

# Alkoholkrankheit

## Was bringt die medikamentöse Rückfallprophylaxe?

### DER ARZNEIMITTELBRIEF

Die Alkoholkrankheit ist eine komplexe Störung mit vielfältigen biologischen und psychosozialen Faktoren. Deshalb kann eine medikamentöse Rückfallprophylaxe (z.B. mit Acamprosat) nur als Teil eines therapeutischen Gesamtkonzepts gesehen werden. Bei jedem Alkoholkranken sind die individuellen Voraussetzungen zu prüfen, ob eine Therapiestrategie Erfolg versprechend ist. Dabei kann der Einsatz von Acamprosat ein Baustein sein, denn die (relativ geringe) Wirksamkeit ist hinreichend gesichert.

Auch wegen der hohen Therapiekosten empfiehlt es sich, zunächst die allgemeine Akzeptanz des Alkoholpatienten für eine medikamentöse Langzeitprophylaxe (min-

destens für ein halbes Jahr) abzuklären. Die medikamentöse Prophylaxe kann aber nur die Motivation zur Abstinenz unterstützen. Am wichtigsten ist es, den Patienten in psycho- und soziotherapeutische Massnahmen einzubinden. Falls eine Behandlung mit Acamprosat in Frage kommt, sollte sie unmittelbar im Anschluss an eine körperliche Alkoholentgiftung (Entzug) begonnen werden. Eine Reduktion der Alkoholmenge oder eine Abstinenz noch trinkender Patienten können nicht erreicht werden.

### Alkoholismus – eine der häufigsten chronischen Krankheiten

In Deutschland zählt Alkoholismus zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Schätzungen gehen von etwa 1,6 Millionen Alkoholabhängigen und etwa 2,65 Millionen mit schädlichem Alkoholkonsum aus (1). Sie verursachen hohe Gesundheitskosten durch Folgeerkrankungen/-schäden (Lebererkrankungen, Pankreatitis, Unfälle etc.). Die meisten Alkoholkranken suchen nur ihren Hausarzt auf, vor allem mit Beschwerden, die durch körperliche Folgeerkrankungen des Alkoholismus entstanden sind. Eine suchtspezifische Behandlung, die den komplexen psycho- und soziotherapeutischen Anforderungen der Alkoholkrankheit gerecht wird, findet bei den meisten nicht statt. Bisher galt in Deutschland (im Gegensatz zu vielen anderen Ländern) eine stationäre Langzeitentwöhnung (in den letzten Jahren meist 12–16 Wochen) als die Therapie der Wahl für Alkoholabhängige mit häufigen Rückfällen. Die Rückfallrate im ersten Jahr nach stationären Entwöhnungstherapien beträgt 40 bis 70 Prozent, jedoch kann bei den meisten zumindest der Schweregrad der

### Merksätze

- Die Rückfallrate im ersten Jahr nach stationären Entwöhnungstherapien beträgt 40 bis 70 Prozent.
- Die Entwöhnungstherapie nur mit Disulfiram hat sich nicht bewährt.
- Eine medikamentöse Prophylaxe kann nur die Motivation zur Abstinenz unterstützen und muss in psycho- und sozialtherapeutische Massnahmen eingebunden sein.
- Studien zur medikamentösen Prophylaxe weisen hohe Drop-out-Raten auf.
- Von Acamprosat profitieren besonders Alkoholranke mit ausgeprägter Entzugssymptomatik oder gleichzeitiger Angststörung.
- Bisher liegen kaum Untersuchungen zur Akzeptanz einer medikamentösen Rückfallprophylaxe vor.

Suchtproblematik verbessert werden. Lange Zeit gab es in Deutschland nur Disulfiram (Antabus®) als pharmakologischen Ansatz in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit. Dieses Präparat führt zu einer Hemmung der Acetaldehyd-Dehydrogenase, wodurch der Abbau des Alkohols blockiert wird und es zu einer Akkumulation des toxischen Äthanolabbauprodukts Acetaldehyd kommt, wenn erneut Alko-

# Alkoholkrankheit

hol konsumiert wird. Die Folgen sind dann starke und unangenehme vegetative Beschwerden (Kopfschmerzen, Übelkeit, Hitzewallungen, kollaptische Zustände). Diese aversive Therapie hat sich aber nicht durchgesetzt und wird in ihrer Wirksamkeit kritisch beurteilt (2).

## Wirkungen und Nebenwirkungen von Acamprosat

Seit 1996/1997 ist ein Medikament mit einem anderen Wirkmechanismus auf dem europäischen Markt: Acamprosat (Campral®). Die pharmakologische Wirkung von Acamprosat kommt wahrscheinlich über eine Modulation von NMDA-(N-methyl-D-aspartat)-Rezeptoren zustande. Dadurch kommt es zu einer komplexen Beeinflussung der exzitatorischen glutamatergen Neurotransmission. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht völlig geklärt (3). Acamprosat soll eine Unterdrückung des Verlangens nach Alkohol (Craving) bewirken. Dieser Effekt ist jedoch schwer nachzuweisen, da es sich beim Craving um eine situationsabhängige und subjektive Wahrnehmung handelt (4). Klinisches Ziel ist eine Verringerung der Rückfälle beziehungsweise eine Verlängerung der Abstinenzdauer. Dies war auch in den unten genannten Studien das Zielkriterium. Eine eigene psychotrope Wirkung besitzt Acamprosat nicht. Die Tagesdosis beträgt dreimal 2 Tabletten (à 333 mg). Die Bioverfügbarkeit ist durch die ungünstigen Resorptionsbedingungen erschwert, und ein Wirkungseintritt ist erst nach einer Woche zu erwarten. Die Tageskosten betragen bei Gebrauch einer N3-Packung (168 Tabletten) 2.82 Euro.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind nach bisherigen Erkenntnissen: gastrointestinale Störungen (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen), Juckreiz, gelegentlich allergische Reaktionen (makulopapulöses Erythem), Verwirrtheit, sexuelle Funktions- und Schlafstörungen. Kontraindikationen sind bekannte Überempfindlichkeit, Schwangerschaft, Stillzeit, Niereninsuffizienz (Kreatinin > 120 µmol/l) und Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium C).

## Studienergebnisse mit Acamprosat

In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse (5) konnten von 19 bisher publizierten, randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudien mit Acamprosat sowie einer noch nicht publizierten Studie 17 mit einer ausreichenden Datenbasis in die Berechnungen einbezogen werden. Die Studien hatten eine unterschiedliche Dauer (2–12 Monate) und schlossen insgesamt 4087 Alkoholranke ein. 53 Prozent von ihnen erhielten Acamprosat. Die berechneten Abstinenzraten (Acamprosat gegen Plazebo) nach drei Monaten (45,7% gegen 33,7%), sechs Monaten (36,1% gegen 23,4%) und zwölf Monaten (27,3% gegen 12,6%) lagen jeweils gering, aber signifikant über denen der mit Plazebo Behandelten. Als ein wesentlicher Faktor für die negativen Ergebnisse in zwei publizierten Studien (6, 7) wird angesehen, dass in diesen Studien Acamprosat Alkoholkranken verabreicht wurde, ohne dass vorher eine adäquate körperliche Entgiftung (Entzug) erfolgt war. Nach Abschluss der medikamentösen Behandlung mit Acamprosat war die Rückfallrate nicht erhöht.

## Studienergebnisse mit Naltrexon

In den USA ist ein weiteres Medikament, Naltrexon, ein partieller Opiatantagonist, für die Rückfallprophylaxe bei Alkoholkranken zugelassen, in Deutschland (noch) nicht. Zwei Metaanalysen (8, 9), die die Studien bis 2001 berücksichtigten, wiesen unter anderem darauf hin, dass die meisten Studien nur kurz waren (12 Wochen) sowie nur kleine Stichproben und hohe Abbruchraten hatten. Die Rückfallrate nach drei Monaten konnte mit Naltrexon um 14 Prozent (KI: –23% bis –5%) gesenkt werden (9).

In einigen Studien wurden auch andere Zielkriterien (verringertes Alkoholkonsum beziehungsweise verringerte Anzahl von Tagen mit weniger als 5 beziehungsweise 4 Standarddrinks [Männer bzw. Frauen]); herangezogen, was eine vergleichende Bewertung erschwert. In 4 von 16 Dop-

pelblindstudien mit Naltrexon, darunter eine Studie aus Deutschland (10), konnte keine Überlegenheit gegenüber Plazebo nachgewiesen werden. Auffällig war, dass die begleitende psychotherapeutische und/oder -soziale Therapie, die in einigen Naltrexon-Studien mit untersucht wurde, zum Teil einen deutlichen Effekt auf das Studienergebnis hatte. Eine Studie (11), die anhand einer kleinen Zahl von Patienten (jeweils n = 40 je Gruppe) Acamprosat und Naltrexon beziehungsweise die Kombination aus beiden verglichen hat, kam zu dem Ergebnis, dass Naltrexon dem Acamprosat leicht überlegen ist.

In den Studien zur Rückfallprophylaxe sind Selektionseffekte nicht auszuschließen, denn an den meisten Studien mit Acamprosat beziehungsweise Naltrexon nahm – soweit angegeben – nur ein kleiner Teil der «gescreenten» Alkoholkranken teil. Es ist daher davon auszugehen, dass besonders die Patienten mit einer primär hohen Motivation an den Studien teilnahmen. Trifft diese Vermutung zu, dürfte die Wirksamkeit der Präparate bei allgemeinerer Anwendung wahrscheinlich noch geringer sein.

## Praktische Anwendung

Die Zahl der Alkoholkranken, die mit Acamprosat behandelt werden, ist in Deutschland eher gering (12). Die Gründe hierfür sind in erster Linie:

1. Ablehnung von Medikamenten durch den Betroffenen. Viele Alkoholabhängige erleben ihre Symptome als Zeichen ihrer Willensschwäche, der mit psychischer Stärkung und nicht mit Medikamenten begegnet werden muss. Diese Vorstellung ist auch im professionellen Suchthilfesystem weit verbreitet.
2. Die Verordnungsgewohnheiten der behandelnden Ärzte haben aufgrund des Kostendrucks im Gesundheitswesen sich dahingehend verändert, dass Präparate mit geringen Erwartungen an die Wirksamkeit, die hohe Kosten verursachen (Acamprosat), eher nicht verschrieben werden.
3. Geringe Compliance bei Alkoholabhängigen. Die hohen «Drop-out-Raten» in

## Alkoholkrankheit

den Studien mit Acamprosat (bis zu 58 Prozent innerhalb von 12 Monaten) oder mit Naltrexon (bis zu 58 Prozent innerhalb von 12 Wochen) zeigen, dass der medikamentösen Rückfallprophylaxe enge Grenzen gesetzt sind wegen der geringen Bereitschaft der Alkoholkranken, längerfristig Medikamente einzunehmen (12).

Bisher liegen kaum Untersuchungen zur Akzeptanz einer medikamentösen Rückfallprophylaxe vor. Eine Studie zeigte, dass nur etwa 55 Prozent der befragten Alkoholkranken bereit waren, Medikamente zur Rückfallprophylaxe einzunehmen (12). Die Bereitschaft, Tabletten einzunehmen, war am grössten unmittelbar nach dem körperlichen Entzug und bei denen, die häufiges Craving angaben. Meist bestand nur eine Bereitschaft, weniger als sechs Monate lang Medikamente einzunehmen. Die Erfahrung schädlicher Alkoholwirkungen, besonders körperlicher Folgeerkrankungen, förderte die Akzeptanz einer medikamentösen Behandlung nur geringfügig. Auffällig war, dass besonders diejenigen bereit waren, Medikamente zu nehmen, die schon erfolglos viele Anstrengungen unternommen hatten, abstinenz zu bleiben. Bisher hat es kaum Versuche gegeben,

Untergruppen von Alkoholkranken zu identifizieren, die besonders von einer medikamentösen Rückfallprophylaxe profitieren. Von Acamprosat profitieren besonders die Alkoholkranken mit ausgeprägter Entzugssymptomatik oder gleichzeitiger Angststörung (Typ I oder II in: Lesch [13]). Dagegen gab es keine Behandlungserfolge bei denen, die schwere neurologische Folgeerkrankungen (z.B. Polyneuropathie) hatten oder Alkohol als «Selbstmedikation» zur Behandlung ihrer depressiven Symptome tranken. ●

### Literatur:

1. Bundesgesundheitsministerium (Hrsg.), *Schriftreihe Bd. 128, Nomos Verlag, Baden-Baden 2000.*
2. Fuller, R.K., et al.: In: Kranzer, H.R. (Hrsg.): *The pharmacology of alcohol-abuse. Springer, Berlin 1995, 369.*
3. Spanagel, R., et al.: *MMW-Fortschr. Med. 2003, 145, 61.*
4. Wetterling, T., et al.: *Eur. Addiction Res. 1997, 3, 76.*
5. Mann, K., et al.: *Alcohol. Clin. Exp. Res. 2004, 28, 51.*
6. Chick, J., et al. (UKMAS = United Kingdom Multicentre Acamprostate Study): *Alcohol Alcohol. 2000, 35, 176.*
7. Namkoong, K., et al.: *Alcohol Alcohol. 2003, 38, 135.*
8. Srisurapanont, M., et al.: *Cochrane Database Syst. Rev. 2002, CD001867.*
9. Streeton, C. und Whelan, G.: *Alcohol Alcohol. 2001, 36, 544.*
10. Gastpar, M. et al.: *J. Clin. Psychopharmacol. 2002, 22, 592.*
11. Kiefer, F., et al.: *Arch. Gen. Psychiatry 2003, 60, 92.*
12. Wetterling, T., et al.: *Pharmacopsychiatry 2001, 34, 142.*
13. Lesch, O.M., et al.: *J. Biomed. Sci. 2001, 8, 89.*

Interessenkonflikte: keine

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Arzneimittelbrief» Nr. 8, August 2004. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber D. von Herrath und W. Thimme.