Nüchterne Überlegungen zur Behandlung mit Disulfiram

Teil 1: Kann Disulfiram als pharmakologische Behandlung gelten?¹

Daniele Fabio Zullino, Alexandre Wullschleger, Gabriel Thorens, Rita Manghi, Riaz Khan, Yasser Khazaal Service d'addictologie, Département de Psychiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Quintessenz

- Trotz Kontroversen gehört Disulfiram weiterhin zu den Medikamenten, die zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit eingesetzt werden können.
- Die wichtigste pharmakologische Wirkung von Disulfiram ist die Blockierung der Aldehyddehydrogenase (ALDH); dadurch kommt es nach Alkoholkonsum zur sog. Antabus-Reaktion mit typischen Symptomen wie Flush, Schwitzen, Kopfschmerzen, Erbrechen etc.
- Eine Pharmakotherapie kann grundsätzlich auf zwei Arten wirken: 1) direkte pharmakologische Wirkung auf die einem bestimmten Symptom zugrunde liegenden biologischen Abweichungen, 2) Hervorrufen eines physischen oder psychischen Zustands, der sekundär zu Anpassungsmechanismen (z.B. Verhaltensänderungen) führt.
- Disulfiram stellt eine Besonderheit in der Pharmakotherapie dar. Normalerweise wird ein Medikament dann als wirksam beurteilt, wenn es seine phamakologische Wirkung entfaltet (hierin liegt die Grundlage der Kontrolle durch Plazebo). Disulfiram gilt aber gerade dann als wirksam, wenn eine pharmakologische Wirkung gar nicht zustande kommt.

Einleitung

Auf dem Gebiet der Suchtkrankheiten findet derzeit eine äusserst lebhafte Entwicklung statt, es wird nach neuen Konzepten und Modellen zum besseren Verständnis und zur wirksameren Behandlung dieser Erkrankungen gesucht. Bei der Pharmakotherapie der Suchtkrankheiten jedoch hat sich trotz einer gewissen Dynamik in den letzten Jahrzehnten nicht viel Neues getan. Über die Gründe für diese schwache Entwicklung gibt es verschiedene Vermutungen. Früher wurden Suchtkrankheiten hauptsächlich von einem moralischen Standpunkt aus betrachtet (Sucht als Sünde etc.), später dann von soziologischen Gesichtspunkten her angesehen (Sucht als gesellschaftliches Problem). So ist es zu erklären, dass die öffentliche Diskussion - und nicht nur sie - immer noch durch moralistische Haltungen belastet wird. Bei dem negativen Stigma, das den Suchtkrankheiten nach wie vor anhaftet, erstaunt es kaum, dass die Pharmaindustrie bei Investitionen für die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung dieser Erkrankungen recht zurückhaltend ist

So erscheint es denn auch nicht allzu überraschend, dass Disulfiram trotz aller Kontroversen, die seine Geschichte begleitet haben, einen derartigen Erfolg gehabt und vor allem derart lang auf dem Markt «überlebt» hat. Disulfiram gehört trotz der Konkurrenz durch die in den 90er Jahren eingeführten Wirkstoffe Naltrexon

und Acamprosat auch heute noch zu den Medikamenten, die man zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit einsetzen kann. In der Schweiz verfügen wir über keine Zahlen zur Verschreibung von Disulfiram, Angaben aus den USA zeigen jedoch, dass 2007 25% der wegen Alkoholabhängigkeit behandelten Patienten Disulfiram erhielten [1].

Disulfiram wurde in den 50er Jahren in den USA zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit eingeführt. Seit dem 19. Jahrhundert war die Substanz zur Beschleunigung der Produktion von Kautschuk eingesetzt worden. 1937 wurde festgestellt, dass Arbeiter, die Disulfiram ausgesetzt waren, nach Alkoholgenuss unangenehme körperliche Symptome aufwiesen und viele sich in der Folge entschlossen, ganz abstinent zu bleiben [2]. Aufgrund dieser Beobachtung entstand schliesslich die Idee, Disulfiram zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit einzusetzen.

Die wichtigste pharmakoklogische Wirkung von Disul-

firam besteht in der Blockierung des Enzyms Aldehyddehydrogenase (ALDH), welches die Metabolisierung von Acetaldehyd in Acetat katalysiert; Acetaldehyd seinerseits ist ein Metabolit von Äthylalkohol. Die Antabusreaktion nach Alkoholgenuss äussert sich in folgenden Symptomen: Flush, Schweissausbrüchen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Tachykardie, Dyspnoe, Schwindel und Benommenheit. Auch schwerere Störungen können auftreten: Atemdepression, Verwirrung, Ataxie, Herzinsuffizienz, epileptische Anfälle, was sogar zum Tod führen kann. Zusätzlich zu den durch Interaktion mit Alkohol hervorgerufenen Symptomen kann Disulfiram weitere Nebenwirkungen meist leichter Natur haben, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, allergische Dermatitis, sexuelle Probleme und Dysgeusie. Speziell hingewiesen sei auf das Problem der Hepatotoxizität. Disulfiram-induzierte toxische Hepatitiden können einen letalen Verlauf nehmen. Die Inzidenz solcher letaler Hepatitiden liegt bei etwa 1 Fall auf 30000 Anwenderjahre [3]. Auf den ersten Blick mag das gering erscheinen, dieses Risiko muss aber im Rahmen einer Kosten-Nutzen-Abwägung beachtet werden.

Zahlreiche Publikationen haben sich in den letzten Jahrzehnten mit der Frage der Wirksamkeit von Disulfiram zur Aufrechterhaltung der Abstinenz beschäftigt, wobei vielfach Zweifel erhoben worden sind. Die hier vorliegenden beiden Beiträge setzen sich ein anderes Ziel: nämlich zu untersuchen, ob und wie weit die Verschreibung von Disulfiram im Rahmen anderer möglicher Therapiemodelle sinnvoll ist. Es sollten somit die folgenden beiden Fragen beantwortet werden:

¹ Der zweite Teil dieses Artikels erscheint in Heft 35 des SMF.

- Mit welchen validierten Therapiekonzepten liesse sich (mindestens theoretisch) die Verwendung von Disulfiram rechtfertigen?
- Wo läge konkret der Nutzen von Disulfiram bei diesen Therapiemodellen? Oder, anders gesagt, statt zu fragen: «Ist Disulfiram wirksam?», fragen wir: «Kann Disulfiram wirksam sein?»

Wirkungsmodelle

Eine Pharmakotherapie kann auf zwei verschiedene Arten wirken, die einander nicht unbedingt ausschliessen. Zum einen kann ein Wirkstoff einen direkten pharmakologischen Effekt auf bestimmte, einem Symptom zugrunde liegende biologische Abweichungen haben, zum Beispiel eine Stoffwechselstörung beheben. Zum anderen kann er einen physischen und/oder psychischen Zustand hervorrufen, der seinerseits eine Anpassungsleistung beim Patienten (z.B. im Verhalten) herbeiführt. Ein Antidepressivum könnte beispielsweise einerseits das gestörte Gleichgewicht der Neurotransmitter korrigieren, andererseits aber auch eine Störung darstellen, auf die der Organismus zur Anpassung reagieren muss. In dieser Anpassungsreaktion (körperlicher oder psychischer Natur) liegt der therapeutische Mechanismus.

Man kann sich demnach verschiedene theoretische Modelle für eine therapeutische Wirkung vorstellen:

- 1 direkte pharmakologische Wirkung,
- 2 Konditionierung,
- 3 Abschreckung,
- 4 Anstoss zur Bewusstseinsbildung.

Im hier vorliegenden ersten Beitrag werden wir das erste dieser theoretischen Modelle diskutieren. Der zweite Beitrag wird sich dann mit den übrigen drei, mehr «psychologisch» orientierten Modellen beschäftigen. Insbesondere werden wir uns auch bei jedem dieser Modelle die Frage stellen, ob Disulfiram – so, wie es angewendet wird – die Bedingungen erfüllt, um als Behandlung gemäss dem jeweiligen Modell gelten zu können.

Disulfiram: direkte pharmakologische Wirkung?

Zumindest hypothetisch können wir die Möglichkeit einer direkten pharmakodynamischen Wirkung ohne Anpassungsmechanismen im Organismus in Betracht ziehen. Die Standardmethode zum Nachweis einer solchen Wirkung ist die randomisierte, gegen Plazebo kontrollierte klinische Prüfung. Eine derartige, methodisch einwandfreie Studie existiert nicht, und auch Vergleiche zwischen verschiedenen Therapien wie Disulfiram + Acamprosat oder Disulfiram + Naltrexon oder Studien zum Nachweis eines Verstärkungseffekts von Disulfiram auf andere Behandlungen sind nicht von Interesse, weil Disulfiram nur einen Abschreckungseffekt und keine direkte pharmakologische Wirkung hat.

In neueren Übersichtsarbeiten wurde die Wirksamkeit von Disulfiram erneut in Frage gestellt [4]. In wichtigen Guidelines wird immer wieder erwähnt, dass es für die Wirksamkeit von Disulfiram keine Evidenz gibt. Die Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders, Second Edition der American Psychiatric Association [5] hält beispielsweise fest: «Without adjunctive psychotherapy, the utility of disulfirame may be limited, in part because of low rates of medication adherence» und «Controlled trials have not demonstrated any advantage of disulfirame over placebo in achieving total abstinence, delaying relapse, or improving employment status or social stability ...»

Die Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders der World Federation of Societies of Biological Psychiatry geben an [6]: «Data on the efficacy of disulfirame are mixed», «compelling evidence that disulfirame increases abstinence rates is lacking» und «the efficacy evidence for disulfirame is inconsistent and that there is more often negative evidence on other outcome measures such as relapse».

Eine neue deutsche Übersichtsarbeit [7] zieht den Schluss: «Die Wirksamkeit von Disulfiram konnten kontrollierte klinische Studien nicht zweifelsfrei bestätigen.» In einer schweizerischen Übersichtsarbeit [8] ist zu lesen: «Ainsi, aucune des études susmentionnées n'a réellement pu prouver l'efficacité du disulfirame en termes d'abstinence à long terme.» Und weiter: «Aucune étude n'a pu démontrer l'efficacité du disulfirame lorsque ce dernier est pris sous contrôle d'un tiers, pharmacien, soignant, policier, conjoint. En effet, soit pour des questions d'ordre méthodologique (ni groupe-contrôle ni randomisation) soit parce que l'effet de la prise en charge adjuvante au traitement de disulfirame n'a pas été évalué, soit enfin en raison de l'absence de différence significative entre les groupes sous disulfirame ou sous placebo, aucun des auteurs n'a pu affirmer que la prise du disulfirame sous supervision était une condition indispensable à son efficacité.»

Als Problem wird oft erwähnt, dass einem Wirkungsnachweis für Disulfiram wegen der Unmöglichkeit von Doppelblindstudien (jeder Patient könne durch einen Trinkversuch rasch herausfinden, ob er Disulfiram oder Plazebo erhalte) methodische Grenzen gesetzt seien. Wenn man aber diesen methodischen Fehler schon berücksichtigen will, dann müsste dieser eher zugunsten von Disulfiram spielen, was die enttäuschenden Resultate der Studien noch ungünstiger aussehen lässt.

Allerdings empfehlen die gleichen Übersichten und Guidelines, die Zweifel an der Wirksamkeit von Disulfiram äussern, dessen Verwendung dann teilweise doch wieder und rechtfertigen die Verwendung für spezielle Einzelfälle oder in speziellen Settings [5–8].

Bei diesen Settings handelt es sich hauptsächlich um solche mit Betonung der «therapeutischen Beziehung» und des «Engagements». Zum Beispiel soll die Wirksamkeit besser sein, wenn die Abgabe von Disulfiram in einem Vertrag mit einem Familienmitglied oder einer anderen Vertrauensperson geregelt ist [5]. Dabei wird argumentiert, dass es das gesamte «Massnahmenpaket» mit Disulfiram ist, das wirksam ist. In der Tat haben Studien, die Disulfiram mit und ohne Supervision verglichen, einen Vorteil für erstere gezeigt. Auf den ersten Blick erscheint diese Argumentation überzeugend, bei näherer Betrachtung sieht man jedoch, dass es sich dabei um eine fehlerhafte Argumentation handelt (siehe Abb. 1 o). Wenn der Vergleich b in Abb. 1 einen Vorteil für Disulfiram unter Supervision zeigt, heisst das noch nicht, dass Disulfiram als solches in diesem «Paket» eine Rolle spielt. Um eine solche nachzuweisen, müssten kontrollierte Studien durchgeführt werden, die ein «Paket mit Disulfiram» mit einem «Paket ohne Disulfiram» vergleichen würden. Solche Studien wurden jedoch bisher nicht durchgeführt (Vergleich ε in Abb. 1).

Kann denn Disulfiram logischerweise überhaupt ein Medikament sein?

Disulfiram stellt eine Besonderheit in der Pharmakotherapie dar.

Von einem wirksamen Medikament erwartet man im Allgemeinen, dass es eine pharmakologische Wirkung auf den Organismus ausübt, die dann eine Verbesserung der zu behandelnden Beschwerden oder Funktionsstörungen mit sich bringen sollte. Nehmen wir das Beispiel der Antidepressiva: Von einem Antidepressivum wird erwartet, dass es eine bestimmte Wirkung auf das Gehirn ausübt (zum Beispiel auf die Wiederaufnahme von Monoaminen). Dieser pharmakologische Effekt wird als unabdingbar für die therapeutische Wirkung angeschaut. Wenn er fehlt, wird logischerweise eine Verbindung zwischen einem beobachteten therapeutischen Effekt und der Anwendung des Medikaments abglehnt.

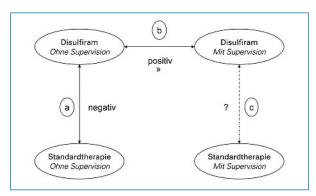


Abbildung 1

Um die Hypothese der Wirksamkeit einer Behandlung mit dem «Paket Disulfiram + Supervision» zu bestätigen, muss der Vergleich mit einer «Standardbehandlung + Supervision» (Vergleich c) gezogen werden und die Behandlung «Disulfiram + Supervision» einen Vorteil zeigen. Solche Studien liegen jedoch nicht vor.

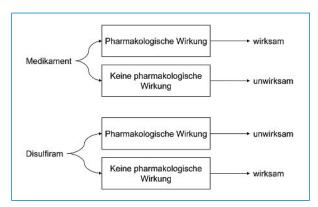


Abbildung 2

Ist Disulfiram ein Medikament? Falls ja, handelte es sich um eine aussergewöhnliche Situation.

Aufgrund dieser Logik kommt man dazu, gegen Plazebo kontrollierte Studien zu verlangen. Mit anderen Worten: Normalerweise denkt man, ein Medikament müsste dann wirksam sein, wenn es «wirkt», und umgekehrt unwirksam, wenn es «nicht wirkt».

Wie ist das nun bei Disulfiram? Das Ziel einer Behandlung mit Disulfiram ist die Abstinenz. Bei einem normalen Medikament, wie es oben beschrieben wurde, müsste es wirksam sein, wenn es «wirkt», und wirkungslos, wenn es «nicht wirkt» (siehe Abb. 2). Bei Disulfiram liegt die Situation aber gerade umgekehrt: Wenn es seine therapeutische pharmakologische Wirkung (die Alkohol-Antabus-Reaktion) ausübt, dann hat es versagt, denn der Patient hat dann ja Alkohol zu sich genommen. Nur wenn es zu keiner pharmakologischen Wirkung kommt, war die Behandlung erfolgreich. Man hofft, dass es nicht wirkt, damit es wirkt!

Zum Schluss

Würden wir aufgrund der soeben dargestellten Argumente dieses Prinzip für andere Medikamente akzeptieren? Würden wir Nebenwirkungen in Kauf nehmen, wenn keine pharmakologische Primärwirkung vorliegt? Wäre so etwas bei einer onkologischen oder antidepressiven Therapie denkbar?

Müssen wir nicht daraus schliessen, dass auf der einen Seite Disulfiram nachweislich keine pharmakologische Wirkung hat, auf der anderen Seite aber logischerweise auch gar nicht haben kann?

Korrespondenz:

Dr Daniele Zullino, CC
Service d'addictologie
Département de Psychiatrie
Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue verte 2
CH-1205 Genève
daniele.zullino@hcuge.ch

Literatur

- 1 Mark TL, Kassed CA, Vandivort-Warren R, Levit KR, Kranzler HR. Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty. Drug Alcohol Depend. 2009; 99(1-3):345-9.
- 2 Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The status of disulfiram: a half of a century later. J Clin Psychopharmacol. 2006;26(3): 290-302.
- 3 Chick J. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. Drug Saf. 1999;20(5):427-35.
- 4 Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. CNS Drugs. 2004;18(8):485-504.
- 5 Association AP. Practice Guideline for the .Treatment of Patients With Substance Use Disorders, Second Edition; 2006.
- 6 Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, Gorelick D, Hesselbrock V, Johnson BA, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. World J Biol Psychiatry 2008; 9(1):6-23.
- 7 Diehl A, Mann K. [Pharmacological relapse prevention in alcohol and tobacco dependence]. Internist (Berl). 2007;48(1):79-84, 86-8.
- 8 Blanc M, Daeppen JB. [Does disulfiram still have a role in alcoholism treatment?]. Rev Med Suisse. 2005;1(26):1728-30, 1732-3.