



© Foto Reutimann

Anti-Craving-Substanzen: unterschätzte Therapieoption?

Anti-Craving-Substanzen bei Alkoholabhängigkeit

Trotz nachweisbarer Behandlungseffekte bei Alkoholabhängigkeit werden Anti-Craving-Substanzen bislang kaum therapeutisch genutzt. Für ein Verständnis der geringen Inanspruchnahme sind unter anderem motivationale Faktoren zu berücksichtigen, die neben der Therapieentscheidung der Patienten möglicherweise auch das therapeutische Ansprechen auf pharmakologische Methoden der Rückfallprophylaxe determinieren.

Effekte von Anti-Craving-Substanzen: klinisch relevant?

Psychosoziale Methoden der Alkoholentwöhnung tragen zur Unterstützung der Abstinenz und zur Reduktion eines übermäßigen Alkoholkonsums bei.^{1,2} Wie klinische Studien und Metaanalysen zeigen, können die Erfolge psychosozialer Entwöhnungstherapien bei Alkoholabhängigkeit durch pharmakologische Strategien der Rückfallprophylaxe gesteigert werden.³⁻⁸

Für die pharmakologische Unterstützung der Alkoholentwöhnung sind derzeit vier Wirkstoffe zugelassen: Die beiden Opioid-Antagonisten Naltrexon und Nalmefen, der Glutamat-Antagonist Acamprosat und das Aversiv-Therapeutikum Disulfiram. Während der primäre Wirkmechanismus der beiden Opioid-Antagonisten auf einer Blockade alkoholinduzierter Belohnungseffekte basiert,^{9,10} wird für Acamprosat die Regulierung des Gleichgewichts zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Erregungsmustern und eine Abschwächung konditionierter Entzugssymptome als Wirkmechanismus angenommen.¹¹⁻¹² Der genaue Wirkmechanismus ist allerdings kontrovers. Da die Wirkmechanismen von Naltrexon, Nalmefen und Acamprosat eine gezielte Modifikation des Alkoholverlangens anstreben, werden die Wirkstoffe auch als Anti-Craving-Substanzen bezeichnet. Im Gegensatz dazu basiert die therapeutische Wirkung von Disulfiram auf der tatsächlichen bzw. antizipierten Unverträglichkeit der Substanz mit Alkohol, wodurch Disulfiram als Aversiv-

Therapeutikum eine Sonderstellung unter den pharmakologischen Therapien der Alkoholentwöhnung einnimmt.¹³⁻¹⁴

Den Ergebnissen von Cochrane-Reviews^{3,4} zufolge bewegen sich die Effektstärken von Anti-Craving-Substanzen mit einem NNT=9 und einer relativen Risikoreduktion von 14% (RR 0,86; 95% CI: 0,81-0,91) für Acamprosat (Kriterium: Abstinenz) bzw. 17% (RR 0,83; 95% CI: 0,76-0,90) für Naltrexon (Kriterium: übermäßiger Konsum) im Bereich geringer bis moderater Effekte. Die klinische Relevanz der Effektstärken soll im Folgenden vor dem Hintergrund methodischer Aspekte sowie der starken Heterogenität der Befundlage diskutiert werden.

NNT-Werte erlauben auf anschauliche Weise eine Abschätzung des klinischen Nutzens von Interventionen. So impliziert ein NNT-Wert von 9, dass im Durchschnitt einer von neun Patienten von einer Behandlung mit Anti-Craving-Substanzen profitiert. Umgekehrt bedeutet dies aber auch, dass acht Patienten Anti-Craving-Substanzen regelmässig einnehmen und etwaige Nebenwirkungen in Kauf nehmen, ohne therapeutisch davon zu profitieren. Allerdings ist die Ableitung von Schlussfolgerungen zur klinischen Relevanz von Effekten stets vor dem Hintergrund methodischer Einflussfaktoren zu interpretieren.

Erschwerter Wirksamkeitsnachweis

Auch wenn RCTs die Effekte der klinischen Praxis für das gesamte Patientenkol-

KEYPOINTS

- Die Wirksamkeit von Anti-Craving-Substanzen bei Alkoholabhängigkeit liegt Metaanalysen zufolge im Bereich moderater Effekte.
- Ausgewählte Merkmale des Studiendesigns tragen potenziell zu einer Unterschätzung der Wirksamkeit bei.
- Patienten sprechen sehr unterschiedlich auf eine Behandlung mit Anti-Craving-Substanzen an.
- Motivationale Faktoren sind möglicherweise an der Wirkungsvermittlung von Anti-Craving-Substanzen beteiligt.

ektiv eher zu überschätzen scheinen,¹⁵ gibt es auch eine Reihe methodischer Faktoren, die einen Effektnachweis in klinischen Studien erschweren. Ein Verweis auf die Effekte verschiedener Bereiche psychopharmakologischer Behandlung verdeutlicht, dass selbst die Effekte etablierter Behandlungen unterhalb des klinisch erwarteten Effektbereichs liegen können. So wurde in einer Metaanalyse¹⁶ für die Behandlung von Major Depressive Disorders durch trizyklische Antidepressiva ein NNT-Wert von 7 (95% CI: 5-8) berechnet, für Haloperidol zur Psychosebehandlung ein NNT-Wert von 9 (95% CI: 6-15) und für Lithium zur Behandlung bipolarer Störungen ein NNT-Wert von 6 (95% CI: 4-13). Unter anderem können Wirkfaktoren, die neben der Intervention auf das Behandlungsergebnis einwirken, den «Spielraum» für den Nachweis von Interventionseffekten im Sinne von Deckeneffekten der Wirksamkeit (= Ceiling-Effekte) einschränken.¹⁷ Vor diesem Hintergrund kann auch der für verschiedene psychiatrische Behandlungsbereiche nachgewiesene negati-



ve Zusammenhang zwischen der Placebo-Response und der Stärke der Behandlungseffekte^{18, 19} als Hinweis für das Wirksamwerden von Ceiling-Effekten interpretiert werden.¹⁷ Berücksichtigt man zudem, dass Placeboeffekte in Studien zu Anti-Craving-Substanzen besonders deutlich ausgeprägt sind¹⁷ und in der Entwöhnungsbehandlung weitere Massnahmen wie der «alkoholgeschützte» Rahmen einer Alkoholentwöhnung, Konsumkontrollen und begleitende psychotherapeutische Behandlungen wirksam werden, ist anzunehmen, dass Ceiling-Effekte den Wirksamkeitsnachweis für Anti-Craving-Substanzen in besonderer Weise erschweren.

Darüber hinaus wird mit dem Zielkriterium der kontinuierlichen Abstinenz ein relativ strenges Kriterium verwendet. «Streng» deshalb, weil bereits ein einmaliger Konsum als Misserfolg einer Behandlung bewertet wird, unabhängig davon, ob Abstinenz in einem weiteren Versuch erzielt werden konnte oder nicht.

Heterogenität der Befundlage

Die in Metaanalysen nachgewiesene Heterogenität der Effekte zwischen den Studien macht deutlich, dass die Effekte in Studien mit Anti-Craving-Substanzen neben der Intervention auch in Abhängigkeit von Merkmalen des Studiendesigns variieren. Dabei scheint die Varianzaufklärung durch methodische Merkmale über dem Aufklärungswert der Interventionen selbst

zu liegen; so konnten in einer Metaanalyse 48% der Varianz in Anti-Craving-Studien durch Merkmale des Studiendesigns erklärt werden.²⁰

Parallel zur Heterogenität auf metaanalytischer Ebene ist auf Ebene der Primärstudien eine starke interindividuelle Variabilität der Effekte erkennbar. Patienten scheinen demnach sehr unterschiedlich auf eine Behandlung mit Anti-Craving-Substanzen anzusprechen. Unter anderem wurden pharmakogenetische Einflussfaktoren geprüft, ein Teil der Varianz konnte durch eine Variante des μ -Opiat-Rezeptors (OPRM1-Polymorphismus) erklärt werden.²¹ Aber auch psychologische Faktoren sind an der Vermittlung der Wirksamkeit von Anti-Craving-Substanzen beteiligt. So gibt es – übereinstimmend mit den primären Wirkmechanismen der Substanzen – Hinweise, wonach Patienten mit stärkerem «reward drinking» besser auf Naltrexon, Patienten mit «relief drinking» besser auf Acamprosat ansprechen.^{22, 23}

Die Bedeutung motivationaler Faktoren

Trotz eines konsistenten Wirksamkeitsnachweises auf Ebene der Primär- und Sekundärforschung und der mangelnden Verfügbarkeit therapeutischer Alternativen werden Anti-Craving-Substanzen in der klinischen Praxis nur wenig genutzt.^{24–29} Die Gründe für die geringe Inanspruchnahme wurden bislang überwiegend auf

ärztlicher Seite untersucht. In den USA befragte Mediziner geben an, dass neben Fragen der Kostenübernahme und Unsicherheiten bzgl. Dosierung, Sicherheit und Wirksamkeit auch die Wahrnehmung negativer Patienteneinstellungen gegenüber Anti-Craving-Substanzen und antizipierte Compliance-Probleme zur zurückhaltenden Verordnungspraxis beitragen.^{26, 29} Die Inhalte negativer Einstellungen von Patienten gegenüber Anti-Craving-Substanzen wurden bislang nicht genauer exploriert, in diesem Zusammenhang könnte auch eine Inkompatibilität zwischen subjektiven Krankheitstheorien und antizipierten Wirkmechanismen von Anti-Craving-Substanzen eine Rolle spielen. Wird Abhängigkeit – wie die Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsbefragung³⁰ zeigen – als Ausdruck einer Persönlichkeits- oder «Charaktereigenschaft» verstanden, dürfte die Wirksamkeit eines Medikaments schwer vermittelbar sein. Den Ergebnissen einer Patientenbefragung (N=88) an der Forel Klinik zufolge sind 39,8% (n=35) der befragten Patienten in Sorge, sie könnten von Anti-Craving-Substanzen abhängig werden, 40,9% (n=36) bereitet der Gedanke, das ACM eines Tages wieder absetzen zu müssen, Unbehagen. Knapp die Hälfte der Befragten (47,7%; n=42) gibt an, bei Einnahme von Anti-Craving-Substanzen das Gefühl zu haben, nicht selbst mit ihrer Abhängigkeit fertig zu werden.

Wie die Psychotherapieforschung zeigt, ist eine interne Kontrollüberzeugung, die Gewissheit also, den Weg aus der Abhängigkeit aus eigener «Kraft zu schaffen» und die damit verbundene Selbstwirksamkeit eine der wichtigsten Voraussetzungen für einen langfristigen Therapieerfolg.³¹ Theoretisch wäre es daher denkbar, dass eine Inkompatibilität zwischen der Einnahme von Anti-Craving-Substanzen und dem Aufbau einer internen Kontrollüberzeugung für die geringe Akzeptanz und Inanspruchnahme sowie die unzureichende Compliance mit pharmakologischen Methoden der Rückfallprophylaxe verantwortlich ist.

Motivationale Faktoren wie positive Wirksamkeitserwartungen und interne Kontrollüberzeugungen erklären das Therapie-Commitment von Patienten zu einer pharmakologisch unterstützten Entwöhnung, darüber hinaus möglicherweise aber auch interindividuelle Unterschiede im therapeutischen Ansprechen auf Anti-Cra-

ving-Substanzen. Deren Beitrag zur Aufklärung der interindividuellen Varianz in klinischen Studien zu Anti-Craving-Substanzen ist in künftigen Studien zu klären. Zudem kann die Kenntnis von Einstellungen und Erwartungen von Patienten gegenüber Anti-Craving-Substanzen genutzt werden, um motivationale Konsequenzen einer Substanzannahme und deren Interaktion mit psychotherapeutischen Zielen zu erkennen und in den Prozess der Behandlungsentscheidung und -umsetzung miteinzubeziehen. Auch kann die Thematisierung inkompatibler Einstellungen dazu beitragen, die motivationalen Barrieren einer pharmakologisch unterstützten Rückfallprophylaxe zu mindern und Anti-Craving-Substanzen verstärkt für Patienten mit Alkoholproblemen nutzbar zu machen. ■

Autoren:
Dr. Susanne Rösner
 Leitung Forschung, Forel Klinik
 Ellikon a. d. Thur

Prof. **Michael Soyka**
 Medizinischer Direktor
 Medical Park Chiemseeblick
 Bernau-Felden
 Psychiatrische Klinik
 Universität München

Korrespondierende Autorin:
Dr. Susanne Rösner
 E-Mail: susanne.roesner@forel-klinik.ch ■19

Literatur:

1 Berglund M: *Addiction* 2005; 100(6): 742-50 **2** Miller W, Wilbourne P: *Addiction* 2002; 97: 265-77 **3** Rösner S et al.: *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8(9): CD004332 **4** Rösner S et al.: *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8(12): CD001867 **5** Jonas DE et al.: *JAMA* 2014; 311(18): 1889-

900 **6** Sinclair JM et al.: *Drug Saf* 2016; J39(7): 627-45 **7** Shen WW: *Neuropsychopharmacol Rep* 2018; 38(3): 105-16 **8** Kranzler HR, Soyka M: *JAMA* 2018; 320: 815-24 **9** Clintron R: Product Announcement: ReVia™, Naltrexone HCL. 1995. Distributed by DuPont Pharma. **10** Littleton J: *Addiction* 1995; 90(9): 1179-88 **11** Littleton J, Zieglgansberger W: *American Journal on Addictions* 2003; 12(Suppl 1): 3-11 **12** Mason BJ, Heyser CJ: *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9(1): 23-32 **13** Rösner S et al.: *Suchtmedizin* 2014; 16(2): 47-52 **14** Mutschler J et al.: *Pharmacopsychiatry* 2016; 49(4); 137-41 **15** Singal AG et al.: *Clin Transl Gastroenterol* 2014; 5: e45 **16** Leucht S et al.: *Br J Psychiatry* 2012; 200(2): 97-106 **17** Litten RZ et al.: *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37(12): 2128-37 **18** Khan A et al.: *J Nerv Ment Dis* 2003; 191: 211-18 **19** Kirsch I et al.: *PLoS Med* 2008; 5: e45 **20** Klempner EM et al.: *Drug Alcohol Depend* 2018; 190: 229-34 **21** Hendershot CS: *Addict Sci Clin Pract* 2014; 9(1): 20 **22** Mann K et al.: *Neuropsychopharmacology* 2018; 43(4): 891-9 **23** Roos CR et al.: *Addict Biol* 2017; 22(6): 1528-39 **24** Buri C et al.: *Alcohol* 2007; 42 (4): 333-9 **25** Iheanacho T et al.: *Drug Alcohol Depend* 2013; 132(1-2): 122-6 **26** Mark TL et al.: *Drug Alcohol Depend* 2003; 71(3): 219-28 **27** Mark TL et al.: *Drug Alcohol Depend* 2009; 99(1-3): 345-9 **28** Kranzler HR et al.: *Addiction* 2008; 103(11): 1801-8 **29** Stanciu C et al.: *Journal of Alcoholism and Drug Dependence* 2017; 5(5): 285 **30** Schomerus G et al.: *Eur Addict Res* 2014; 20(6): 293-9 **31** Sharp C et al.: *J Subst Abuse Treat* 1997; 14(1): 55-60



REAGILA®

CARIPRAZIN

Wieder das Leben umarmen.

NEU zur Behandlung der Schizophrenie

- Gute Wirksamkeit bei Positivsymptomatik^{2,3}
- Nachweislich wirksam bei prädominanter Negativsymptomatik^{4,5}
- Effektive Rückfallprävention in der Langzeitbehandlung³
- Vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil⁶⁻⁸



Referenzen: **1** Kiss B et al., Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 333(1): 328-40. **2** Durgam S et al., Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2015; 76(12). **3** Durgam S et al., Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* 2016; 176(2-3): 264-271. **4** Németh G et al., Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10074): 1103-1113. **5** Fachinformation Reagila®, Stand der Information: März 2018, www.swissmedinfo.ch. **6** Kane JM et al., Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, Phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2015; 35(4): 367-73. **7** Durgam S et al., Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. *Psychopharmacology.* 2017; 234(2): 199-209. **8** Cutler AJ et al., Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectr.* 2018; 23(1): 39-50.

Reagila (Cariprazin): I: Atypisches Antipsychotikum zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten. **D/A:** Hartkapseln zu 1,5/3/4,5/6 mg. Anfangsdosis beträgt 1,5 mg täglich. Dosis langsam in 1,5 mg Schritten hochtitrieren. Maximaldosis 6 mg/Tag. Bei Umstellung auf Reagila Kreuztitration in Betracht ziehen. Bei Umstellung auf anderes Antipsychotikum keine sukzessive Kreuztitration erforderlich. Plasmakonzentration von Cariprazin und aktive Metaboliten nimmt in 1 Woche ca. 50% ab. Reagila 1 x tägl. zur gleichen Tageszeit mit oder ohne Mahlzeit einnehmen. Anwendung bei Patienten > 65 Jahre, bei Kindern und Jugendlichen, bei schwerer Leber-, Niereninsuffizienz nicht untersucht. **W/V/M:** Möglichkeit von Suizidalität gehört zu psychotischen Erkrankungen. Patienten mit erhöhtem Risiko engmaschig überwachen. Akathisie und Unruhe sind häufig auftretende Nebenwirkungen. Patienten anfällig für Akathisie engmaschig in erster Behandlungsphase beobachten. Bei Auftreten einer tardiven Dyskinesie absetzen von Reagila in Erwägung ziehen. Bei vorhandener Parkinson-Krankheit Risiko gegenüber Nutzen von Reagila abwägen. Patienten die eine Linsentrübung entwickeln zur Abklärung in ophthalmologische Untersuchung schicken. Reagila sofort absetzen, wenn Symptome eines malignen neuroleptischen Syndroms entstehen. Reagila vorsichtig anwenden bei Patienten mit Krampfanfällen und Konvulsionen, sowie bei Schlaganfallrisiko, kardiovaskulären Erkrankungen und Überempfindlichkeit gegenüber Azofarbstoff. Anwendung von Reagila bei Demenz nicht untersucht. Serumglukosespiegel bei Patienten mit Hyperglykämie und Diabetes mellitus überwachen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Gewicht regelmäßig überwachen. **IA:** Gleichzeitige Anwendung von Reagila mit starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren, CYP3A4-Induktoren. Nicht bekannt, ob Reagila Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva herabsetzt. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen zusätzlich Barriere methode anwenden. Reagila in Kombination mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und Alkohol mit Vorsicht anwenden. Stillen während Behandlung mit Reagila unterbrechen. **UW:** sehr häufig: Akathisie, Parkinsonismus. häufig: Gewichtszunahme, verminderter Appetit, gesteigerter Appetit, Dyslipidämie, Schlafstörungen, Angst, Sedierung, Schwindelgefühl, Dystonie, sonstige extrapyramidale Erkrankungen und Bewegungsstörungen, verschwommenes Sehen, Tachyarrhythmie, Hypertonie, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Leberenzyme erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Ermüdung. Gelegentliche, seltene und sehr seltene UW entnehmen Sie der Fachinformation. **P:** Reagila 1,5 mg/ 3mg/ 4,5 mg/ 6 mg in Packungen zu 28 und 56 Hartkapseln, Liste B. **Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Arzneimittelinformation, www.swissmedinfo.ch.** Stand der Information: März 2018. Recordati AG, Lindenstrasse 8, 6340 Baar, VI/07/18