

Stellenwert und Wirkmechanismus von Campral® in der Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit

Jobst Böning

„Die Anti-Craving-Substanz Campral®, die bei Alkoholabhängigen nach dem Entzug das rasende Verlangen nach Alkohol dämpft, ist mit dem deutschen Prix Galien, dem Galenus-von-Pergamon-Preis 1999 ausgezeichnet worden“. Dieser von der „Ärzte-Zeitung“ gestiftete, alle zwei Jahre vergebene und von einer unabhängigen Jury mit 14 Hochschullehrern unterschiedlicher Fachrichtungen vorgeschlagene Preis soll als Teil einer internationalen Initiative zur Förderung der pharmakologischen Forschung eine „hervorragende Innovation“ würdigen. Überreicht wird der Preis an das Pharmaunternehmen Merck KGaA (seit 01.01.99 Muttergesellschaft der ehemaligen Lipha Arzneimittel GmbH) bei der MEDICA im November in Düsseldorf (Zit. Ärzte-Zeitung, Juli 1999).

Aufriß zum Problem

Das seit 1996 auch in Deutschland auf den Markt gekommene und durch zahlreiche plazebokontrollierte Doppelblindstudien sowie Anwendungsbeobachtungen in seiner Wirksamkeit belegte Acamprosat ist zweifelsfrei eine forschungsstrategisch wie anwendungsbezogen hochinnovative Substanz. Ohne jeden psychotropen Eigeneffekt und dem natürlich im Gehirn vorkommenden Botenstoff Taurin chemisch verwandt, greift Calcium-acetylhomotaurinat im ZNS unmittelbar in die molekularbiologischen Mechanismen „körperlicher“ Entzugsprozesse wie eventuell auch „süchtiger“ Lern- und Konditionierungsprozesse ein.

Ob aber Acamprosat in der Entzugs- bzw. längerfristigen Entwöhnungsphase wirklich ein „Anticraving“-Mittel im engeren Sinne ist und/oder mehr ein sinnvoll unterstützendes neuroregeneratives „Basismedikament“, steht letztlich noch zur Klärung an. Darüber hinaus mangelt es an begründeten Indikationskriterien und der individuelle Stellenwert einer (passageren und/oder längerfristigen) medikamentengestützten Rückfallprophylaxe mit Campral® im therapeutischen Gesamtkonzept ist weiter unklar. In der initialen Euphorie war es so, daß die Fachwelt unvorbereitet und ohne die Erfahrung einer mehrjährigen klinischen „Inkubationszeit“ von dem Angebot dieser völlig neuartigen Substanz überrascht wurde, ohne genau zu wissen, **wie** und in **welcher** Therapiephase und

bei **wem** dieses Medikament mit gewisser Erfolgsgarantie einzusetzen ist.

Nicht zuletzt im Hinblick auf eine ergebnisorientierte Kosten-Nutzen-Analyse waren auch erfahrene Suchttherapeuten verunsichert. Schließlich kann ein nach wie vor vom Hersteller behaupteter **klinisch relevanter** „Anticraving“-Effekt bislang in keiner einzigen Studie empirisch belegt werden. Zu groß ist die Täuschung durch subjektive Selbsterwartungshaltungen an die versprochene Medikamentenwirkung. In einer diesen Effekt kontrollierenden Studie mit Lisurid zeigte das nachweislich im Vergleich zu Placebo schlechter wirkende Verumpräparat bemerkenswerterweise eine hochsignifikant bessere Selbsterwartungswirkung (Schmidt 1998). Unabhängig von der (Un-)Wirksamkeit einer geprüften Kandidatensubstanz hat allein das „Ritual“ des reglementierten Studienprogramms einen nicht zu unterschätzenden rezidivprophylaktischen Eigeneffekt.

Zur Interferenz verschiedener Therapie-Wirkfaktoren

Heute zeichnen sich erste vage Hinweise ab über die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Patientenvariablen und differentiellen Therapie-Interventionen. Wegen der Vielfältigkeit der Indikationsfragen und der Komplexität ihrer Zusammenhänge gibt es nach Küfner (1996) bisher kein empirisch-statistisches Indikationsmodell, das alle Indikationsfragen beantworten könnte. Selbst das konkrete Wissen um allgemeine psychotherapeutische Wirkfaktoren (vgl. Grawe 1998) muß bei unserer Fragestellung einer möglichen zusätzlichen Therapieindikation von rückfallprophylaktisch wirkenden Medikamenten viel stärker reflektiert werden.

Und natürlich kann allein attributionspsychologisch die Interaktion mit einem Medikament dazu führen, daß die **Selbstwirksamkeitserwartung** zugunsten einer externen Erfolgsattribution herabgemindert wird, was einen anhaltenden psychotherapeutischen Erfolg zu beeinträchtigen vermag. Hinzu kommt bei Abhängigen in dieser verantwortungsorientierten Autonomiephase das motivationspsychologisch kontraproduktive Ritual der täglichen Medikamen-

teneinnahme von 3 x 2 Einzeldosen. Hier liegt die unterschwellige Gefahr eines unbeabsichtigt induzierten psychologischen „drug intake behaviors“, abgesehen von den „Gewissenskonflikten“ nicht nur orthodox orientierter Psychotherapeuten.

Das psychobiologische Sucht-Paradigma

Auf der anderen Seite legen auf der Grundlage eines bio-psycho-sozial integrativen Suchtmodells sowohl klinisch-empirische, psychophysiologische und verhaltenspharmakologische, als auch neurobiologische Erkenntnisse inzwischen ätiologieorientierte Paradigmen zur verhaltenstherapeutischen und medikamentengestützten Rückfallprophylaxe nahe. Nur durch deren Einbezug in das Repertoire biomedizinisch-psychologischer Therapieforchung läßt sich nämlich die Empfehlung neuer Psychotherapieverfahren und störungsspezifischer wirkender Medikamente rechtfertigen.

Letztlich erfordert eine eigenverantwortliche Therapiefähigkeit nicht nur die – wieder zu erlangende – echte Motivation und Introspektionsfähigkeit, sondern auch genügend Widerstandskraft gegen die biologisch verankerten Fesseln süchtiger Verhaltensmuster. Schließlich sind phänomenologisch verwandte Rückfall-determinanten wie Craving (gleich wie man dieses definiert), Kontrollverlust, Störung der Impulskontrolle, allgemeine Stimmungs-Antriebsregulation oder auch das zum festen Bestandteil des Süchtigen gewordene „Suchtgedächtnis“ (Böning 1994) weitgehend dem willentlichen Zugriff des Betroffenen entzogen.

Dem widerspricht nicht, daß die Motivation des Abhängigen, seine Bewältigungsstrategien und persönlichkeitsstrukturellen Auffälligkeiten, das individuelle Lebensschicksal und viele andere milieubedingte Faktoren mehr stark mit dem Therapieerfolg und der Rückfallhäufigkeit korrelieren. Auch wäre es naiv annehmen zu wollen, das Rückfallrisiko einfach mit der richtigen Substanz biochemisch „korrigieren“ zu können. Dennoch könnte aus rückfallprophylaktischer Sicht eine differentielle Pharmakotherapie mit **nachweislich** wirksamen Substanzen zukünftig zu einer wertvollen Bereicherung des gesamten Thera-

piespektrums führen. Schließlich stärkt die Erfahrung zunehmender Abstinenzfähigkeit die Autonomiekompetenz des Abhängigen, was auch einen günstigeren Verlauf prädiziert. Möglicherweise entstehen auf diese Weise sich positiv verstärkende Wechselwirkungen, die insbesondere dann effektiv sind, wenn Pharmako- und Psychotherapieform optimal ineinandergreifen.

„Craving“-Konstrukte

Obwohl man sich bislang nicht auf ein allgemeingültiges „Craving-Konzept“ einigen kann und sich erst langsam valide Meßinstrumente etablieren, ist das gierig-dranghaft erlebte und aus ganz unterschiedlichen Bedingungskonstituenten zustande gekommene pathologische Alkoholverlangen („Saufdruck“) ein empirisch belegtes psychopathologisches Phänomen. Im Rahmen der auch immer über bestimmte hirnfunktionelle Systeme (z.B. „Belohnungssystem“) gelernten Sucht hat das kognitiv wie emotional erlebte Suchtverlangen stets eine neurobiologische Basis.

Craving tritt offensichtlich in zwei klinisch bedeutsamen, nicht immer voneinander sicher zu trennenden Kontext-Situationen auf. Da ist zunächst das „physical craving“ (als neuroadaptiver Prozeß und als konditioniertes Entzugssyndrom und Motiv für die Fortführung süchtigen Trinkens) im Stadium der abklingenden Intoxikation und während des protrahierten körperlichen und psychischen Entzuges (und möglicherweise mit sich über Wochen anschließender Labilitätsphase der sich erst langsam wieder auf ihr Ausgangsniveau adaptierenden neuronalen Systeme). Nicht umsonst ist deshalb in den ersten Wochen bis Monaten nach der „Entgiftung“ in dieser Restitutionsphase das Rückfallrisiko bei Alkoholabhängigen besonders hoch. Deshalb ist – unabhängig von einer „Anticraving“-Potenz im engeren Sinne oder eines längerfristigen rezidivprophylaktischen Effektes von Campral® – zunächst die gezielte Behandlung des oft wellenförmig und unerschwellig verlaufenden, protrahierten Entzugssyndroms oberstes Gebot.

Dem steht das selbst nach sehr langer und „stabiler“ Abstinenzzeit spontan auftretende und durch interne und externe individualspezifische Reizstimuli provozierbare „symbol craving“ gegenüber. Letzteres kann auch als individualspezifisches „Suchtgedächtnis“ im Sinne einer erworbenen „Software“-Störung interpretiert werden und sollte unter anderem durch verhaltenstherapeutisch-kognitive Interventionen im Sinne des Cue-exposure angegangen werden. Obwohl nicht alle Alkoholabhängigen

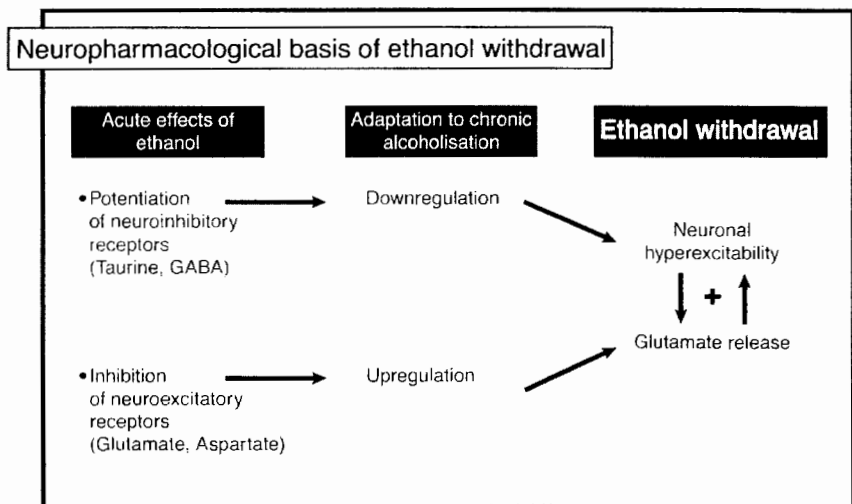


Abb. 1: Exzitatorische und inhibitorische Adaptionsmechanismen im Alkoholentzug (Dahchour A. and De Witte Ph., 1996)

über eines der beiden Craving-Varianten berichten, haben diese Phänomene dennoch bei Vielen eine große Bedeutung zu unterschiedlichen Behandlungszeitpunkten.

Acamprosat und Alkohol-Entzug

Der Wirkungsmechanismus von Acamprosat ist wahrscheinlich in der Interaktion mit dem exzitatorischen glutamatergen Neurotransmittersystem zu sehen, speziell mit dem N-methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor-System. Über dieses System werden vornehmlich die neurotoxischen Effekte des chronisch konsumierten Alkohols vermittelt, was zu einer erheblichen Beeinträchtigung der neuronalen Plastizität mit vor allem kognitiven Störungen führt. Während des Alkoholentzugs (siehe Abb. 1) tritt dann eine neuronale Übererregbarkeit auf, die sich nicht nur in körperlich-vegetativen Entzugssymptomen und fakultativ in Krämpfen, sondern auch in einer gereizt-dysphorischen und ängstlichen Stimmungslage widerspiegelt. Diese systemische Übererregbarkeit, welche maßgeblich durch eine gestörte (natürliche) zelluläre Balance zwischen dem exzitatorischen glutamatergen NMDA-System sowie dem inhibitorischen GABAergen System getragen wird (DeWitte 1996), bleibt auch nach der Entgiftungsphase länger bestehen. Sie kann in dieser „Labilitätsphase“ des ZNS entscheidend zum Auftreten eines „physical craving“ beitragen.

Findet darüberhinaus die erneute Alkoholexposition regelmäßig in einem bestimmten Setting statt, so leitet möglicherweise der kurzfristige Gegenregulationsmechanismus einen bedingten Reflex ein, noch ehe überhaupt eine Alkoholaufnahme erfolgt ist. Dadurch

dürfte das (konditionierte) Auftreten eines gewissen Entzugssyndroms situativ getriggert werden, auch wenn die erwartete Alkoholexposition ausbleibt. Littleton (1995) diskutiert diesen Mechanismus für ein plötzlich einsetzendes Craving in bestimmten Schlüsselsituationen. Auch die pharmakologische Provozierbarkeit eines Cravings nach Entgiftung bei Alkoholabhängigen mittels des nichtkompetitiven niederaffinen NMDA-Antagonisten Dextrometorphan (Soyka 1999) spricht für die Beteiligung dieses „alkoholspezifischen“ Neurotransmitters im Postentzugsstadium mit systemischen Readaptionsprozessen.

Bislang völlig ungeklärt ist aber, ob das glutamaterge NMDA-System (wenn auch unbestreitbar maßgeblich an der verhaltensbiologischen Lerngeschichte und Konditionierung des eigentlichen süchtigen Geschehens beteiligt) auch nach jahrelanger Abstinenz noch von zentraler pathophysiologischer Bedeutung ist, wenn eine erneute Aufnahme selbst geringer Mengen von Alkohol zu Kontrollverlust und Wiederaufnahme des süchtigen Trinkverhaltens führt. Hier scheint das zeitüberdauernd und wesentlich komplexer programmierte „Suchtgedächtnis“ im Sinne des (vorerst) irreversiblen „symbol cravings“ entscheidender zu sein.

Die Arbeitsgruppe um Spanagel (1997) hat in auf das menschliche Suchtverhalten übertragbaren verhaltenspharmakologischen Tiermodellen eindrucksvoll belegt, daß die Zugabe von Acamprosat im Entzug alkoholpräferenzierender Tiere sowohl das „alcohol intake behavior“ als auch die Menge der Alkoholzufuhr dramatisch reduziert. Molekularbiologisch konnte gezeigt werden, daß Acamprosat zu deutlichen Veränderungen genomisch vermittelter Vorgänge führt (Ziegl-

gänsberger 1996). Acamprosat reduziert die während des Alkoholentzugs verstärkte Expression von Transkriptionsfaktoren, beispielsweise des c-Fos-Proteins in verschiedenen Hirnstrukturen der Tiere.

Darüber hinaus wirkt Acamprosat auch auf die Expression verschiedener Unterformen des NMDA-Rezeptors ein, wie diese besonders beim Entzug vermehrt auftreten.

Über diesen Mechanismus scheint Acamprosat die natürliche Balance zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Systemen wiederherzustellen; ein Prozeß, der vermutlich über mehrere Wochen bis Monate in Anspruch nimmt (Spanagel und Zieglgänsberger 1997). Da die neurotoxische Hyperexzitation eine Hauptursache für die alkoholinduzierte Hirnschädigung darstellt (Lovinger 1989) und Acamprosat als den NMDA-Rezeptor modulierender Partial-Agonist (Naassila 1998) wirkt, dürfte der eigentliche Wirkmechanismus gewissermaßen auf der „alkoholspezifischen“ **neuroregenerativen** Potenz mit Wiederherstellung der neuronalen Plastizität beruhen. Für diese Hypothese sprechen auch experimentelle Befunde, nach denen Acamprosat die im Alkoholentzug von Tieren gemessene Toxizität in Zellkulturen des Cortex und des Hippocampus inhibiert.

Interpretation der klinischen Studienergebnisse

Auf dem Hintergrund all dieser genannten Befunde sind – selbst unbeachtet nicht übersehbarer methodischer Mängel – die Daten der kombinierten Effizienzanalyse der 12 europäischen Campral®-Studien zu deuten (siehe Abb. 2). Die Auswertung in Form der Survival-Analyse zeigt, daß nur 20 % der Placebo-Patienten, aber 31 % der Acamprosat-Patienten die Abstinenz über 180 Tage (Mindestbehandlungsdauer in allen Studien) aufrecht erhalten konnten. Nach 1 Jahr zeigte sich eine ununterbrochene Abstinenz bei 12 % der Patienten in der Placebo-Gruppe, aber bei 22 % in der mit Acamprosat behandelten Gruppe.

Den hinsichtlich seiner rezidivprophylaktischen Effektstärke zwar nicht zu überschätzenden, aber deutlichen positiven Effekt kann man auch folgendermaßen interpretieren:

Bereits sehr früh in der Studie beginnt sich die „Erfolgsschere“ für „fortgesetzte Abstinenz“ zu öffnen. Sie erreicht bereits am Tag 30 signifikanten Trend, wird am Tage 60 signifikant und verharrt auf diesem Niveau gleichbleibend über den gesamten Studienverlauf (auch im verumfreen follow up). Als das exzitatorische glutamaterge System modulieren-

der NMDA-Partial-Agonist wirkt Acamprosat systemisch neuroregenerativ bzw. neuroprotektiv. Dieser Effekt verbessert die kognitiven Fähigkeiten, fördert vor allen Dingen die Introspektionsfähigkeit und Therapieakzeptanz des betroffenen Abhängigen und dürfte damit die Hauptursache für den klinisch gemessenen, positiven Wirkeffekt sein.

Trotz der hypothesenlogischen experimentellen Befunde der Grundlagenforschung aber auf einen **klinisch relevanten** „Anticraving“-Effekt im eigentlichen Sinne – wie z.B. eindrucksvoll belegt für die Akutwirkung beim Opiatantagonisten Naltrexon – zu schließen, erscheint dem Verfasser aufgrund der derzeitigen Erkenntnislage nicht gerechtfertigt. Das heißt aber nicht, daß zumindest die entzugsphasenspezifische Mitbehandlung durch Campral® nicht auch die für ein „physical craving“ verantwortlichen zentralnervösen Basisprozesse nachhaltig positiv beeinflussen kann.

Was bleibt als Indikation?

Die differentielle Indikation für Campral® wäre also keine spezifisch Symptom- bzw. Individuenbezogene, sondern eine **ZNS-Systembezogene**: Also generell die akute und protrahierte Postentzugsindikation für etwa mindestens 3 Monate – oder vielleicht sicherheitshalber auch länger – bei allen neurotoxisch geschä-

digten Alkoholabhängigen. Zusätzlich zur nach wie vor wirksamsten Therapie der absoluten Abstinenz regeneriert Campral® das geschädigte Gehirn und tut damit indirekt auch dem betroffenen Individuum gut.

Unter einer solchen „Indikations-Philosophie“ wäre sowohl hinsichtlich des Erwartungsanspruchs des Abhängigen, als auch der Skepsis des Therapeuten die unleidliche Menge täglich zu „konsumierender“ Campral®-Tabletten besser zu tolerieren. Dies müßte aber eine Akzentverschiebung in der Werbestrategie von Campral® ebenso nach sich ziehen, wie eine sehr viel wertfreiere akzeptierende Öffentlichkeitsarbeit bei allen Mitarbeitern im therapeutisch tätigen Suchtkrankenhilfesystems.

Schließlich kann weder eine heute nicht mehr akzeptable Ignoranz neurobiologischer Basismechanismen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung süchtigen Verhaltens, noch die ausschließliche „Medikamentalisierung“ der Sucht dem betroffenen Alkoholabhängigen dienlich sein. Natürlich wäre die Doppelkompetenz ein- und desselben Therapeuten die optimalste Lösung, um Negativattributierungen zwischen dem „guten sprechenden Psychotherapeuten“ und dem „anonymen Medikamentenrezeptierer“ überhaupt nicht erst aufkommen zu lassen.

Anteil an Patienten mit ununterbrochener Abstinenz

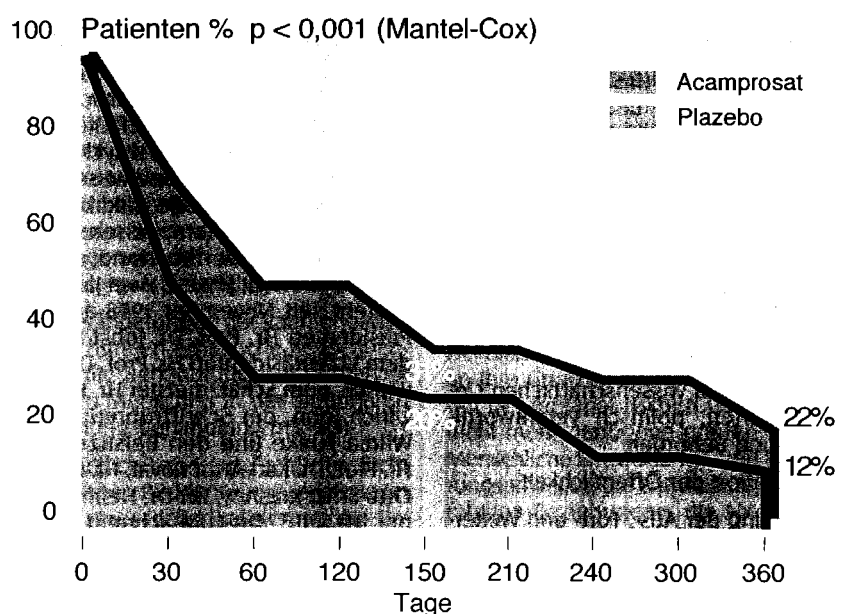


Abb. 2: Fortgesetzte Abstinenz (Survival Analysis) dargestellt als Prozentanteil ununterbrochen abstinenten Patienten unter Acamprosat bzw. Placebo. Daten der kombinierten Effizienzanalyse (wissenschaftliche Informationsbroschüre Campral® 1995)

Schlußbemerkung

Auch wenn Campral® nur als ein, wenn auch vielleicht wesentlicher Mosaikstein erscheint, den Boden für eine rezidivprophylaktische Gesamtstrategie zu verbessern, so geht es letztlich auch um die Kunst der differentiellen Pharmakotherapie. Es kann zukünftig nicht mehr hingegenommen werden, daß einseitiger schulischer Methodenstreit und gegenseitig mangelhaft ausgetauschtes, empirisch gesichertes Wissen zu Lasten und auf dem Rücken der Patienten ausgetragen werden.

Natürlich können weder das Ersetzen von „schlechter Chemie durch immer bessere“, noch zukünftige „molekularbiologische Tricks“ suchttherapeutische Allheilmittel sein. Zudem muß zur Kenntnis genommen werden, daß bei methodisch immer anspruchsvollerem Unter-

suchungsdesign in kontrollierten Doppelblindstudien zur Rezidivprophylaxe **primärer** Alkoholabhängiger eine vor schnell hochgelobte, potentielle „Anticraving“-Kandidatensubstanz nach der anderen durch das Raster des Wirksamkeitsnachweises fällt. Dies bezieht sich auf die serotonergen Substanzen Fluvoxamin, Fluoxetin, Tianeptin, Ritanserin, Cipramil und Sertralin ebenso wie auf die dopaminergen Substanzen Lisurid, Bromocriptin und Tiaprid. Selbst das bislang für die „Behandlung von Suchterkrankungen“ in Deutschland zugelassene Flupentixol-Decanoat 10 mg i.m. alle 14 Tage ergab in einer vom Verfasser in Deutschland durchgeführten Doppelblindstudie – mit allerdings hohem Methodenstandard – eine im Vergleich zu Plazebo sogar schlechtere Wirkung.

Letztlich ist gerade auch die Korrektur der inneren süchtigen Fehlhaltung eine

Lektion der Lebensgestaltung, die im Kontext mit vielfältigen Hilfsangeboten und in einer intakten therapeutischen Beziehung nur vom Kranken selbst zu bewältigen ist. Wenn dies leichter und wahrscheinlicher unter initialer Hilfe von Campral® zu erreichen ist, sollten wir dies dankbar zur Kenntnis nehmen.

Der Autor:

*Prof. Dr. med. Jobst Böning,
Leiter Klinische Suchtmedizin,
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
der Universität Würzburg,
Füchsleinstr. 15,
97080 Würzburg
Tel.: 0221-7757-156
Fax.: 0221-7757-180*