Leserbriefe

Behandlung und Pharmakologie von Disulfiram

Leserbrief zu: Zullino D et al. und Thorens G et al. Nüchterne Überlegungen zur Behandlung mit Disulfiram[1].

Zullino, Thorens und Kollegen ist zu danken, dass sie sich des Themas der Disulfirambehandlung zur Abstinenzerhaltung bei Alkoholabhängigkeit in ihren aktuellen Übersichten angenommen haben und Überlegungen zur Wirkungsweise anstellen [1, 2]. Angesichts der aktuellen Zunahme an Verschreibungen von Disulfiram in Deutschland und einer konstant hohen Verschreibungsrate in der Schweiz ist eine Neubeurteilung der Substanz notwendig. Die Verordnungen von Disulfiram zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherungen in der ambulanten Krankenversorgung in Deutschland haben sich zwischen 2001 und 2005 um 22% erhöht; diese Verordnungen umfassten 2005 1,1 Mio. definierte Tagesdosen (DDD) [3]. Die Anzahl der verkauften Disulfiramtabletten liegt in der Schweiz in den letzten zehn Jahren sehr konstant bei ca. 1 Mio./Jahr [4]. Die fortbestehende Bedeutung von Disulfiram zeigt sich auch in der Mehrzahl der Studien angesichts der Überlegenheit gegenüber neuen Anti-Craving-Substanzen in der Alkoholrückfallprophylaxe [5].

Zu dem von Zullino et al. und Thorens et al. hervorgehobenen «psychologischen Effekt» möchten wir auf aktuelle Daten zu einer zusätzlichen psychopharmakologischen und suchtdruckmindernden Wirkung von Disulfiram verweisen. Im Zentrum steht dabei die Hemmung der Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) durch Disulfiram und die folgenden Beeinflussung des zentralen Monoaminstoffwechsels [6]. Durch die Hemmung der DBH kommt es zu einem Anstieg von Dopamin und zu einer Verminderung von Noradrenalin und den entsprechenden Metaboliten in peripheren und zentralen Geweben [7]. Weitere Befunde, die eine Mitbeteiligung der DBH bei der Alkoholabhängigkeit nahelegen, zeigen, dass die Plasmaaktivität der DBH bei Alkoholabhängigen niedriger ist als bei gesunden Kontrollen [8]. Bei Alkoholabhängigen findet sich ausserdem häufiger ein Allelvariante (444G/A-Polymorphismus), die mit einer niedrigeren Aktivität der DBH einhergeht [9]. Individuen mit einer genetisch bedingten niedrigeren DBH-Aktivität zeigen eine höhere Vulnerabilität für Disulfiram-assoziierte Nebenwirkungen (Psychose, Sedation) und Kokain-induzierte Nebenerscheinungen [6]. Insbesondere bei der Behandlung der Kokainabhängigkeit und dem pathologischen Spielen *(pathological gambling)* mit Disulfiram scheint die Hemmung der zentralen DBH eine wesentliche pharmakologische Rolle zu spielen [10–12]. Eine Beeinflussung der Hypophysen-Hypothalamus-Achse durch Disulfiram und der Einfluss eines funktionell relevanten *Single Nucleotide Polymorphism* für die DBH-Aktivität auf das Behandlungsergebnis mit Disulfiram werden gegenwärtig an unserer Klinik untersucht.

Was die praktischen Therapieempfehlungen betrifft, sind wir der Meinung, dass ein «Probetrunk» heute nicht mehr durchgeführt werden sollte. Patienten werden hierdurch einer potentiellen Gefährdung durch eine Disulfiram-Alkohol-Reaktion (DAR) ausgesetzt, und dies bei fraglichem Nutzen. Darüber hinaus ist der Test im klinischen Alltag unpraktikabel. Geht man – wie die Autoren – von einer rein psychologisch abschreckenden Wirkung von Disulfiram aus, reicht eine während der Behandlung wiederholte Aufklärung über die Gefahren der DAR im Sinne einer verhaltenstherapeutischen Psychoedukation aus [13, 14].

Wir möchten nochmals hervorheben, dass die Compliance ausserhalb einer supervidierten Medikamentenausgabe bei Disulfiram gering ist [15]. Hier kommen neben den bereits erwähnten noch weitere Wirkfaktoren zum Tragen, wie das therapeutische Ritual bei der Medikamentenausgabe, (Auto-)Suggestion, positive Verstärkung und Entwicklungspotential von neuen Copingstrategien während der Abstinenz. Daher kann aktuell nur zu einer supervidierten Behandlung mit Disulfiram im Rahmen multimodaler Programme geraten werden. In Übereinstimmung mit den Autoren ist aus unserer Sicht bei der vorliegenden Datenlage die supervidierte Therapie mit Disulfiram als Therapieoption für alkoholabhängige Patienten stets in therapeutische Überlegungen mit einzubeziehen. Weiterhin zeigen neuere Untersuchungen, dass Disulfiram als Substanz womöglich nicht nur im Suchtbereich eine Bedeutung hat, sondern auch im Bereich der Inneren Medizin Einzug findet [16]. Eine weitere wissenschaftliche Evaluation der Pharmakologie von Disulfiram ist daher dringend zu wünschen.

Jochen Mutschler[a], Martin Grosshans[b]

[a] Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Klinik für Soziale Psychiatrie und Allgemeinpsychiatrie ZH West, Zürich

[b] Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, D-Mannheim

1 Schweiz Med Forum. 2010;10(34):565–7 und 2010;10(35):584–7.

Korrespondenz:
Dr. med. Jochen Mutschler
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Klinik für Soziale Psychiatrie und Allgemeinpsychiatrie ZH West
Militärstrasse 8
CH-8021 Zürich
jochen.mutschler@puk.zh.ch

Literatur
Die Literaturliste finden Sie online (www.medicalforum.ch) als Anhang an den Artikel.

Replik

Wir danken den Kollegen Mutschler und Grosshans für ihren fachkundigen Kommentar zu unseren zwei Disulfiram-Artikeln. Die von ihnen angeführte neuere, auf der Dopamin-β-Hydroxylase-hemmenden Wirkung von Disulfiram basierende Wirkungstheorie wird das Interesse an dieser Substanz sicherlich befördern. Erste klinische Daten bei Kokainpatienten sind zudem viel versprechend.
Vorausgesetzt, die Dopamin-β-Hydroxylase-Theorie sei in sich völlig stimmig (dies soll an dieser Stelle nicht in Frage gestellt werden), so hilft dies bezüglich ihrer möglichen Wirksamkeit bei Alkoholsucht jedoch kaum weiter. Eine wissenschaftliche Theorie kann noch so plausibel erscheinen – wird sie falsifiziert, so ist sie in ihrer bisherigen Form zu verwerfen. Dieses Falsifikationsprinzip unterscheidet ja die wissenschaftliche Methode von der dogmatischen. Die Dopamin-β-Hydroxylase-Theorie allerdings macht nur im Rahmen eines «pharmakologischen Effekts» (Inhalt unseres ersten Artikels) wirklich Sinn. Wie wir aber zu zeigen versucht haben, fehlen positive doppelblinde plazebokontrollierte Studien zur Stützung der Wirksamkeit von Disulfiram bei Alkoholsucht. Somit sind zurzeit alle auf einer pharmakologischen Wirkung basierenden Theorien falsifiziert, und sind sie noch so plausibel. Kurz gesagt: Es hilft alles Theoretisieren nichts; nach heutigem Wissensstand kann Disulfiram nicht als pharmakologische Therapie der Alkoholsucht gelten. Im Gegensatz dazu darf die Theorie im Rahmen der Behandlung einer Kokainsucht aufgrund des derzeitigen Datenstandes sicherlich als nicht falsifiziert gelten.
Wenn Mutschler und Grosshans aus unseren Texten lesen, dass wir von einer «rein psychologisch abschreckenden Wirkung von Disulfiram» ausgehen, so waren unsere Ausführungen wahrscheinlich nicht eindeutig genug. Wir stellen gerade eben sämtliche (zumindest unsererseits) denkbaren psychologischen Modelle zur postulierten Wirksamkeit von Disulfiram bei Alkoholsucht in Frage. Psychoedukation ist sicherlich eine der interessantesten Interventionsmodalitäten im Suchtbereich. Wie bei jeglicher therapeutischen Intervention ist sie jedoch abhängig von der «Ansprechbarkeit» des zu behandelnden Phänomens, in unserem Fall des suchtmässigen Konsums. Um es etwas schnoddriger auszudrücken: Wenn der Suchtpatient durch Schaden nicht klug wird (dies definiert ja die Sucht), ist es müssig, ihm belehrend (edukativ) mögliche Nachteile seines Konsums beibringen zu wollen, und dies in der Hoffnung, er möge in Zukunft durch befürchteten Schaden klug werden.
Mutschler und Grosshans kommen in ihrem Kommentar nochmals auf das Thema der Compliance als postulierten essentiellen Wirkfaktors zurück. Wir möchten diesbezüglich lediglich auf unsere Abbildung 1 im ersten Teil des Artikels verweisen. Die derzeitige Datenlage erlaubt zwar eine Aussage zur Wirksamkeit des Pakets «Disulfiram mit Supervision» *vs.* «Disulfiram ohne Supervision», aber eben nicht *vs.* «Plazebo mit Supervision». Die Verwendung von Disulfiram liesse sich aber, man möge sich damit abfinden, nur durch einen Plazebovergleich wissenschaftlich abstützen.
Wir können mit Mutschler und Grosshans übereinstimmen, dass «das therapeutische Ritual bei der Medikamentenausgabe, (Auto-)Suggestion, positive Verstärkung und Entwicklungspotential von neuen Copingstrategien während der Abstinenz» zum Tragen kommen könnten. Dies war ja auch Gegenstand unserer Kritik im letzen Kapitel unseres zweiten Artikelteils: «Anstoss zur Bewusstseinsbildung». Die Frage ist hier nicht die der (möglichen) Wirksamkeit *per se*, sondern diejenige nach der geeigneten Methode. Zur Illustration unseres Arguments folgende Frage: Wären wir dazu bereit (und könnten wir es deontologisch vertreten), zur Ritualbildung etc. eine tägliche Drohung von Peitschenhieben gegen den Patienten auszustossen … – diesmal nicht einmal der Drohung/Abschreckung wegen, sondern als eine Art therapeutischer Taktgeber?

Mutschler und Grosshans haben mit ihrem Kommentar also verdankenswerterweise einige von uns nicht bearbeitete Aspekte hervorgehoben, wie z.B. das Interesse an Disulfiram ausserhalb der Alkoholsucht. Ausserdem haben sie weiteren Diskussionsbedarf aufgezeigt, da wir möglicherweise in unseren Artikeln unsere Argumente nicht unmissverständlich genug formuliert haben. Deshalb danken wir ihnen nochmals für ihr Interesse an unseren Artikeln.

Daniele Zullino, Gabriel Thorens,
Alexandre Wullschleger, Rita Manghi,
Riaz Khan, Yasser Khazaal

Kaum Argumente für eine isolierte Apoplexie der Neurohypophyse

Leserbrief zu: Oehri I, Kalbermatter S, Lutz T, Häring F, Kiss D. Polyurie, Polydipsie und Kopfschmerzen[1].

Frau Dr. Oehri et al. berichten von einem Patienten mit Polydipsie, Polyurie und initialer Kopfschmerzepisode. Laborwerte inkl. Durstversuch sprechen für einen partiellen Diabetes insipidus. Bei niedrigem ADH-Wert im Serum – trotz hoher Serumosmolalität – handelt es sich um einem Diabetes insipidus centralis. Bis hier bin ich einverstanden.

Dann postulieren die Autoren – bei normaler Funktion der übrigen hypophysären Hormonachsen – eine *isolierte Apoplexie nur der Neurohypophyse*, die in der Literatur so bislang nicht beschrieben worden sei. Für extrem seltene, «abgefahrene» Diagnosen sollte man eigentlich besonders gute Gründe haben. Wie sieht es damit aus? In der Publikation werden zwei Argumente vorgebracht: einerseits die Anamnese (akuter Beginn der Polydipsie und Polyurie mit Kopfschmerzepisode) und andererseits die MR-Bildgebung.

Die Beschreibung der MR-Untersuchung passt aus meiner Sicht aber nicht zu den Abbildungen und auch nicht zu den Originalbildern, die ich inzwischen freundlicherweise einsehen durfte. Die Autoren beschreiben zudem den *gesamten* Sellainhalt, und nicht wie behauptet die Neurohypophyse, die nur einen kleinen dorsalen Teil der Hypophyse ausmacht.

Die Behauptung, der Diabetes insipidus centralis sei hier durch eine isolierte Apoplexie nur der Neurohypophyse verursacht, wird deshalb von der MR-Bildgebung nicht unterstützt. Am wahrscheinlichsten scheint mir eine (asymptomatische oder auch symptomatische) zystische Raumforderung innerhalb einer ausgewalzten Hypophyse. Das neben der Anamnese einzige Argument für eine «exotische» Diagnose entfällt, dieser Diabetes insipidus centralis hat wohl keine so ungewöhnliche Ursache.

Fabian Hässler

Korrespondenz:
Dr. med. Fabian Hässler
Abt. Radiologie und Nuklearmedizin
Kantonsspital
CH-8208 Schaffhausen
fabian.haessler@spitaeler-sh.ch

1 Schweiz Med Forum. 2010;10(30–31):513–5.

Replik

Wir danken Herrn Hässler für die wertvollen Anmerkungen sowie die zusätzliche kritische Beurteilung der von unserer Klinik angefertigten MRT-Untersuchung. Uns bleibt an diesem Punkt folgende Antwort: Wie schon erwähnt, wurden die Beschriftungen von Bild A und B irrtümlicherweise vertauscht. Wir bitten dies zu entschuldigen. Zu der Ursache des zentralen Diabetes insipidus bleibt anzumerken, dass unser Patient weiterhin einen isolierten zentralen Diabetes insipidus aufweist, welcher zum damaligen Zeitpunkt akut aufgetreten ist und begleitet bzw. angeführt wurde von einer Episode mit ungewohnten Kopfschmerzen. In den vorangegangenen Jahren war der Patient asymptomatisch. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde kein Verlaufs-MRT angefertigt, da sich von der Klinik her keine Indikation ergab. Ob die Ursache nun eine Blutung war oder eine Ischämie, gefolgt von einer zystischen Umwandlung, muss zum jetzigen Zeitpunkt offen bleiben.

Ineke Grendelmeier

Korrigendum

Im Artikel «Thrombozytopenie und Thrombozytose – neue Therapieansätze» von Michele Zoppi in SMF Nr. 51–52/2010 hat sich auf Seite 914 ein Fehler eingeschlichen. Die Preisspannen von Eltrombopag (Revolade®) und Romiplostim (Nplate®) wurden vertauscht. Richtig ist: Die Kosten für Romiplostim (Nplate®) betragen 4245 bis 8250 CHF pro Monat, für Eltrombopag (Revolade®) zwischen 1700 und 5000 CHF pro Monat. Der Autor bittet, den Fehler zu entschuldigen. Die Online-Ausgabe wurde korrigiert.

Erratum

Une erreur s'est glissée dans l'article de Michele Zoppi intitulé «Thrombopénie et thrombocytose – nouveaux traitements», publié dans le numéro 51–52/2010 de Forum en page 914. Les fourchettes de prix ont été inversées. Les coûts rectifiés se situent entre 4245 et 8250 francs par mois pour le romiplostim (Nplate®) et entre 1700 et 5000 francs par mois pour l'eltrombopag (Revolade®). L'auteur prie le lecteur d'excuser cette erreur. L'édition en ligne a déjà été corrigée.