

Pharmakotherapie bei Alkoholismus

Autor(en): **Nille, Urs**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **SuchtMagazin**

Band (Jahr): **27 (2001)**

Heft 3

PDF erstellt am: **22.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-799976>

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.

Pharmakotherapie bei Alkoholismus

Ein Überblick über den derzeitigen Stand der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten des Alkoholismus und die zugrunde liegenden biochemischen Mechanismen zeigt, dass sich das Angebot in den letzten Jahren erweitert hat und dass die medikamentöse Begleitung von andern Behandlungsmassnahmen immer wichtiger wird.

URS NILLE *

Zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit ist in den letzten Jahrzehnten eine Reihe meist stationärer Verfahren entwickelt worden. Während kurzfristige Entwöhnungstherapien ohne adäquate Nachsorge überwiegend schlechte Ergebnisse erbracht haben, konnte durch längerfristiges Vorgehen (von bis zu 1 Jahr) Abstinenzraten von 30 – 50% erreicht werden.

Neben den klassischen psychosozialen Interventionen werden pharmakotherapeutische Ansätze zur Ergänzung der vorhandenen Therapiepalette gesucht. Der Einsatz der üblichen Psychopharmaka hat jedoch mehrheitlich enttäuschende Ergebnisse geliefert, und auch

GLOSSAR

Die Thematik dieses Artikels ist äusserst komplex und ohne medizinische Fachausdrücke nicht zu erläutern. Nutzen Sie das Glossar auf Seite 20 für Begriffe, die Ihnen nicht geläufig sind.

Disulfiram kann nicht generell empfohlen werden. Ausgehend von Untersuchungen zu neurobiologischen Grundlagen der Alkoholabhängigkeit konzentrierte sich das Interesse in den letzten Jahren auf sogenannte «Anticraving-Medikamente» (Medikamente, die das Verlangen nach einer Substanz reduzieren sollen).

Medikamentengruppe 1: Anti-Craving-Substanzen

Unter Craving versteht man einen starken Druck oder Zwang, ein Suchtmittel zu konsumieren. Einige Autoren¹ unterscheiden ein *primäres* oder *symbolisches* (Verlangen in abstinemem Zustand, längere Zeit nach dem Entzug) von einem *sekundären* oder *physiologischen* (Verlangen unter Entzug) Craving. Bis jetzt wurde noch nicht hinreichend untersucht, ob Anticraving-Substanzen neben dem primären auch das sekundäre Verlangen reduzieren können.

Da Alkoholabhängige auch noch nach Monaten und Jahren der Abstinenz Craving entwickeln können, ist von einer zusätzlichen psychischen Komponente auszugehen. Eine Erklärung bietet das *Modell des konditionierten Entzuges*: wiederholte Alkoholzufuhr induziert im Gehirn adaptive Veränderungen, die den akuten chemischen Effekten des Alkohols entgegenwirken. Durch das stete Wiederholen der Substanzeinnahme wird diese adaptive Antwort im Laufe der Jahre auf den jeweiligen Kontext konditioniert. Dadurch reichen mit der Zeit schon (auch

neutral wirkende) Schlüsselreize aus, um die Adaptationen im Gehirn (situationsabhängige Toleranz) auszulösen – nur, dass dem jetzt keine Alkoholkonsumwirkung entgegensteht. Die dabei ablaufenden neurochemischen Prozesse lösen bei den Betroffenen ein «konditioniertes Entzugssyndrom» aus, was subjektiv in aller Regel als Craving empfunden wird.

Unklare Punkte

Als Kritikpunkt an den Cravingmodellen wird vorgebracht, dass die subjektive Einschätzung des Cravings nicht mit erneutem Suchtmittelkonsum (Rückfall) korreliert². Auch auf neurobiologischer Ebene ist noch vieles unklar und umstritten. Praktisch alle bekannten Neurotransmittersysteme werden als mögliche (Mit-)Auslöser von Craving diskutiert, und auch ein allfälliger Zusammenhang mit Persönlichkeitsbesonderheiten (z.B. Dissozialität) wird herzustellen versucht. Theoretisch können Medikamente das Trinkverhalten Alkoholabhängiger auf verschiedene Weise beeinflussen:

- Reduktion des Substanzhungers (eigentliche Anticravingmittel)
- Beeinflussung körperlicher oder psychischer Symptome, die dem Alkoholkonsum zu Grunde liegen können (Antidepressiva, Neuroleptika, Schmerzmittel)
- Auslösung negativer Symptome bei Alkoholkonsum (lerntheoretisch = Bestrafung und damit bei nicht motivierten Patienten nur so lange wirksam, als es verabreicht wird): Antabus, Dipsan, Clont.

Wirkungsmechanismen von Anticravingmitteln

Dabei können die Anticravingmittel folgende Wirkungsmechanismen haben:

* Dr. med. Urs Nille, stv. Chefarzt der Forel Klinik, 8548 Ellikon a.d. Thur, Tel. 052 369 11 11

Medikament	Therapieeffekt	Autoren
Glutamatmodulatoren: • Acamprosat (Campral)	Effekt gesichert	Lhuintre et al. 91 + 10 weitere
Glutamat-Antagonisten: • Ibogain • Amantadin (Symmetrel)	mögliche Wirkung bei verschiedenen Suchterkrankungen	Popik et al. 1995 keine Studien verfügbar
Opiatantagonisten: • Naltrexon (Nemexin) • Namelfen	Verringerung des Rückfallrisikos oder der Trinkmenge Noch ungenügend untersucht	o'Malley et al. 95 Volpicelli et al. 95 Mason 94
Dopaminagonisten: • Bromocriptin (Parlodel) • Lisurid (Dopergin)	uneinheitlich, fragl. Effekt wahrscheinlich kein Effekt	Borg 83; Dongier et al. 91 Schmidt et al 95
Dopaminantagonisten: • Haloperidol (Haldol) • Tiaprid (Tiapridal) • Flupentixol (Fluanxol)	Im Tierversuch wirksam, beim Menschen wenig Effekt oder zu viele Nebenwirkungen	Gastpar 94 Modell et al. 92 Shaw et al. 87
Serotoninagonisten • Buspiron (Buspar)	pos. und neg. Studien. Beste Wirksamkeit bei Alkoholismus mit Angststörungen	Tollefson 92, Kranzler 94 und andere
5-HT3- Antagonisten • Ondansetron (Zofran)	Geringere Trinkmenge, mehr Abstinenztage, tieferes CDT bei Typ II- Alkoholikern	Johnson BA, Roach JD et al. 2000
SSRI: • Fluoxetin (Fluctine) • Citalopram (Seropram) • Fluvoxamin (Floxyfral)	unsicherer oder nur kurzfristiger Effekt	Gorelick et al. 92 Naranjo et al. 95 und weitere
GABA-Agonisten: • GABA	Verringerung des Rückfallrisikos oder der Trinkmenge	Gallinberti et al. 92
MAO-Hemmer: • Moclobemid (Aurorix)	Unsichere Datenlage, v.a. bei Rauchern untersucht	

Tab. 1: Bisher untersuchte Substanzen (Soyka, 1997)

■ **Die positive («belohnende») Wirkung des Alkohols wird antagonisiert:** Dadurch würde mit der Zeit die Antizipation der Belohnung durch Alkohol abnehmen, was – bei bleibenden negativen Aspekten – zu einer Trinkreduktion (oder Abstinenz) führen könnte. Diese Medikamente vermitteln einen sogenannten «negativ diskriminierenden Stimulus»: die Belohnung durch Suchtmittelleinnahme wird reduziert. Mit diesem Mechanismus werden v.a. opioide (Naltrexon), serotonerge (Ondansetron) und dopaminerge (Neuroleptika) Medikamente in Verbindung gebracht.

■ **Unterdrückung des konditionierten Entzugs:** Diese Medikamente sollen die neuronale Übererregbarkeit und damit in Verbindung gebrachte Cra-

vingmechanismen blockieren. Im Prinzip wären dabei auch alle im körperlichen Entzug eingesetzten Medikamente (Distranerin, Benzodiazepine) wirksam. Diese können aber wegen ihrer eigenen, erheblichen Suchtpotenz nicht längerfristig verordnet werden. Bekanntester Vertreter dieser Substanzgruppe ist heute das Acamprosat (Campral®).

In der Suchtforschung besteht Konsens darüber, dass für den Einsatz von Anticravingsubstanzen psychotherapeutische Rahmenbedingungen unerlässlich sind.

Den verschiedenen neurobiochemischen Modellen entsprechend, wurden schon diverse Medikamente in der Rückfallprophylaxe geprüft (vgl. Tab. 1).

Indikationsstellung und Therapiedauer

Wie weit bestimmte Subgruppen von Alkoholabhängigen von einem bestimmten Mittel besonders profitieren könnten, ist noch nicht hinreichend geklärt. So ist noch offen, ob es besondere Indikationen z.B. für Acamprosat (bei PatientInnen mit ausgeprägtem Craving) oder für Naltrexon (bei PatientInnen mit sehr positiven Erwartungen an den Alkohol) auch tatsächlich gibt. Verlässliche biologische Parameter, die eine allfällige Dysfunktion in einem Transmittersystem anzeigen könnten, existieren bislang nicht. Eine Ausnahme scheint das v.a. bei Typ II-Alkoholikern (Cloninger) wirksame Ondansetron zu machen.

Wie lange mit Anticraving-Substanzen behandelt werden soll, ist ebenfalls noch offen. Da die Rückfallrate entzogener Alkoholiker in den ersten 6-12 Monaten am höchsten ist, erscheint eine Prophylaxe gerade für diesen Zeitraum sinnvoll.

Medikamentengruppe 2: Opiatantagonisten

Der Einsatz von Opiatantagonisten bei Alkoholabhängigen beruht auf der Vorstellung, dass die durch das endogene Opioidsystem vermittelten positiven Effekte des Substanzkonsums durch Antagonisten begrenzt werden können.

Naltrexon (Nemexin®)

Die Hypothese, dass eine Dysfunktion von Opiatrezeptoren bei Alkoholabhängigen (durch Abstinenzsymptome wie Dysphorie oder Depressivität) die Grundlage für Craving und Rückfall bilden könnte, führte zur Untersuchung, ob Naltrexon nicht nur bei der Behandlung von Opiatabhängigkeit, sondern auch bei Alkoholismusbehandlung positive Effekte zeitigt.

Naltrexon ist ein nahezu reiner Opiatantagonist, der praktisch ausnahmslos an den m-Rezeptor bindet wodurch es andere zentral wirksame Opiate verdrängen kann. Die Behandlungsergebnisse können folgendermassen zusammengefasst werden:

- Patienten unter Naltrexon wiesen eine höhere Abstinenzrate auf, als die Placebogruppe. Während einer 12-wöchigen Untersuchung³ wur-

den 23 Prozent der mit Naltrexon behandelten Patienten rückfällig, aber 54,3 Prozent der Placebogruppe, bei allerdings sehr breiter Rückfalldefinition

- Die Zahl der anhaltend totalabstinenten Patienten unterschied sich demgegenüber nur wenig (nicht signifikant)
- Die Patienten unter Naltrexon fühlten sich mit Alkohol weniger «high», was dahingehend interpretiert wurde, dass diese Substanz die angenehmen alkoholbedingten Gefühle blockieren kann.
- In einer 6-monatigen Follow-up-Untersuchung⁴ zeigte sich, dass sich ein Monat nach Abschluss der Naltrexonbehandlung das Trinkverhalten der beiden Gruppen wieder angeglichen hat. Hier stellt sich die Frage, ob man eine längere Behandlungszeit einsetzen sollte?

Die vorliegenden Studien sind aus Designgründen (z.B. unterschiedliche Rückfalldefinitionen) schwer vergleichbar.

Nebenwirkungen:

- gastrointestinale Beschwerden wie Nausea, Erbrechen, Durchfall
- dysphorische oder depressive Verstimmungen
- Kopfschmerzen
- selten: Hepatotoxizität

Kontraindikationen:

- Konsum von Opiaten
- schwere Leberschädigung

Medikamentengruppe 3: Glutamatmodulatoren

Man nimmt an, dass das Glutamat-system für das Alkoholcraving eine zentrale Rolle spielt. Speziell das Suchtgedächtnis wird auf die enge Kopplung des Belohnungssystems mit glutamatergen Neuronen des Hippocampus zurückgeführt. Folgerichtig wurden vermehrt NMDA-Modulatoren als mögliche Medikamente im Rahmen der Rückfallprophylaxe untersucht. Der bis heute bekannteste Vertreter davon ist das Acamprosat (Campral®).

Acamprosat (Campral®)

Der Wirkmechanismus von Acamprosat ist in vielen Belangen noch unklar. Campral® scheint ein NMDA-Modulator zu sein, der die Funktion nachgeschalteter Kalziumströme im Sinne

einer Hemmung beeinflusst. Dies bewirkt eine Dämpfung der neuronalen Erregbarkeit. Daneben soll ein serotonin-agonistischer (bei Defizit) oder auch ein -antagonistischer (bei Überangebot) Effekt bestehen.

Es wurde die Hypothese formuliert, dass Campral® die durch chronischen Alkoholkonsum induzierten neuronalen Veränderungen antagonisiert und so neurobiologisch fixierte Lernvorgänge revidieren kann. Nachfolgend

ein kurzer Forschungsüberblick über die Behandlungsergebnisse von Campral®:

- Die Wirksamkeit von Campral® in der Rückfallprophylaxe entzogener Alkoholabhängiger konnte in einer Reihe randomisierter, placebokontrollierter Doppelblindstudien gut belegt werden
- Allerdings fielen die Resultate in den einzelnen Untersuchungen sehr unterschiedlich aus, wobei verschiede-



ne Studiendesigns (PatientInnenauswahl, Erfolgskriterien Begleitmassnahmen) eine wichtige Rolle spielten

- Campral® kann die Rückfallrate bei Alkoholabhängigen bei Behandlungen über 3, 6 und 12 Monaten reduzieren
- Nach neueren Untersuchungen ist dieser Effekt auf das Trinkverhalten 1 Jahr nach Abschluss der Behandlung weniger ausgeprägt bis nicht mehr vorhanden.

Nebenwirkungen

- am häufigsten gastrointestinale Beschwerden, v.a. Durchfall
- Einzelfälle mit Erythema multiforme
- Libidoveränderungen (Abnahme wie Zunahme)
- keine psychotropen Wirkungen, keine Sedierung

Keine Interaktionen bekannt mit:

- Alkohol
- Benzodiazepinen
- Antidepressiva
- Disulfiram (Antabus)

Kontraindikationen:

- Hyperkalzämie (wegen des Kalziumanteiles der Substanz)

Medikamentengruppe 4: Serotonergika

Zuerst einige einführende Bemerkungen zum Zusammenspiel von Alkohol und Serotonin: Serotonerge Dysfunktionen scheinen bei – zumindest einem Teil der – Alkoholabhängigen eine wichtige Rolle einzunehmen. Veränderungen im Serotoninsystem werden auch für eine Vielzahl von psychischen Störungen verantwortlich gemacht. Darüber hinaus hat der 5-HT-Stoffwechsel wichtige Funktionen in den Bereichen Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme sowie für die Schmerzempfindung. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Serotoninagonisten oder SSRI die Alkoholaufnahme vermindern können.

Wirkmechanismus

In enger funktioneller Kopplung mit dem dopaminergen Belohnungssystem stehen serotonerge Neurone, die von den medianen und dorsalen Raphekernen projizieren und vor allem einen inhibitorischen Einfluss auf dopaminerg vermittelte Belohnungsprozesse haben (Ausnahme: postsynaptische

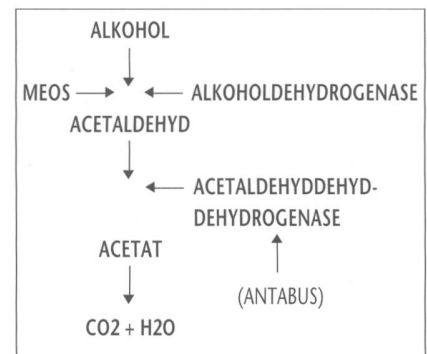
5-HT₃-Rezeptoren). Ausgangspunkt klinischer Studien mit Serotonergika war die Vorstellung, die bei einem Teil der Alkoholabhängigen vorkommende, niedrige Serotoninaktivität zu verstärken, um so zu einer Begrenzung der alkoholvermittelten Belohnungsprozesse beizutragen. Folgende Medikamententypen werden unterschieden:

■ **Serotoninagonisten:** Am besten geprüft ist das bei Angststörungen indizierte Bupropion (Buppar). Die Resultate bezüglich Trinkverhalten sind nur bei Abhängigen mit einer Angststörung überzeugend. Entsprechend sollte das Buppar für diese Patientengruppe vorbehalten bleiben.

■ **Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI):** Im Gegensatz zu Tierversuchen zeigten sich die verschiedenen SSRI beim Menschen in der Rückfallprophylaxe als wenig effektiv.

■ **Serotoninantagonisten:** Frühere Untersuchungen über diese Substanzen⁵ konnten kaum eine Wirksamkeit bezüglich Trinkverhalten feststellen. Interessant ist aber eine Untersuchung von Johnson et al. (2000), die Typ II-Alkoholiker (nach Cloninger: früher Beginn, oft mit Dissozialität verbunden) mit dem 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron behandelten und damit positive Effekte erzielten. Das dahinterstehende neurobiologische Modell geht davon aus, dass bei Typ II-Alkoholikern eine angeborene Dysfunktionalität im serotonergen System besteht – möglicherweise eine erhöhte Vulnerabilität des Serotonintransporters im Raphekern auf Alkohol – was bei chronischer Zufuhr zu einer letztendlich herabgesetzten serotonergen Feuerrate (Reizübermittlung) und als Folge davon zu einer Aufregulation der postsynaptischen 5-HT₃-Rezeptoren führen könnte. Diese haben aktivierende Verbindungen zum im mesokortikolimbischen System liegenden dopaminergen Belohnungssystem, sollen entsprechend eine wichtige Rolle bei der Vermittlung sogenannter Reward-Phänomene durch Alkohol spielen. Eine Blockade dieser Rezeptoren müsste dann zu einer Begrenzung der positiven Alkoholwirkungen führen und es den Betroffenen so ermöglichen, mit der Zeit auf den Alkohol zu verzichten.

Bei Typ I-Alkoholikern konnte Ondansetron keine relevanten Wirkungen erzielen.



Graphik 1: Wirkmechanismus von Disulfiram

Medikamentengruppe 5: Disulfiram (Antabus®)

Disulfiram hemmt die Acetaldehyddehydrogenase, wodurch es bei Alkoholkonsum zu einer Anflutung des toxischen Acetaldehyds, was die bekannten (aversiven) Symptome auslöst (Flush, Herzklopfen, Übelkeit, Erbrechen usw.). Die Wirksamkeit von Antabus in der Rückfallprophylaxe ist umstritten und vermutlich bescheidener, als allgemein angenommen worden ist. Hier ebenfalls ein Überblick über den Stand der Forschung zu den Behandlungsergebnissen:

- Nur wenige Studien belegen einen eindeutigen Effekt des Disulfirams auf das Rückfallgeschehen.
- Ob Disulfiram die Zahl völlig abstinenter Alkoholiker erhöht, ist bis heute nicht belegt.
- Ohne kontrollierte Einnahme ergibt sich keine Wirkung.
- Ein positiver Effekt auf Trinkmenge und Anzahl Trinktage war nur bei zuverlässiger Einnahme zu beobachten.
- Die besten Resultate entstanden bei motivierten, sozial integrierten Patienten unter begleitender Psychotherapie.

Abschliessende Bemerkungen

Die medikamentöse Beeinflussung des Rückfallgeschehens bei alkoholabhängigen Menschen steckt noch in den Kinderschuhen und kann noch nicht mehr bieten, als eine Unterstützung psychotherapeutischer Prozesse. Beim heutigen Stand der Kenntnisse ist weder geklärt, welche Süchtigen am ehesten von diesen Medikamenten profitieren können, noch, wie lange behandelt werden sollte. Trotzdem können diese Mittel durchaus hilfreich sein. Setzt man sie ein, sollte man die



PatientInnen über Möglichkeiten und Grenzen dieser Behandlungen -im Sinne eines «informed consent»- aufklären. Ohne psychotherapeutische Begleitung scheinen die medikamentösen Interventionen weniger bis nicht wirksam. Am besten dokumentiert ist bisher das Acamprosat (Campral®). ■

Literatur

- Böning J, 1996: Supportive medikamentöse Rückfallprophylaxe bei der Alkoholabhängigkeit. *Nervenheilkunde* 15: 72-79
- Cloninger CR et al. 1981: Inheritance of Alcohol Abuse: Cross-fostering Analyses of Adopted Men. *Arch Gen Psychiatry* 38: 861-868
- Fischman MW et al.: Effects of Desimipramin Maintenance on Cocain Self-administration by Humans. *J Pharmacol Exp Ter*, 1990, 253: 760-770
- Johnson BA et al.: Ondansetron Reduction of Drinking Among biologically Predisposed Alcoholic Patients. *JAMA*, 2000; 284: 963-971
- Meert TF et al.: Ritanserin, a New Therapeutic Approach for Drug Abuse. Part 1: Effects on Alcohol. *Drug Dvelop Res*, 1991, 24: 235-249
- Naranjo CA et al.: Ritanserin, a Central 5HT2- antagonist in Heavy Social Drinkers: Desire to Drink Alcohol Intake and Related Effects. *Addiction*, 1995, 90:893-905
- O'Malley SS et al.: Six- Month Follow-up of Naltrexon and Psychotherapy for Alcohol Dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 1996, 53: 217-224
- Soyka, M: Pharmakotherapie des Alkoholismus. Aus: Soyka M: *Alkoholismus- eine Krankheit und ihre Therapie*. 1997, Wissenschaftliche Verlags mbH, Stuttgart.
- Volpicelli et al.: Naltrexone in the Treatment of Alcohol Dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, 49: 876-880
- Volpicelli et al.: Effect of Naltrexone on Alcohol «High» in Alcoholics. *Am J Psychiatry*, 1995, 152: 613-615
- Wetterling, T; Veltrup, C; Junghanns, K.: Mögliche Indikationen zur Behandlung mit «Anti-craving»-Medikamenten. *Sucht*, 1996; 42: 323-330

¹ Wetterling et al., 1996

² Fischman et al. 1990

³ Volpicelli et al. 1992

⁴ O'Malley, 1996

⁵ Meert, 1991; Naranjo et al. 1995; Böning, 1996