

Wirkstoff vs. Wirksamkeit: Was unterstützt Abstinenz von Alkohol und warum (nicht)?

Prof. Dr. Klaus Junghanns
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universität zu Lübeck
klaus.junghanns@uksh.de



Interessenskonflikte

- Keine
- Drittmittelförderungen aktuell (2019)
 - Eine Industriestudie (Idorsia) zur Wirksamkeit von dualen Orexinantagonisten bei Insomnien. Einnahmen ca. € 200.000
 - Eine durch das Bundesland (WTSH) geförderte Studie zur Wirkung von Nahrungsergänzungsmitteln auf den Schlaf. Fördersumme ca. € 100.000
- Ausgelaufene Drittmittelförderungen (letzte fünf Jahre)
 - TR-SFB654 (2014-2017): Studien zur Wirkung von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung. Fördersumme ca. € 350.000
 - DFG-Einzelförderung (2011-14): Studien zur Wirkung von Alkohol auf den Schlaf. Fördersumme ca. € 300.000
 - Industriestudie (Eisai) zu Lemborexant (dualer Orexinantagonist) gegen Insomnie. Einnahmen: ca. € 70.000

Selbstwirksamkeit (modif. aus Wikipedia)

- Selbstwirksamkeitserwartung (SWE, engl. *perceived self-efficacy*) .. die Erwartung einer Person, aufgrund eigener Kompetenzen gewünschte Handlungen erfolgreich selbst ausführen zu können.
- Eine Komponente der SWE ist die Annahme, man könne als Person gezielt Einfluss auf die Dinge und die Welt nehmen (*interner locus-of-control*, siehe Kontrollüberzeugung)...
- Generalisierte vs. handlungsspezifische SWEs (z. B. mit dem Trinken aufhören, ..)

WC Fields (1880-1946)

Sage nicht, es sei schwer mit Trinken aufzuhören.

Es ist leicht.

Ich habe es schon tausendmal gemacht.

Veränderungsphasen nach Prochaska und Di Clemente



Vorabsicht

„Ich trinke gern!“

Abstinenzsicherung

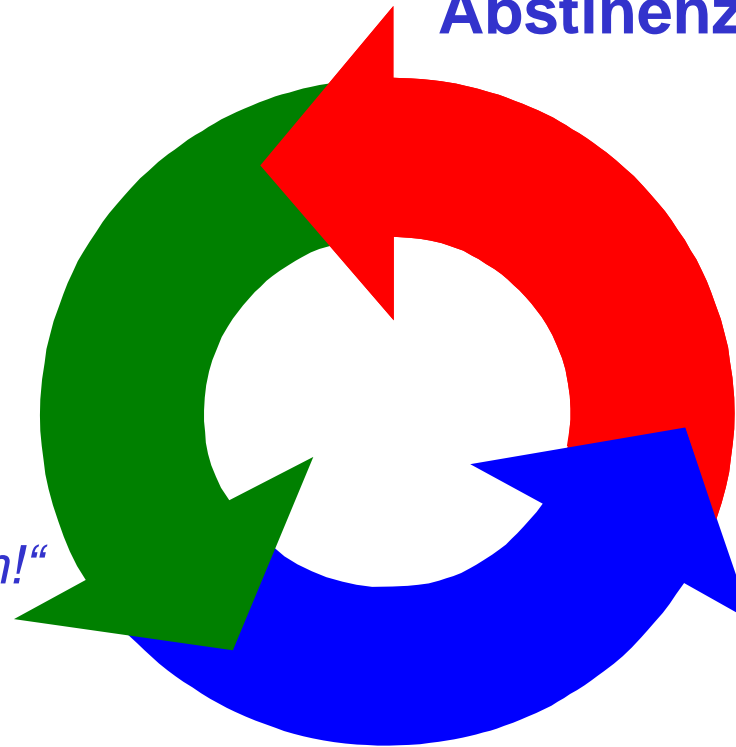
Absichtsbildung

„Ich habe ein Problem!“

Handlung

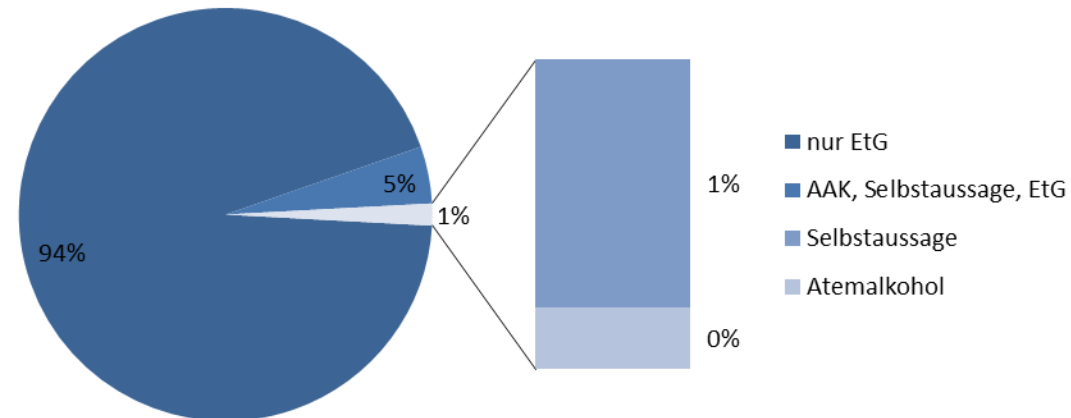
Vorbereitung

„Was kann ich tun?“



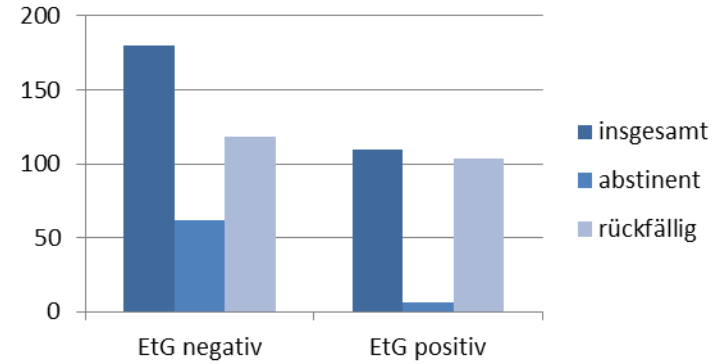
Falsche SWE: „Kontrolliertes Trinken“ in der Entwöhnung

Anzahl der Rückfälle	Anzahl der Patienten
0	184 (62,0%)
1-2	73 (24,5%)
3-5	31 (10,4%)
6-11	9 (3,0%)



Wetterling et al. 2013

Ein poststationäres Desaster



Wetterling et al. 2019 (submitted)

Selbstwirksamkeit

- Wer (abstinent) aus der **Entwöhnungstherapie** kommt, sieht seine SWE gesteigert. Aber mindestens 50% scheitern binnen eines Jahres.
- ➔ SWEs mögen eine notwendige Bedingung für die Abstinenzsicherung sein, sie sind aber weder stabil noch eine hinreichende Bedingung für Abstinenz.

Medikamente für Abstinenz?

- Stehen SWE automatisch in Konflikt zu Medikamenteneinnahme?
- Welche Aufgabe sollten Medikamente haben?
- Sind Medikamente wirksam bei Alkoholabhängigkeit?

SWE und Hilfe von außen

- Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus wissen (meist), dass es ohne Medikation nicht gelingt, den Diabetes in den Griff zu bekommen. Insulineinnahme erhöht die SWE.
- ➔ Psychotherapie und Medikation stehen nicht in einem kategorischen Widerspruch zu den SWE.
 - ➔ Antidepressiva bei Depression, Zwängen und sozialer Phobie
- ➔ Gutes wollen ≠ Gutes tun: es kann nötig sein, dass man sich Unterstützung holt (PT und/oder Medikation), um Gutes zu erreichen. Voreingenommenheit schadet nur!

Medikamente für Abstinenz?

✓ Stehen SWE automatisch in Konflikt zu Medikamenteneinnahme? Nein!

- Welche Aufgabe sollten Medikamente haben?
- Sind Medikamente wirksam bei Alkoholabhängigkeit?



Allgemeines: the magic bullet

- Anfang 1900: medizinisches-biologisches Modell à la Koch und Ehrlich wird auf das Hirn angewandt.
 - Es gibt kausale Verhältnisse:
 - Spezifische Störung → Spezifisches Krankheitsbild, spezifische Diagnostik
 - Spezifische Störung → spezifische Therapie (magic bullet)
- Ca. 1950: Psychiatrie übernimmt die Idee von der kausalen Behandlung der psychischen Störungen
 - Depression → Antidepressivum
- Ca. 1990: Psychologie übernimmt die Idee des medizinischen Modells für die Psychotherapie: ESTs = evidence supported treatments

Empirically Supported Treatments

1995: Division 12 der American Psychological Association: ESTs:

- „Wir fragen nicht, ob eine Psychotherapie wirksam ist; vielmehr wollen wir wissen, ob sie für ein **spezifisches** Problem wirksam ist.“ (Chambless & Hollon, 1998)
- „Wir glauben, dass der Wirksamkeitsnachweis gegenüber einer Wartelisten-Bedingung nicht ausreicht. Sich auf solche Belege zu stützen, würde den Psychologen gegenüber dem Psychiater benachteiligen. Dieser kann auf zahlreiche **doppelblinde Placebo kontrollierte Studien** verweisen, um die Validität seiner Interventionen zu belegen.“ (Task Force 1995)
- Seither Nachweis von über 400 manualisierten Psychotherapie-Ansätzen, die evidenzbasiert sind, allerdings nicht doppelblind und Placebo-kontrolliert!
- Metaanalysen von Randomisierten kontrollierten Behandlungen (**RCTs**) als höchste Qualitätskriterien.
 - **Spezifität** der Behandlung unterstellt **Kausalität**

Die beste Form wissenschaftlicher Studien

Randomisiert, kontrolliert, doppelblind

- **Randomisiert** -> aber nicht jeder nimmt teil: Selektion unvermeidlich
 - Wer meint, Alkohol sei „nur eine Frage des Willens“ (hohe SWE), lehnt Studienteilnahme eher ab.
 - Wer meint dringend wirksame Medikation zu benötigen, lehnt das Risiko einer Placeboeinnahme eher ab (, wenn es schon etwas Wirksames gibt).
- **Kontrolliert** -> gegen was: Placebo oder aktive Substanz, Psychotherapie?
- **Doppelblind** -> Nebenwirkungen verraten oft, welche Substanz genommen wurde.
- **Kausale Wirksamkeit** -> in der Psychiatrie gibt es keine Nosologie der psychiatrischen Störungen. Antidepressiva, Antipsychotika, Anxiolytika suggerieren Kausalität nur!
- Warum ist das so?

Kriterielle typologische Diagnosesysteme schaffen inhomogene Stichproben (ICD-10 und DSM 5)

- Abhängigkeit (ICD-10): drei von sechs Kriterien müssen erfüllt sein.
- 20 verschiedene Kombinationen von 3 Abhängigkeitskriterien ($C_n^k = \frac{6!}{(6-3)!3!}$)! (AUD der DSM 5: 6 von 11 Kriterien für schweren Gebrauch -> 462 Kombinationsmöglichkeiten!)
- Die Abhängigkeitskriterien sind für alle psychotropen Substanzen gleich, obwohl
 - (a) die Substanzen sehr unterschiedlich wirken
 - (b) nicht zu erwarten ist, dass es jemals eine Medikation für alle Süchte geben wird
- ▶ Unscharf definierte Stichprobe = vage Kausalität = unscharfe Ergebnisse

Medikamente für Abstinenz?



- √ Stehen SWE automatisch in Konflikt zu Medikamenteneinnahme? Nein!
- √ Welche Aufgabe sollten Medikamente haben? Sie sollten kausal wirksam bei der Störung sein, sind es aber in der Sucht (und Psychiatrie überhaupt) nicht.
- Sind Medikamente wirksam bei Alkoholabhängigkeit?

Nalmefene (Selincro®)

- Mann et al. 2013: Nalmefene (n=290) vs PLC (n=289) führt u.a. zu mehr Trinkmengenreduktion **p=0,0003**; aber:
 - Während die Placebo-Gruppe ihre Trinkmenge um 33g/Tag reduzierte (\approx Reduktion um ca 0,4 L Rotwein/Tag) senkte die Verum-Gruppe die Trinkmenge lediglich um weitere 12,0 g/Tag (CI 16,8 bis 5,1) \approx 0,1 L Rotwein (Abfall von 84 auf 33 g/Tag (Verum) vs. 85 auf 45g/Tag (Placebo))
 - Mehr unerwünschte Nebenwirkungen unter Nalmefene (Übelkeit, Schwindel)

→ Wer

- im Durchschnitt 84g Alkohol/Tag (\approx 0,8 L Rotwein) konsumiert (vs. 300g/d bei unseren stat. Pat.)
und
- nach Einnahme von NLM häufiger Schwindel und Übelkeit verspürt,
- trinkt 0,1 L Rotwein weniger als jemand der Placebo bekam
- Was **wahrscheinlich keine kausale Wirkung** darstellt.

Hoher Placeboeffekt bei Antidepressiva

Kirsch et al., PLoS Med 2008

Efficacy vs. Effectiveness (Wirksamkeit vs. Nutzeffekt)

(Wampold 2001)

- RCT: eine standardisierte Behandlung erweist sich gegenüber einer Kontrollbedingung als statistisch signifikant besser: Efficacy
 - **Absolute efficacy**: Therapie verglichen mit Placebo (PT mit Warteliste)
 - **Relative efficacy**: eine Medikation besser als eine andere
 - Eine Therapie erweist sich im realen, praktischen Therapiesetting als erfolgreich: **effectiveness**
 - Bei Zulassung reicht die **absolute efficacy** (in 2 Studien) aus
- ➔ Neuere Entwicklungen: Offenlegung aller Studien, AMNOG

Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)

Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (2011)

- regelt u. a. die Preisbildung für neu zugelassene Arzneimittel.
- Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt anhand der frühen Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den **Zusatznutzen neu in den Markt eingeführter Arzneimittel** fest.
- Die **AkdÄ (Arzneimittelkommission der Ärzteschaft)**.. als stellungnahmeberechtigte Organisation bestimmt (§ 92 Abs. 3a SGB V).

Nalmefene (Selincro®): Indikation (nach AMNOG)

- Bei Alkoholkonsum auf einem hohen Risikoniveau, aber ohne Entzugssymptomatik oder Indikation zu sofortiger Entgiftung
- Wenn 2 Wochen nach Erstuntersuchung weiterhin hoher Alkoholkonsum besteht
- Nur unter psychosozialer Begleitung mit Ziel Therapieadhärenz und Trinkmengenreduktion

➔ ein Nischen-Produkt?

Acamprosate

- Campral[®] : Glutamat-Rezeptor-Antagonist
- Benkert/Hippius 2013: „Indirekte antagonistischer Effekt über unklaren Wirkmechanismus.. Besonders auf das glutamaterge System (NMDA-Rezeptorkomplex)“
- Lt. Studien: Abstinenz unterstützend, aber nicht trinkmengen-reduzierend (schwache Evidenz)
- Orale Bioverfügbarkeit ca. 11% mit erheblichen interindividuellen Unterschieden, renale Elimination zu ca. 50% unverändert.
 - D.h. ca. 5% der oralen Medikation werden intracorporal metabolisiert
- → Spanagel et al 2014: Wir kommen zu dem Schluss, dass N-Acetylhomotaurinat ein biologisch inaktives Molekül ist und dass die Effekte von Acamprosate, die in mehr als 450 publizierten Originalarbeiten an 1,5 Millionen Patienten beschrieben werden möglicherweise ausschließlich dem Calcium in der Medikation zugeordnet werden kann.

Naltrexon

- **Nemexin** [®] , **Adepend** [®] : μ Opiatrezeptor-Antagonist (besonders über 6 β -Naltrexol) ohne intrinsische eigene Wirkung.
- Lt. Studien Abstinenz unterstützend, besonders in Kombination mit Psychotherapie: Senkung des Rückfall-Risikos, Verminderung des Verlangens; trinkmengenreduzierende Wirkung bei nicht abstinentmotivierten Patienten.
- Dosis: 50mg morgens
- Kombination mit anderen (nicht-opioiden) Medikationen möglich, besonders mit Acamprosat
- Studienlage insgesamt uneindeutig.

Disulfiram (Antabus[®])

- Irreversible Aldehyd-Dehydrogenase Hemmung (geringer auch Dopamin- β -Hydroxylase)
- Bei Alkoholkonsum Anstieg von Acetaldehyd auf das 10fache: Disulfiram-Alkohol-Reaktion (DAR) 10-30 Minuten nach alkoholischem Getränk und für bis zu 3 Stunden: Übelkeit, Erbrechen, pochende Kopfschmerzen, Flush, im Extremfall: Atemdepression, massive Hypotonie, Arrhythmien, Krampfanfälle, Exitus
- Zieldosis nach Aufdosierung: 0,2 bis 0,5g/d. Trotzdem entwickeln nur ca. 1/3 einen wirksamen Spiegel.
- Einsatz als Aversiv-Maßnahme ohne gute Effekte
- Interaktion mit diversen Medikationen möglich, u.a. Diazepam-Erhöhung, Laktatazidose unter oralen Antidiabetika; darf nicht mit einigen Antibiotika oder Amitriptylin kombiniert werden
- **sinnvoll, zusammen mit Psychotherapie (z.B. CRA/CRAFT, OLITA)**
- In Deutschland nicht mehr auf dem Markt

CASE REPORT

COMPLETE AND PROLONGED SUPPRESSION OF SYMPTOMS AND CONSEQUENCES OF ALCOHOL-DEPENDENCE USING HIGH-DOSE BACLOFEN: A SELF-CASE REPORT OF A PHYSICIAN

OLIVIER AMEISEN*

- Alkoholabhängigkeit plus Angststörung
- Ziel: Craving verschwinden lassen, Alkohol möglichst nicht mehr konsumieren
- Baclofen 30mg, Steigerung alle drei Tage um 20mg bis auf eine Dosis von 270mg binnen 5 Wochen (Ziel: Craving-Beseitigung, darüber Abstinenz). Seither für 9 Monate abstinent.
- Reduktion auf 120mg/d (wegen Somnolenz) nach einem Monat
- Craving und Angstsymptome verschwunden

Interview FR 28.08.09

(Ausschnitt)

Olivier Ameisen, franz. Kardiologe (1953-2013)

- Ich war ein hoffnungsloser Alkoholiker, aber ich bin es zum Glück seit bald sechs Jahren nicht mehr. Alkoholismus ist eine chronische Krankheit, die bei mir erfolgreich behandelt wird - wie bei anderen Bluthochdruck.
- Ich hatte alle verfügbaren Therapien ausprobiert - erfolglos.. Inzwischen nehme ich Baclofen, weil es mir gegen meine Angststörung hilft. Und es sorgt dafür, dass ich keinen Rückfall bekomme. **Das ist unter Baclofen-Einfluss unmöglich.**
- Dr. Fred Levin von der Northwestern University in Chicago hat 14 Patienten behandelt und erklärt sie sämtlich für **100 Prozent geheilt**. Andere Ärzte, wie Pascal Gache von der Universität Genf melden mir eher **90 Prozent**. Das ist bei einer offiziell als unbehandelbar geltenden Krankheit bemerkenswert.
- *Müsste nicht erst mal in einer klinischen Studie bewiesen werden, dass Baclofen wirklich hilft?*
- Ich weiß von **keinem einzigen Patienten, bei dem Baclofen nicht gewirkt hätte**, außer jenen, die gar nicht aufhören wollten und nur von Angehörigen zur Therapie gedrängt wurden.

Baclofen (Lioresal[®]): RCT- Studie (Müller et al. 2015)

- 56 alkoholabhängige Patienten, individuelle Titrierung (30-270mg/d)
- 24 Wochen: bis 4 Wo- Titrierungsphase, 12 Wo Hochdosis-Phase, 4 Wo Abdosierung, Follow-up 4 Wo. nach Beendigung
- Studienziel: Abstinenz während Hochdosis-Phase, kumulierte Abstinenztage während Hochdosis-Therapie.
- Abstinenzrate: 68% vs. 24% (p=0,014)
- Kumulierte Abstinenztage: 68 ± 30 vs. 52 ± 30 Tage (p=0,047)
- 93 wurden gescreent, die Studie lief über 3 Jahre.

Alcohol Alcohol 2017 Jul 1;52(4):439-446

A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study.

[Reynaud M](#), [Aubin HJ](#), [Trinquet F](#), [Zakine B](#), [Dano C](#), [Dematteis M](#), [Trojak B](#), [Paille F](#), [Detilleux M](#).

158 Patienten mit Baclofen vs. 162 Patienten mit Placebo

Kein Hinweis auf Überlegenheit in Bezug auf Abstinenz.

Trend für Reduktion und vermindertes Craving.

Medikamente für Abstinenz?

✓ Stehen SWE automatisch in Konflikt zu Medikamenteneinnahme? Nein!

✓ Welche Aufgabe sollten Medikamente haben? Sie sollten kausal wirksam sein, sind es aber in der Sucht (und Psychiatrie überhaupt) nicht

- Sind aktuelle Medikamente wirksam bei Alkoholabhängigkeit?

Wenn überhaupt, dann **nur unterstützend und vorübergehend.**

Spielt der Konsument mit?

➔ Befragung Alkoholabhängiger (Wetterling et al. 2001): „Wären Sie bereit, für ein Medikament, welches Ihnen hilft, abstinent zu bleiben, zuzuzahlen?“ :

- Ca. 55% beantworteten dies mit „ja“, sofern die Zuzahlung unterhalb des Preises von 5 Bierern liegt !
- Die Zahl der Zustimmungen sank deutlich mit der Dauer der Abstinenz (40% Zustimmung in Selbsthilfegruppen)

Relative Effektivität

(Vergleich verschiedener Therapieformen miteinander)

- Metaanalysen über die letzten 4 Jahrzehnte erbrachten meist keinen Unterschied zwischen verschiedenen Verfahren,
- maximal einen Unterschied in einer Größe von $d=0,2$ (Effektstärke)
- 1% der Varianz würde durch die Therapieform erklärt werden können (lt. Wampold 2001).

Weitere Metaanalysen

- KVT vs. IPT bei **Depressionen**: kein Unterschied (NIMH-TDRCP, Elkin 1994)
- KVT vs. Expo-Therapie bei **Angststörungen**: kein Unterschied (Chambless & Gillin 1993, Clum et al. 1993)
- **Zwangsstörung, PTBS**: kein Unterschied zwischen den Therapieansätzen (Abramowitz 1996, Sherman 1998, Benish, Imel & Wampold 2008)

Project MATCH 1997:

12 x Twelve Step Facilitation (TSF) vs.
4 x Motivational Interviewing vs.
12 x Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

12 Wo. in Einzelgespräch: keine wesentlichen
Unterschiede im Erfolg oder in differenzieller Wirkung

COMBINE-Studie 2006

Acamprosat
Naltrexon
Placebo

Medical Management
Kognitive VT

9 Gruppen, Therapie
Über 16 Wochen
Katamnese bis 1 Jahr

bis Ende Therapie
POSITIV

KVT plus NTX plus MM
KVT plus PLC plus MM
NTX plus MM

NEGATIV

ACP mit oder ohne KVT
KVT allein

Kein sign. Effekt bei Kat.

UKATT-Studie (2007)

Motivational Interviewing vs.
Sozialverhalten und Netzwerk
Therapie

Katamnese nach
3 Monaten
12 Monaten

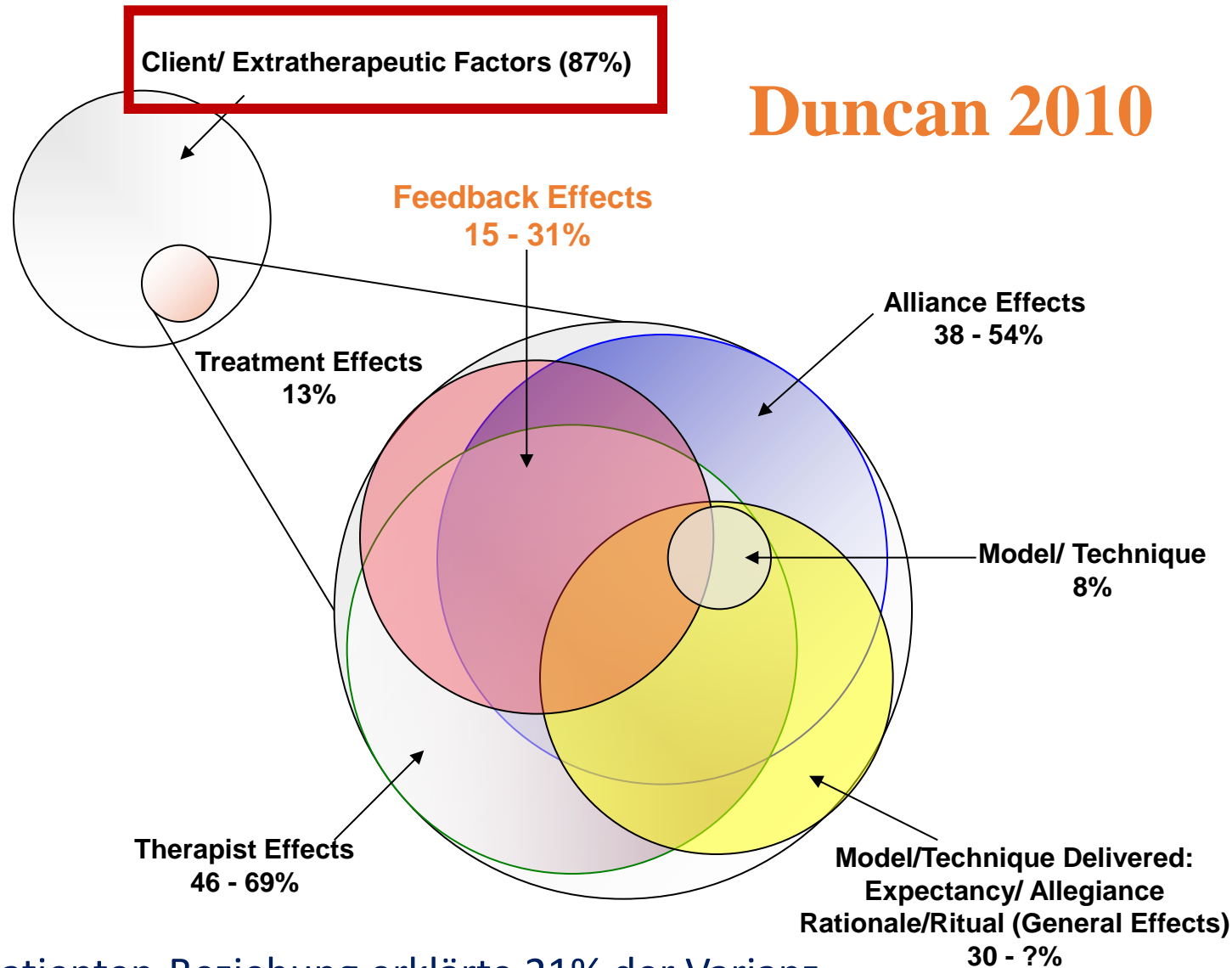
Keine
Differenziellen
Effekte

Dodo Verdict

„Everybody has won,
and all must have
prizes.“

Chapter 3 of Lewis Carroll's: *Alice's
Adventures in Wonderland*

Duncan 2010



Die Therapeut-Patienten-Beziehung erklärte 21% der Varianz über Antidepressiva-Studien hinweg, unabhängig von Placebo-Verum-Effekt (Krupnick et al. 1996)

Relevante Extratherapeutische Faktoren

- Beziehungen (soziales Netz, Partnerschaft, Familie)
- Berufliche Integration
- Soziale Einbindung
- Finanzielle Situation
- Perspektiven im Leben
- Gesundheit
- Geistige Kompetenzen

Vier Grundbedürfnisse und Therapieansätze

Konsistenz

Kontrolle Orientierung

- Transparent arbeiten
- Entscheiden lassen (siehe MI)
- Kontrollbedürfnis validieren
- Kontrolle fördern

Selbstwert

- Selbstvertrauen
- Selbstakzeptanz
- Selbstwirksamkeit

Lustgewinn

- Unlustvermeidung abbauen
- Positive Aktivitäten aufbauen

Nähe

- Sozialkontakte berücksichtigen
- Paargespräche
- Verhaltenskontrakte nutzen
- Soziale Kompetenzen fördern

Ein Beispiel für den Erfolg unspezifischer Faktoren!

Wenn man mit besonderem Engagement (tägliches Sehen, 24 Stunden Rufbereitschaft, Persönliches Aufsuchen bei Nichterscheinen, junge hochmotivierte StudentINNen) unter täglicher Sicherstellung der Antabuseinnahme (nur) solche Patienten rekrutiert, die bereit sind, eine solche Studie mit zu machen, so hat man gute Aussichten, bei ambulanter Behandlung keine Dropouts innerhalb der ersten drei Monate zu haben, obwohl keine spezifischen psychotherapeutischen Angebote gemacht werden.

[Aufwandsentschädigung wegen Studie?]

Take Home Messages

- Psychopharmaka und Psychotherapien im Bereich Alkoholabhängigkeit sind nicht kausal oder spezifisch wirksam.
- Sowohl der Selbstwirksamkeit als auch der Wirksamkeit von Medikamenten muss man misstrauen
- Unsere Diagnosesysteme sind deskriptiv unscharf und nicht kausal.
- Es ist sehr wichtig, diagnostisch unspezifische Wirkfaktoren wie Therapieallianz und die Grundbedürfnisse, sowie die extratherapeutischen Faktoren des Einzelnen im Blick zu haben und, falls möglich, günstig zu beeinflussen
 - Sie erhöhen u.a. die SWE
- Im Einzelfall sollte eine Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie erwogen werden, besonders bei Komorbiditäten.

Vielen Dank!