

Medikamentöse Entwöhnungsbehandlung bei Alkoholabhängigkeit – Vorwort –

Bemerkungen zu Suchterkrankungen und ihrer Behandlung

In Sachsen dominieren Berichte über die Crystalabhängigkeit die Nachrichtenlage bei Suchterkrankungen. Methamphetaminfälle stellen tatsächlich den höchsten Anteil der Klienten mit illegalen Drogen von Sucht- und Beratungsstellen (Abb. 1). Die Majorität der Suchtpatienten ist aber nach wie vor alkoholabhängig. In den Sucht- und Beratungsstellen (SBB) sind das 52 % von 27.000 Klienten, stationär 79 % von 22.321 mit suchtspezifischer Diagnose behandelten Patienten (Abb. 2) für das Jahr 2012 in Sachsen. Von 2002 bis 2012 stieg die Zahl der stationär mit suchtspezifischer Diagnose Behandelten (F10-19 n. ICD 10) um 22 % an. Einen Überblick über die Jahresprävalenz verschiedener Suchtprobleme gibt die Tab. 1.

Die Behandlung von Suchterkrankungen ist einfach und schwer zugleich, denn Abstinenz ist das überdauernde, wenn auch nicht glatt zu erreichende Hauptziel. Substitutive Behandlungsformen kommen nur in eingegrenzten Indikationsbereichen zur Geltung. Sie haben stets mit der Tendenz zur Ausweitung der Dosis und der Mittelpalette – Beikonsum – zu kämpfen und stehen im Risiko, statt Behandlungsmaßnahme zu sein, einen neuen Lebensstil mit Drogen am Rande der Gesellschaft und zu ihren Lasten zu etablieren. Wie die PREMOS-Studie unlängst zeigte, wird auch Komorbidität nicht verringert.

Bei Alkoholabhängigkeit beginnt die Behandlung häufig mit dem Entzug, der nur in sehr begründeten Fällen medikamentenfrei möglich ist. Je nach Schwere, Komorbidität und Verlauf stehen eine Vielzahl von medikamentösen Alternativen zur Verfügung. Für leichtere ambulant zu bewältigende Entzüge bieten sich zum Beispiel Oxcarbazepin oder eine

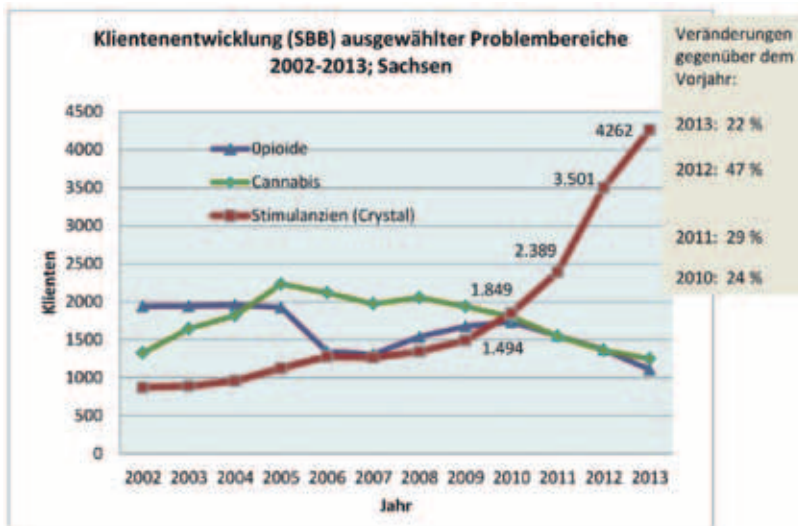


Abb. 1

Quelle: SLS-Standardisierte Jahresberichte 2001 – 2013



Abb. 2

Quelle: www.gbe-bund.de

Tab. 1: Daten zur Jahresprävalenz ausgewählter Suchtprobleme in Deutschland und Sachsen

Suchtform	Prävalenz in % (18-64 Jahre)	Anzahl Betroffener in Deutschland ¹	Anzahl Betroffener in Sachsen (Hochrechnung) ²
Alkoholabhängigkeit	3,4 %	1,8 Mio.	85.000
Alkoholmissbrauch	3,1 %	1,6 Mio.	78.000
Illegale Drogen (darunter z. B. Crystal, Cannabis, Opiate, Kokain)			
Abhängigkeit	0,6 %	320.000	15.000
Missbrauch	0,55 %	280.000	14.000
Medikamentenabhängigkeit (vor allem Benzodiazepine)	4,5 %	2,3 Mio.	110.000
Pathologisches Glücksspielen	0,4 %	200.000	10.000
Online-/Mediensucht	1 % (14-64 Jahre)	500.000	25.000

¹ basieren auf 51.743.922 Personen der Altersgruppe, ² basierend auf 2.507.140 Personen der Altersgruppe (Statistisches Bundesamt)

Quellen: substanzbezogene Störungen – Pabst u.a. (2013) Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012 Glücksspielsucht – DHS (2013) Jahrbuch Sucht Online-/Mediensucht: Abschlussbericht PINTA 2011

Kombination von langwirksamen Benzodiazepinen mit Haloperidol an. Stationär bleibt das Mittel der Wahl Clomethiazol. Die Substitution von Vitaminen sowie die Gabe von Mineralien und Spurenelementen sollte frühzeitig und intensiv in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung durchgeführt werden. Später setzt sich nur die medikamentöse Behandlung wegen der oft vorhandenen Komorbidität fort (bei Psycho-

sen, Depressionen). Nach dem Entzug dominieren sonst aber Rehabilitation, Psycho- und Soziotherapie und langfristige Kontakte zu Beratungsstellen und Selbsthilfegruppen den Ablauf. Seit Jahrzehnten wurde eine Unterstützung des weiteren Verlaufs durch rückfallprophylaktische Medikamente versucht. Darüber informiert der nachfolgende Artikel.

Dr. med. Frank Härtel, Vorsitzender des Ausschusses Sucht und Drogen

Medikamentöse Entwöhnungsbehandlung bei Alkoholabhängigkeit

M. Siepmann^{1,2}, A. I. Penzlin²

Zusammenfassung

Der Einsatz von Medikamenten für die Entwöhnungsbehandlung bei Alkoholabhängigkeit begründet sich darin, dass nur ein geringer Teil der Betroffenen durch die Einrichtungen des Suchthilfesystems (Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen und Fachkliniken) erreicht wird und der Verlauf von Patienten, die ausschließlich psychosoziale Maßnahmen erhalten, durch häufige Rückfälle gekennzeichnet sein kann. Arzneistoffe kommen als adjuvante Behandlungsoption für die abstinentorientierte Entwöhnungsbehandlung bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit in Betracht. Diskutiert wird ein Paradigmenwechsel von abstinentorientierter Behandlung hin zu schadensminimierender Therapie (Trinkmengenreduktion, kontrolliertes Trinken). Die diesbezügliche Studienlage ist unzureichend. Evidenzbasierte Empfehlungen (Leitlinien) liegen nicht vor. In Deutschland sind drei Substanzen als Entwöhnungsmittel zugelassen. Naltrexon und Nalmefen (Selincro®) sind Opioidrezeptorantagonisten. Der Wirkmechanismus von Acamprosat (Campral®) ist ungeklärt. Das in den USA zugelassene Disulfiram (Antabus™) hemmt den enzymatischen Alkoholabbau auf der Stufe der Acetaldehydehydrogenase und kann in Deutschland über internationale Apotheken bezogen werden. Klinische Prüfungen wurden mit dem GABA-B-Rezeptoragonisten Baclofen und dem Antikonvulsivum Topiramate bei alkoholabhängigen Patienten durchgeführt. In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird die Pharmakologie der Arzneistoffe beschrieben, die Ergebnisse publizierter Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit zusammenfassend dargestellt und

für eine Anwendung in der klinischen Praxis bewertet.

Neurochemische Angriffspunkte

Dopaminerge und opioide Mechanismen sind für die Entwicklung von Alkoholabhängigkeit durch positive Verstärkung (Belohnung) und Trinkdruck (Craving) bedeutsam. Alkoholkonsum verursacht vermehrte Ausschüttung von Dopamin im mesolimbischen Belohnungssystem durch eine alkoholinduzierte Freisetzung von endogenen Opioiden im Hypothalamus (Font L; Lujan M; Pastor R et al., 2013). Dopamin wird durch Konditionierung zu einem belohnungsankündigenden und aufmerksamkeitslenkenden Signal während das endogene Opioidsystem euphorisierende Alkoholeffekte hervorruft (Spanagel R; Kiefer F, 2013). Die Opioidsteuerung des Belohnungsgefühls beruht auf β -Endorphinhaltigen Neuronen, die stimulierende Effekte über μ - und δ -Opioidrezeptoren auf Zielrezeptoren im ventralen Tegmentum (basales Vorderhirn) und Nucleus accumbens (Mittelhirn) vermitteln (Müller W, 2013). Opioidrezeptorantagonisten können die alkoholinduzierte Dopaminausschüttung unterdrücken. Tierexperimentelle Studien bei unterschiedlichen Spezies zeigen, dass eine Blockade bzw. Ausschaltung von Opioidrezeptoren des Gehirns eine Verminderung der selbstgewählten Alkoholaufnahme (Trinkmengenreduktion) verursacht (Font L; Lujan M; Pastor R et al., 2013, Soyka M, 2013). Während Dopamin die konditionierte Verstärkung von Belohnungsreizen durch Alkohol vermittelt, beruht der zwanghafte und durch Kontrollverlust gekennzeichnete Konsum im chronischen Stadium der Abhängigkeit auf einer Funktionsstörung glutamaterger Neurone des präfrontalen Cortex mit veränderter Projektion des Areal in das mesolimbische Belohnungssystem (Spanagel R; Kiefer F, 2013). Wird die Fehlfunktion durch einen hochdosierten Alkoholkonsum (>2,5 ‰ über mehrere Stunden) wiederholt ausgelöst, kann durch eine Veränderung der neuronalen Vernetzung der glutamaterger Neurone

des präfrontalen Cortex mit dem Hippokampus eine strukturelle Fixierung der Störung bzw. Speicherung im Langzeit(Sucht)gedächtnis entstehen. Ein überwiegend negativer emotionaler Zustand bei Abstinenz, der Trinkrückfälle begünstigt, kann durch eine andauernd erhöhte Aktivität von Stresshormon (Corticotropin Releasing Faktor; CRF) im Mandelkern (Amygdala) des limbischen Systems hervorgerufen werden (Koob G; Volkow N, 2010). Pharmakologische Angriffspunkte für eine Entwöhnungsbehandlung sind Glutamatrezeptoren vom NMDA-Typ. Neurokinin-Antagonisten und zentral dämpfende GABAerge Substanzen werden klinisch geprüft. Ein weiterer Angriffspunkt kann die pharmakologische Provokation unangenehmer vegetativer Symptome nach Alkoholkonsum durch Hemmung des enzymatischen Alkoholabbaus und Kumulation des Metaboliten Acetaldehyd (Alkohol-Disulfiram-Reaktion) sein.

Acamprosat (Campral®)

Klinische Pharmakologie

Der Mechanismus der Wirkung von Acamprosat (Kalzium-Bis-Acetyl-Homocysteinat) auf das Trinkverlangen bei Alkoholabhängigkeit (Anticravingeffekt) ist, obwohl umfangreiche präklinische Untersuchungen durchgeführt wurden, ungeklärt. Das Pharmakon moduliert die Funktion von Glutamatrezeptoren vom NMDA- und mGlu5Typ mit einer Aktivierung bei niedrigen und Hemmung bei hohen Konzentrationen des exzitatorischen Neurotransmitters. Die durch Alkoholkonsum verursachte Unterfunktion und die mit Alkoholentzug verbundene Überfunktion des glutamatergen Systems kann durch Acamprosat gedämpft werden (Müller W, 2013). Erhöhung von extrazellulärem Kalzium durch den Kalziumanteil des Arzneistoffs und Stimulation der inhibitorischen GABAergen Neurotransmission werden als weitere Wirkungsmechanismen in Betracht gezogen (Spanagel R; Vengele V; Jandeleit B; et al., 2013). Acamprosat wird enteral unvollständig und schwankend resorbiert. Bei Dauergabe wird nach siebentägiger

¹ Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Fakultät der TU Dresden

² Fachklinik Weinböhla

Einnahme eine gleichmäßige Konzentration des Arzneistoffs im Blutplasma erreicht.

Dosierung

Alkoholabhängige Patienten unter 60 kg Körpergewicht erhalten zur Aufrechterhaltung von Abstinenz 1332 mg (4 Tabletten) täglich, bei einem Körpergewicht von mindestens 60 kg werden 1998 mg (6 Tabletten) täglich verabreicht; die Dosierungen sollen auf drei Einzelgaben am Tag verteilt werden.

Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen

Acamprosat verursacht wenige Nebenwirkungen, am häufigsten sind Diarrhoe und Juckreiz, seltener treten Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen auf. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert die Resorption des Pharmakons. Bedeutende Arzneimittelinteraktionen sind nicht bekannt (Siepmann M, 2006).

Opioidrezeptorantagonisten

Naltrexon (Adepend®)

Klinische Pharmakologie

Naltrexon bindet kompetitiv an Opiatrezeptoren der Unterklassen μ und δ . Der Mechanismus der Anticravingwirkung von Naltrexon wird auf eine verminderte alkoholinduzierte Bindung endogener Opioidliganden (β -Endorphine) zurückgeführt (Soyka M, 2011). Naltrexon wird im Gastrointestinaltrakt nach der oralen Gabe rasch und vollständig resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach einer Stunde erreicht. In der Leber erfolgt eine umfangreiche Hydroxylierung zu dem aktiven Metaboliten β -Naltrexol bereits bei der ersten Passage (First Pass Effekt). Die Halbwertszeit von β -Naltrexol beträgt 13 Stunden.

Dosierung

Für die abstinenzenorientierte Rückfallprophylaxe von Alkoholabhängigkeit werden oral 50 mg täglich (eine Tablette) als Einmalgabe gegeben.

Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Naltrexon sind Übelkeit, Erbrechen,

Kopfschmerzen und Benommenheit. Diese sind zumeist leichtgradig ausgeprägt und vorübergehend. Opioidanalgetika sollten aufgrund einer erhöhten Opioid-Empfindlichkeit nach Gabe von Naltrexon nicht gleichzeitig verabreicht werden. Bei opiatabhängigen Patienten können Entzugserscheinungen ausgelöst werden (Kontraindikation). Patienten mit schwergradiger Leberfunktionsstörung sollten Naltrexon aufgrund möglicher lebertoxischer Wirkungen des Arzneistoffs nicht erhalten.

Nalmefen (Selincro®)

Klinische Pharmakologie

Nalmefen ist strukturchemisch mit Naltrexon verwandt, jedoch potenter wirksam durch eine erhöhte Affinität zu μ - und δ -Opiatrezeptoren und partiell agonistische Effekte an Opiatrezeptoren vom Typ κ (Soyka M, 2013). Nalmefen wird enteral rasch und vollständig resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen 1,5 Stunden nach oraler Gabe. Die Halbwertszeit des Pharmakons beträgt 13 Stunden.

Dosierung

Für die beabsichtigte Trinkmengenreduktion (kontrollierter Konsum) nehmen alkoholabhängige Patienten bedarfsweise 18 mg Nalmefen (eine Tablette) ein bis zwei Stunden vor dem voraussichtlichen Zeitpunkt des Alkoholkonsums ein. Diese Dosierung entspricht der maximalen Tagesdosierung und kann auch dann angewendet werden, wenn bereits mit dem Alkoholkonsum begonnen wurde.

Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen

Die häufigsten unerwünschten Reaktionen sind Übelkeit, Schwindel, Schlafstörungen und Kopfschmerzen. Diese sind meist leicht bis mäßiggradig ausgeprägt und vorübergehend. Alkoholabhängigen Patienten mit körperlichen Entzugserscheinungen, bei denen eine Entgiftung notwendig ist (zum Beispiel Krampfanfälle), sollte Nalmefen nicht gegeben werden. Die analgetische Wirkung gleichzeitig verabreichter Opioidagonisten wird durch Nalmefen vermindert.

Off-Label Gebrauch Disulfiram (Antabus™)

Klinische Pharmakologie

Disulfiram hemmt nach hepatischer Metabolisierung in die aktive Form zu Diethyldithiocarbamat irreversibel das Enzym Aldehyddehydrogenase, das den Alkoholabbau auf der Stufe von Acetaldehyd zu Acetat katalysiert. Die nachfolgende Kumulation von Acetaldehyd verursacht dosisabhängig unangenehme vegetative Symptome (Alkohol-Disulfiram-Reaktion). Disulfiram wird in ausreichendem Umfang enteral resorbiert, maximale Plasmakonzentrationen werden nach acht bis zehn Stunden erreicht. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch durch die Cytochrom P450 Enzyme CYP3A4, CYP2A6 und CYP2E1, wobei Diethyldithiocarbamat pharmakologisch aktiv ist. Die Halbwertszeit von Disulfiram beträgt ca. sieben Stunden. Die aversive Wirkung hält bis zu vier Tagen nach der letzten Einnahme von Disulfiram an. Neben der psychologischen Wirkung durch aversive Konditionierung hemmt Disulfiram die Dopamin- β -hydroxylase. Die resultierende Verminderung der Noradrenalin-Konzentration im zentralen Nervensystem trägt vermutlich zu der abstinenzenstabilisierenden Wirkung des Pharmakons bei (Mutschler J; Diehl A; Kiefer F, 2008). In den USA ist Disulfiram seit 1951 zugelassen. In der Literatur beschriebene Einzelfälle letal verlaufender Alkohol-Disulfiram-Reaktionen mit schwergradigen arteriellen Hypotonien und kardialen Arrhythmien (Amadoe; Gazdar A, 1967) sowie nur geringe Effektstärken in klinischen Studien (Jørgensen et al. 2011) haben zu einer zurückhaltenden Anwendung und Marktrücknahme der Substanz in Deutschland geführt. Die supervidierte Gabe von Disulfiram kann im Rahmen eines multimodalen Behandlungsprogramms wie der Ambulanten Langzeit-Intensivtherapie für Alkoholkranke (ALITA) dessen Wirksamkeit durch eine verbesserte Compliance erhöhen (Krampe H; Ehrenreich H, 2010). Diese wird von der Deutschen Fachgesellschaften (Gesellschaft für Suchtforschung und Suchtherapie und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psy-

chotherapie und Nervenheilkunde) für einzelne Patienten mit therapie-refraktärem Verlauf empfohlen (Geyer D; Batra A; Beutel M; et al., 2006). Der Nutzen der Provokation einer Alkohol-Disulfiram-Reaktion unter klinischen Testbedingungen ist dagegen umstritten und kann nicht empfohlen werden (Mutschler J; Diehl A; Kiefer F, 2008). Da das Arzneimittel in europäischen Nachbarländern wie Österreich und der Schweiz sowie in den USA verfügbar ist, ist ein Bezug über internationale Apotheken möglich.

Dosierung

Nach einer initialen Aufsättigungsphase von zwei bis drei Tagen während derer 800 mg (zwei Tabletten) täglich verabreicht werden, beträgt die Erhaltungsdosis zur Aufrechterhaltung von Abstinenz bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit 100 bis 200 mg täglich. Alternativ können 200 bis 400 mg alle 2 Tage verabreicht werden.

Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen

Unter Disulfirambehandlung kommt es wenige Minuten nach Alkoholenuss zu Kopfschmerzen, vermehrtem Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, arterieller Hypotonie und Flush. Die Alkohol-Disulfiram-Reaktion ist in der Regel innerhalb von 3 Stunden vollständig reversibel. Das Auftreten von schwergradigen Reaktionen wie Myokardinfarkt, Arrhythmien, Synkopen und zerebralen Krampfanfällen wird mit zu hohen Dosierungen von Disulfiram (1000 bis 3000 mg/die) in Verbindung gebracht. Die Substanz selbst ist relativ gut verträglich. Müdigkeit, Kopfschmerzen, Diarrhoe sind in der Regel leichtgradig ausgeprägt und vorübergehend. Eine lebensbedrohlich verlaufende toxische Hepatitis wird mit einer Frequenz von 1 : 250.000 beobachtet (Pape E; Herdener M; Rösner S; et al., 2013). Diese kann durch Transaminasenkontrollen zu Therapiebeginn frühzeitig erkannt und durch rechtzeitiges Absetzen von Disulfiram (Enzymanstieg \geq 3-fache der Norm) vermieden werden. Durch einen Disulfiram-induzierten Anstieg der

zerebralen Dopaminkonzentrationen können bei prädisponierten Personen psychotische Episoden ausgelöst werden. Der Arzneistoff ist kontraindiziert bei manifesten Psychosen, schwergradigen Leberfunktionsstörungen und ausgeprägten zerebralen Schädigungen. Durch Inhibition der hepatischen Verstoffwechslung über das Cytochrom P450 System können bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin, Warfarin, Benzodiazepinen und trizyklischen Antidepressiva deren Wirkungen und Nebenwirkungen verstärkt werden.

Baclofen (Lioresal®)

Klinische Pharmakologie

Baclofen wirkt muskelrelaxierend und antispastisch durch Verstärkung der GABAergen präsynaptischen Erregungsübertragung in Gehirn und Rückenmark (GABA B Rezeptor Agonist). Der Mechanismus der Anticravingwirkung bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit entspricht dem Substitutionsprinzip. Angenommen wird auch eine Hemmung dopaminergischer Erregungsausbreitung in limbischen Gehirnarealen. Baclofen kann Alkoholentzugssymptome durch eine Inhibition der NMDA Rezeptor vermittelten Glutamatfreisetzung und durch GABAerg vermittelte direkte anxiolytische Effekte vermindern (Knapp D, 2007). Das Pharmakon wird nach oraler Gabe rasch und fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Baclofen wird nur in geringem Umfang in der Leber verstoffwechselt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 7,5 Stunden.

Dosierung

Initial werden 15 mg täglich oral verabreicht und alle drei Tage um 5 bis 15 mg bis zum Erreichen von Dosierungen zwischen 30 und 90 mg/die gesteigert. Eine weitere Dosissteigerung bis zu 240 mg/die ist möglich (Marsot A; Imbert B; Alvarez J; et al., 2014). Die Tagesdosierung sollte auf drei Einzeldosen verteilt verabreicht werden.

Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen

In der Anfangsphase einer Baclofenbehandlung können Müdigkeit,

Muskeltonussenkung mit Sturzgefahr und Verwirrheitszustände auftreten. Bei älteren Patienten und solchen mit hirnorganischer Schädigung sollten Dosissteigerungen daher besonders langsam durchgeführt werden. Ein schwer behandelbares Baclofenentzugssyndrom wird in einzelnen Fällen bei Alkoholabhängigkeit beschrieben (Rolland B; Jaillette E; Carton L; et al., 2014). Die gleichzeitige Einnahme von Baclofen mit Antihypertensiva kann zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen. Die gleichzeitige Einnahme sedierender Pharmaka kann zu einer verstärkten Sedierung führen.

Topiram (Topamax®)

Klinische Pharmakologie

Topiram ist für die Epilepsiebehandlung und Migräneprophylaxe in Deutschland zugelassen. Der Arzneistoff antagonisiert die Fähigkeit von Kianat, den Kainat/AMPA (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methylisooxazol-4-Propionsäure) Subtyp des exzitatorischen Glutamatrezeptors zu aktivieren, wodurch eine Verminderung der alkoholinduzierten dopaminergen Stimulation des Belohnungssystems hervorgerufen wird (Quintero G, 2013). Topiram wird rasch und fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 2,5 Stunden nach der oralen Gabe erreicht. Der Arzneistoff wird zu 40 % hepatisch verstoffwechselt. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt 21 Stunden.

Dosierung

Die Therapie sollte mit einer initialen Dosierung von 25 mg (eine Tablette) abends begonnen und danach in wöchentlichen Abständen schrittweise um 25 oder 50 mg bis zum Erreichen der Zieldosis zwischen 75 und 300 mg verteilt auf zwei Tagesdosierungen erhöht werden.

Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen

Die Verträglichkeit von Topiram ist mäßig. Appetitverminderung, Anorexie, Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Dysarthrie, Verschwommensehen, Geschmacksstörungen

und Parästhesien sind unerwünschte Wirkungen, die insbesondere während der Eindosierungsphase häufig auftreten. Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit und Aggressivität kommen unter der Behandlung mit Topiramaten ebenfalls häufig vor. Gelegentlich treten Hörstörungen bis hin zu Taubheit, Nephrolithiasis und Pankreatitis auf. Die gleichzeitige Einnahme sedierender Pharmaka mit Topiramaten kann zu einer verstärkten Sedierung führen.

Diskussion und Ausblick

Mögliche Ziele einer medikamentös gestützten Alkoholentwöhnungsbehandlung sind die abstinentenorientierte Rückfallprophylaxe und eine Trinkmengenreduktion (kontrollierter Konsum). Die rückfallprophylaktische Wirksamkeit der verfügbaren Anticravingmittel ist als gering bis mäßig einzuschätzen. Das Ansprechen kann individuell nicht zuverlässig vorhergesehen werden. Zwar wurde eine abstinentenstabilisierende Wirksamkeit für Acamprosat durch Metaanalyse klinischer Studien gezeigt (Verminderung des Rückfallrisikos um 14 %; Rösner S; Hackl-Herrwerth A; Leucht S; et al., 2010), jedoch ließen sich die positiven Ergebnisse in kontrollierten Studien mit größeren Fallzahlen nicht replizieren (Mann K; Lemenager T; Hoffmann S; et al., 2012). Naltrexon wurde aufgrund einzelner plazebokontrollierter Studien (O'Malley S; Jaffe A; Chang G; et al., 1992) von der nordamerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) für die abstinentenorientierte Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit zugelassen. In späteren systematischen Untersuchungen mit größeren Fallzahlen zeigte sich bei alkoholabhängigen Patienten, denen Naltrexon verabreicht wurde, kein von Plazebo

signifikant verschiedenes Rückfallrisiko (Soyka M, 2011). Eine Kombination von Naltrexon mit Acamprosat bringt keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu Monotherapie (Mann K; Lemenager T; Hoffmann S; et al., 2012). Nalmefen ist für die Stabilisierung von kontrolliertem Trinken bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit zugelassen. Die diesbezüglichen Studienergebnisse sind widersprüchlich. Während Mason sowie Mann und Mitarbeiter eine Trinkmengenreduktion in mehreren prospektiven plazebokontrollierten Untersuchungen nachwiesen (Mason B; Ritvo E; Morgan R; et al., 1994, Mason B; Salvato F; Williams L; et al., 1999, Mann K; Lemenager T; Hoffmann S; et al., 2012, Mann K; Bladström A; Torup L; et al., 2013), fanden Anton und Mitarbeiter keine von Plazebo verschiedenen Effekte (Anton R; Pettinati H; Zweben A; et al., 2004). Unklar ist, ob eine durch Nalmefen erreichte Trinkmengenreduktion die alkoholinduzierte Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst. Dosisfindungsuntersuchungen liegen für Topiramaten und Baclofen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit nicht vor. In experimentellen Studien mit kleinen Fallzahlen (Pilotuntersuchungen) wurde die Anticravingwirkung verschiedener psychotroper Arzneistoffe (Pregabalin, Gabapentin, Vareniclin, Ondansetron und Memantine) untersucht, wobei eine Wirkung jeweils nicht nachgewiesen werden konnte (Pape E; Herdener M; Rösner S; et al., 2013). Tierexperimentelle Untersuchungen und eine erste klinische Studie weisen darauf hin, dass Neurokinin1-Rezeptor-antagonisten, die psychophysiologische Stressreaktionen vermindern, Anticravingeffekte aufweisen (George D; Gilman J; Hersh J; et al., 2008).

Fazit für die Praxis

Trinkverlangen reduzierende (Anticraving-)Eigenschaften sind für die in Deutschland als Entwöhnungsmittel bei Alkoholabhängigkeit verfügbaren Substanzen (Acamprosat, Naltrexon und Nalmefen) durch klinische Studien belegt. Acamprosat und Naltrexon sind für die Stabilisierung von Alkoholabstinenz zugelassen. Nalmefen ist für die Unterstützung von kontrolliertem Trinken zugelassen. Ein klinischer Einsatz kann jedoch für keines der verfügbaren Anticravingmittel empfohlen werden, da die zu erwartenden Effekte nicht durchgehend reproduzierbar sind und eine positive Beeinflussung alkoholassoziierter Störungen nicht nachgewiesen wurde. Für neue Therapieansätze (zum Beispiel Substitutionsbehandlung mit Baclofen) liegen Dosisfindungsuntersuchungen bisher nicht vor. Lediglich ist die Rückfallprophylaxe mit Disulfiram unter supervidierten Bedingungen für Patienten, bei denen nicht-medikamentös gestützte Alkoholentwöhnungsbehandlung wiederholt erfolglos ist, als zusätzliche Maßnahme im Rahmen eines Gesamtbehandlungskonzepts (zum Beispiel ALITA) im Sinne eines individuellen Heilversuchs zu erwägen.

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Literatur beim Verfasser
Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. Martin Siepmann
Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Fakultät
TU Dresden, Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden
Tel.: 0351 4582815, Fax: 0351 4585043
E-Mail: martin.siepmann@tu-dresden.de

