

# **Disulfiram – eine wichtige Therapieoption der Alkoholabhängigkeit entfällt**

Disulfiram ist eine jahrzehntelang bewährte Substanz zur abstinenzorientierten Therapie Alkoholabhängiger. Gerade in den letzten Jahren hat die Substanz eine Renaissance als Baustein eines komplexen Therapiekonzeptes erlebt.

Der Wirkstoff war in Deutschland unter dem Handelsnamen Antabus® zugelassen, die produzierende Firma Nycomed hat allerdings den Vertrieb und die Produktion 2011 eingestellt, ausdrücklich nicht wegen medizinischer oder pharmakologischer Gründe. Damit ruhte die Zulassung für das Präparat, es bestand aber die Möglichkeit, den Wirkstoff aus dem Ausland zu beziehen. Die Zulassung eines Arzneimittels erlischt nach zweijähriger „Ruhezeit“ endgültig, das ist für Disulfiram zum 30.06.2013 der Fall, damit entfällt die Möglichkeit einer Verordnung der Substanz zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Im Einzelfall kann bei der Krankenversicherung ein Antrag auf Kostenübernahme für ein in Deutschland nicht zugelassenes Medikament gestellt werden, der aber im Regelfall negativ beschieden wird, wie der Verband der Ersatzkassen bereits 2011 der DHS mitgeteilt hat. Hierbei wird besonders auf die zur Verfügung stehenden Alternativpräparate abgehoben, die allerdings alle ein anderes pharmakologisches Wirkprinzip besitzen.

Disulfirambehandlung ist eine sog. Aversionstherapie. Bei Alkoholkonsum unter der Substanz fallen Stoffwechselprodukte an, die zu einer für den Betroffenen unangenehmen Alkoholunverträglichkeitsreaktion führen. Dieser Effekt fördert die Alkoholkarenz.

In allen klinischen Studien – veröffentlicht zwischen 2000 bis 2008 - wurde die Effektivität des Disulfiram gestützten Therapieprinzips der Alkoholkrankheit belegt (zit. nach Krampe und Ehrenreich, Curr. Pharm. Des. 2010). Dieses Wirkprinzip ist alleinstehend, es gibt keine andere in Deutschland zugelassene Substanz mit vergleichbarem Mechanismus. Die Wirksamkeit der Behandlung speziell in einem multimodalen Behandlungskonzept ist hinreichend dokumentiert (Haasen et al., Suchttherapie 2010; Niederhofer et al., Drug Alcohol Rev. 2003; Mutschler et al.; Praxis (Bern 1994)). Krampe et al. beschreiben eine kumulative Abstinenzquote von 50 % in einem komplexen, Disulfiram basierten Therapieprogramm in Deutschland (Ambulante Langzeitintensivtherapie für Alkoholranke = ALITA) (Krampe et al., Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2006).

Die zur Therapie der Alkoholkrankheit zugelassenen Substanzen wie Acamprosat, Naltrexon und demnächst Nalmefen haben als sog. „Anticravingsubstanzen“ einen vollkommen anderen Wirkmechanismus und z. T. anderen Indikationsbereich, sind deshalb mit Disulfiram nicht vergleichbar und sind daher auch keine Alternativpräparate, zumal Disulfiram meist nach unzureichendem Effekt der anderen Substanzen in einem Stufenplan eingesetzt wird. Eine kontrollierte Disulfiramtherapie ist bei schwer kranken Alkoholabhängigen einer Behandlung mit Acamprosat möglicherweise sogar überlegen (Diehl A. et al. AlcoholAlcohol. 2010).

Speziell für die Gruppe der substituierten Opiatabhängigen mit komorbider Alkoholabhängigkeit und unzureichender Acamprosatwirkung ist eine Disulfiramtherapie eine wichtige Behandlungsoption. Diese Patienten sind zu ca. 60 % aktiv HCV infiziert, ein anhaltender Alkoholkonsum ist geeignet, die Entwicklung einer Leberzirrhose deutlich zu beschleunigen und erschwert eine Interferontherapie der Hepatitis C. Die Opiatantagonisten Naltrexon und Nalmefen sind wegen des Auslösens eines akuten Opiatentzugsyndroms bei dieser Patientengruppe kontraindiziert. Viele Patienten haben eine lange Karriere häufiger Alkoholentzüge hinter sich mit unzureichendem Effekt, Disulfiram kann diesen Kreislauf durchbrechen. In der Praxis Isernhagen u. a. werden beispielsweise derzeit 7 von 200 substituierten Patienten mit Disulfiram behandelt, bei weiteren Patienten wurde wegen der unklaren Versorgungssituation ab Juli 2013 auf den Behandlungsstart verzichtet. 5 dieser Patienten sind unter Disulfiram komplett alkoholabstinenter. Ein Ende dieser Behandlung – weil die Substanz nicht mehr zur Verfügung stehen wird – würde ein medizinisches und ein menschliches Desaster bedeuten.

Das Setting der Substitutionsbehandlung lässt sich gut für eine Disulfiramtherapie nutzen, durch das erforderliche tägliche Erscheinen kann die Substanz wie das Substitut unter Kontrolle eingenommen werden. Gerade unter kontrollierter Einnahme ist die Effektivität der Substanz nachgewiesen (Jørgensen et al., AlcoholClinExp Res. 2011; Petrov et al., UgeskrLaeger. 2011) Auch hier ist diese Behandlungsform derzeit alternativlos.

Die Kombinationstherapie ist risikoarm durchführbar, Medikamenteninteraktionen und/oder QT Zeit Verlängerungen sind nicht zu befürchten (Tong et al. J ClinPharmacol. 1980; Atkinson et al., J. Addiction Med. 2013; Roache et al., Drug AlcoholDepend. 2011), gravierende Nebenwirkungen sind bei der Kombinationstherapie unter kontrollierten Behandlungsbedingungen selten (Ling et al. Arch Gen Psychiatry. 1983; Charuvastra et al., Arch Gen Psychiatry. 1976).

Die Alkoholabhängigkeit ist eine schwere, oft chronische und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung mit gravierenden somatischen und psychischen Folgeerkrankungen. Die Therapiemöglichkeiten der Alkoholkrankheit sind begrenzt, die Einstellung der Produktion und des Vertriebes und damit das Erlöschen der Zulassung von Antabus® (Disulfiram) stellt eine erhebliche Einschränkung der therapeutischen Optionen dar.

**Eine Therapie mit Disulfiram ist verglichen mit häufigen stationären Entzugsbehandlungen und verglichen mit anderen Substanzen kostengünstig. Eine Verordnung der Substanz auf Privatrezept ist in der Regel aufgrund der sozial marginalisierten Lebenssituation vieler suchtkranker Patienten keine Option.**

**Die DGS und führende Experten appellieren an alle Entscheidungsträger in Politik, Industrie und Krankenversicherung, einen Weg für die weitere Verfügbarkeit von Disulfiram zu finden. Die gesetzlichen Krankenkassen mögen ein unbürokratisches Bewilligungsverfahren zum Import von Disulfiram aus den europäischen Nachbarstaaten entwickeln.**

**Es erscheint nicht nachvollziehbar, dass eine gut dokumentierte Therapieoption bei einer schwer zu behandelnden, potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung aus medizinfremden Gründen aufgegeben wird.**

**PD Dr. Markus Backmund, Dr. Konrad Isernhagen, Prof. Dr. U. W. Preuss, Dr. Albrecht Ulmer**

Für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin

**Prof. Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich**

Klinische Neurowissenschaften, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin (Göttingen)

**Falk Kiefer, MD**

Professor of Psychiatry & Psychotherapy, Ruprecht-Karls-University Heidelberg

**PD Dipl.-Psych. Dr. Henning Krampe**

Universitätsklinik für Anästhesiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

**Prof. Dr. U. Havemann-Reinecke**

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Göttingen

**Prof. Dr. Jens Reimer**

Direktor des ZIS Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg

**Prof. Dr. Norbert Scherbaum**

Direktor der Klinik für abhängiges Verhalten und Suchtmedizin  
LVR-Klinikum Essen, Kliniken und Institut der Universität Duisburg - Essen

## **Juni 2013**

### **Literatur:**

1. Krampe H, Ehrenreich H.  
Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment.  
Curr Pharm Des. 2010;16(19):2076-90.
2. Haasen C et al.  
Intensivierte ambulante Disulfiram gestützte Nachbehandlung alkoholabhängiger Patienten: Erste Erfahrungen aus Hamburg  
Suchttherapie 2010; 11: 85– 88
3. Niederhofer H, Staffen W.  
Comparison of disulfiram and placebo in treatment of alcohol dependence of adolescents.  
Drug Alcohol Rev. 2003 Sep;22(3):295-7
4. Mutschler J., Kiefer F.  
Mechanism of action of disulfiram and treatment optimization in prevention of recurrent alcoholism  
Praxis (Bern 1994). 2013 Jan 30;102(3):139-46
5. Krampe H, et al.  
Follow-up of 180 alcoholic patients for up to 7 years after outpatient treatment: impact of alcohol deterrents on outcome  
Alcohol Clin Exp Res. 30: 86-95, (2006)
6. Diehl A, et al.  
Why is disulfiram superior to acamprosate in the routine clinical setting? A retrospective long-term study in 353 alcohol-dependent patients.  
Alcohol Alcohol. 2010 May-Jun;45(3):271-7
7. Jørgensen CH, et al.  
The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder.  
Alcohol Clin Exp Res. 2011 Oct;35(10):1749-58
8. Petrov I, et al.  
Meta-analysis of pharmacological therapy with acamprosate, naltrexone, and disulfiram--a systematic review  
Ugeskr Laeger. 2011 Nov 28;173(48)
9. Tong TG, Benowitz NL, Kreek MJ.  
Methadone-disulfiram interaction during methadone maintenance.  
J Clin Pharmacol. 1980 Aug-Sep;20(8-9):506-13
10. Roache JD, et al.  
A double-blind, placebo-controlled assessment of the safety of potential interactions between intravenous cocaine, ethanol, and oral disulfiram.  
Drug Alcohol Depend. 2011 Dec 1;119(1-2):37-45
11. Charuvastra CV, et al.  
The medical safety of the combined usage of disulfiram and methadone. Pharmacological treatment for alcoholic heroin addicts.  
Arch Gen Psychiatry. 1976 Mar;33(3):391-3
12. Ling W, et al.  
Use of disulfiram for alcoholics in methadone maintenance programs. A Veterans Administration Cooperative Study.  
Arch Gen Psychiatry. 1983 Aug;40(8):851-4