Opiatantagonist zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit

Autor(en): **Fraser, J.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **DrogenMagazin : Zeitschrift für Suchtfragen**

Band (Jahr): **22 (1996)**

Heft 3

PDF erstellt am: **30.04.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-801129

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Opiatantagonist zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit

Das Medikament Nemexin®, mit der Grundsubstanz Naltrexon wird in der Schweiz seit rund zwei Jahren bei der Behandlung von Opiatabhängigkeit eingesetzt. Erfahrungen aus den USA belegen jetzt, dass das Medikament auch bei der Behandlung von Alkoholabhängigkeit Erfolge zeigt.

J. FRASER *

Am Symposium in Venedig vom Oktober 1995, welches unter dem Vorsitz von Professor Manfred Ackenheil (Universität München) und von Professor Charles O'Brien (University of Pennsylvania) stand, stellte eine Reihe von international anerkannten Experten die neuesten Erkenntisse bei der pharmakologischen Behandlung von Alkoholabhängigkeit vor.

Rasante Entwicklung

«Alkoholismus ist ein Arbeitsgebiet, welches sich sehr schnell entwickelt», konstatierte Professor Ackenheil.

«Während vielen Jahren beschränkte sich die medizinische Behandlung von Alkoholabhängigkeit fast ausschliesslich auf psychotherapeutische und psychosoziale Behandlungsformen – von Selbsthilfegruppen bis zu Verhaltenstherapie. Während diese Ansätze immer noch den wichtigsten Teil der Behandlung ausmachen, haben aktuelle Studien über die Pathophysiologie der Alkoholabhängigkeit aufregende neue Möglichkeiten der potentiellen pharmakologischen (medikamentösen) Behandlung von Alkoholismus aufgezeigt.»
Alkohol hat viele komplexe Auswirkungen auf die Neurotransmitter, einschliesslich Dopamin, Serotonin, GABA (gamma-aminobutter-säuren) und die endogenen Opioide. Die Steigerung unserer Kenntnis dieser Auswirkungen und die Verbesserung unseres Verständnisses über die genetischen Ursachen von Alkoholismus erlauben die Entwicklung von vielversprechenden neuen Therapieformen.

Die Bedeutung der Rückfall-Prävention

Wie Professor O'Brien unterstrich, ist die Vorbeugung gegen einen Rückfall eine der wichtigsten Herausforderungen bei der Behandlung von Alkoholismus. In den USA z.B. werden ungefähr 50% der Alkoholabhängigen, die einen erfolgreichen Entzug in der Klinik hinter sich gebracht haben, innerhalb von drei Monaten nach ihrem Austritt rückfällig. Theoretisch könnte eine pharmakologische Behandlung diesen PatientInnen helfen – vielleicht durch eine Reduktion ihrer Gier nach Alkohol ('craving') oder durch die Veränderung der Auswirkung des Alkohols auf das Gehirn, damit der erste Drink nach einer Periode der Abstinenz nicht zu einem vollständigen Rückfall führt.
Die Auswirkungen des craving können in den Wirkungsbereich von Naltrexon fallen. Naltrexon ist ein Opiat-Antagonist, welcher – wie kontrollierte klinische Versuche gezeigt haben – die Rückfallgefährdung im Vergleich zu rein psychosozialen Massnahmen substantiell verringert.
Wenn man davon ausgeht, dass 7-9% der europäischen Bevölkerung alkoholkrank ist, sind pharmakologische Behandlungsmethoden, die die Erfolgsrate der bestehenden psychotherapeutischen Ansätze erhöhen, besonders willkommen.

Naltrexon reduziert die Rückfallraten

Zwei plazebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblind-Studien (bei denen weder PatientIn noch der Arzt oder die Ärztin wissen, welche Substanz zur Anwendung kommt) haben gezeigt, dass der Opiat-Antagonist Naltrexon die Rückfallrate signifikant reduziert, solange die Anwendung als Teil einer ganzheitlichen psychosozialen Rehabilitation stattfindet. Laut Professor O'Brien liegt der grösste Vorteil von Naltrexon gegenüber den Placebos bei der Behandlung von AlkoholikerInnen mit erhöhten somatischen Belastungen (die einer erhöhten Rückfallwahrscheinlichkeit ausgesetzt sind) und bei PatientInnen, die gut auf die Behandlung ansprachen.

Die Studienanordnung

In den frühen 80er-Jahren waren die MitarbeiterInnen von Dr. O'Brien's Team bei den ersten, die aufgrund der Resultate von Tierversuchen vermuteten, dass Alkohol endogene Opioide freisetze. Aufgrund dieser Erkenntnisse schlugen die ExpertInnen vor, die klinische Wirksamkeit des Opiatantagonisten Naltrexon, der sich bereits bei der Behandlung von Opiatabhängigkeit be-

* Dr. J. Fraser fasste das Symposium «Neue biologische und pharmakotherapeutische Ansätze in der Behandlung von Alkoholkrankheit» zusammen, welches am 2. Oktober 1995 als Teil des 8. Kongresses des europäischen College of Neuropsychopharmacology in Venedig stattfand. Der Artikel wurde durch Martin Hafen aus dem Englischen übersetzt und redaktionell bearbeitet.

währt hatte, bei chronischem Alkoholismus auszutesten.
Sie führten eine Studie mit 70 mehrheitlich afro-amerikanischen Alkoholikern im Alter von 21 bis 70 Jahren durch, die durchschnittlich seit 20 Jahren alkoholabhängig, mehrheitlich arbeitslos und mit beeinträchtigter Leberfunktion in Spitalbehandlung waren. Nach der Entgiftung wurden die Patienten während 12 Wochen entweder mit 50 mg Naltrexon pro Tag oder mit einer Placebosubstanz behandelt und erhielten eine intensive psychosoziale Therapie: Während vier Wochen fünf Tage pro Woche in der Tagesklinik; für die restlichen acht Wochen eine kontinuierlich abnehmende ambulante Betreuung.

Die Resultate

Während der Studiendauer wiesen die mit Naltrexon behandelten Patienten signifikant (wissenschaftlich bedeutend) weniger Symptome für unkontrollierbares Verlangen nach Alkoholkonsum (craving) auf als die mit der Placebosubstanz behandelten VersuchsteilnehmerInnen. Auch bei der Rückfallrate zeigten sich deutliche Unterschiede: Während 54% der placebo-behandelten Patienten die für einen Rückfall massgebenden Kriterien erfüllten, waren es bei den naltrexon-behandelten lediglich 23%. Als rückfällig wurde bezeichnet, wer an mindestens fünf Tagen pro Woche Alkohol konsumiert und dabei pro Trinkanlass mindestens fünf Drinks zu sich genommen hatte oder bei wem bei der Kontrolle in der Klinik mehr als ein Promille Alkohol im Blut festgestellt wurden. Dabei zeigte sich, dass 96% der mit der Placebosubstanz behandelten Patienten, welche mindestens einmal Alkohol zu sich genommen hatten, auch die Kriterien für einen Rückfall erfüllten, während es bei den naltrexon-behandelten Versuchsteilnehmern nur 50% waren.
Professor O'Brien warnte, dass dieses Resultat nicht dahingehend interpretiert werden sollte, dass die Behandlung mit Naltrexon AlkoholikerInnen erlaube, gemässigt Alkohol zu konsumieren: «Wir glauben nicht, dass gemässigtes Trinken für diese Menschen ein vernünftiges Ziel ist – wir denken, dass es besser ist, wenn sie überhaupt nicht mehr trinken.»

Weitere Ergebnisse

Eine andere 12-Wochen-Studie mit einer ähnlichen Anordnung bestätigte die Resultate von O'Brien's Team: Die Rückfallrate der placebo-behandelten Patienten war signifikant höher als diejenige der Versuchsteilnehmer, die Naltrexon bekommen hatten, und auch die craving-Rate war deutlich tiefer. Eine Nachuntersuchung sechs Monate nach Abschluss der Studie zeigte, dass die Wirkung von Naltrexon in einem gewissen Mass erhalten blieb, sich die beiden Gruppen mit der Zeit aber doch zusehends annäherten.
Die Arbeit durch die Gruppe von Professor O'Brien zeigte weiter, dass die Bereitschaft zur Zusammenarbeit der Patienten einen signifikanten Effekt auf die Rückfallrate hatte: «Patienten, die der medikamentösen Behandlung und dem Rehabilitationsprogramm gegenüber positiv eingestellt waren, erzielten bessere Resultate, ob sie nun mit Placebo oder mit Naltrexon behandelt wurden oder nicht, wobei der Behandlungserfolg bei den naltrexon-behandelten, kooperativen Versuchsteilnehmern noch einmal deutlich höher war.»

Wie wirkt Naltrexon in bezug auf Alkoholismus?

Eine der Wirkungen von Ethanol ist die Stimulierung der Endorphin-Produktion. Dies hat zu der Vermutung geführt, dass ein vererbtes Basis-Manko an endogenen Endorphinen die Alkoholabhängigkeit erklären könnte. Eine andere Vermutung ist, dass die Abhängigkeit durch eine vererbte Überempfindlichkeit gegenüber der Wirkung von Ethanol auf die Ausschüttung von Endorphinen verursacht wird.
Studien haben gezeigt, dass bei nicht alkoholabhängigen Menschen, in deren Familiengeschichte Alkoholabhängigkeit vorkommt, die Ausschüttung von Beta-Endorphin beim Alkoholkonsum mengenbezogen zunimmt; bei nicht-alkoholabhängigen Menschen, in deren Familiengeschichte kein Alkoholismus vorkommt, bewirkt Alkoholkonsum jedoch keinen signifikanten Anstieg der Beta-Endorphin-Ausschüttung.
Die Vermutung liegt nahe, dass ein Opiat-Antagonist wie Naltrexon in der Lage ist, die durch die Endorphin-Ausschüttung bewirkte «Belohnung» bei alkoholabhängigen oder -gefährdeten Menschen zu reduzieren. Zwei weitere Studien mit Naltrexon haben diese Hypothese insofern bestätigt, als dass sie gezeigt haben, dass die Substanz den stimulierenden Effekt des Alkohols verringert. Dieses Ergebnis stimmt mit den subjektiven Erfahrungen von Versuchsteilnehmern der vorgängig erwähnten Studien überein: Diese mit Naltrexon behandelten Patienten hatten von einem reduzierten Alkohol-'high' berichtet.
Es ist eine Möglichkeit, dass die Reduktion der euphorisierenden Wirkung von Alkohol das Risiko des Kontrollverlustes bei Alkoholkonsum verringert. Dies wird durch die Studienergebnisse belegt: Die Gruppe derjenigen Versuchsteilnehmer, die während der Studie mässig Alkohol konsumierten, konnten am meisten von der Behandlung mit Naltrexon profitieren. Was die Hypothese der 'eingeschränkten Belohnung' nicht erklärt, ist der Umstand, dass auch die Rate der vollständigen Abstinenz bei mit

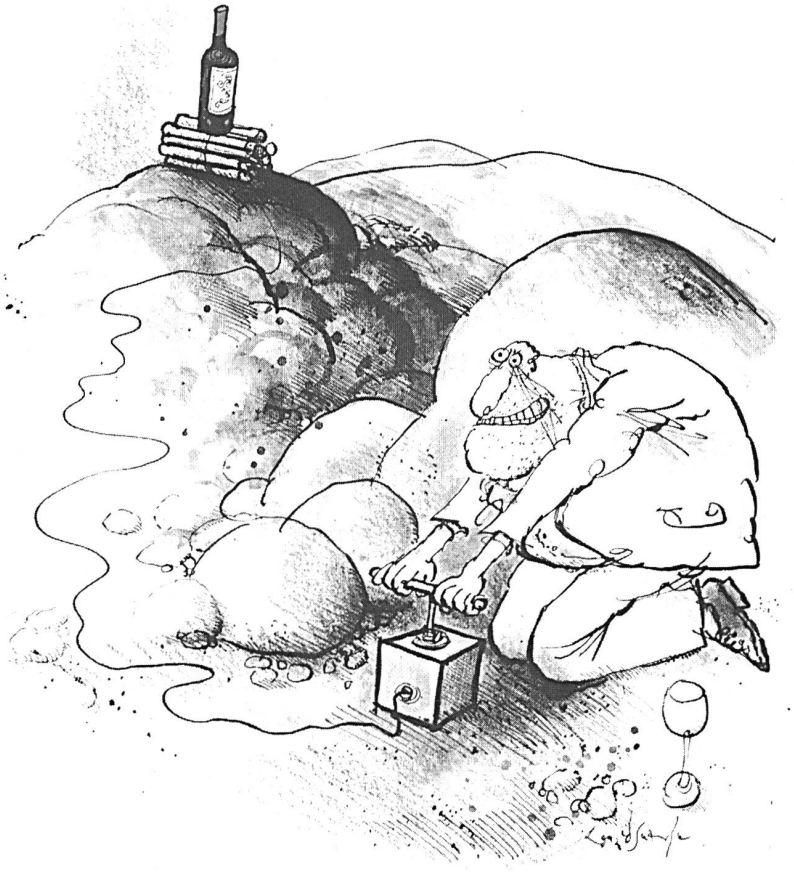

Illustration aus:
Le Monde Merveilleux du Vin
von Ronald Searle.

Naltrexon behandelten Patienten höher ist als bei den placebo-behandelten Studienteilnehmern.

Naltrexon in Europa

Gemäss dem Müncher Wissenschaftler Dr. Michael Soyka steht die hohe Alkoholismusrate in Europa (7-9%) im Zusammenhang mit dem hohen allgemeinen Alkoholkonsum – der oder die Deutsche z.B. trinkt im Durchschnitt pro Jahr 142 Liter Bier. Da die sozialen Rahmenbedingungen von Alkoholismus und die Behandlungsmethoden in Europa nicht exakt jenen in den USA entsprechen, ist es wichtig, eigene Naltrexon-Studien durchzuführen, um zu sehen, ob die positiven Effekte des Medikaments auch in Europa eintreten. Zwei in Europa durchgeführte Studien über Naltrexon, die Ende 1995 abgeschlossen sein sollten, wiesen ein ähnliches Design auf wie die Studien in den USA: In den ersten drei Monaten wurden die Patienten in der randomisierten (auf Zufallsauswahl basierenden) Doppelblindstudie mit Naltrexon oder einer Placebosubstanz behandelt; in den zweiten drei Monaten erhielten alle Versuchsteilnehmer 50 mg Naltrexon pro Tag, wobei alle Patienten ein ambulantes psychosoziales Betreuungsprogramm durchliefen.

Um sich für eine der Versuchsgruppen à 150 Teilnehmer zu qualifizieren, wurden folgende Anforderungen gestellt: Alter zwischen 18 und 65 Jahre, langjährige Alkoholabhängigkeit, fester Wohnsitz, mindestens sechs Jahre Schulbildung und durchlaufene Entgiftung. Intravenöse Drogengebraucher mit einem psychiatrischen Krankheitsbild wie einer Depression oder einer Psychose mit Tendenz zu Selbstmord oder Mord waren ebenso ausgeschlossen wie aktuelle Gebraucher von psychothropen Drogen wie LSD.

«Die bisherigen klinischen Ergebnisse haben gezeigt, dass die Toleranz gegenüber der medizinischen Behandlung generell gut und die Ausfallrate relativ tief ist,» sagte Dr. Soyka. Die Leber-Enzyme seien stabil geblieben. Die gute Verträglichkeit von Naltrexon bestätigt die Daten einer neueren US-Studie, die als hauptsächlich beobachtete Nebenwirkungen Übelkeit (10%), Kopfschmerzen (7%), Schwindelgefühle und Nervosität nennt.

Dr. Soyka wies auf einige Ähnlichkeiten und einige Unterschiede zwischen den deutschen und den US-amerikanischen Studien bezüglich der Zusammensetzung der Versuchsteilnehmer hin: Das Durchschnittsalter (rund 40 Jahre) und die Dauer der Alkoholabhängigkeit (rund 20 Jahre) sei bei allen Studien ähnlich gewesen; andererseits hätten die deutschen Alkoholiker sehr viel seltener eine positive Familiengeschichte als die Patienten der US-Studien.

Alkohol macht Ratten mutiger

Dr. Giancarlo Colombo berichtete über Versuche mit Ratten auf Sardinien. Seit 14 Jahren – mittlererweile in der 36. Generation – werden an der Universität von Cagliari zwei Rattenpopulationen aufgezogen, wobei die eine Gruppe – erblich gefestigt – den Konsum von Ethanol bevorzugt und die andere den Konsum ablehnt. Die Versuche hätten gezeigt, dass die ethanol-bevorzugenden Ratten von Geburt auf ängstlicher seien als diejenigen, die keine Vorliebe für Ethanol haben, dass sich diese Ängstlichkeit aber durch die Zufuhr von Ethanol während 14 aufeinanderfolgenden Tagen deutlich unter das Niveau der Ängstlichkeit der nicht bevorzugenden Gruppe senken lässt. Dr. Colombo folgert daraus, dass sich einige AlkoholikerInnen möglicherweise mit einer Art von Selbstmedikation vor einem zu hohen Ängstlichkeitsniveau schützen. ■

Erwähnte Studien:

O'Malley et al. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 881-7
Swift et al. Am J Psychiatry 1994; 151: 1463-7
Volpicelli et al. Arch Gen Psychiatry 1992; 49:876-80
Volpicelli et al. Am J Psychiatry 1994; 152: 613-5