)	0,691 ^a
	Opioide	73 (54,5%)	56 (93,3%)	55 (93,2%)	184 (72,7%)	<0,001^a
	Cannabinoide	75 (56,0%)	22 (36,7%)	15 (25,4%)	112 (44,3%)	<0,001^a
	Sedativa	17 (12,7%)	14 (23,3%)	25 (42,4%)	56 (22,1%)	<0,001^a
	Kokain	6 (4,5%)	2 (3,3%)	5 (8,5%)	13 (5,1%)	0,393 ^a
	Stimulantien	17 (12,7%)	7 (11,7%)	2 (3,4%)	26 (10,3%)	0,135 ^a
	≥3 Substanzen	28 (20,9%)	15 (25,0%)	20 (33,9%)	63 (24,9%)	0,285 ^a

a Chi² nach Pearson

b Einfaktorielle ANOVA

c Kruskal-Wallis

3.4.2 Korrelationsanalyse

Um Multikollinearität zwischen den Merkmalen des multivariaten logistischen Regressionsmodells auszuschließen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 im Anhangs aufgeführt. Die Analyse ergab eine hohe negative Korrelation (Spearman Rho >0,5) zwischen den Merkmalen „Arbeitsentgelt“ und „Arbeitslosengeld“. Beide Items waren Antwortoptionen einer Frage und vereinten 81,4% der Antworten auf sich. Es handelt sich also faktisch um zwei Ausprägungen eines Merkmals. Eine hohe positive Korrelation wurde zwischen den Merkmalen „regelmäßiger Opioidkonsum“ und „Substitutionsbehandlung“ festgestellt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich 71,7% der regelmäßigen Opioid-Konsumenten im letzten Jahr in einer Substitutionsbehandlung befanden. Zwischen der Anzahl an

Entgiftungs- und Entwöhnungsbehandlungen bestand ebenfalls eine hohe positive Korrelation. Die Merkmale „Arbeitsentgelt“, „Substitutionsbehandlung“ und „Anzahl der Entwöhnungsbehandlungen“ wurden deshalb im multivariaten logistischen Regressionsmodell nicht berücksichtigt.

3.4.3 Multivariate logistische Regression

Mit Hilfe des multivariaten logistischen Regressionsmodells soll die Wahrscheinlichkeit geschätzt werden, mit der ein Teilnehmer mit einer bestimmten Merkmalsausprägung einer durch die Häufigkeit des Pregabalin-Gebrauchs definierten Gruppe angehört. Als Referenzgruppe diente die Gruppe der Teilnehmer, die in den letzten 12 Monaten kein Pregabalin eingenommen hatten („kein PGN“). Im ersten Modell wurden die Teilnehmer, die Pregabalin an 1 bis 9 Tagen innerhalb eines der letzten 12 Monate eingenommen hatten („PGN probiert“) mit dieser Referenzgruppe verglichen, im zweiten Modell die Teilnehmer, die Pregabalin an mindestens 10 Tagen innerhalb eines der letzten 12 Monate eingenommen hatten („riskanter PGN-Gebrauch“). Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse.

Tabelle 5: Multivariates logistisches Regressionsmodell zur Schätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Teilnehmer mit einer bestimmten Merkmalsausprägung einer durch die Häufigkeit des Pregabalin (PNG)-Gebrauchs definierten Gruppe angehört. (p = P-Wert, B = Regressionskoeffizient) (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

		B	Standard- fehler	Odds ratio	95% Konfidenzintervall OR		p
					Untergrenze	Obergrenze	
Modell 1 PGN probiert vs. kein PGN	Konstanter Term	-	1,337				,011
	Alter	-,050	,024	,951	,907	,998	,042
	weibl. Geschlecht	,593	,499	1,810	,681	4,810	,234
	Schulabschluss	1,296	,863	3,656	,673	19,859	,133
	Berufsausbildung	-,339	,374	,712	,342	1,483	,365
	ALG/ALGII	,704	,374	2,021	,970	4,211	,060
	Alkohol	-,154	,467	,858	,343	2,143	,742
	Opiode	2,845	,692	17,201	4,428	66,823	<0,001
	Cannabinoide	-,416	,419	,660	,290	1,501	,322
	Sedativa	,113	,539	1,120	,390	3,219	,833
	Kokain	-,063	1,025	,939	,126	7,001	,951
	Stimulanzien	1,151	,720	3,160	,771	12,957	,110
	≥ 3 Substanzen	-,354	,679	,702	,185	2,657	,602
	Entgiftungen	,053	,030	1,055	,994	1,119	,079
Modell 2 riskanter PGN- Gebrauch vs. kein PGN	Konstanter Term	,606	1,159				,601
	Alter	-,086	,028	,918	,869	,969	,002
	weibl. Geschlecht	-,413	,455	,662	,271	1,614	,364
	Schulabschluss	-,232	,671	,793	,213	2,953	,730
	Berufsausbildung	-,104	,412	,901	,402	2,022	,801
	ALG/ALGII	,705	,387	2,024	,947	4,325	,069
	Alkohol	-,363	,495	,696	,264	1,835	,464
	Opiode	1,952	,648	7,044	1,979	25,063	,003
	Cannabinoide	-	,474	,349	,138	,884	,026
	Sedativa	1,047	,509	2,849	1,051	7,723	,040
	Kokain	,810	,912	2,247	,376	13,411	,374
	Stimulanzien	-	,924	,230	,038	1,409	,112
	≥ 3 Substanzen	,631	,697	1,879	,479	7,370	,366
	Entgiftungen	,050	,033	1,051	,986	1,120	,124

Im Gegensatz zum Vergleich der Häufigkeiten zeigte sich, dass sowohl die Teilnehmer, die Pregabalin probiert hatten, als auch die mit riskantem Pregabalin-Gebrauch signifikant jünger waren als die Referenzgruppe ohne Pregabalin-Gebrauch. Demgegenüber erreichten die Häufigkeitsunterschiede

hinsichtlich des Bezugs von Arbeitslosengeld, anders als in der bivariaten Testung, nicht das Signifikanzniveau, obwohl eine deutliche Tendenz erkennbar bleibt. Die Teilnehmer, die Pregabalin probiert hatten, gaben, verglichen mit den Teilnehmern ohne Pregabalin-Gebrauch, hoch signifikant häufiger den regelmäßigen Konsum von Opioiden an. Die Gruppe mit riskantem Pregabalin-Gebrauch konsumierten im Vergleich zur Referenzgruppe signifikant häufiger regelmäßig Opioiden und Sedativa und signifikant seltener regelmäßig Cannabinoide.

3.5 Auswertung der visuellen Analogskalen

Die visuellen Analogskalen wurden von einer Gruppe von 66 Teilnehmern bearbeitet, die eigene Erfahrung mit dem Gebrauch von Pregabalin hatten und sich zutrauten, die psychotropen Effekte einzuschätzen. 12 der 14 visuellen Analogskalen zur psychotropen und entzugsdämpfenden Wirkung von Pregabalin wurden ausgewertet. Der Einfluss von Pregabalin auf Alkohol- bzw. Benzodiazpin-Entzugssymptome konnte nur von einem bzw. von vier Patienten eingeschätzt werden, sodass auf eine Auswertung verzichtet wurde. Der Mittelwert und der Median der aufgezeichneten Werte auf der jeweiligen visuellen Analogskala weicht am deutlichsten bei den Skalen „Einfluss auf Opioidentzugssymptome“, „Euphorisierende Wirkung“, „Anxiolytische Wirkung“ und „Entspannende Wirkung“ von der Mitte der zweipoligen Skalen ab. Für die unipolare Skala „Halluzinogene Wirkung“ lagen Mittelwert und Median der aufgezeichneten Werte dicht am bzw. auf dem Pol „keine Halluzinationen“.

Die Abbildungen 15-26 zeigen die Verteilungen der Angaben auf der jeweiligen visuellen Analogskala. In Tabelle 7 sind die Häufigkeitsverteilungen der Markierungen auf den visuellen Analogskalen aufgelistet.

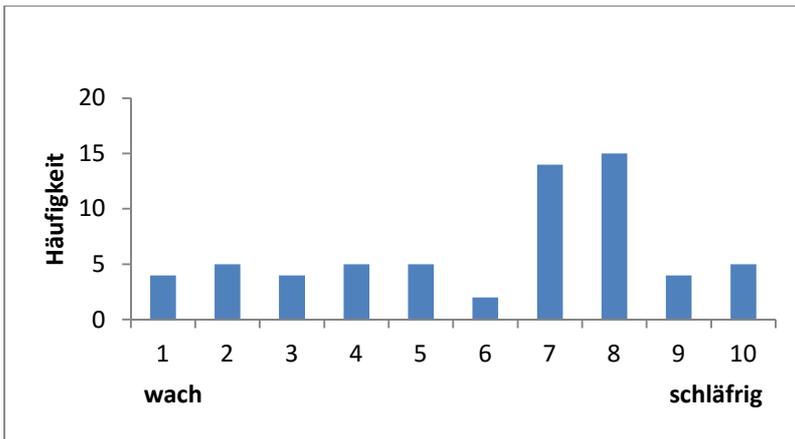


Abbildung 15: Verteilung der Ergebnisse der visuellen Analogskala zur quantitativen Bewusstseinsveränderung durch Pregabalin (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

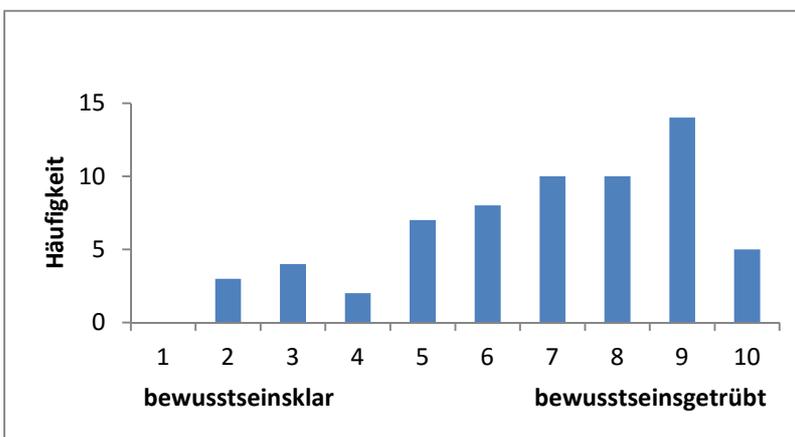


Abbildung 16: Verteilung der Ergebnisse der visuellen Analogskala zur qualitativen Bewusstseinsveränderung durch Pregabalin (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

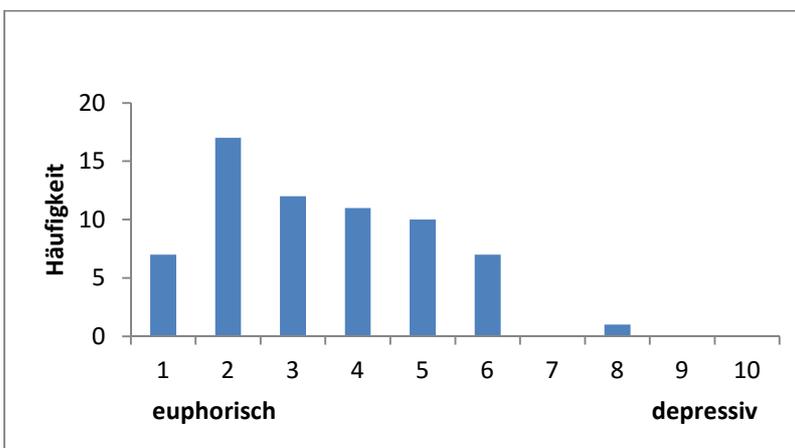


Abbildung 17: Verteilung der Ergebnisse der visuellen Analogskala zur euphorisierenden Wirkung durch Pregabalin (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

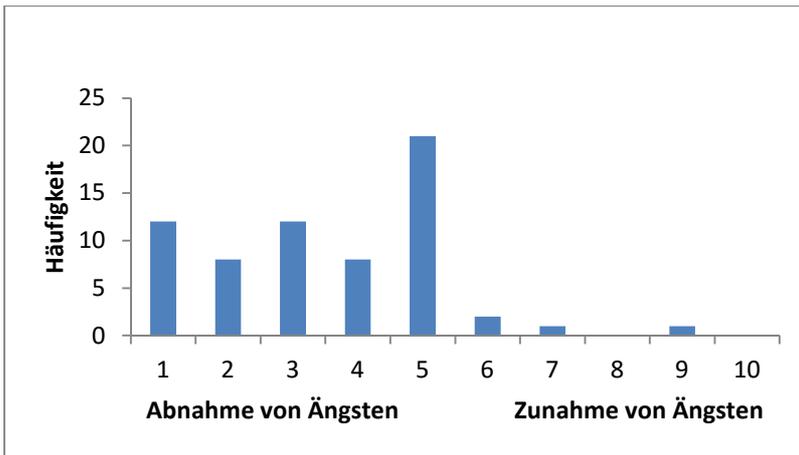


Abbildung 18: Verteilung der Ergebnisse der visuellen Analogskala zur anxiolytischen Wirkung durch Pregabalin (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

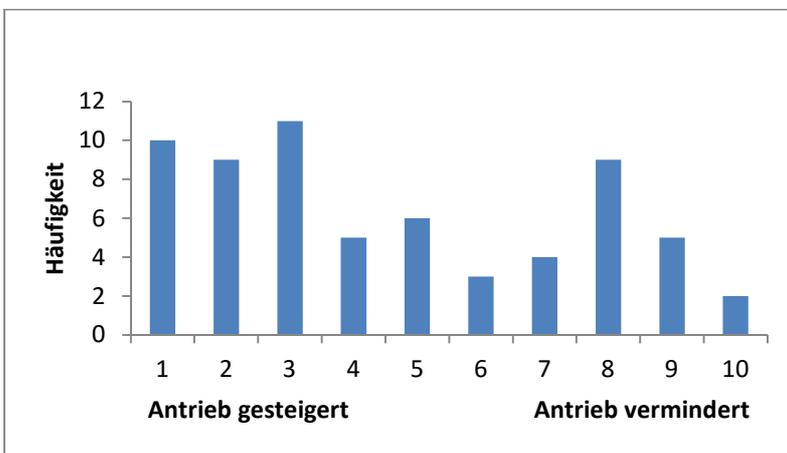


Abbildung 19: Verteilung der Ergebnisse der visuellen Analogskala zur Antriebsveränderung durch Pregabalin (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

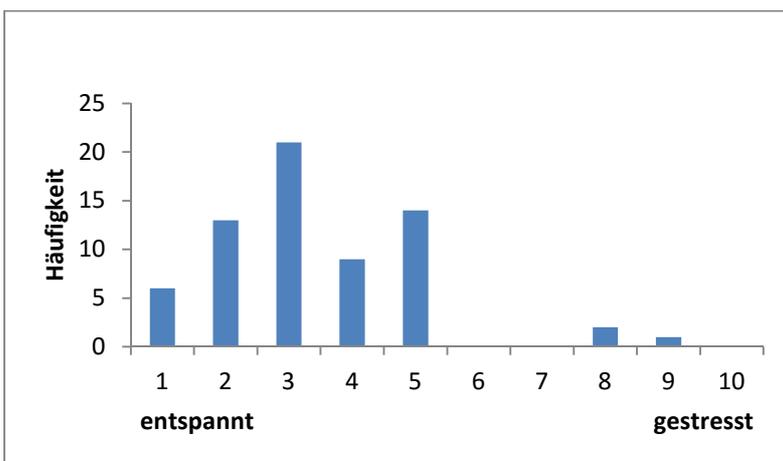


Abbildung 20: Verteilung der Ergebnisse der visuellen Analogskala zur entspannenden Wirkung von Pregabalin (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

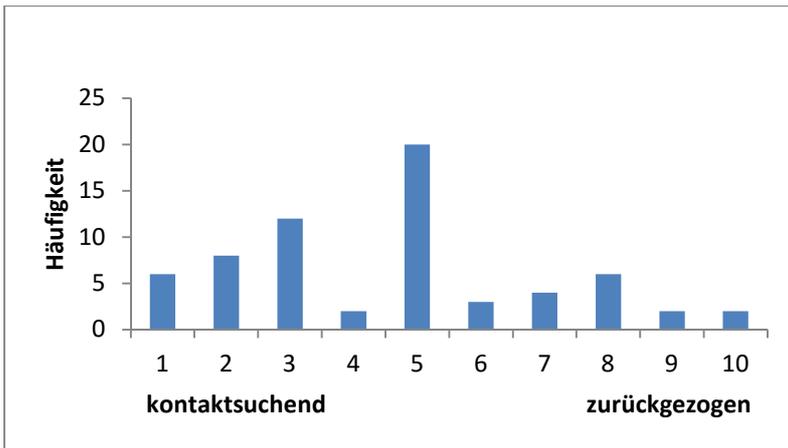


Abbildung 21: Verteilung der Ergebnisse der visuellen Analogskala zum Einfluss von Pregabalin auf das soziale Kontaktverhalten (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

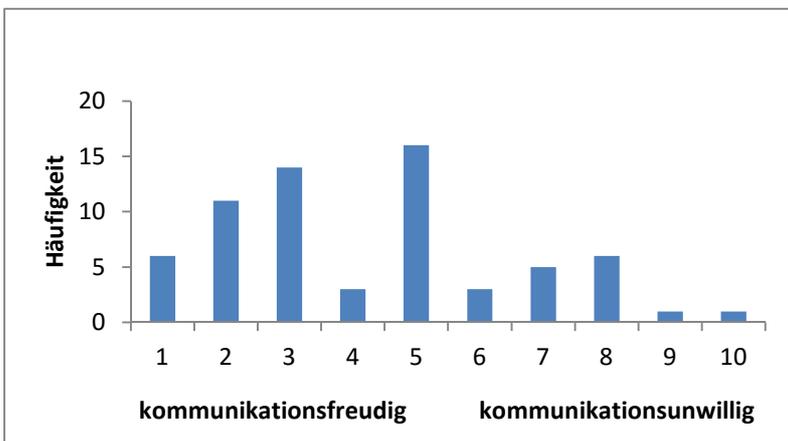


Abbildung 22: Verteilung der Ergebnisse der visuellen Analogskala zum Einfluss von Pregabalin auf die Kommunikationsfreudigkeit (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

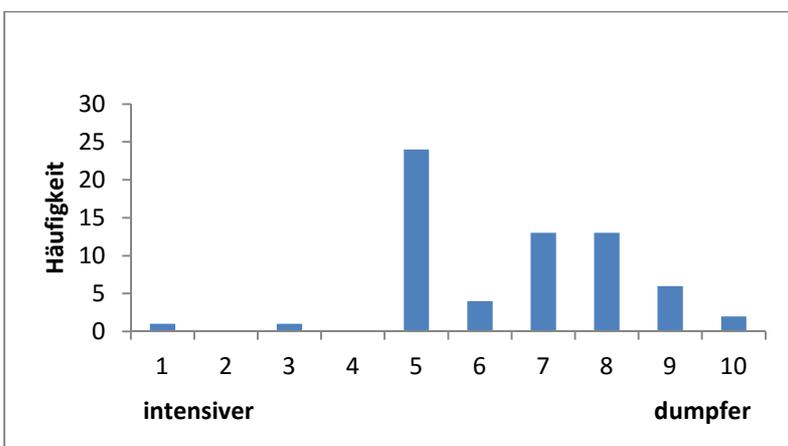


Abbildung 23: Verteilung der Ergebnisse der visuellen Analogskala zur Veränderung der Sinneswahrnehmungen durch Pregabalin (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

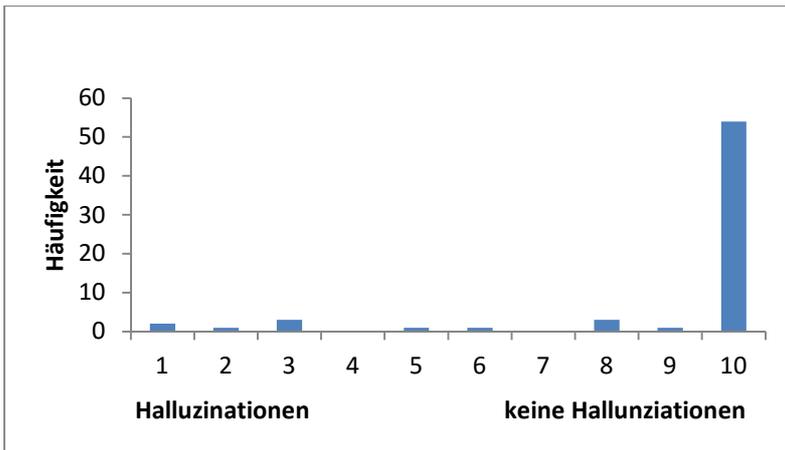


Abbildung 24: Verteilung der Ergebnisse der visuellen Analogskala zur Induktion von Halluzinationen durch Pregabalin (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

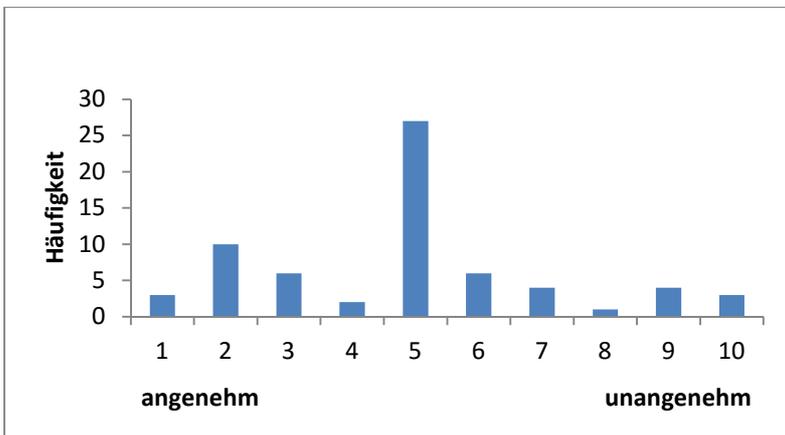


Abbildung 25: Verteilung der Ergebnisse der visuellen Analogskala zur emotionalen Bewertung der durch Pregabalin veränderten Sinneswahrnehmungen (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

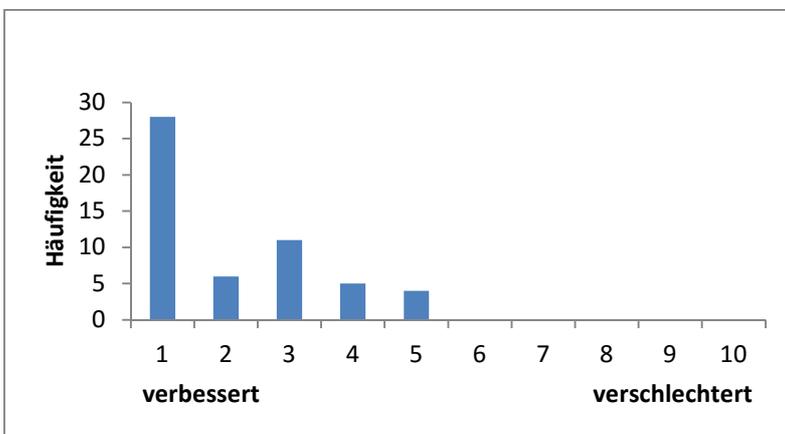


Abbildung 26: Verteilung der Ergebnisse der visuellen Analogskala zum Einfluss von Pregabalin auf Opioidentzugssymptome (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilungen der durch die Teilnehmer gesetzten Markierungen auf den jeweiligen visuellen Analogskalen (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

Häufigkeitsverteilungen	Linker Pol = 0	Rechter Pol = 10	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Quantitative Bewusstseinsveränderung	wach	schläfrig	6,8	3,6	7,5
Qualitative Bewusstseinsveränderung	bewusstseinsklar	bewusstseinsstrüb	6,9	4,9	8,1
Euphorisierende Wirkung	euphorisch	depressiv	2,6	1,5	4,3
Anxiolytische Wirkung	Abnahme von Ängsten	Zunahme von Ängsten	3,1	1,2	4,8
Antriebsveränderung	Antrieb gesteigert	Antrieb vermindert	3,2	1,7	7,0
Entspannende Wirkung	entspannt	gestresst	2,6	1,8	4,3
Soziales Kontaktverhalten	kontaktsuchend	zurückgezogen	4,5	2,1	5,0
Kommunikationsfreudigkeit	kommunikationsfreudig	kommunikationsunwillig	3,3	2,0	5,0
Veränderung der Sinneswahrnehmungen	intensiver	dumpher	6,4	4,8	7,4
Halluzinationen	keine Halluzinationen	Halluzinationen	10,0	9,7	10,0
Emotionale Bewertung der veränderten Sinneswahrnehmungen	angenehm	unangenehm	4,7	2,5	5,1
Einfluss auf Opioid-Entzugssymptome	verbessert	verschlechtert	0,9	0,1	2,3

4 Diskussion

4.1 Ergebnisdiskussion

Ziel der vorliegenden explorativen Studie an der Inanspruchnahmeklientel einer niederschweligen Drogenentzugsstation war es, die Rolle des Pregabalin-Gebrauchs unter Konsumenten illegaler Drogen zu beschreiben, Prädiktoren für den Gebrauch von Pregabalin zu identifizieren und die Prävalenz eines durch Pregabalin verursachten Abhängigkeitssyndroms zu ermitteln. Ferner wollten wir die psychotropen und entzugslindernden Eigenschaften des Pregabalins charakterisieren.

Die Befragung der Studienteilnehmer ergab zahlreiche Hinweise auf einen ausgeprägten Missbrauch von Pregabalin durch Konsumenten illegaler Drogen in Baden-Württemberg und Teilen von Bayern. 56% der Studienteilnehmer hatten das Medikament mindestens einmalig in der Vergangenheit eingenommen, davon hatten es 92% zumindest teilweise durch illegale Quellen bezogen. Lediglich 8% hatten es ausschließlich aufgrund ärztlicher Verordnung eingenommen. Als Gründe für den Gebrauch wurden vorrangig die Linderung von Opioid-Entzugssymptomen (67%), die Wirkungsverstärkung anderer psychotroper Substanzen (52%) und die berauschende Wirkung des Pregabalins selbst (47%) genannt. In den Urinproben von 14% aller erstmals im Untersuchungszeitraum aufgenommener Patienten konnte Pregabalin nachgewiesen werden.

In einem multivariaten logistischen Regressionsmodell waren der regelmäßige Konsum von Opioiden und Sedativa sowie ein jüngeres Alter Prädiktoren für den Gebrauch von Pregabalin in der untersuchten Stichprobe. Der regelmäßige Konsum von Cannabinoiden war ein negativer Prädiktor für einen riskanten Pregabalin-Gebrauch.

7% der Studienteilnehmer erfüllten in den letzten 2 Jahren die Abhängigkeitskriterien nach DSM-IV in Bezug auf Pregabalin. Zum Zeitpunkt der Befragung lagen die Kriterien für eine Pregabalin-Abhängigkeit jedoch nur bei 3% der Teilnehmer vor, so dass es sich ganz überwiegend um einen Missbrauch handelte.

Die visuellen Analogskalen verdeutlichten ausgeprägte positive Effekte des Pregabalins auf Opioid-Entzugssymptome und eine euphorisierende, entspannende und anxiolytische Wirkung. Im Folgenden sollen die einzelnen Ergebnisse kritisch diskutiert werden.

4.1.1 Stichprobe, Konsum anderer Substanzen

Die soziodemographischen Merkmale der untersuchten Stichprobe lassen sich am ehesten mit denen der PREMOS-Studie vergleichen, einer bundesweiten repräsentativen klinisch-epidemiologischen Studie zur Untersuchung von Prädiktoren, Moderatoren und Outcome einer langfristigen Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger (Wittchen et al. 2011). Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass nur 73 % der hier teilnehmenden Patienten einen täglichen Konsum von Opioiden angaben und sich lediglich 52% der Teilnehmer innerhalb der letzten 12 Monate in einer Substitutionsbehandlung befanden. Dennoch gibt es viele Parallelen zwischen der hier untersuchten Stichprobe und den PREMOS-Patienten, die vermutlich einem ähnlichen Milieu angehören. Der Vergleich zeigt, dass der Anteil von männlichen Teilnehmern in unserer Studie etwas höher lag (79% vs. 67,7%), das mittlere Alter geringfügig niedriger war (33 vs. 35 Jahre), mehr Teilnehmer in unserer Studie einen Schulabschluss hatten (92,5% vs. 81,6%), weniger arbeitslos waren (42,3% vs. 53,1%) und mehr Arbeitsentgelt bezogen (39,1% vs. 22,9%). Diese Unterschiede werden vermutlich hauptsächlich durch Patienten ohne Opioid-Abhängigkeit verursacht, die durchschnittlich etwas jünger und weniger schwerwiegend krank waren. Insgesamt scheinen die soziodemographischen Merkmale der hier untersuchten Stichprobe ausreichend repräsentativ für Menschen mit einer mittel- bis schwergradigen Abhängigkeitserkrankung von illegalen Drogen zu sein.

4.1.2 Rolle des Pregabalin-Gebrauchs unter Konsumenten illegaler Drogen

4.1.2.1 Häufigkeit, Verbreitung und Bezugsquellen

Der Gebrauch von Pregabalin durch Konsumenten illegaler Drogen ist in Baden-Württemberg und zumindest Teilen von Bayern weit verbreitet. Mehr als die Hälfte aller Teilnehmer (58%) aus Baden-Württemberg und dem bayrischen Regierungsbezirk Augsburg hatten eigenen Angaben zufolge Pregabalin schon einmal probiert. Dabei gab es signifikante Unterschiede zwischen den Regierungsbezirken, unter denen Stuttgart mit 82% die weiteste Verbreitung aufwies und Karlsruhe mit 44% das Schlusslicht bildete. Obwohl das übrige Bundesgebiet lediglich mit 12 Patienten aus 8 Bundesländern vertreten war, kann die Tatsache, dass keiner dieser Patienten die Einnahme von Pregabalin angab, als Hinweis gedeutet werden, dass die Verbreitung des Pregabalin-Gebrauchs unter Konsumenten illegaler Drogen auch zwischen den Bundesländern stark variiert und in Süddeutschland besonders ausgeprägt ist.

Betrachtet man die Angaben der 253 Studienteilnehmer, ist der Anteil derer, die Pregabalin in den letzten 12 Monaten eingenommen hatten, mit 47% im Verhältnis zur Lebenszeitprävalenz des Pregabalin-Gebrauchs von 56% relativ hoch. Dies könnte der Tatsache geschuldet sein, dass der Gebrauch von Pregabalin ein relativ neues Phänomen ist.

In Anlehnung an die Screeningfrage E23 des SKID (Wittchen et al. 1997) wurde in dieser Studie die mindestens 10-malige Einnahme von Pregabalin innerhalb eines Monats als riskanter Konsum eingestuft. Ein derartiger Konsum wurde von 24% der Teilnehmer im Zeitraum der letzten 12 Monate angegeben. Dies liegt höher als die entsprechenden Zahlen zu Stimulanzien (22%), Kokain (18%) und Ecstasy (10%), aber niedriger verglichen mit Sedativa (34%). In gleicher Weise reiht sich der Anteil von 11% der Teilnehmer, die Pregabalin zumindest zeitweise fast täglich, also an mindestens 25 Tagen während mindestens eines der letzten 12 Monate, eingenommen hatten, in die Reihe der Vergleichszahlen für Sedativa (22%), Stimulantien (10%), Kokain (5%) und Ecstasy (2%) ein.

Vergleichbare Zahlen zum Pregabalin-Gebrauch, allerdings ohne Angaben zur Intensität des Gebrauchs, liegen zum einen aus Georgien vor, wo 8% der

Patienten des staatlichen Substitutionsprogramms in einer Umfrage den Beigebrauch von Pregabalin angaben (Piralishvili et al. 2013). Zum anderen berichten Baird et al., dass in einer schottischen Stichprobe von Drogenkonsumenten ärztlich verschriebene Gabapentinoide durch 8% (Gabapentin 7%/Pregabalin 1,5%) und nicht verschriebene Gabapentinoide durch 22% (Gabapentin 19%/Pregabalin 3%) der Befragten eingenommen wurden (Baird et al 2014). Ähnlich wie in der schottischen Studie ermittelt und auch durch Grosshans et al. berichtet (Grosshans et al. 2013), wurde Pregabalin in der hier untersuchten Stichprobe überwiegend auf illegalem Wege bezogen. In der Hauptsache erfolgt dies über „Drogendealer“ oder kostenlos von Freunden oder Verwandten. Lediglich ein knappes Drittel (30%) hatte, eigenen Angaben zufolge, Pregabalin jemals ärztlich verordnet bekommen. Nur 8% hatten Pregabalin ausschließlich im Rahmen einer ärztlichen Behandlung eingenommen.

4.1.2.2 Kombination mit anderen psychotropen Substanzen und alternative Applikationsformen

42% der Pregabalin-Gebrauchenden hatten dieses wiederholt zusammen mit einer anderen psychotropen Substanz eingenommen. Am häufigsten wurden in diesem Zusammenhang Opioide (39%) genannt, gefolgt von Sedativa (20%) und Alkohol (19%). Den häufigen gemeinsamen Gebrauch von Pregabalin und Opioiden belegen auch post mortem durchgeführte toxikologische Untersuchungen in Finnland, die ergaben, dass in der Gruppe der Pregabalin-Gebrauchenden in 91% der Fälle ein gleichzeitiger Opioid-Gebrauch (Häkkinen et al. 2014) vorlag. Diese Wirkstoffkombination scheint auch bei schottischen Suchtpatienten gängig zu sein (Baird et al. 2013). Kriikku et al. untersuchten das Serum von Fahrzeugführern, denen, aufgrund des Verdachts des Fahrens unter Drogeneinfluss, Blut entnommen worden war (Kriikku et al. 2014). Sie fanden in 98,5% der Fälle, in denen Pregabalin nachweisbar war, mindestens eine weitere psychotrope Substanz. In 43,2 % dieser Fälle waren es fünf oder mehr Substanzen. Dabei waren Benzodiazepine in 90,8%, Cannabinoide in 54,4%, Amphetamine in 44,2% und Opioide in 40% der Proben vorhanden. Da diese Substanzen allerdings sehr unterschiedliche Eliminations-Halbwertszeiten aufweisen, sind Rückschlüsse auf die Intensität des Gebrauchs und die

tatsächliche zeitgleiche Einnahme von Pregabalin mit anderen Substanzen kaum möglich.

Unter den alternativen Applikationsformen dominierte die nasale Einnahme. 47% der Teilnehmer mit Pregabalin-Gebrauch gaben an, Pregabalin zumindest zeitweise „gesniff“ zu haben. Diese Einnahmeform ist unseres Wissens bislang nicht beschrieben worden. Die Tatsache, dass flüssige Darreichungsformen von Pregabalin zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht verfügbar waren, ist vermutlich für den seltenen intravenösen Gebrauch ursächlich. Den Berichten der Teilnehmer zufolge lässt sich der Inhalt der Kapseln nur sehr schwer in Wasser auflösen. Schifano et al. fanden Online-Berichte über den intravenösen Gebrauch von Pregabalin ebenso wie über die rektale Applikation und „parachuting“ (dtsch. „bomben“: orale Einnahme des in Papier gewickelten Kapsel-Inhaltes) (Schifano et al. 2011). Die rektale Applikation wurde von keinem der hier Befragten angegeben, wohingegen wenige Teilnehmer die Einnahme in Form einer „Bombe“ angaben.

4.1.2.3 Gründe für den Pregabalin-Gebrauch

81 der 142 Teilnehmer mit Pregabalin-Gebrauch, die sich lediglich dadurch von den anderen Teilnehmern unterschieden, dass sie zu einem späteren Zeitpunkt an der Studie teilnahmen, wurden zu den Gründen für den Gebrauch von Pregabalin befragt. Die Ergebnisse der Befragung zeigen ebenfalls ganz deutlich dessen missbräuchlichen Charakter. Als häufigstes Motiv für die Pregabalin-Einnahme nannten die Befragten die Linderung von Opioid-Entzugssymptomen (67%), gefolgt von der Wirkungsverstärkung anderer psychotroper Substanzen (52%) und der Rauschwirkung des Pregabalins selbst (47%). Dies bestätigt bereits vorhandene Hinweise in der Literatur. Baird et al. nannten in ihrer Studie an schottischen Suchtpatienten die berauschende Wirkung des Pregabalins und die Wirkungsverstärkung von Methadon als Gründe für den Pregabalin-Gebrauch (Baird et al. 2014). Die Analyse von Online-Berichten offenbarte, dass viele Pregabalin-Gebrauchende die euphorisierende und entzugslindernde Wirkung schätzen (Schifano et al. 2011) und Grosshans et al. berichteten, dass die von

ihnen zum Pregabalin-Gebrauch befragten Opioidabhängigen den „Kick“ als Grund für die Pregabalin-Einnahme angaben (Grosshans et al. 2013). .

4.1.2.4 Pregabalin im Urin

Die Urinuntersuchung ergab bei 14% der erstmals im Untersuchungszeitraum aufgenommenen Patienten einen positiven Pregabalin-Befund. Dies ist ein objektiver Beleg für den verbreiteten Gebrauch von Pregabalin in der untersuchten Stichprobe. Der Anteil positiver Proben ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Grosshans et al., die Pregabalin in 12,1% der Urinproben von 124 in Substitutionsbehandlung befindlichen Opioidabhängigen fanden (Grosshans et al. 2013).

Heltsley et al. (2011) bestimmten in ihrer Analyse umfangreicher Urinproben chronischer Schmerzpatienten in 8,3% der Fälle Pregabalin. Der Median der von ihnen bestimmten Pregabalin-Konzentrationen in den Urinproben lag bei 108.000 µg/l, mit einer breiten Streuung von 2.500 bis 6.892.000 µg/l. Auch in der vorliegenden Studie ergab sich eine große Streubreite der Pregabalin-Werte, die allerdings wegen des Endes des linearen Bereichs der Messung nur bis zu einem Wert von 90.000 µg/l bestimmt wurden. Dieser Wert bildete gleichzeitig unter den genannten Einschränkungen den Median. Da 49 % der Werte unterhalb dieser Messgrenze lagen, kann der wahre Median dennoch in diesem Bereich angenommen werden und wäre damit vergleichbar mit dem durch Heltsley et al. ermittelten. Dies überrascht, da die von unseren Studienteilnehmern angegebenden Durchschnitts- und Maximaldosen an Pregabalin insgesamt deutlich höher lagen als man dies bei Schmerzpatienten annehmen würde. Allerdings sind aufgrund der Messgrenze keine Aussagen zu maximalen Urinkonzentrationen möglich.

4.1.3 Gebrauch von ärztlich verordnetem Pregabalin

Die Informationen der 43 Teilnehmer, denen zumindest zeitweise Pregabalin ärztlich verordnet wurde, geben zahlreiche Hinweise auf ein Missbrauchspotential.

4.1.3.1 Behandlungsindikationen und verordnende Ärzte

Lediglich bei einem der 43 Studienteilnehmer, die zumindest zeitweise Pregabalin auf ärztliche Anordnung hin einnahmen, lag unter Berücksichtigung der bekannten Diagnosen eine zugelassene Indikation für die Behandlung mit Pregabalin vor. Allerdings wurde keine gezielte diagnostische Abklärung entsprechender Erkrankungen durchgeführt.

Angesichts der Tatsache, dass Pregabalin überwiegend zur Behandlung neuropathischer Schmerzen verordnet wird (Schwabe 2013a), ist auffällig, dass die Teilnehmer selbst am häufigsten (23 Teilnehmer/53%) die Behandlung von Entzugssymptomen (von anderen Substanzen als Pregabalin) als zumindest einen Grund für die erstmalige ärztliche Verordnung angaben. Dabei wurden von 13 Patienten Opioid-Entzugssymptome genannt, obwohl derartige Behandlungsversuche mit nur einem uns bekannten Fallbericht in der wissenschaftlichen Literatur kaum repräsentiert sind (Kämmerer et al. 2012). Auch psychische Beschwerden (16 Teilnehmer/37%) wurden häufiger genannt als Schmerzen (10 Teilnehmer). Dies ist möglicherweise auf den hohen Prozentsatz komorbider Angststörungen unter Opiatabhängigen zurückzuführen, die den Großteil der Studienteilnehmer ausmachten. Fatséas et al. fanden in einem Review entsprechender Publikationen Lebenszeitprävalenzen für Angststörungen unter Opiatabhängigen von 26% bis 35% (Fatséas et al. 2010). Die Baseline-Untersuchung der PREMOS-Studie ergab eine Punktprävalenz von 16,9% für Angststörungen unter substituierten Opioidabhängigen und auch die körperliche Komorbidität war hoch (Wittchen et al. 2011). Obwohl bei Opioidabhängigen von einer relativ häufigen sowohl psychischen als auch körperlichen Indikation für die Behandlung mit Pregabalin ausgegangen werden muss und zumindest ein Teil des Pregabalin-Gebrauchs als Selbstmedikationsversuch angesehen werden könnte, weisen aber die von den Teilnehmern angegebenen Gründe für die Einnahme auf dessen missbräuchlichen Charakter hin.

Als Tätigkeitsbereich der erstmals verordnenden Ärzte wurde mit 40% erwartungsgemäß häufig die hausärztliche Versorgung genannt. In Übereinstimmung mit den angegebenen Gründen für die Behandlung mit Pregabalin waren stationäre Entgiftungseinrichtungen und Psychiater ebenfalls häufig vertreten.

4.1.3.2 Hinweise auf Missbrauch im Rahmen der ärztliche Behandlung

Die Auswertung des Fragebogens gibt einen deutlichen Hinweis auf den Missbrauch von Pregabalin im Rahmen der ärztlichen Behandlung. 18 der 43 Teilnehmer, denen im Rahmen einer ärztlichen Behandlung Pregabalin verordnet wurde, hatten dies bereits vor der ersten ärztlichen Verordnung über illegale Wege bezogen. Es kann deshalb vermutet werden, dass der verordnende Arzt, zumindest in einigen Fällen, mit der Absicht aufgesucht wurde, Pregabalin verschrieben zu bekommen. Ebenfalls 18 der 43 Teilnehmer gaben an, Pregabalin auch nach Ende einer ärztlichen Verordnung weiter eingenommen zu haben. Fast jeder vierte hatte Pregabalin zeitweise gleichzeitig von mehreren Ärzten erhalten. Zudem berichtete mehr als die Hälfte (22 Teilnehmer), „eher häufig“ bis „sehr häufig“ eine höhere Pregabalin-Dosis eingenommen zu haben als ärztlich verordnet worden war. Bei etwa jedem sechsten (16%) lag die angegebene maximale ärztlich verordnete Dosis über der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 600mg. In der Allgemeinbevölkerung Schwedens erhielten zwischen 2006 und 2009 8,5 % der mit Pregabalin behandelten Patienten eine höhere als die maximal empfohlene Tagesdosis. Wie auch unseren Ergebnissen andeuten, war dies häufiger bei Patienten der Fall, bei denen psychische Störungen durch psychotrope Substanzen in der Vorgeschichte bekannt waren oder die Medikamente zur Behandlung von Suchterkrankungen erhalten hatten (Bodén et al. 2014). Als weiteres Indiz für einen Medikamentenmissbrauch können Privatverordnungen angesehen werden (Hoffmann et al. 2009; Hoffmann et al. 2014). 8 der 43 Teilnehmer mit ärztlich verordneter Pregabalin-Einnahme, die alle durch gesetzliche Krankenkassen versichert waren, berichteten, ein Privatrezept über Pregabalin erhalten zu haben.

4.1.4 Prädiktoren für den Gebrauch von Pregabalin

In einem multivariaten logistischen Regressionsmodell wurden Teilnehmer, die Pregabalin in den letzten 12 Monaten versuchsweise eingenommen bzw. einen riskanten Pregabalin-Gebrauch berichtet hatten, mit den Teilnehmern ohne Pregabalin-Gebrauch verglichen.

Der Verdacht, der Missbrauch von psychotropen Substanzen könnte ein wichtiger Risikofaktor für den Gebrauch von Pregabalin sein, ergab sich bereits 2010 aus der Auswertung spontaner Meldungen an das schwedische Pharmakovigilanz-System (Schwan et al. 2010) und wurde durch Fallberichte (Grosshans et al. 2010, Filipetto et al. 2010, Yargic et al. 2011, Skopp et al. 2012, Carrus et al. 2012, Gahr et al. 2013a, Papazisis et al. 2013, Gahr et al. 2015) und weitere Abfragen der Pharmakovigilanz-Datenbanken in anderen europäischen Ländern untermauert (Gahr et al. 2013a, Bodén et al. 2013). Gahr et al. vermuteten einen Zusammenhang vor allem mit der Polytoxikomanie. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen allerdings, dass der regelmäßige Konsum von 3 oder mehr Substanzen in der hier untersuchten Stichprobe kein Prädiktor für den Gebrauch von Pregabalin war.

Als stärkster Prädiktor für den Gebrauch von Pregabalin stellte sich der regelmäßige Konsum von Opioiden heraus. Die Wahrscheinlichkeit, Pregabalin einzunehmen, war bei Teilnehmern mit regelmäßigem Opioid-Konsum um das 17-Fache höher. Die Gefahr, einen riskanten Pregabalin-Gebrauch zu entwickeln, war bei regelmäßigen Opioid-Konsumenten um das 7-Fache erhöht.

Die besondere Rolle des Opioid-Gebrauchs als Risikofaktor wird auch durch die bereits erwähnten Untersuchungen aus verschiedenen europäischen Ländern in jüngster Zeit unterstrichen. Grosshans et al. fanden einen deutlich höheren Anteil Pregabalin-positiver Urinproben unter opioidabhängigen verglichen mit nicht-opioidabhängigen Patienten (Grosshans et al. 2013). In der Befragung schottischer Suchtpatienten durch Baird et al. (Baird et al. 2014) wurden alle 29 Patienten, die angaben, Gabapentionide zu gebrauchen, mit Methadon substituiert. In umfangreichen post mortem durchgeführten toxikologischen Analysen in Finnland wurden in 91,4% der Fälle, in denen ein Pregabalin-Missbrauch angenommen wurde, zusätzlich Opioide nachgewiesen (Häkkinen et al. 2014).

Die zu vermutenden Ursachen für dieses erhöhte Risiko offenbaren sich in den angegebenen Gründen für den Gebrauch von Pregabalin. An vorderster Stelle steht die Linderung von Opioid-Entzugssymptomen. Dieser Effekt des Pregabalins scheint, bemessen an den Ergebnissen der entsprechenden visuellen Analogskala, sehr ausgeprägt zu sein. Mehrfach wurde von Patienten berichtet, sie würden

Pregabalin zur kurzfristigen Überbrückung einnehmen, wenn sie keinen Zugang zu Opioiden hätten. Als zweithäufigstes Motiv, Pregabalin einzunehmen, wurde die Wirkungsverstärkung anderer psychotroper Substanzen angegeben, unter denen wiederum überwiegend Opioide genannt wurden. Diese entzugslindernden und wirkungsverstärkenden Effekte machen Pregabalin für Opioidabhängige interessant und habe vermutlich zu dessen häufigen Gebrauch in der entsprechenden Szene geführt. Die Angaben der Teilnehmer mit ärztlich verordneter Pregabalin-Einnahme deuten an, das Pregabalin häufiger im Rahmen von Entgiftungsbehandlungen und dort vielfach auch zur Behandlung von Opioid-Entzugssymptomen eingesetzt wurde. Im multivariaten logistischen Regressionsmodell hatte die Anzahl der vorangegangenen Entgiftungsbehandlungen aber keinen signifikanten Effekt auf den Gebrauch von Pregabalin.

Neben dem Gebrauch von Opioiden stellt auch der regelmäßige Konsum von Sedativa einen Prädiktor für den riskanten Gebrauch von Pregabalin dar. Teilnehmer, die dieses Merkmal aufwiesen, hatten ein fast 3-fach erhöhtes Risiko für einen riskanten Pregabalin-Gebrauch. Auch hier spielt vermutlich die Wirkungsverstärkung der Sedativa eine Rolle, die in dieser Stichprobe die zweithäufigste mit Pregabalin kombinierte Substanz darstellten. Obwohl dies nur von 6% der zum Grund der Pregabalin-Einnahme Befragten angegeben wurde, gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass Pregabalin auch Symptome eines Benzodiazepin-Entzugs lindern kann (Oulis et al. 2008, Bobes et al. 2012). Dies macht die Substanz potenziell für eine Selbstmedikation derartiger Symptome interessant. Möglicherweise wird Pregabalin auch aufgrund von Benzodiazepin-ähnlichen Wirkungen, wie etwa Anxiolyse und Sedierung (Benkert und Hippus 2013), als Alternative für diese genutzt. Gahr et al. berichteten von einem Fall, in dem eine Patientin von einer Benzodiazepin-Abhängigkeit zu einer Pregabalin-Abhängigkeit übergegangen war (Gahr et al. 2015).

Überraschenderweise war der regelmäßige Konsum von Cannabinoiden negativ mit dem riskanten Gebrauch von Pregabalin, d.h. Gebrauch an mindestens 10 Tagen innerhalb eines Monats, korreliert. Im multivariaten logistischen Regressionsmodell war die Chance für regelmäßige Cannabis-Konsumenten, der Teilnehmer-Gruppe ohne Pregabalin-Gebrauch anstelle der Gruppe mit

riskantem Pregabalin-Gebrauch anzugehören, um 187% höher. Dieser Effekt war, den Eigenschaften des Modells entsprechend, unabhängig vom Opioid- und Sedativa-Gebrauch. Obwohl 11% der Pregabalin-Gebrauchenden angaben, dieses teilweise mit Cannabis kombiniert zu haben, scheint eine mögliche Verstärkung der Cannabis-Wirkung keinen großen Anreiz darzustellen, diese Gebrauchsform zu intensivieren.

Bemerkenswert ist auch, dass der regelmäßige Konsum von Alkohol nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für den Gebrauch von Pregabalin assoziiert war, obwohl Pregabalin von den Teilnehmern ähnlich häufig mit Alkohol kombiniert wurde wie mit Sedativa. Allerdings konnten erste Hinweise auf positive Effekte in der Behandlung von Alkoholentzugssymptomen (Di Nicola et al. 2010, Martinotti et al. 2010) in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie nicht bestätigt werden (Förg et al. 2012). Damit fällt ein wichtiges Motiv für die Einnahme von Pregabalin möglicherweise weg.

Der Einfluss soziodemographischer Daten auf das logistische Regressionsmodell war deutlich geringer. Als einziger signifikanter Prädiktor ergab sich das Alter. Hierbei sinkt mit jedem zusätzlichen Jahr die Wahrscheinlichkeit, der Gruppe der Teilnehmer mit Pregabalin-Gebrauch anzugehören, um 5%, der Gruppe mit riskantem Pregabalin-Gebrauch um 8%.

Anders als die Auswertung spontaner Berichte an die BfArM (Gahr et al. 2013b) und der umfangreichen schwedischen Patientendaten (Bodén et al. 2014), die das männliche Geschlecht besonders gefährdet sahen, ist das Geschlecht in unserem Modell nicht mit einem signifikant höheren Risiko verbunden, Pregabalin zu gebrauchen. Auch Grosshans et al. sahen in ihrer Untersuchung von Opioidabhängigen ebenfalls keine signifikanten Geschlechterunterschiede (Grosshans et al. 2013).

Im Gegensatz zur bivariaten Testung, die zeigte, dass der Anteil von Arbeitslosengeld-Empfängern in den Gruppen mit Pregabalin-Gebrauch signifikant größer war, ergab sich in den logistischen Regressionsmodellen kein signifikanter Effekt. Dennoch blieb eine Tendenz sichtbar, der zufolge der Erhalt von Arbeitslosengeld mit einem höheren Risiko verbunden ist, Pregabalin zu gebrauchen. Diese Ergebnisse deuten in Übereinstimmung mit denen von Bodén

et al. (Bodén et al. 2014) an, dass jüngeres Alter und schlechte Einkommensverhältnisse für den Gebrauch von Pregabalin prädisponieren.

4.1.5 Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin

Legt man die in der Methodenbeschreibung unter 2.5 definierten Anzeichen eines Pregabalin-Missbrauchs zugrunde, weisen die Ergebnisse dieser Studie in der Zusammenschau auf einen ausgeprägten Missbrauch von Pregabalin in der untersuchten Stichprobe hin. Es wurde von der überwiegenden Mehrzahl der Pregabalin-Einnehmenden nicht bestimmungsgemäß gebraucht, in sehr großem Umfang außerhalb einer ärztlichen Behandlung eingenommen, aus illegalen Quellen bezogen und von vielen auch auf nicht vorgesehenem Wege appliziert. Die Teilnehmer, denen Pregabalin ärztlich verordnet wurde, nahmen dies häufig länger und in höheren Dosen ein als verordnet. Dabei wurde Pregabalin oft von mehreren Ärzten gleichzeitig und teilweise mittels Privatrezept verordnet.

Mehrere Faktoren könnten für die erhöhte Vulnerabilität der untersuchten Population ursächlich sein. Zuvorderst scheint, wie oben gezeigt, ein ausgeprägter Zusammenhang zwischen dem Konsum von Opioiden und Sedativa und dem Gebrauch von Pregabalin zu bestehen. Das Ausmaß des Pregabalin-Missbrauchs in dieser Population macht deutlich, wie ausgeprägt die von den Teilnehmern berichteten Effekte der Linderung von Opioid-Entzugssymptomen und der Wirkungsverstärkung von anderer psychotropen Substanzen, vor allem Opioiden, und die Pregabalin-eigene psychotrope Wirkung offensichtlich sind. Zudem ist Pregabalin bislang oft nicht Teil des routinemäßigen Urinscreenings (Grosshans et al. 2013), was es als unerkannte Ausweichsubstanz während Substitutions- und Entgiftungsbehandlungen attraktiv macht und dessen Verbreitung in der Klientel gefördert haben könnte.

Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Menschen mit Missbrauchs- und Abhängigkeitserkrankungen aufgrund einer oft vorhandenen Neugier auf psychotrop wirkende Substanzen (s.a. 3.1.8 Gründe der Pregabalin-Einnahme) und einer damit verbundene Experimentierfreudigkeit eher bereit sind, hohe Dosen einer unbekanntes Substanz einzunehmen und diese mit anderen Drogen zu kombinieren. Dadurch kommen psychotrope Effekte deutlicher zum

Vorschein, die von Patienten, bei denen Pregabalin langsam eindosiert und über eine längere Zeit in therapeutischen Dosen verordnet wird, nicht in der Deutlichkeit registriert werden.

Vorsicht scheint allerdings bei Patienten geboten, die im Rahmen einer Schmerzbehandlung mit einer Kombination aus Opioid-Analgetika und Pregabalin behandelt werden. Obwohl Zacney et al. keine missbrauchsrelevanten subjektiven Veränderungen durch die Kombination von Oxycodon und niedrigen Dosen von Pregabalin feststellen konnten (Zacny et al. 2012), weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass psychotrope Wechselwirkungen, zumindest in höheren Dosierungen, vorhanden sind. Auch zwei neuere Fallberichte verdeutlichen diese Gefahr der Entwicklung einer Pregabalin-Abhängigkeit bei Menschen ohne vorherige Suchterkrankung (Ashwini et al. 2015, Halaby et al. 2014).

Neben den Anzeichen für ein beträchtliches Missbrauchspotenzial von Pregabalin in der untersuchten Population zeigt unsere Studie auch ein deutliches Abhängigkeitspotenzial. Jeder Achte, der Pregabalin jemals eingenommen hatte, und 7% aller Studienteilnehmer erfüllten in den vergangenen zwei Jahren die Abhängigkeitskriterien nach DSM-IV. Zum Zeitpunkt der Befragung erfüllten 3% der Studienteilnehmer die Kriterien einer Abhängigkeit. Von den Teilnehmern selbst stufte sich sogar fast jeder Fünfte, der jemals Pregabalin eingenommen hatte, als zu irgendeinem Zeitpunkt abhängig von Pregabalin ein. Da alle Teilnehmer bereits mindestens eine diagnostizierte Abhängigkeitserkrankung hatten, ist anzunehmen, dass sie eine recht gute Vorstellung von den Zeichen einer Abhängigkeit hatten.

Ein Vergleich des Abhängigkeitspotenzials mit anderen Substanzen ist schwierig, da dieses Potenzial nicht klar definiert ist und es unseres Wissens keine Instrumente gibt, die dieses valide erfassen würde. Denkbar wäre ein Vergleich zwischen der Wahrscheinlichkeit des Übergangs vom erstmaligen Gebrauch zur Abhängigkeit, wie es z.B. von Lopez-Quintero et al. (Lopez-Quintero et al. 2011) für verschiedene Substanzen untersucht wurde. Die dafür notwendigen Daten wurden in dieser Studie allerdings nicht erfasst und wären aufgrund der unterschiedlichen Stichproben nur eingeschränkt vergleichbar.

Besonders der Vergleich mit Benzodiazepinen wäre interessant, da diese, abgesehen von Substitutionsmitteln wie Methadon und Buprenorphin, die Medikamente mit dem verbreitetsten Gebrauch in der untersuchten Stichprobe und unter substituierten Opioidabhängigen darstellen (Wittchen et. al 2011). Betrachtet man die Angaben der Teilnehmer dieser Studie zur Häufigkeit des Substanzgebrauchs an mindestens 10 Tagen innerhalb eines der letzten 12 Monate, liegt Pregabalin mit einer Häufigkeit von 23% etwas hinter den Sedativa mit 34% (in der untersuchten Population in der Hauptsache Benzodiazepine) und vor Amphetaminen mit 22% und Kokain mit 18%. Da Faktoren wie der Bekanntheitsgrad, die Verfügbarkeit usw. für die Häufigkeit und Verbreitung des Gebrauchs eine große Rolle spielen, lassen sich hieraus aber keine belastbaren Rückschlüsse ziehen.

Obwohl nur sehr eingeschränkt vergleichbar, gibt es gewisse Ähnlichkeiten zwischen den Ergebnissen dieser Studie zur Rolle von Pregabalin in der Drogenszene und denen von Woody et al. zum Gebrauch von Diazepam durch Patienten eines Methadon-Substitutionsprogramms etwa 10 Jahre nach dessen Markteinführung (Woody et al. 1975). Damals gaben 28% der befragten Opioidabhängigen an, Diazepam innerhalb des letzten Monats eingenommen zu haben, verglichen mit 26% in dieser Studie, die Pregabalin in dem gleichen Zeitraum eingenommen hatten. Es wird berichtet, dass Diazepam aufgrund seiner psychotropen Effekte geschätzt und zu einem gewissen Anteil „auf der Straße“ gekauft wurde. Insgesamt scheint dennoch die Einschätzung der EMA zuzutreffen (EMA 2015b), dass das Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin weniger ausgeprägt ist als das von Benzodiazepinen. Betrachtet man die von den Studienteilnehmern angegebenen Gründe für den Gebrauch von Pregabalin, spielt dieses vor allem im Zusammenspiel mit dem Konsum anderer Substanzen, zur Wirkungsverstärkung oder Entzugslinderung, und nur nachrangig als eigenständige psychotrope Substanz eine Rolle. Auch Schifano et al. vermuten, dass Pregabalin unter therapeutischen Dosen und bei Fehlen eines Substanzmissbrauchs in der Vorgeschichte ein geringeres Missbrauchspotenzial hat als Benzodiazepine (Schifano et al. 2014).

4.1.6 Psychotrope und entzugslindernde Wirkung von Pregabalin

Die Ergebnisse der visuellen Analogskalen zur Wirkung von Pregabalin verdeutlichen die Angaben der Teilnehmer zu dessen psychotropen und entzugslindernden Wirkungen. Der stärkste Effekt wurde auf der Skala zur Einschätzung der Wirkung auf Opioidentzugssymptome verzeichnet. Der Median der Angaben liegt im Bereich einer starken entzugslindernden Wirkung. Obwohl angenommen werden kann, dass dieser Effekt tendenziell übertrieben wurde, in der Hoffnung, einen vermeintlich günstigen Einfluss auf zukünftige Entzugsbehandlungen nehmen zu können, scheint der Stellenwert des Pregabalins aufgrund seiner entzugslindernden Wirkung doch recht hoch zu sein. Entsprechende Angaben finden sich auch in Online-Berichten, die von Schifano et al. ausgewertet wurden (Schifano et al. 2011). Die wenigen Angaben zu Alkohol- und Benzodiazepin-Entzugssymptomen weisen auf ähnlich positive Effekte hin, für die bereits verschiedene Autoren Hinweise gefunden haben (Oulis et al. 2008, Martinotti et al. 2010, Di Nicola et al. 2010, Bobes et al. 2012). Sie zeigen aber auch, dass diese Effekte in der untersuchten Stichprobe eine deutlich geringere Bedeutung haben.

Hinsichtlich der psychotropen Wirkung von Pregabalin gab ein Großteil der Befragten eine euphorisierende, entspannende und anxiolytische Wirkung an. Die Mediane der entsprechenden visuellen Analogskalen lagen jeweils im Bereich einer mittelgradigen Ausprägung. Da Euphorie in der Produktinformation zu Lyrica® (EMA 2015e) als häufige, Depressionen dagegen als gelegentliche Nebenwirkung aufgeführt sind und die Behandlung generalisierter Angststörungen zu den zugelassenen Indikationen gehört, ist dies nicht weiter überraschend. Die als gelegentliche Nebenwirkung beschriebenen Panikattacken werden auf der visuellen Angst-Skala kaum repräsentiert. Mehrfach zitieren auch Schifano et al. aus Online-Berichten die angebliche euphorisierende Wirkung (Schifano et al. 2011). Angaben zu einer entspannenden und angstlösenden Wirkung wurden ebenfalls gefunden.

Für die antriebsverändernde Wirkung ergibt sich ein gemischtes Bild. Obwohl der Median im Bereich einer mittelgradigen Antriebssteigerung liegt, zeigt das Histogramm eine zweigipflige Verteilung. Der eine Gipfel liegt im Bereich einer Antriebssteigerung, der andere im Bereich einer Antriebsminderung.

Möglicherweise ist der mehrfach von Teilnehmern geschilderte Eindruck, Pregabalin verstärke das aktuell vorherrschende Antriebsniveau, eine Erklärung für dieses Ergebnis. Diesbezüglich gibt es auch gewisse Parallelen zu den bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. In der Produktinformation (EMA 2015e) werden sowohl gelegentlich auftretende „psychomotorische Hyperaktivität“ und „Ruhelosigkeit“ als auch gelegentliche „Apathie“ aufgeführt. In Online-Berichten sind Formulierungen wie „Zunahme an körperlicher Energie“ und „Zwang sich zu bewegen“ zu finden (Schifano et al. 2011).

In Bezug auf die kontakt- und kommunikationsfördernde oder -hemmende Wirkung sind die Ergebnisse diffuser. Der Median liegt im Bereich einer leichten kontaktfördernden bzw. leichten bis mittelgradigen kommunikationsfördernden Wirkung. Jedoch verzeichnete etwa ein Viertel der Befragten sehr geringe bis keine entsprechenden Effekte, wohingegen etwa ein Fünftel eine ausgeprägte kontakt- bzw. kommunikationsfördernde Wirkung angab. Individuell scheinen also starke Effekte möglich zu sein. Die Ergebnissen der Online-Recherche durch Schifano et al. (Schifano et al. 2011) weisen ebenfalls auf derartige Effekte hin. Aufgeführt sind „Gesprächigkeit“, „enthemmte Verhaltensweisen“ und „entaktogene Gefühle“. Als seltene Nebenwirkung führt die Produktinformation (EMA 2015e) lediglich „Enthemmung“ auf.

Für die quantitative und qualitative Bewusstseinsveränderung liegt der Median jeweils im Bereich einer mittelgradigen schläfrig machenden bzw. bewusstseinstrübenden Wirkung. Dies spiegelt sich in den als sehr häufig angegebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen „Benommenheit“ und „Schläfrigkeit“, häufigen „Aufmerksamkeitsstörungen“, „Sedierung“, gelegentlichen „kognitiven Störungen“ und „geistiger Beeinträchtigung“ (EMA 2015e). Auch Schifano et. al fanden Berichte über ausgeprägte Gefühle des Betrunkenseins sowie nicht kontrollierbarer Schläfrigkeit (Schifano et al. 2011).

Auch wenn Schifano et al über eine halluzinogene Wirkung berichteten (Schifano et al. 2011) und diese als gelegentliche Nebenwirkung in der Produktinformation aufgeführt wird (EMA 2015e), gab die überwiegende Mehrheit der hier Befragten an, keine Halluzinationen unter Einfluss von Pregabalin gehabt zu haben. Der

Median liegt entsprechend direkt auf dem Pol „keine Halluzinationen“ dieser einzigen unipolaren visuellen Analogskala.

Etwa die Hälfte der Befragten gab an, keine nennenswerten Veränderungen der Sinneswahrnehmungen festgestellt zu haben. Die andere Hälfte berichtete von dumpferen Sinneswahrnehmungen als Effekt der Pregabalin-Einnahme. Schifano et al. zählen „verschwommenes Sehen“ und „Änderungen der Farbwahrnehmung“ in den Ergebnissen ihrer Online-Recherche auf (Schifano et al. 2011). Unter den bekannten Nebenwirkungen sind sowohl „verschwommenes Sehen“, „Sehstörungen“, „Tunnelblick“, „Parästhesie“, „Hypästhesie“ und „Geschmacksverlust“ als auch „Hyperakusis“ und „Hyperästhesie“ angegeben (EMA 2015e).

Insgesamt weisen die Ergebnisse der visuellen Analogskalen große Übereinstimmungen mit den bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (EMA 2015e) von Pregabalin auf, was trotz der Limitationen als Hinweis für die treffende Wiedergabe der erlebten psychotropen Wirkung gesehen werden kann.

4.2 Limitationen

Pregabalin ist eines der umsatzstärksten Medikamente in Deutschland mit verschiedenen Indikationsgebieten (Schwabe 2013b). Die Frage des Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzials von Pregabalin ist deshalb für eine große Zahl von Patienten und Ärzten von Bedeutung. Wir untersuchten diese Fragestellung allerdings an einer begrenzten Stichprobe von Patienten einer niederschweligen Drogenentzugsstation für illegale Drogen in Baden-Württemberg. Es ist unklar, wie repräsentativ diese Stichprobe für die Gesamtheit der Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen von illegalen Drogen in Deutschland ist. Bei der überwiegenden Mehrheit der Studienteilnehmer wurde eine Opioidabhängigkeit diagnostiziert. Im Verhältnis dazu waren Teilnehmer mit anderen Abhängigkeitserkrankungen unterrepräsentiert, sodass die Ergebnisse für diese nur eine eingeschränkte Aussagekraft haben. Vor allem aber sind Rückschlüsse auf Patienten ohne vorherige Suchterkrankung nur bedingt möglich. Auch die gefundenen Prädiktoren für den Gebrauch von Pregabalin gelten nur innerhalb der untersuchten Stichprobe.

Die Kriterien für einen schädlichen Gebrauch nach ICD-10 bzw. eines Substanzmissbrauchs nach DSM-IV waren für diese Studie wenig praktikabel, vor allem weil sich die körperlichen, psychischen und sozialen Schäden bei Konsum mehrerer Substanzen nur schwer auf eine bestimmte Substanz zurückführen lassen. Deshalb wurden alternative Anzeichen für einen Missbrauch herangezogen, deren Validität aber nicht untersucht ist.

Aus Gründen der Operationalisierung wurden Abhängigkeitssyndrome nach den Kriterien des DSM-IV diagnostiziert. Darin fehlt das im ICD-10 und DSM-5 enthaltene Kriterium des Cravings bzw. Zwangs zur Einnahme. Dieses wird aber verbreitet als ein zentraler Aspekt von Abhängigkeit betrachtet (Everitt 2014). Zudem ist es ein Kriterium, das im Verhältnis zu anderen Abhängigkeitskriterien leicht erfragt und bewertet werden und, bei Gebrauch mehrerer Substanzen, gut einer bestimmten Substanz zugeordnet werden kann. Dass dieses Kriterium nicht erfasst wurde, könnte dazu geführt haben, dass die Zahl der Patienten mit Abhängigkeitssyndrom unterschätzt wurde.

Kritisch beachtet werden muss auch, inwieweit die Kriterien eines Abhängigkeitssyndroms auf ärztlich verordnete Medikamente übertragen werden können (Russell und Portenoy 1996, O´Brien 2005). Bei vielen Psychopharmaka, wie auch bei Pregabalin, wird eine langsame Eindosierung empfohlen, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu verringern. Hierbei handelt es sich prinzipiell um eine Toleranzentwicklung. Bei Absetzen der medikamentösen Behandlung können Absetzphänomene auftreten, die einem körperlichen Entzugssyndrom ähneln können. Eine eigenständige kurzfristige Dosiserhöhung eines wirksamen Medikaments zur Behandlung verstärkter Symptome ist nicht notwendigerweise Zeichen eines Kontrollverlustes und ein Zwang zur Einnahme kann auch durch eine effektive Symptomlinderung bedingt sein.

Angesichts des berichteten Gebrauchsmusters, der angegebenen Gründe für die Pregabalin-Einnahme und der Tatsache, dass nur ein sehr geringer Anteil der Studienteilnehmer eine nachvollziehbare Indikation für eine Behandlung mit Pregabalin hatte oder dies ausschließlich aufgrund ärztlicher Verordnung einnahm, ist eine derartige Fehldeutung von Begleiterscheinungen einer medizinisch indizierten Behandlung als Abhängigkeitssyndrom in dieser Stichprobe aber wohl kaum relevant.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass die visuellen Analogskalen auf der qualitativen Auswertung von Online-Berichten basieren. Ihre Validität ist nicht untersucht. Die Einschätzung der psychotropen Wirkung von Pregabalin auf den visuellen Analogskalen war nicht an eine bestimmte Einnahmehäufigkeit oder ein maximales Zeitintervall seit der letzten Pregabalin-Einnahme gebunden. Sie wurde davon abhängig gemacht, ob sich der Teilnehmer zutraute, sich ausreichend gut an die Wirkung zu erinnern. Inwieweit dies den Teilnehmern tatsächlich gelang, lässt sich nicht überprüfen. Obwohl die Teilnehmer aufgefordert wurden, nur die Effekte einzuschätzen, die auf der alleinigen Einnahme von Pregabalin beruhten, sind aufgrund der insgesamt häufig kombinierten Einnahme von Pregabalin mit anderen Substanzen Vermischungen und Verzerrungen der Wirkung möglich.

Für die Bewertung der Ergebnisse ist die Zuverlässigkeit der Angaben wichtig. Als Anhaltspunkt für die Zuverlässigkeit der in der Befragung gegebenen Antworten wurden die Ergebnisse der Urinproben mit den Angaben zum letzten Einnahmezeitpunkt verglichen.

Dabei ist zu bedenken, dass die Urinkontrollen zumindest für einen Teil der Patienten mit Ängsten verbunden sind, weil diese bei dem immer wieder vorkommenden Suchtmittelkonsum auf der Station eine wichtige Grundlage für disziplinarische Entlassungen darstellen. Es muss deshalb davon ausgegangen werden, dass Patienten teilweise falsche Angaben zum Substanzgebrauch im Zeitraum vor der stationären Aufnahme machen, in der Hoffnung, bekannte oder vermutete Lücken und Graubereiche im Urinscreening ausnutzen zu können. In diesem Zusammenhang muss auch berücksichtigt werden, dass die Patienten nicht darüber informiert werden, welche Substanzen im routinemäßigen Urinscreening der Entzugseinrichtung untersucht werden. Pregabalin gehörte zum Zeitpunkt der Probengewinnung in der Regel nicht zu den routinemäßig untersuchten Substanzen, sodass eine Tendenz bestehen könnte, den Konsum im Vorfeld der stationären Behandlung zu verschweigen. Dementsprechend handelt es sich hier vermutlich um den Teilbereich der Befragung, in dem die Angaben am kritischsten zu betrachten sind.

Spigset und Westin stellten Berechnungen zur Dauer der Nachweisbarkeit von Pregabalin im Urin an (Spigset und Westin 2013). Demnach sollten 3 Tage nach

der letzten Einnahme mindestens 50% der Urinproben negativ sein. Selbst unter Berücksichtigung der höchsten bislang berichteten Pregabalin-Konzentration im Urin ist es sehr unwahrscheinlich, dass Pregabalin bei Nierengesunden länger als 5-6 Tage nach der letzten Einnahme nachweisbar ist.

In der vorliegenden Studie gaben 2 von 20 Teilnehmern, die Pregabalin angeblich am Tag der Aufnahme eingenommen hatten, eine Pregabalin-negative Urinprobe ab, sodass es sich vermutlich um Falschangaben handelte. Selbst bei einer Einnahme unmittelbar vor der stationären Aufnahme ist dies, aufgrund der raschen Absorption mit maximalen Plasmaspiegeln innerhalb einer Stunde nach Einnahme (Benkert und Hippus 2013), unwahrscheinlich, da die Urinproben in aller Regel erst im Verlauf des Aufnahmeprozesses abgenommen werden. Von den 7 Teilnehmern, die Pregabalin zuletzt wohl am Vortag der Aufnahme eingenommen hatten, hatten 2 kein nachweisbares Pregabalin im Urin. Dies ist, wenn überhaupt, nur bei ungewöhnlich kleinen Pregabalin-Dosen denkbar, sodass auch hier von Falschangaben ausgegangen werden muss. Bei 8 der 14 Teilnehmer, die Pregabalin nach eigenen Angaben zuletzt 2-5 Tage vor der stationären Aufnahme eingenommen hatten, wurde ebenfalls kein Pregabalin im Urin nachgewiesen. Dies ist mit den Ergebnissen von Spigset und Westin (Spigset und Westin 2013) vereinbar. Einer der 4 Teilnehmer, die wohl zuletzt vor 6-10 Tagen Pregabalin eingenommen hatten, hatte eine geringe Konzentration von Pregabalin im Urin. Dies ist nach den Berechnungen von Spigset und Westin möglich. 3 von 19 Teilnehmern, die berichteten, Pregabalin zuletzt 11-30 Tage vor der stationären Aufnahme eingenommen zu haben, gaben Pregabalin-positive Urinproben ab, sodass deren Angaben zum letztmaligen Pregabalin-Gebrauch nicht glaubhaft sind. Insgesamt machten also 7 der 64 Teilnehmer (11%), die einen Pregabalin-Gebrauch in den letzten 30 Tagen berichtet hatten, diesbezüglich vermutlich falsche Angaben. Lediglich ein Teilnehmer, der eine Pregabalin-positive Urinprobe abgab, leugnete in der Befragung, je Pregabalin eingenommen zu haben. Obwohl die Angaben zum letztmaligen Konsum, wie oben beschrieben, vermutlich der kritischste Teilbereich der Befragung sind, scheinen die Angaben dennoch recht zuverlässig zu sein. Es ist zumindest zu hoffen, dass die übrigen, weniger kritischen Teilbereiche noch wahrheitsgetreuer beantwortet wurden. Eine ausgeprägte Tendenz, generell den

Gebrauch von Pregabalin fälschlich zu bejahen oder zu verneinen, ist zumindest nicht erkennbar.

4.3 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie ist ein weiterer Beleg für das relevante Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin für Konsumenten psychotroper Substanzen. Vor allem bei Patienten mit Suchterkrankungen in der Vorgeschichte sollte Pregabalin deshalb erst nach sorgfältiger Abwägung und unter engmaschiger Kontrolle verordnet werden. Ärzte und Fachkräfte im Suchthilfesystem sollten verstärkt auf Missbrauch und Abhängigkeit von Pregabalin achten. In diesem Zusammenhang erscheint es sinnvoll, Pregabalin-Bestimmungen in routinemäßige Urinscreenings zu integrieren. Der Einsatz von Pregabalin zur Behandlung von Suchterkrankungen, wie etwa der Alkohol- und Benzodiazepin-Abhängigkeit, sollte kritisch überdacht werden. Vor allem Hausärzten ist zu empfehlen, Pregabalin nur nach eingehender Prüfung der Behandlungsindikation zu verordnen.

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um zu klären, wie hoch das Risiko eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit von Pregabalin unter Patienten ohne vorherige Suchterkrankung ist. Vor allem bei Schmerz- und Angstpatienten, die zusätzlich mit Opioiden oder Benzodiazepinen behandelt werden, sollte verstärkt nach entsprechenden Hinweisen gesucht werden. Nicht zuletzt gibt die erstaunliche Umsatzentwicklung des bis vor kurzem patentgeschützten Markenpräparats Lyrica® vor dem Hintergrund der hier dargestellten Ergebnisse zu denken.

5 Zusammenfassung

Pregabalin ist ein Antiepileptikum, das seit 2004 in der EU zugelassen ist. Es ist inzwischen für die Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen, generalisierter Angststörungen sowie als Zusatztherapie bei partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung zugelassen. Im Jahr 2012 belegte das Markenprodukt Lyrica® mit 281 Mio. EURO den 4. Platz in der Rangfolge der Arzneimittel mit den höchsten Nettokosten für die Gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland. Seit 2009 verdichten sich die Hinweise auf ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin, wobei ein Zusammenhang mit dem Missbrauch und der Abhängigkeit von anderen psychotropen Substanzen zu bestehen scheint. Bislang sind systematische Untersuchungen zu diesem Problem sehr spärlich.

Es wurde deshalb eine prospektive Querschnittsstudie an der Inanspruchnahmeklientel einer niederschweligen Drogenentzugsstation für illegale Drogen mit dem Ziel durchgeführt, die Rolle des Pregabalin-Gebrauchs unter Konsumenten illegaler Drogen zu beschreiben, Prädiktoren für den Gebrauch von Pregabalin zu identifizieren und die Häufigkeit eines durch Pregabalin verursachten Abhängigkeitssyndroms in der Stichprobe zu ermitteln. Dazu wurde eine Stichprobe von 281 Patienten mittels eines speziell entwickelten Fragebogens zu ihrem Gebrauch von Pregabalin und anderen Drogen sowie epidemiologischen Merkmalen befragt. Patienten, bei denen der Verdacht eines Abhängigkeitssyndroms bestand, wurden zudem gebeten, die Fragen der Sektion E des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID-I) zu beantworten. Zur Objektivierung der Angaben wurden die bei Aufnahme routinemäßig abgegebenen Urinproben laborchemisch auf Pregabalin untersucht. Um die psychotropen und entzugslindernden Eigenschaften des Pregabalins zu erfassen, wurden visuelle Analogskalen entwickelt. Die Ergebnisse zeigen, dass Pregabalin in Baden-Württemberg und Teilen Bayerns häufig von Drogenkonsumenten missbraucht wird. 58% der Studienteilnehmer aus Baden-Württemberg und dem bayrischen Regierungsbezirk Augsburg gaben an, Pregabalin mindestens einmalig eingenommen zu haben. Es wird in der Drogenszene in erheblichem Ausmaß auf dem Schwarzmarkt gehandelt und nur selten im Rahmen einer ärztlichen Behandlung eingenommen. Eine medizinische

Indikation war in den meisten Fällen nicht erkennbar. Hauptsächlich wird es nach Angaben der Konsumenten zur Linderung von Opioid-Entzugssymptomen, zur Wirkungsverstärkung anderer Drogen und wegen der psychotropen Wirkung eingenommen.

Bei der Untersuchung der Urinproben aller erstmals im Untersuchungszeitraum aufgenommenen Patienten wurde in 14% Pregabalin festgestellt. Von den Studienteilnehmern, die einen Pregabalin-Gebrauch zu irgendeinem Zeitpunkt angaben, hatten 23% zum Zeitpunkt der Untersuchung Pregabalin im Urin.

Die psychotrope Wirkung wurde als euphorisierend, entspannend und sedierend beschrieben, die Linderung von Opioid-Entzugssymptomen als sehr ausgeprägt angegeben.

Mit Hilfe eines multivariaten logistischen Regressionsmodells konnten der regelmäßige Konsum von Opioiden und Sedativa sowie ein jüngeres Alter als Prädiktoren für den Gebrauch von Pregabalin in der untersuchten Stichprobe ermittelt werden. Der regelmäßige Konsum von Cannabinoiden hingegen war ein negativer Prädiktor für einen riskanten Pregabalin-Gebrauch.

13% der Teilnehmer mit Pregabalin-Gebrauch erfüllten in den letzten 2 Jahren die Abhängigkeitskriterien nach DSM-IV. Bei 6 % dieser Teilnehmer lag zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Abhängigkeitssyndrom von Pregabalin vor.

In der Zusammenschau bestätigt diese prospektive Studie die sich verdichtenden Hinweise auf ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential von Pregabalin unter Konsumenten illegaler Drogen. Erschreckend ist das Ausmaß dieses Missbrauchs in großen Teilen Süddeutschlands. Diese Erkenntnis sollte Anlass geben, bei der Verschreibung von Pregabalin und in der suchtmedizinischen Behandlung verstärkt auf dieses Problem zu achten.

6 Literaturverzeichnis

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):
Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin (Lyrica) (Bekanntgabe des
Herausgebers), Dtsch Arztebl 108: A-183/B-143/C-143 (2011)
2. Ashwini S, Dharmadhikari RA, Netto SI, Pawar VA: Pregabalin dependence
with pregabalin induced intentional self-harm behavior: a case report,
Indian J Psychiatry 57: 110-111 (2015)
3. Baird CRW, Fox P, Colvin LA: Gabapentinoid abuse in order to potentiate
the effect of methadone: a survey among substance misusers, Eur Addict
Res 20: 115-118 (2014)
4. Benkert O, Hippus H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie
(9. Auflage), Springer, Berlin Heidelberg, S. 376 (2013)
5. Bischof G, John U, Rumpf H-J: Abklärung der Abhängigkeit von
psychotropen Medikamenten, Dtsch Med Wochenschr 134: 2397-2398
(2009)
6. Blommel ML, Blommel AL: Pregabalin: an antiepileptic agent useful for
neuropathic pain, Am J Health Syst Pharm 64: 1475-1482 (2007)
7. Bobes J, Rubio G, Terán A, Cervera G, López-Gómez V, Vilardaga I, Pérez
M: Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use:
an assessment of its effectiveness in daily clinical practice, Eur Psychiatry
27: 301-307 (2012)
8. Bodén R, Wettermark B, Brandt L, Kieler H: Factors associated with
pregabalin dispensing at higher than the approved maximum dose, Eur J
Clin Pharmacol 70: 197-204 (2014)
9. Carrus D, Schifano F: Pregabalin misuse - related issues; intake of large
dosages, drug-smoking allegations, and possible association with myositis:
two case reports, J Clin Psychopharmacol 32: 839-840 (2012)
10. Caster O, Edwards IR, Norén GN, Lindquist M: Earlier discovery of
pregabalin's dependence potential might have been possible, Eur J Clin
Pharmacol 67: 319-320 (2011)
11. Chalabianloo F, Schjøtt j: Pregabalin and its potential für abuse (Artikel in
Norwegisch), Tidsskr Nor Laegeforen 129: 186-187 (2009)
12. De Guglielmo G, Cippitelli A, Somaini L, Gerra G, Li H, Stopponi S, Ubaldi
M, Kallupi M, Ciccocioppo R: Pregabalin reduces cocaine self-
administration and relapse to cocaine seeking in the rat, Addict Biol 18:
644-653 (2013)

13. Di Nicola M, Martinotti G, Tedeschi D, Frustaci A, Mazza M, Sarchiapone M, Pozzi G, Bria P, Janiri L: Pregabalin in outpatient detoxification of subjects with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome, *Hum Psychopharmacol* 25: 268-275 (2010)
14. Drug Enforcement Administration, Department of Justice: Schedules of controlled substances: placement of pregabalin into schedule V, *Federal Register* 70: 43633-43635 (2005)
15. European Medicines Agency (EMA): Lyrica : EPAR - Scientific Discussion, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000546/WC500046600.pdf (08.06.2015a)
16. European Medicines Agency (EMA): Lyrica-H-C-546-II-0004 : EPAR - Scientific Discussion - Variation, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000546/WC500046605.pdf (08.06.2015b)
17. European Medicines Agency (EMA): Lyrica : EPAR - Procedural steps taken before authorization, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_before_authorisation/human/000546/WC500046601.pdf (08.06.2015c)
18. European Medicines Agency (EMA): Lyrica : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorization, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000546/WC500046604.pdf (22.06.2015d)
19. European Medicines Agency (EMA): Lyrica : EPAR Product Information. Stand: 19.05.2015. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf (25.02.2015e)
20. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Europol: EMCDDA-Europol 2009 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA, http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_101536_EN_EMCD DA-Europol%20Annual%20Report%202009_EDOC%20458303-1.pdf (18.09.2014)
21. Everitt BJ: Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories - indications for novel treatments of addiction, *Eur J Neurosci* 40: 2163-2182 (2014)
22. Fatséas M, Denis C, Lavie E, Auriacombe M: Relationship between anxiety disorders and opiate dependence - a systematic review of the literature:

- implications for diagnosis and treatment, *J Subst Abuse Treat* 38: 220-230 (2010)
23. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, Liu-Dumaw M, Carter CM, Pande AC: A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23: 240-249 (2003)
 24. Feltner DE, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Bielski R: Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Int Clin Psychopharmacol* 26: 213-220 (2011)
 25. Filipetto F, Zipp C, Coren J: Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior, *J Am Osteopath Assoc* 110: 605-607 (2010)
 26. Förg A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA: Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial, *Alcohol Alcohol* 47: 149-155 (2012)
 27. Gahr M, Franke B, Freudenmann RW, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C: Concerns about pregabalin: further experience with its potential of causing addictive behaviors, *J Addict Med* 7: 147-149 (2013a)
 28. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C: Pregabalin abuse and dependence in germany: results from a database query, *Eur J Clin Pharmacol* 69: 1335-1342 (2013b)
 29. Gahr M, Freudenmann RW, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C: From benzodiazepine to pregabalin dependence: different agents similar problems, *Indian J Psychiatry* 57: 111-112 (2015)
 30. Gajraj NM: Pregabalin: its pharmacology and use in pain management, *Anesth Analg* 105: 1805-1815 (2007)
 31. Greist JH, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Feltner D: Efficacy of pregabalin in preventing relapse in patients with generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 26-week study. *Int Clin Psychopharmacol* 26: 243-251 (2011)
 32. Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, Klein O, Dressing H, Kiefer F, Mann K: Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report (Letter to the Editor), *Am J Psychiatry* 167: 869 (2010)
 33. Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C, Kaemmerer N, Schreiner R, Mutschler J, Wagner X, Kiefer F, Hermann D: Pregabalin abuse among opiate addicted patients, *Eur J Clin Pharmacol* 69: 2021-2025 (2013)

34. Halaby A, Kassam SA, Naja WJ: Pregabalin dependence: a case report, *Curr Drug Saf* 10:184-186 (2014)
35. Häkkinen M, Vuori E, Kalso E, Gergov M, Ojanperä I: Profiles of pregabalin and gabapentin abuse by postmortem toxicology, *Forensic Sci Int* 241: 1-6 (2014)
36. Heltsley R, DePriest A, Black DL, Robert T, Caplan YH, Cone EJ: Urine drug testing of chronic pain patients. IV. prevalence of gabapentin and pregabalin, *J Anal Toxicol* 35: 357-359 (2011)
37. Hoffmann F, Scharffetter W, Glaeske G: Verbrauch von Zolpidem und Zopiclon auf Privatrezept zwischen 1993 und 2007, *Nervenarzt* 80: 578-583 (2009)
38. Hoffmann F, Glaeske G: Benzodiazepinhypnotika, Zolpidem und Zopiclon auf Privatrezept: Verbrauch zwischen 1993 und 2012, *Nervenarzt* 85: 1402-1409 (2014)
39. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Pregabalin (Lyrica® Hartkapseln), Wirkstoff AKTUELL (Information der KBV), Ausgabe 02 (2007)
40. Kämmerer N, Lemenager T, Grosshans M, Kiefer F, Hermann D: Pregabalin zur Reduktion von Opiatentzugssymptomen, *Psychiat Prax* 39: 351-352 (2012)
41. Kriikku P, Wilhelm L, Rintatalo J, Hurme J, Kramer J, Ojanperä I: Pregabalin serum levels in apprehended drivers, *Forensic Sci Int.* 243: 112-116 (2014)
42. Kraus L, Papst A: Studiendesign und Methodik des Epidemiologischen Suchtsurveys 2009. *Sucht* 56: 315-326 (2010)
43. Lopez-Quintero C, Pérez de los Cobos J, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, Blanco C: Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), *Drug Alcohol Depend* 115: 120-130 (2011)
44. Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Mazza M, Janiri L, Bria P: Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence, *Adv Ther* 25: 608-618 (2008)
45. Martinotti G, di Nicola M, Frustaci A, Romanelli R, Tedeschi D, Guglielmo R, Guerriero L, Bruschi A, De Filippis R, Pozzi G, Di Giannantonio M, Bria P, Janiri L: Pregabalin, tiapride, and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multicenter, randomized, single-blind comparison trial, *Addiction* 105: 288-299 (2010)
46. O'Brien C P: Benzodiazepine use, abuse, and dependence, *J Clin Psychiatry* 66 (Suppl 2): 28-33 (2005)

47. Oulis P, Konstantakopoulos G, Kouzoupis AV, Masdrakis VG, Karakatsanis NA, Karapoulos E, Kontoangelos KA, Papadimitriou GN: Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepines use, *Hum Psychopharmacol* 23: 337-340 (2008)
48. Oulis P, Kalogerakou S, Anyfandi E, Konstantakopoulos G, Papakosta VM, Masdrakis V, Tsaltas E: Cognitive effects of pregabalin in the treatment of long-term benzodiazepine-use and dependence, *Hum Psychopharmacol* 29: 224-229 (2014)
49. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB, Lydiard RB, Fetterer R, Robinson P, Slomkowski M, DuBoff E, Phelps M, Janney CA, Werth JL: Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 24: 141-149 (2004)
50. Papazisis G, Garyfallos G, Sardeli C, Kouvelas D: Pregabalin abuse after past substance-seeking behavior, *Int J Clin Pharmacol Ther* 51: 441-442 (2013)
51. Piralishvili G, Gamkrelidze I, Nikolaishvili N, Chavchanidze M: Needs assessment and treatment compliance at state opioid substitution treatment programs in Georgia, *Georgian Med News* (214): 28-32 (2013)
52. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, Tobias K, Brock JD, Zornberg GL, Pande AC: Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 62: 1022-1030 (2005)
53. Russell K, Portenoy RK: Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues, *J Pain Symptom Manage* 11: 203-217 (1996)
54. Schifano F, D'Offizi S, Piccione M, Corazza O, Deluca P, Davey Z, Di Melchiorre G, Di Furia L, Farré M, Flesland L, Mannonen M, Majava A, Pagani S, Peltoniemi T, Siemann H, Skutle A, Torrens M, Pezzolesi C, van der Kreeft P, Scherbaum N: Is there a recreational misuse potential for pregabalin? analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data, *Psychother Psychosom* 80: 118-122 (2011)
55. Schifano F: Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? *CNS Drugs* 28: 491-496 (2014)
56. Schjøtt J, Bergman J: Joint medicine-information and pharmacovigilance services could improve detection and communication about drug-safety problems, *Drug Healthc Patient Saf* 6: 89-92 (2014)
57. Schwabe U: Antiepileptika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2013*, S.375-390 (2013a)

58. Schwabe U: Arzneimittelverordnungen 2012 im Überblick. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2013, S.3-46 (2013b)
59. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P: A signal for an abuse liability for pregabalin - results from the swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system, Eur J Clin Pharmacol 66: 947-953 (2010)
60. Selak I: Pregabalin (Pfizer). Curr Opin Investig Drugs 2: 828-824 (2001)
61. Skopp G, Zimmer G: Pregabalin - ein Arzneistoff mit Missbrauchspotenzial? Arch Kriminol 229: 44-54 (2012)
62. Spigset O, Westin AA: Detection times of pregabalin in urine after illicit use: when should a positive specimen be considered a new intake?, Ther Drug Monit 35: 137-140 (2013)
63. Stopponi S, Somaini L, Cippitelli A, de Guglielmo G, Kallupi M, Cannella N, Gerra G, Massi M, Ciccocioppo R: Pregabalin reduces alcohol drinking and relapse to alcohol seeking in the rat, Psychopharmacology (Berl) 220: 87-96 (2012)
64. U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality: Results from the 2011 national survey on drug use and health: summary of national findings. <http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/ondcp/policy-and-research/nsduhresults2011.pdf> (07.02.2015)
65. Wittchen H-U, Bühringer G, Rehm J T, Soyka M, Träder A, Trautmann S: Die soziale, klinische und therapeutische Situation von Substitutionspatienten: Der Status der PREMOS-Patienten bei Studienbeginn (Baseline t1). Suchtmed 13: 227-231 (2011)
66. Wittchen H-U, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I: Psychische Störungen, Interviewheft. Hogrefe, Göttingen Bern Toronto Seattle, S. 47-60 (1997)
67. Woody GE, Mintz J, O´Hare K, O´Brien CP, Greenstein RA, Hargrove E: Diazepam use by patients in a methadone program - how serious a problem? J Psychedelic Drugs 7: 373-379 (1975)
68. Yargic I, Ozdemiroglu FA: Pregabalin abuse: a case report, Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 21: 64-66 (2011)
69. Zacny JP, Paice JA, Coalson DW: Subjective, psychomotor, and physiological effects of pregabalin alone and in combination with oxycodone in healthy volunteers, Pharmacol Biochem Behav 100: 560-565 (2012)

Anhang

Patienteninformation

Missbrauch und Abhängigkeit von Pregabalin (Lyrica®) unter Konsumenten illegaler Drogen

Liebe Patientin, Lieber Patient,

unser Ziel ist es, unseren Patienten die bestmögliche Entzugsbehandlung zu bieten. Dies ist nur möglich, wenn wir über neue Entwicklungen des Drogen- und Medikamentenkonsums informiert sind. Da wir den Eindruck haben, dass das Medikament Lyrica® (der Wirkstoff heißt Pregabalin) unter Drogenkonsumenten zunehmend an Bedeutung gewinnt, bitten wir Dich, an dieser Studie zum Gebrauch von Lyrica teilzunehmen.

Die Studie umfasst einen Fragebogen, der neben den Fragen zum Lyrica-Gebrauch auch allgemeine Fragen zu Deinen Lebensumständen enthält. Mit Hilfe dieser allgemeinen Fragen wollen wir herausfinden, ob die Lebensumstände eine Auswirkung auf den Gebrauch von Lyrica haben. Falls deine Antworten auf ein Abhängigkeitsproblem mit Lyrica hindeuten, bitten wir dich in einem persönlichen Gespräch, weitere Fragen zu Deinem Lyrica-Gebrauch zu beantworten.

Auch deine persönliche Meinung und Einschätzung zu diesem Thema sind für uns von Bedeutung. Wenn Du Erfahrungen mit dem Gebrauch von Lyrica gemacht hast, bitten wir Dich, einmalig an einer Fokusgruppe teilzunehmen. Diese besteht aus 5-10 Patienten und 2 Mitarbeitern von der Station und soll den Rahmen bieten, um über die Punkte zu sprechen, die Du mit dem Thema Lyrica-Gebrauch in Verbindung bringst.

Die Teilnahme an dieser Studie bringt das Risiko mit sich, dass Dir möglicherweise unangenehme Sachverhalte ins Gedächtnis gerufen werden. Unsere Fragen könnten dazu führen, dass in Dir ein Verlangen nach Lyrica („Suchtdruck“) verstärkt wird. Dies kann vor allem dann auftreten, wenn ein Suchtproblem mit Lyrica bereits besteht. Falls diese unerwünschten

Folgen bei Dir auftreten sollten, bitten wir dich, unseren Ansprechpartner, Brendan Snellgrove, oder deinen Therapeuten zu informieren.

FREIWILLIGKEIT:

An diesem Forschungsprojekt nimmst Du freiwillig teil. Dein Einverständnis kannst Du jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Deine medizinische Betreuung.

ERREICHBARKEIT BEI FRAGEN UND PROBLEMEN:

Sollten während des Verlaufes des Forschungsprojektes Fragen oder Probleme auftauchen, so kannst Du dich jederzeit persönlich oder unter der Telefonnummer 0751/7601-2721 während der Dienstzeiten an unseren Ansprechpartner, Brendan Snellgrove, wenden.

In Notfällen außerhalb der regulären Dienstzeiten kann der Arzt vom Dienst über das Dienstzimmer kontaktiert werden.

VERSICHERUNG:

Während der Teilnahme an dem Forschungsprojekt genießt Du Versicherungsschutz. Es gelten die allgemeinen Haftungsbedingungen.

SCHWEIGEPFLICHT/DATENSCHUTZ:

Alle Personen, welche Dich im Rahmen dieses Projekts betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.

Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.

Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen autorisierte Personen (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) Einsicht in die studienrelevanten Teile der Akte nehmen.

Sofern zur Einsichtnahme autorisierte Personen nicht der obengenannten ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, stellen personenbezogene Daten, von denen sie bei der Kontrolle Kenntnis erlangen, Betriebsgeheimnisse dar, die geheim zu halten sind.

Datum
Arztes/Ärztin

Name des/der aufklärenden

Einwilligungserklärung

Missbrauch und Abhängigkeit von Pregabalin (Lyrica®)

unter Konsumenten illegal Drogen

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten hat mir Brendan Snellgrove ausreichend erklärt.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.

Eine Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....

(Name des Patienten)

.....

Ort, Datum

.....

(Unterschrift des Patienten)

INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben.

Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen

Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden
- 2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....

(Name des Patienten)

.....

Ort, Datum

.....

(Unterschrift des Patienten)

Fragenbogen zum Lyrica®- Gebrauch

Liebe/r Patient/in,

vielen Dank, dass Du dich bereit erklärt hast, an dieser Studie teilzunehmen. Deine Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt und nur in anonymisierter Form zum Zweck der wissenschaftlichen Forschung verwendet. Sie werden weder in der Krankenakte abgelegt, noch werden sie an Dritte (z.B. Hausärzte oder Substitutionsärzte) weiter gegeben.

Hinweis: Um die Lesbarkeit und damit auch das Verständnis zu verbessern, verwenden wir in diesem Fragenbogen den Begriff Arzt und meinen damit beide Geschlechter. Eine Wertung ist damit nicht beabsichtigt.

1 Allgemeine Fragen zu Dir:

1.1 Geschlecht:

- a) Männlich
- b) Weiblich

1.2 Geburtsjahr: 19 ____

1.3 Hast Du einen Schulabschluss?

- a) ja
- b) nein

1.4 Hast Du eine abgeschlossene Berufsausbildung?

- a) ja
- b) nein

1.5 Was war dein hauptsächlichlicher Lebensunterhalt in den letzten 12 Monaten?

- a) Arbeitsentgelt
- b) Krankengeld
- c) Arbeitslosengeld I, Arbeitslosengeld II
- d) Unterstützung durch Angehörige
- e) Rente/Pension etc.
- f) Anderer

1.6 Bitte gib die Postleitzahl (PLZ) deines aktuellen Erstwohnsitzes an:

PLZ _____

2 Fragen zur Einnahme anderer Substanzen:

2.1 Gab es in den letzten 12 Monaten Zeiten, in denen Du die folgenden Drogen oder Medikamente an mindestens **10 Tagen** während eines Monats eingenommen hast? (*Mehrere Antworten möglich*)

a) Ja, und zwar:

- Alkohol
- Opioide (z.B. Heroin, Methadon, Subutex, Morphin, Tilidin, Codein)
- Cannabinoide (Marihuana, Haschisch, „Räuchermischungen“)
- Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Flunitrazepam), Zopiclon, Zolpidem
- Kokain (Freebase, Crack, Speedball)
- Stimulanzien (z.B. Amphetamine, Speed, Crystal, „Badesalze“)
- Ecstasy (MDMA)
- Halluzinogene (z.B. LSD, Mescaline, Pilze)
- Andere _____

b) Nein

2.2 Wenn ja, gab es in den letzten 12 Monaten Zeiten, in denen Du die folgenden Drogen oder Medikamente an mindestens **25 Tagen** während eines Monats eingenommen hast? (*Mehrere Antworten möglich*)

a) Ja, und zwar:

- Alkohol
- Opioide (z.B. Heroin, Methadon, Subutex, Morphin, Tilidin, Codein)
- Cannabinoide (Marihuana, Haschisch, „Räuchermischungen“)
- Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Flunitrazepam), Zopiclon, Zolpidem
- Kokain (Freebase, Crack, Speedball)
- Stimulanzien (z.B. Amphetamine, Speed, Crystal, „Badesalze“)
- Ecstasy (MDMA)
- Halluzinogene (z.B. LSD, Mescaline, Pilze)
- Andere _____

b) Nein

2.3 Befandest Du Dich in den letzten 12 Monaten zu irgendeiner Zeit in Substitutionsbehandlung mit Drogensatzstoffen?

- a) ja
- b) nein

2.4 Deine wievielte stationäre Entzugsbehandlung ist dies? _____ (Bitte als Zahl angeben)

2.5 Wie oft warst Du zur Entwöhnungsbehandlung („Therapie“) in einer Fachklinik? _____ (Bitte als Zahl angeben)

3 Fragen zum Kontakt mit Lyrica:

3.1 Hast Du jemals Lyrica eingenommen?

- a) ja
- b) nein → Damit hast Du es schon geschafft. Vielen Dank für Deine Teilnahme!

3.2 Wurde Dir Lyrica jemals von einem Arzt verordnet?

- a) ja
- b) nein → Bitte direkt zu Abschnitt 5 gehen

4 Fragen zur ärztlichen Verordnung von Lyrica:

4.1 In welchem Bereich ist/war der Arzt hauptsächlich tätig, der Dir Lyrica **erstmal** verordnet hat?

- a) Hausärztlich Versorgung
- b) Substitution
- c) Stationären Entgiftung
- d) Schmerztherapie
- e) Psychiatrie
- f) Neurologie
- g) Anderer _____

4.2 Wurde Dir Lyrica jemals gleichzeitig von mehr als einem Arzt verordnet?

- a) ja
- b) nein

4.3 Welche Beschwerden waren nach Deiner Einschätzung der Grund dafür, dass Dir Lyrica ärztlich verordnet wurde? (*Mehrere Antworten möglich*)

- a) Schmerzen
- b) psychische Beschwerden (z.B. Angstgefühlen)
- c) epileptische Krampfanfälle
- d) Entzugsbeschwerden durch den Entzug von:
 - Lyrica
 - anderen Substanzen _____
- e) andere Beschwerden: _____

4.4 Wurde Dir für den Kauf von Lyrica jemals ein Privatrezept ausgestellt? (*weißes, blaues oder grünes Rezept; Der volle Kaufpreis muss vom Patienten selbst bezahlt werden*)

- a) ja
 - (a) Wenn ja, bist Du bei einer gesetzlichen Krankenversicherung versichert?
 - (i) ja
 - (ii) nein
- b) nein

4.5 Wie häufig kam es vor, dass Du mehr Lyrica eingenommen hast, als ärztlich verordnet war?

- a) sehr häufig
- b) eher häufig
- c) eher selten
- d) nie

4.6 Hast Du Lyrica zusätzlich von anderen Quellen als durch ärztliche Verordnung bezogen?

- a) ja
- b) nein

4.7 Hast Du Lyrica bereits eingenommen, bevor es Dir erstmals ärztlich verordnet wurde?

- a) ja
- b) nein

4.8 Hast Du Lyrica jemals nach Ende einer ärztlichen Verordnung weiter eingenommen?

- a) ja
- b) nein

4.9 Wurde Dir Lyrica bis unmittelbar vor der stationären Aufnahme ärztlich verordnet?

- a) ja
- b) nein

4.10 Die Einnahme von wie viel Lyrica täglich wurde maximal ärztlich angeordnet?

Anzahl der Kapseln: _____

Stärke der einzelnen Kapseln in Milligramm (mg): _____

5 Fragen zur Einnahme von Lyrica:

5.1 Wenn Du Lyrica nicht oder nicht nur durch ärztliche Verordnung erhalten hast, wie oder woher hast Du es bezogen? (*Mehrere Antworten möglich*)

- a) kostenlos von Verwandten oder Freunden
- b) gekauft von Verwandten oder Freunden
- c) von einem Drogendealer
- d) ohne Rezept, direkt von der Apotheke
- e) durch Rezeptfälschung
- f) durch Medikamentendiebstahl
- g) über das Internet
- h) im Ausland gekauft
- i) andere Bezugsquelle/n _____

Achtung! Die folgenden Fragen beziehen sich auf die **letzten 30 Tage** vor der stationären Aufnahme.

5.2 Hast Du in den letzten 30 Tagen vor der stationären Aufnahme Lyrica eingenommen?

- a) ja
- b) nein

5.3 Wenn ja, hast Du Lyrica an mindestens **10 Tagen** in den letzten 30 Tagen vor der stationären Aufnahme eingenommen?

- a) ja
- b) nein

5.4 Wenn ja, hast Du Lyrica an mindestens **25 Tagen** in den letzten 30 Tagen vor der stationären Aufnahme eingenommen?

- a) ja
- b) nein

5.5 Falls Du Lyrica in den letzten 30 Tagen vor der stationären Aufnahme eingenommen hast, wie viel war dies **durchschnittlich** an den Tagen, an denen Du es eingenommen hast?

Anzahl der Kapseln: _____

Stärke der einzelnen Kapseln in Milligramm (mg): _____

5.6 Falls Du Lyrica in den letzten 30 Tagen vor der stationären Aufnahme eingenommen hast, wie viel war dies **maximal** an einem Tag?

Anzahl der Kapseln: _____

Stärke der einzelnen Kapseln in Milligramm (mg): _____

5.7 Wann hast Du Lyrica zuletzt eingenommen?

- a) am Tag der stationären Aufnahme
- b) am Tag vor der stationären Aufnahme
- c) 2 – 5 Tage vor der stationären Aufnahme
- d) 6 – 10 Tage vor der stationären Aufnahme
- e) mehr als 10 Tagen vor der stationären Aufnahme

Achtung! Die folgenden Fragen beziehen sich auf die **letzten 12 Monate**.

5.8 Hast Du in den letzten 12 Monaten Lyrica eingenommen?

- a) ja
- b) nein

5.9 Wenn ja, gab es in den letzten 12 Monaten Zeiten, in denen Du Lyrica an mindestens **10 Tagen** während eines Monats eingenommen hast?

- a) ja
- b) nein

5.10 Wenn ja, gab es in den letzten 12 Monaten Zeiten, in denen Du Lyrica an mindestens **25 Tagen** während eines Monats eingenommen hast?

- a) ja
b) nein

5.11 Falls Du Lyrica in den letzten 12 Monaten eingenommen hast, wie viel war dies **durchschnittlich** an den Tagen, an denen Du es eingenommen hast?

Anzahl der Kapseln: _____

Stärke der einzelnen Kapseln in Milligramm (mg): _____

5.12 Falls Du Lyrica in den letzten 12 Monaten eingenommen hast, wie viel war dies **maximal** an einem Tag?

Anzahl der Kapseln: _____

Stärke der einzelnen Kapseln in Milligramm (mg): _____

5.13 Gab es in den letzten 12 Monaten Zeiten, in denen Du Lyrica mindestens **10 Mal** während eines Monats **zusammen mit** folgenden **Drogen oder Medikamenten** eingenommen hast, d.h. in einem zeitlichen Abstand von maximal 2 Stunden vor oder nach der Lyrica-Einnahme? (*Mehrere Antworten möglich*)

a) Ja, und zwar:

- Alkohol
- Opioide (z.B. Heroin, Methadon, Subutex, Morphin, Tilidin, Codein)
- Cannabinoide (Marihuana, Haschisch, „Räuchermischungen“)
- Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Flunitrazepam), Zopiclon, Zolpidem
- Kokain (Freebase, Crack, Speedball)
- Stimulanzien (z.B. Amphetamine, Speed, Crystal, „Badesalze“)
- Ecstasy (MDMA)
- Halluzinogene (z.B. LSD, Mescaline, Pilze)
- Andere _____

b) Nein

Achtung! Die folgenden Fragen beziehen sich auf Dein **gesamtes Leben**.

5.14 Wenn Du alle Monate zusammen zählst, in denen Du Lyrica an mindestens **25 Tagen** eingenommen hast, wie viele Monate waren es **insgesamt**?

- a) dies trifft auf keine Monat zu
- b) weniger als 3 Monate
- c) mindestens 3 Monate, aber weniger als 6 Monate
- d) mindestens 6 Monate, aber weniger als 12 Monate
- e) mehr als 12 Monate

5.15 Wie hast Du Lyrica eingenommen? (*Mehrere Antworten möglich*)

- a) geschluckt (oral)
- b) gesniff (nasal)
- c) über den Enddarm (rektal)
- d) gedrückt (intravenös)
- e) andere Einnahmeform: _____

5.16 Weshalb hast Du Lyrica eingenommen? (*Mehrere Antworten möglich*)

- a) Aus Neugier
- b) Wegen der berauschenden Wirkung
- c) Zur Verstärkung der Wirkung anderer Drogen und Medikamente
- d) Zur Linderung von Entzugssymptomen, hervorgerufen durch den Entzug von
 - a. Opioiden (z.B. Methadon, Subutex, Fentanyl, Tramadol)
 - b. Alkohol
 - c. Benzodiazepinen (z.B. Diazepam, Flunitrazepam, Tavor)
- e) Zur Behandlung von Schmerzen
- f) Zur Behandlung psychischer Problemen (z.B. Angstgefühlen)
- g) Zur Behandlung epileptischer Krampfanfälle
- h) Aus einem anderen Grund _____

5.17 Bist Du Deiner Einschätzung nach jemals abhängig von Lyrica gewesen?

- a) ja
- b) nein

Vielen Dank für Deine Teilnahme!

Psychotrope Wirkung von Lyrica

Bitte schätze die Wirkung von Lyrica ein, indem Du eine Markierung auf dem Strich machst. Dabei repräsentieren die Enden des Strichs jeweils gegensätzliche Wirkungen. Je mehr Du der entsprechenden Wirkung zustimmst, desto näher sollte deine Markierung zum jeweiligen Ende des Strichs sein.

Wie wirkt sich die Einnahme von Lyrica auf Deine Wachheit aus?

Ich werde wach

Ich werde schläfrig



Wie wirkt sich die Einnahme von Lyrica auf Deine Bewusstseinsklarheit aus?

Mein Bewusstsein wird klarer

Mein Bewusstsein wird getrübt



Wie wirkt sich die Einnahme von Lyrica auf Deine Stimmung aus?

Ich werde euphorisch

Ich werde depressiv



Wie wirkt sich die Einnahme von Lyrica auf Deine Ängste und Befürchtungen aus?

Meine Ängste und
Befürchtungen nehmen ab

Meine Ängste und
Befürchtungen nehmen zu



Wie wirkt sich die Einnahme von Lyrica auf Deinen Antrieb aus?

Mein Antrieb nimmt zu

Mein Antrieb nimmt ab



Wie wirkt sich die Einnahme von Lyrica auf Dein Stressempfinden aus?

Ich fühle mich entspannt

Ich fühle mich gestresst

Wie wirkt sich die Einnahme von Lyrica auf Deine sozialen Kontakte zu anderen aus?

Ich kann besser auf andere
Menschen zugehen

Ich ziehe mich von
anderen Menschen zurück

Wie wirkt sich die Einnahme von Lyrica auf Deine Kommunikationsfähigkeit aus?

Es fällt mir viel leichter mit andern
Menschen zu kommunizieren

Es fällt mir viel schwerer mit anderen
Menschen zu kommunizieren

Wie wirkt sich die Einnahme von Lyrica auf Deine Sinneswahrnehmungen (Sehen, Hören, Tasten, Riechen und Schmecken) aus?

Sie werden intensiver

Sie werden dumpfer

Ich habe Halluzinationen

Ich habe keine Halluzinationen

Falls eine Veränderung Deiner Sinneswahrnehmungen auftritt:

Die Veränderung ist
angenehm

Die Veränderung ist
unangenehm

Wie wirkt sich die Einnahme von Lyrica auf Opioid-Entzugssymptome aus? (Hervorgerufen z.B. durch Heroin, Methadon, L-Polamidon, Subutex, Morphin, Fentanyl, Tilidin, Tramadol, Codein)

Die Entzugssymptome
bessern sich deutlich

Die Entzugssymptome
verschlechtern sich deutlich

Kann ich nicht beantworten

Wie wirkt sich die Einnahme von Lyrica auf Alkohol-Entzugssymptome aus?

Die Entzugssymptome
bessern sich deutlich

Die Entzugssymptome
verschlechtern sich deutlich

Kann ich nicht beantworten

Wie wirkt sich die Einnahme von Lyrica auf Benzodiazepin-Entzugssymptome aus?
(Hervorgerufen z.B durch Diazepam, Flunitrazepam, Tavor, Oxazepam, Aprazolam)

Die Entzugssymptome
bessern sich deutlich

Die Entzugssymptome
verschlechtern sich deutlich

Kann ich nicht beantworten

Vielen Dank für Deine Teilnahme!

Tabelle 6: Korrelationsmatrix (Spearman-Rho). (PGN = Pregabalin, ALG = Arbeitslosengeld, ALG II = Arbeitslosengeld II) (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Universität Ulm, 2012 - 2013)

	Alter	männl. Geschlecht	Schulabschluss	Berufsausb	Arbeitsentgelt	ALG/ALG II	Alkohol	Opiode	Canabinoide	Sedativa	Kokain	Stimulantien	Substitution	Entgiftungen	Entwöhnungen	PGN-Konsum
Alter	1,000	,150	-,059	,174**	-,050	,072	,044	,351**	-,078	,075	-,068	-,219**	,010	,212**	,399**	-,017
männl. Geschlecht	,150*	1,000	-,039	,133	,123	-,162*	-,032	-,016	,056	-,001	-,054	-,046	,010	-,093	-,024	,044
Schulabschluss	-,059	-,039	1,000	,284**	,045	-,056	-,036	-,006	,012	,007	-,002	,047	-,009	,027	-,084	,030
Berufsausbildung	,174**	,133*	,284**	1,000	,177**	-,070	-,038	,060	-,108	,002	,055	,027	-,043	-,107	-,025	,013
Arbeitsentgelt	-,050	,123	,045	,177**	1,000	-,701**	,011	-,053	-,092	-,156*	,033	,021	-,120	-,160*	-,248**	-,181**
ALG/ALG II	,072	-,162*	-,056	-,070	-,701**	1,000	,062	,103	,004	,056	-,044	-,084	,052	,171**	,242**	,145*
Alkohol	,044	-,032	-,036	-,038	,011	,062	1,000	-,077	,028	,037	,124*	,072	,464**	-,074	,085	-,037
Opiode	,351**	-,016	-,006	,060	-,053	,103	-,077	1,000	-,312**	,220**	,022	-,260**	,147*	,604**	,447**	,278**
Canabinoide	-,078	,056	,012	-,108	-,092	,004	,028	-,312**	1,000	-,092	,009	,065	,241**	-,262**	-,227**	-,185*
Sedativa	,075	-,001	,007	,002	-,156*	,056	,037	,220**	-,092	1,000	,048	,039	,420**	,225**	,309**	,163**
Kokain	-,068	-,054	-,002	,055	,033	-,044	,124*	,022	,009	,048	1,000	,098	,321**	,044	-,017	-,031
Stimulation	-,219**	-,046	,047	,027	,021	-,084	,072	-,260**	,065	,039	,098	1,000	,257**	-,223**	-,172**	-,156*
≥ 3 Substanzen	,010	,010	-,009	-,043	-,120	,052	,464**	,147*	,241**	,420**	,321**	,257**	1,000	,021	,103	,026
Substitution	,212**	-,093	,027	-,107	,160*	,171**	-,074	-,262**	,225**	,225**	,044	-,223**	,021	1,000	,352**	,210**
Entgiftungen	,399**	-,024	-,084	-,025	-,248**	,242**	,085	,447**	-,227**	,309**	-,017	,172**	,103	,352**	1,000	,591**
Entwöhnungen	,339**	,044	,030	,013	-,181**	,145*	-,037	,278**	-,185**	,163**	-,031	-,156*	,026	,210**	,591**	1,000
PGN-Konsum	-,017	-,092	-,001	-,050	-,130*	,175**	-,035	,413**	-,262**	,278**	,055	-,109	,115	,442**	,335**	,178**

*: Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

**.: Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Danksagung

Bei der Anfertigung dieser Arbeit wurde ich von verschiedenster Seite unterstützt, wofür ich mich bedanken möchte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Tilman Steinert, der sehr hilfreiche Rahmenbedingungen schuf und mir so ermöglichte, die Untersuchung durchzuführen und diese Dissertation zu schreiben. Seine ansteckende Begeisterung für die Forschung und die jederzeit verfügbare und umfassende Unterstützung waren für mich sehr wertvoll.

Bei den Patienten der Entzugsstation für illegale Drogen der Klinik Weissenau, ZfP Südwürttemberg, möchte ich mich ganz herzlich für die bereitwillige Teilnahme und die Einblicke in ihre Lebenswelt bedanken. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Abteilung für Suchterkrankungen, Weissenau, für die fachliche, personelle und materielle Unterstützung bei der Datenerhebung. Insbesondere Herr Dr. med. Markus Leibfarth und Frau Barbara Haaser halfen mir mit ihren fachlichen Einschätzungen und konstruktiven Anregungen. Die Mitarbeiter der Entzugsstation für illegale Drogen unterstützten mich durch Abnahme und Versorgung der Urinproben. Ihnen allen vielen Dank.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. rer. nat. Susanne Jaeger für die tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten. Herrn Erich Flammer danke ich für seine kompetenten Hinweise zu statistischen Methoden.

Nicht zuletzt wäre diese Arbeit ohne das Wohlwollen und die Geduld meiner Familie nicht möglich gewesen. Dafür danke ich ihnen.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.