

# 9 Medikamentenliste

Michael Rath

## Acamprosat

**Präparat:** Campral®

**Chemie:** Acamprosat ist ein acetyliertes Homotaurin-Derivat.

**Verabreichungsform:** Tabletten mit jeweils 333 mg

**Indikation:** Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz bei Alkoholabhängigkeit. Acamprosat war lange die wichtigste zugelassene Substanz in Deutschland für diese Indikation. Die Behandlung mit Acamprosat sollte unmittelbar nach der Entgiftung beginnen und darf auch im Falle eines Rezidivs nicht abgebrochen werden. Eine Acamprosat-Behandlung ist nur im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes, das auch begleitende psycho- und sozialtherapeutische Maßnahmen einschließt, angezeigt.

**Dosierung:** Bei Patienten bis zu 60 kg KG: 2-mal 2 Tabletten zu 333 mg/d. Bei Körpergewicht über 60 kg: 3-mal 2 Tabletten zu 333 mg/d. Empfohlen wird die Aufteilung auf drei Tagesdosen.

**Anwendungsdauer:** Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt ein Jahr.

**Wirkungen:** Acamprosat hat eine rückfallprophylaktische Wirkung bei Alkoholkranken. Die Abstinenzrate ist nach Ergebnissen der PRAMA-Studie (Sass et al. 1994) nach einem Jahr etwa doppelt so hoch wie bei mit Placebo behandelten Probanden.

**Nebenwirkungen:** Gastrointestinale Nebenwirkungen sind Diarrhö sowie seltener Übelkeit, Erbrechen und Bauch-

schmerzen. Als dermatologische Nebenwirkungen treten am häufigsten Juckreiz, in Einzelfällen makulopapulöse Erytheme, selten Erythema multiforme auf. Auch Schwindel, Benommenheit und Schlafstörungen wurden beobachtet. Gelegentlich kam es zu Störungen der sexuellen Erregbarkeit, wobei es sich hier prinzipiell um ein häufiges Phänomen der Postentzugsphase handelt.

**Wechselwirkungen:** bisher nicht bekannt

**Kontraindikationen:** Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz (Serumkreatinin-Konzentration  $> 120 \mu\text{mol/l}$ ), schwere Leberinsuffizienz (Child C), Schwangerschaft und Stillzeit. Bei Patienten mit Nephrolithiasis in der Vorgeschichte sollte eine sorgfältige Überwachung erfolgen.

**Wirkmechanismus:** Das pharmakologische Wirkungsprofil von Acamprosat ist noch nicht hinreichend geklärt (Littleton et al. 1996). Es ist chemisch mit dem im ZNS vorkommenden Neuromodulator Homotaurin verwandt und hat vorwiegend erregungshemmende Wirkungen im ZNS. Acamprosat hemmt die exzitatorische Wirkung von Glutamat und verstärkt die hemmende Wirkung von GABA und Taurin. Auch die Expression früher Gene sowie die Expression von Genen, die für Untereinheiten von Rezeptoren für exzitatorische Aminosäuren wie L-Glutamat kodieren, werden durch Acamprosat beeinflusst.

**Pharmakokinetik:** Acamprosat wird im Gastrointestinaltrakt langsam und inmäßigem Umfang resorbiert. Die Resorption unterliegt erheblichen interindividuellen

ellen Schwankungen. Die Bioverfügbarkeit ist mit ca. 11 % niedrig. *Steady-State*-Plasmaspiegel werden erst am siebten Einnahmetag erreicht. Die Halbwertszeit beträgt im *steady state* 21 Stunden. Metaboliten werden nicht gebildet. Die Elimination erfolgt ausschließlich renal.

**Klinische Betrachtungen:** Acamprosat wurde 1989 in Frankreich zugelassen. Zahlreiche europaweit durchgeführte klinische Studien bestätigen die rückfallprophylaktische Wirkung und gute Verträglichkeit. Mit Ausnahme einer in England durchgeführten Studie zeigten alle Untersuchungen hinsichtlich der Abstinenzrate eine signifikante Überlegenheit von Acamprosat gegenüber Placebo. Fünf Studien umfassten einen Behandlungszeitraum von 5 Monaten und einen medikamentenfreien Nachbeobachtungszeitraum von weiteren 6–12 Monaten. Im klinischen Alltag sind Compliance-Probleme zu erwähnen. Als Grund für die unregelmäßige Einnahme geben Patienten häufig an, keine Wirkung zu verspüren und äußern nicht selten Unmut über die Häufigkeit der Einnahme (3-mal tägl.). Ausführliche Aufklärung über die Wirkungsweise ist hier erforderlich.

## Benzodiazepine

**Indikationen:** Panikattacken, generalisierte Angststörung, Angst- und Unruhezustände im Rahmen von schizophrenen, affektiven Erkrankungen und Persönlichkeitsstörungen, Epilepsien, Schlafstörungen, Spasmen der Skelettmuskulatur, Initialbehandlung psychosomatischer Krankheiten, Narkoseeinleitung, Kurzzeitanästhesie.

In der angelsächsischen Literatur wurde und wird überwiegend das Benzodiazepin Diazepam zur Behandlung des

schweren Alkoholentzugssyndroms empfohlen (z.B. Naranjo u. Sellers 1986; Sellers et al. 1983; in neuerer Zeit z.B. Bayard et al. 2004). In Deutschland ist Diazepam nicht offiziell zur Behandlung des Alkoholentzugs zugelassen, sondern nur das Benzodiazepin Dikaliumclorazepat (*off label use*).

**Wirkungen:** sedativ bzw. hypnotisch, muskelrelaxierend, antikonvulsiv, antiaggressiv

**Nebenwirkungen:** Sedierung, Atemdepression, Abhängigkeitssyndrom, muskuläre Schwäche, Doppelbilder, Dysarthrie und Ataxie, Schwindelzustände, Übelkeit, Kopfschmerzen, Libidominderung, Zykklusstörungen, Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme. Nach schneller *intravenöser Verabreichung* wurden Blutdruckabfall, Atemdepression und selten Herzstillstand beobachtet. Bei *chronischer Einnahme* kann es zu Verstimmungen, affektiver Verflachung, Beeinträchtigung der Initiative, Appetitlosigkeit, kognitiven Leistungseinbußen und extremer muskulärer Schwäche mit Reflexverlust kommen. Besonders bei älteren Patienten und bei Gabe *höherer Dosen* sind paradoxe Phänomene wie Agitiertheit, Erregung, Euphorie, Schlaflosigkeit und Reizbarkeit möglich.

**Wechselwirkungen:** Bei gleichzeitiger Einnahme von zentralwirksamen Pharmaka und Alkohol kommt es zur gegenseitigen Wirkungsverstärkung. Benzodiazepine verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien, Analgetika und Lachgas. Bestimmte Benzodiazepine werden durch Cimetidin verzögert abgebaut. Wechselwirkungen mit zentral wirkenden Antihypertonika,  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern und Antikoagulanzen sind möglich sowie in Art und Umfang nicht vorhersehbar.

**Kontraindikationen:** Als *absolute* Kontraindikation gilt die Myasthenia gravis. Außerdem ist die Gabe von Benzodiazepinen kontraindiziert bei Intoxikationen mit sedierenden Substanzen, Analgetika oder Psychopharmaka, bei Vorliegen eines akuten Engwinkelglaukoms, einer Benzodiazepin-Überempfindlichkeit oder eines Schlafapnoe-Syndroms. *Relative* Kontraindikation ist das Vorliegen einer Mehrfachabhängigkeit.

**Wirkmechanismus:** Benzodiazepine reagieren mit einer spezifischen Bindungsstelle am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor. Die Bindung an diesen Rezeptor löst eine allosterische Veränderung desselben aus, mit dem Ergebnis einer effektiveren Stimulierbarkeit durch GABA. Die Folge ist eine Zunahme der Offenwahrscheinlichkeit der Chlorid-Kanäle und damit eine verstärkte Hemmung der Zelle. Benzodiazepin-Bindungsstellen sind in besonders hoher Anzahl an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren des limbischen Systems vorhanden, dort befindet sich der Hauptwirkort der Benzodiazepine (Tab. 9-1).

**Klinische Betrachtungen:** Benzodiazepine sind wirksame Medikamente zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms. In Vergleichsuntersuchungen mit Clomethiazol haben sie sich zum Teil als ebenbürtig, teilweise als unterlegen erwiesen (Soyka 1995). Eine Kombination mit anderen sedierenden Substanzen sollte nicht erfolgen, da sich die Wirkungen der einzelnen Substanzen potenzieren. Mit der Behandlung sollte erst begonnen werden, wenn der Blutalkoholspiegel unter 1 ‰ abgefallen ist. Bei schweren Leberfunktionsstörungen werden vor allem Benzodiazepin-Derivate wie Diazepam und Chlordiazepoxid, die durch das hepatische mikrosomale System oxidiert werden, langsamer verstoffwechselt. Andererseits kann Alkohol

**Tab. 9-1** Einteilung von Benzodiazepinen nach Wirkpotenz bzw. Rezeptoraffinität

Wirkstoff	Rezeptoraffinität (K <sub>i</sub> )
Lorazepam	1,5
Lormetazepam	2,5
Flunitrazepam	3
Alprazolam	10
Flurazepam	16
Bromazepam, Temazepam, Oxazepam	30–50
Clobazam	170
Präzepam	300

über eine Enzyminduktion den Abbau von Benzodiazepinen beschleunigen.

**Vorteile** von Benzodiazepinen in der Entzugsbehandlung sind:

- stark sedierende Wirkung
- ausgeprägte antikonvulsive Wirkung
- antidelirante Wirkung
- große therapeutische Breite und geringe Toxizität
- in allen Applikationsformen verfügbar
- rascher Wirkungseintritt

**Nachteile** von Benzodiazepinen in der Entzugsbehandlung sind:

- kein ausreichend antihalluzinatorischer Effekt
- Abhängigkeitspotenzial
- Potenzierung der Wirkung anderer sedierender und atemdepressiver Substanzen
- hohe interindividuelle Unterschiede in der Wirksamkeit
- schlechte Steuerbarkeit

## Diazepam

**Präparate (Beispiele):** Valium®, Diazepam-ratiopharm®