

# Disulfiram: Aktuelle Befundlage und Wirkmechanismen

Susanne Rösner<sup>1</sup>, Martin Grosshans<sup>2</sup> und Jochen Mutschler<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Forel Klinik, Islikonerstraße 5, CH-8548 Ellikon an der Thur für atf Schweiz

<sup>2</sup>Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 68159 Mannheim

<sup>3</sup>Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Selnastraße 9, CH-8001 Zürich

## Zusammenfassung

Als Aversiv-Therapeutikum nimmt Disulfiram in mehrfacher Hinsicht eine Sonderstellung unter den Strategien der pharmakologischen Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit ein. So erzielt das Medikament seine therapeutische Wirkung nicht durch die Beeinflussung neurobiologischer Mechanismen der Abhängigkeit, wie dies bei Anti-Craving Substanzen der Fall ist, sondern über seine Eigenschaft, bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol eine Unverträglichkeitsreaktion auszulösen. Dadurch sind therapeutischer Nutzen und unerwünschte Wirkungen eng miteinander assoziiert: Einerseits ist die Aversivität der Disulfiram-Alkohol-Wechselwirkungen für eine Gruppe alkoholabhängiger Patienten eine wichtige Stütze bei der Umsetzung des Abstinenzvorsatzes, umgekehrt kann die aversive Substanzeigenschaft zum Risiko werden, wenn es dem Patienten nicht gelingt, seinen Abstinenzvorsatz konsequent umzusetzen. Zur Sonderstellung der Substanz trägt darüber hinaus die primär erwartungsvermittelte Wirkung von Disulfiram bei: Entscheidend für die therapeutische Wirkung scheint primär die gedankliche Vorwegnahme der Unverträglichkeit mit Alkohol zu sein, nicht die pharmakologische Wirkung der Substanz bzw. das tatsächliche Auftreten einer Alkohol-Disulfiram-Reaktion selbst. Vor diesem Hintergrund sind auch die Ergebnisse einer aktuellen Meta-Analyse (Skinner 2014) zur Wirksamkeit von Disulfiram zu interpretieren, die nur in nicht-verblindeten Studien signifikante Behandlungseffekte für Disulfiram zeigen. In verblindeten Studien, so argumentieren die Autoren der Meta-Analyse, werden die abstinenzunterstützenden Effekte von Disulfiram auch in der Placebo-Gruppe wirksam, wodurch die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen "verwischen" und signifikante Behandlungseffekte für Disulfiram nicht mehr nachweisbar sind. Die erwartungsbezogene Effektvermittlung von Disulfiram hat Konsequenzen für die klinische Praxis und die zukünftige Forschung, die in dem vorliegenden Artikel dargelegt werden. Die unbedingte Notwendigkeit einer umfassenden Aufklärung des Patienten, einer gründlichen Voruntersuchung und die Sicherstellung der therapeutischen Akzeptanz einer Therapie mit Disulfiram bleiben davon unbeeinflusst.

**Schlagerwörter:** Disulfiram, Antabus, Pharmakotherapie, Alkohol, Abhängigkeit

## Abstract

### Disulfiram: Current findings and mechanism of action

As an alcohol-aversive agent, disulfiram occupies an exceptional position in the pharmacological relapse prevention of alcohol dependence. In contrast to anti-craving drugs, disulfiram does not modulate neurobiological mechanisms of addiction, but rather works through its aversive reaction when combined with alcohol. Thereby therapeutic and adverse effects are closely related: On the one hand, the aversiveness of the disulfiram ethanol reaction has the potential to support abstinence in a subgroup of alcohol dependent patients, while on the other hand, it becomes a health threat if the patient doesn't manage to maintain complete abstinence. The exceptional position of disulfiram is also based on the role expectations play in the mediation of therapeutic effects. These are not determined by pharmacological effects or the factual occurrence of a disulfiram ethanol reaction, but rather through the expectation that the drug was consumed and the anticipation of an aversive reaction if combined with alcohol. This is in line with the findings of a current meta-analysis (Skinner 2014), that only showed significant effects for disulfiram in open-label trials. The authors of the meta-analysis conclude that due to expectations induced in both groups, treatment and placebo, blinded studies are incapable of distinguishing a difference between treatment groups. The mediation of therapeutic effects through expectation has various consequences for clinical practice and future research on disulfiram, which are outlined in the article at hand. The unconditional necessity to comprehensively inform patients, to perform a medical history, a physical examination and a laboratory testing remain unchanged by these findings.

**Keywords:** Disulfiram, antabus, pharmacological treatment, alcohol, dependence

## 1 Hintergrund und Verordnung

Psychotherapeutische Methoden der Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten tragen nachweislich zur Unterstützung der Abstinenz und zur Prophylaxe eines exzessiven Alkoholkonsums nach Entzugsbehandlung bei

### Korrespondenzautor:

Dr. Susanne Rösner  
Forel Klinik  
Islikonerstraße 5  
CH-8548 Ellikon an der Thur  
E-Mail: [susanne.roesner@forel-klinik.ch](mailto:susanne.roesner@forel-klinik.ch)

(Berglund et al. 2001, Miller und Wilbourne 2002). Wie klinische Studien und Meta-Analysen zeigen, können die Erfolge psychosozialer Entwöhnungstherapien bei Alkoholabhängigkeit durch die zusätzliche Anwendung pharmakologischer Strategien gesteigert werden (Bouza et al. 2004, Mann et al. 2004; Rosner et al. 2010a, Rosner et al. 2010b). Für die pharmakologische Unterstützung der Alkoholentwöhnung sind derzeit vier Wirkstoffe zugelassen: Die Opioid-Antagonisten Naltrexon und Nalmefen, der Glutamat-Antagonist Acamprosat und das Aversiv-Therapeutikum Disulfiram (Pape et al. 2013). Während der primäre Wirkmechanismus der beiden Opioid-Antagonisten darin besteht, alkoholinduzierte Belohnungseffekte zu blockieren (Clintrone 1995), wird vermutet, dass Acamprosat über die Regulierung des Gleichgewichts zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Mechanismen und die dadurch erzielte Abschwächung konditionierter Entzugssymptome wirkt (Littleton 2007). Alternativ wird für Acamprosat aktuell auch eine Wirksamkeitsvermittlung durch Calcium diskutiert (Spanagel et al. 2013). Als primärer Wirkmechanismus wurde bei den genannten Substanzen eine gezielte pharmakologische Modifikation des Alkoholverlangens angenommen, weshalb diese Substanzen mitunter als Anti-Craving-Medikamente klassifiziert werden. Die therapeutische Wirkung von Disulfiram basiert dagegen primär auf dessen Unverträglichkeit mit Alkohol; dadurch nimmt die Substanz als Aversiv-Therapeutikum eine Sonderstellung unter den pharmakologischen Therapien der Alkoholabhängigkeit ein.

Die Unverträglichkeit von Tetraethylthiuram bzw. Disulfiram mit Alkohol wurde Mitte des 19. Jahrhunderts eher zufällig entdeckt. Disulfiram, ein Thiuram-Derivat, welches früher in der Vulkanisation von Kautschuk bei der Gummierstellung verwendet wurde, führte bei Personen, die dieser Substanz ausgesetzt waren, zu Unverträglichkeitsreaktionen mit Alkohol, die oftmals zu "unfreiwilliger" Abstinenz führte (Bany 1988, Kragh 2008). E.E. Williams, ein amerikanischer Arzt, hat das Auftreten dieser Unverträglichkeitsreaktion 1937 im Journal der American Medical Association (JAMA) beschrieben und bereits auf die Möglichkeit einer therapeutischen Nutzbarkeit verwiesen (Williams 1937). Wenige Jahre später stießen die Dänen Hald und Jacobsen bei ihren Forschungen erneut auf die Wechselwirkung von Disulfiram mit Alkohol und begannen den Einsatz erstmals klinisch zu erproben (Hald und Jacobsen 1948). Seit Beginn der 50er Jahre wird Disulfiram als Aversiv-Medikament in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit weltweit eingesetzt. Fallberichte über Todesfälle aus Dänemark und den USA in den 50er und 60er Jahren (Amadoe 1967) lösten eine kontroverse Diskussion um den Wirkstoff aus, der in vielen Ländern, darunter auch Deutschland, ein erheblicher Verordnungsrückgang folgte.

Trotz einer wieder zunehmenden Verordnung von Disulfiram in den letzten Jahren hat die Herstellerfirma Nycomed im Jahr 2011 auf die Erneuerung der Zulassung verzichtet und die Produktion von Disulfiram eingestellt. Damit

besitzt der Wirkstoff in Deutschland derzeit keine Zulassung mehr, kann jedoch auf Basis patientenbezogener Anforderungen über Internationale Apotheken bezogen werden. Die aktuellen zulassungsrechtlichen Veränderungen haben die Diskussion um den Wirkstoff neu belebt. Damit ist Disulfiram nicht nur das am längsten in klinischem Gebrauch befindliche Entwöhnungsmittel, sondern auch das am kontroversesten Diskutierte. Die folgenden Erläuterungen zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie zu den potentiellen Wirkmechanismen sollen unter Würdigung der aktuellen Befundlage zur fachlichen Diskussion über den Wirkstoff beitragen.

## 2 Pharmakologische Wirkung, Wechsel- und Nebenwirkungen

Das therapeutische Wirkprinzip von Disulfiram basiert auf der bereits erwähnten Wechselwirkung mit Alkohol. Disulfiram hemmt das Enzym Aldehyddehydrogenase, welches für die Umwandlung von Acetaldehyd zu Acetat beim Alkoholabbau in der Leber verantwortlich ist. Wird nach der Einnahme von Disulfiram Alkohol konsumiert, führt dies dazu, dass Alkohol nicht vollständig, sondern nur bis zu einem Zwischenprodukt, dem toxischen Acetaldehyd, abgebaut werden kann. Die Akkumulation von Acetaldehyd führt bei gleichzeitigem Alkoholkonsum rasch zu einem vegetativen Symptomenkomplex, der sogenannten Alkohol-Disulfiram-Reaktion. Diese umfasst kardiovaskuläre, neurologische, gastrointestinale und respiratorische Reaktionen, die je nach Ausprägungsgrad für den Patienten unangenehm bis vital bedrohlich werden können (Übersicht ► Tab. 1). Bei milder Ausprägung einer Alkohol-Disulfiram-Reaktion treten Symptome wie Gesichtsröte (flush), Schwitzen, Steigerung der Herzfrequenz auf, bei moderater Ausprägung werden unter anderem Übelkeit, Tachykardie, Hyperventilation, Hypotension und Atemnot beobachtet, während bei starker Ausprägung schwere Hypotonie, Atemdepression, Bradykardie, Arrhythmien, Myokardinfarkt und akutes Herzversagen lebensbedrohlich werden können (Suh et al. 2006).

Intensität und Dauer der Unverträglichkeitsreaktionen korrelieren meist mit der eingenommenen Disulfiram-Dosis sowie der Menge des konsumierten Alkohols. Plötzliche Todesfälle scheinen vor allem im höheren Dosis-Bereich, d.h. bei Tagesdosen von 1.000-3.000 mg aufzutreten (Suh et al. 2006). Trotzdem ist zu berücksichtigen, dass bei gleicher Dosis starke individuelle Unterschiede in der Schwere der Alkohol-Disulfiram-Reaktion beobachtet wurden (Suh et al. 2006). Während einige Patienten nach Einnahme von Disulfiram keine Alkohol-Disulfiram-Reaktion entwickeln (Mutschler et al. 2008), können bei anderen Personen bereits geringe Mengen Alkohol zu starken Unverträglichkeitsreaktionen führen. Somit ist die Intensität dieser Reaktionen kaum vorhersehbar, eine umfassende Aufklärung des Patienten ist daher dringend erforderlich. Dem

**Tabelle 1:** Mögliche Symptome einer Alkohol-Disulfiram-Reaktion (ADR)<sup>1</sup>

| Betroffene Körperregion | Moderate Reaktionen                                                                                  | Schwere Reaktionen                                                                                   |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Haut                    | Schwitzen, Hitzewallungen (besonders im oberen Brustbereich und im Gesicht)                          | Keine                                                                                                |
| Atmungssystem           | Hyperventilation, Atemnot, Kurzatmigkeit, Brustschmerzen                                             | Atemdepression                                                                                       |
| Kopf, Hals, Rachen      | Acetaldehyd Atemgeruch, verschwommenes Sehen, pulsierende klopfendes Gefühl in Kopf oder Hals, Durst | Keine                                                                                                |
| Verdauungssystem        | Übelkeit, Erbrechen                                                                                  | Keine                                                                                                |
| Herz-Kreislaufsystem    | Schmerzen in der Brust, Herzklopfen, Hypotension, Tachykardie                                        | Akutes Herzversagen, Kreislaufkollaps, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, akute Herzinsuffizienz |
| Nervensystem            | Schwindel, Unruhe, Verwirrung, pulsierende Kopf- und Nackenschmerzen, verschwommenes Sehen           | Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit                                                                      |
| Andere                  | Schwächegefühl                                                                                       | <b>lebensbedrohlicher Zustand bis hin zum Tod</b>                                                    |

<sup>1</sup>In Anlehnung an die Empfehlung der Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA)

Patienten muss bewusst sein, dass jeglicher Alkoholkonsum zu massiven Unverträglichkeitsreaktionen führen kann. Die US-amerikanische Behörde für Drogenmissbrauch und psychiatrische Versorgung (SAMHSA) hat eine Reihe von Empfehlungen für die klinische Anwendung von Disulfiram formuliert (vgl. SAMHSA 2009), die neben der Aufklärung und der informierten Einwilligung des Patienten die Sicherstellung der Abstinenz vor Behandlungsbeginn und die sorgfältige Prüfung medizinischer und psychiatrischer Vorbelastungen und Kontraindikationen vorschreibt (► Tab. 2). Im Falle schwerer Alkohol-Disulfiram-Reaktion sind Notfallmedizinische Maßnahmen wie die Gabe von Sauerstoff und Flüssigkeit sowie die Überwachung der Herz-/Kreislauf-funktionen im stationären Rahmen notwendig (Mutschler und Kiefer 2013). Eine spezifische Pharmakotherapie der Alkohol-Disulfiram-Reaktion ist bislang nicht bekannt, diskutiert wird die Gabe von Kortikosteroiden, Antihistaminika und Ascorbinsäure (Johansson 1992) und die Verabreichung des Alkohol-Antidots Fomepizole (Sande et al. 2012).

In das Risikoprofil von Disulfiram sind neben Wechselwirkungen mit Alkohol und Arzneimitteln auch unerwünsch-

te Arzneimittelwirkungen mit einzubeziehen. Die schwerste unerwünschte Wirkung von Disulfiram ist das Auftreten einer toxischen Hepatitis, die sowohl bei Patienten mit als auch ohne bestehender Leberfunktionsstörung beobachtet wurde (Suh et al. 2006). Auch wenn die toxische Hepatitis sehr selten auftritt, ist diese mit einer hohen Mortalität assoziiert (Bjornsson et al. 2006, Chick 1999). Daher ist Disulfiram bei Auftreten der ersten hepatotoxischen Anzeichen sofort abzusetzen, eine engmaschige Laborkontrolle der Leberfunktionswerte und die zusätzliche Aufklärung und Sensibilisierung der Patienten über die Symptome einer medikamentös induzierten Hepatitis sind erforderlich (► Tab. 3). Möglicherweise können mittels pharmakogenetischer Untersuchungen zukünftig Nebenwirkungen durch Disulfiram im Vorfeld minimiert werden (Mutschler et al. 2012).

In Einzelfällen wurden auch schwere metabolische Störungen, wie Laktat-Azidose, beschrieben. Darüber hinaus besteht das Risiko schwerer Hautreaktionen einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms sowie einer toxischen epidermalen Nekrolyse. Disulfiram hemmt neben der Aldehyd-Dehydrogenase weitere Enzyme wie etwa Dopamin-β-Hy-

**Tabelle 2:** Bedingungen einer Disulfiram-Verordnung

Folgende Voraussetzungen einer Disulfiram-Verordnung sind sicherzustellen:

- Umfängliche Information über Disulfiram (Interaktionen mit Alkohol, Nebenwirkungen, Notwendigkeit zur absoluten Abstinenz)
- Information und Instruktion des familiären bzw. des nahen sozialen Umfelds
- Einholen der informierten Zustimmung des Patienten ggf. schriftlich (<http://www.fosumos.ch/images/stories/alkohol/patienteninformationuberantabus.pdf>)
- Sicherstellung der Abstinenz (ggf. Blut oder Atemalkoholtest)
- Erstellen einer umfassenden medizinischen und psychiatrischen Anamnese (bekannte Arzneimittelallergien, Medikamenteneinnahme, vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen, Erkrankungen des Zentralnervensystems, Krampfanfälle, Nieren- und Lebererkrankungen)
- Durchführung körperlicher Untersuchungen und Laboruntersuchungen (Leberwerte (Transaminasen, alkalische Phosphatase, GGT), Kreatinin), bei Frauen: Schwangerschaftstest. Falls klinisch angezeigt: EKG

**Tabelle 3:** Symptome einer hepatischen Veränderung nach Disulfiram-Einnahme<sup>1</sup>

- Müdigkeit
- Schwäche, Energielosigkeit
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Gewichtsverlust
- Juckreiz, Ausschlag
- Bauchschmerzen
- Gelbfärbung von Haut oder Augen
- Fieber
- Dunkelfärbung des Urins
- Hellverfärbung des Stuhls

<sup>1</sup>In Anlehnung an die Empfehlung der Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA)

droxylase (DBH), welches die Oxidation von Dopamin zu Noradrenalin katalysiert. Dadurch kommt es zu einem Anstieg von Dopamin und zu einer Verminderung von Noradrenalin sowie der entsprechenden Metaboliten im peripheren und zentralen Gewebe (Musacchio et al. 1966), was in seltenen Fällen zu psychotischen oder anderen psychiatrischen Symptomen führen kann (Mutschler et al. 2009).

Disulfiram wird nach oraler Gabe mäßig schnell resorbiert und hat eine durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von 7,3 Stunden (Fairman 1987). Die Substanz wird zunächst reduktiv zu Diethyldithiocarbamat reduziert und zerfällt anschließend in Diethylamin und CS<sub>2</sub> bzw. wird alternativ zu Diethyldithiocarbamat methyliert, welches weiter zu Sulfid und Sulfoxid oxidiert wird (Bakdash et al. 2008).

### 3 Wirksamkeit

Zur Wirksamkeit von Disulfiram in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit liegen eine Reihe klinischer Studien vor, die Befundlage erweist sich jedoch insgesamt als wenig konsistent (Garbutt et al. 1999, Hughes und Cook 1997, Suh et al. 2006). In einer Meta-Analyse mit 11 kontrollierten doppel-blinden Studien (Jorgensen et al. 2011) wurden für Disulfiram im Vergleich zu Placebo, zu keiner Behandlung und zu aktiven Kontrollgruppen signifikant höhere Abstinenzquoten nachgewiesen. Übersichtsarbeiten zu Disulfiram bewerten unter anderem die Rolle der Therapie-Compliance kritisch, die sich außerhalb einer supervidierten Disulfiram-Gabe als sehr gering erweist (Jorgensen et al. 2011, Krampe und Ehrenreich 2010, Mutschler und Kiefer 2013, Suh et al. 2006). So gibt es Hinweise, wonach unter nicht-supervidierter Disulfiram-Gabe nur knapp 20% der Patienten den Wirkstoff auch tatsächlich einnehmen (Fuller et al. 1986). Kritisch bewertet wird zudem die oftmals geringe Studienqualität bisheriger Disulfiram-Studien, vor allem das Fehlen einer randomisierten Zutei-

lung und die fehlende Blindung der Gruppenzugehörigkeit (Suh et al. 2006).

Eine neue Meta-Analyse zu Disulfiram (Skinner 2014) leistet unter Einbeziehung von insgesamt 22 randomisierten kontrollierten Studien eine umfassende Wirksamkeitsbewertung der Substanz. Eine meta-analytische Integration über unterschiedliche Zielkriterien (kontinuierliche Abstinenz, Anzahl der Trinktage, Zeitdauer bis zum ersten Rückfall) ermittelt einen signifikanten Gesamteffekt für Disulfiram ( $g^* = 0.58$ ; 95% CI = 0.35-0.82). Meta-analytisch bestätigt wird zudem die Überlegenheit therapeutischer Effekte einer supervidierter Disulfiram Applikation ( $g = .82$ , 95% CI = .59-1.05) im Vergleich zu nicht-supervidierten Einnahmeformen ( $g = .26$ ; 95% CI = -.02-.53). Die Effektberechnung auf der Grundlage von Vergleichsstudien mit Anti-Craving Substanzen spricht für die Überlegenheit der Effekte von Disulfiram gegenüber Naltrexon ( $g = .77$ , 95% CI = .52-1.02) und Acamprosat ( $g = .76$ ; 95% CI = .04-1.48).

Aus methodischer Sicht besonders interessant ist die meta-analytische Gegenüberstellung der Behandlungseffekte unter Berücksichtigung von Designmerkmalen. Dabei sind lediglich für die Integration der Open-Label-Studien signifikante Gesamteffekte nachweisbar ( $g = .70$ ; 95% CI = .46-.93), für verblindete Studien zeigt sich hingegen kein signifikanter Gesamteffekt. Die Autoren der Meta-Analyse (Skinner 2014) weisen darauf hin, dass dieser Befund vor dem Hintergrund des besonderen Wirkmechanismus von Disulfiram zu interpretieren ist. Disulfiram wirkt vornehmlich über die Erwartung der aversiven Alkoholwechselwirkung, nicht über die aversive Wirkung selbst. Da die entsprechenden Erwartungen bei verblindetem Studiendesign auch in der Placebo-Gruppe wirksam werden, "verwischen" die Unterschiede zwischen den Gruppen durch die Induktion einer Wirkungserwartung. Als Folge sind trotz klinischer Wirksamkeit einer Therapie mit Disulfiram keine signifikanten Behandlungseffekte in verblindeten Studien nachweisbar. Die Implikationen, die sich aus diesem Befund für die Annahmen zum Wirkmechanismus von Disulfiram sowie für die klinische Anwendung ergeben, werden im Folgenden diskutiert.

### 4 Psychologische Wirkmechanismen

Neben der aversiv-therapeutischen Wirkung von Disulfiram wird auch die bereits eingangs erwähnte Beteiligung der DBH-hemmenden Komponente von Disulfiram am Wirkmechanismus diskutiert. Diese dürfte jedoch vor allem die Wirksamkeit der Substanz in der Behandlung der Kokainabhängigkeit oder des pathologischen Spielens erklären, für die Vermittlung der abstinenzunterstützenden Effekte bei alkoholabhängigen Patienten spielt die DBH-Hemmung vermutlich nur eine untergeordnete Bedeutung.

\* **Hedges g:** 0.2-0.5: kleiner Effekt. 0.5-0.8 mittlerer Effekt. >= 0.8 großer Effekt

Die Vorbeugung eines Alkoholkonsums durch Disulfiram basiert auf der Unverträglichkeitsreaktion mit Alkohol. Daraus resultiert die Frage, inwieweit die therapeutische Wirksamkeit das tatsächliche Auftreten einer Alkohol-Disulfiram-Reaktion und eine pharmakologische Substanzwirkung voraussetzt oder die abstinenzunterstützende Wirkung von Disulfiram primär erwartungsvermittelt ist.

Zur Frage der Notwendigkeit des Auftretens einer Alkohol-Disulfiram-Reaktion gilt die ursprüngliche Vermutung, wonach das tatsächliche Erleben der zeitlichen Kontingenz zwischen Disulfiram-Einnahme, Alkoholkonsum und einer aversiven Alkohol-Disulfiram-Reaktion im Sinne der klassischen Konditionierung zu einer Abnahme der Wahrscheinlichkeit eines erneuten Konsums von Alkohol führt, als widerlegt (Suh 2006). So wird heute von kontrollierten bzw. ärztlich überwachten Trinkversuchen mit dem Ziel, über die Mechanismen der Bestrafung eine Beeinflussung des Trinkverhaltens zu erzielen oder dem Patienten eine Einschätzung seiner individuellen Sensibilität für das Auftreten einer Unverträglichkeitsreaktion zu vermitteln (Banys 1988, Kristenson 1995, Wright und Moore 1990) Abstand genommen (Suh et al. 2006). Inzwischen besteht weitestgehend Konsens darüber, dass eine Alkohol-Disulfiram-Reaktion nicht tatsächlich auftreten muss, um therapeutisch wirksam zu werden (Ehrenreich und Krampe 2004).

Zur Frage der pharmakologischen versus erwartungsvermittelten Wirkungsvermittlung von Disulfiram, liegen inzwischen empirische Befunde vor, welche die Bedeutung von Erwartungen untermauern. So zeigte sich in einer randomisierten Cross-Over-Studie, in der die Erwartung, Disulfiram eingenommen zu haben, experimentell manipuliert wurde, auch bei placebobehandelten Probanden eine Abnahme der Reizreaktivität ("Cue Reactivity") auf alkoholassoziierte Reize (Skinner et al. 2010). Auch spricht der fehlende Nachweis signifikanter Gesamteffekte in den Studien mit verblindetem Design vor dem Hintergrund der spezifischen Eigenschaften von Disulfiram weniger für das Fehlen einer pharmakologischen Substanzwirkung als vielmehr für das Auftreten erwartungsvermittelter Effekte, die unter verblindeten Bedingungen sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe wirksam werden.

Entscheidend für die Wirkungsvermittlung scheint also die Erwartung Disulfiram eingenommen zu haben und die gedankliche Vorwegnahme einer aversiven Interaktion mit Alkohol zu sein, wobei die genaue kognitive Vermittlung der therapeutischen Effekte bislang nicht geklärt ist. Denkbar wäre, dass die Einnahme von Disulfiram die Nicht-Verfügbarkeit von Alkohol signalisiert und auf diese Weise Prozesse der Aufmerksamkeitsselektion und der gedanklichen Beschäftigung mit Alkohol unterbunden werden. So wurden Informationen zur Verfügbarkeit von Alkohol bzw. Möglichkeit von Trinkereignissen in einem anderen Kontext als zentraler Einflussfaktor der Häufigkeit und Intensität eines Alkohol-Cravings nachgewiesen (Kruse et al. 2012, Wertz und Sayette 2001). Vor diesem Hintergrund

ist die Diskussion um die Klassifikation von Disulfiram als Anti-Craving-Substanzen erneut aufzugreifen.

## 5 Zusammenfassung und Interpretation

Der Wirkmechanismus von Disulfiram erscheint auf den ersten Blick paradox: Zum einen, weil die therapeutischen Effekte der Substanz nicht durch die pharmakologische Wirkung, sondern bereits durch die gedankliche Vorwegnahme dieser Wirkungen vermittelt werden. Zum anderen, weil die aversive Wechselwirkung der Substanz mit Alkohol einerseits Grundlage der therapeutischen Wirkung ist, andererseits aber auch zum gesundheitlichen Risiko für den Patienten werden kann. Unerwünschte Wirkungen und therapeutischer Wirkmechanismus, Nutzen und Gefährdung sind somit eng miteinander assoziiert. So scheint gerade die Aversivität der Disulfiram-Alkohol-Wechselwirkungen zumindest für eine Teilgruppe alkoholabhängiger Patienten eine wichtige Stütze bei der Umsetzung des Abstinenzvorsatzes zu sein. Umgekehrt kann diese aversive Substanzeigenschaft zum Risiko werden, wenn es dem Patienten nicht gelingt, seinen Abstinenzvorsatz konsequent umzusetzen.

Der spezifische Wirkmechanismus von Disulfiram und die enge Verzahnung von therapeutischem Nutzen und gesundheitlicher Gefährdung erfordert eine besondere Sorgfaltspflicht bei der Information und Aufklärung des Patienten. So ist in jedem Fall sicherzustellen, dass sich der Patient der Notwendigkeit einer absoluten Abstinenz bewusst ist und eine hohe Abstinenzzuversicht unter Disulfiram-Therapie signalisiert. Darüber hinaus sollte die Therapie mit Disulfiram der persönlichen Therapiepräferenz des Patienten entsprechen. Dessen Beteiligung an der Therapieplanung im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung erweist sich vor dem Hintergrund des Wirkmechanismus von Disulfiram nicht nur in Hinblick auf die Compliance relevant, sondern determiniert darüber hinaus auch das individuelle Risiko einer Therapie mit Disulfiram.

Weitere Implikationen, die sich aus der besonderen Spezifität des Wirkmechanismus von Disulfiram ergeben, betreffen den empfohlenen Dosis-Bereich. Sind die therapeutischen Effekte von Disulfiram durch Erwartungen vermittelt, sind Annahmen zur pharmakologischen Dosis-Wirkungs-Beziehung von untergeordneter Bedeutung. Somit ist zu erwarten, dass bereits Mengen im unteren Bereich des Dosis-Spektrums ausreichen, um die gewünschten Abstinenzeffekte zu erzielen. Theoretisch könnte eine therapeutische Wirkung unter Placebo-Gabe erwartet werden; würde sich dieses Vorgehen jedoch in der klinischen Praxis etablieren und das Wissen darüber in Patientenkreisen "herumsprechen", würden folglich die Erwartungs- und damit auch die Behandlungseffekte einer Therapie mit Disulfiram ausbleiben. Zudem hätte die Verbreitung der Annahme Placebo einzunehmen, zur Folge, dass Patienten verstärkt Trinkerversuche riskieren, was bei tatsächlichen Disulfiram-Verordnungen

letztendlich einen erheblichen Risikoanstieg für die Patienten bedeuten würde.

Für die Planung zukünftiger klinischer Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Disulfiram gelten die etablierten methodischen Standards zur Bias-Kontrolle. Fragwürdig ist jedoch, inwieweit die ansonsten gültige Empfehlung eines verblindeten Studiendesigns auf klinische Studien mit Disulfiram übertragbar ist. Wird die Wirkung von Disulfiram ausschließlich durch Erwartungseffekte vermittelt, führt eine Verblindung der Gruppenzugehörigkeit dazu, dass die Erwartungs- und damit auch die Therapieeffekte in der Interventions- als auch in der Kontroll-Gruppe gleichermaßen wirksam werden. Somit kann die therapeutische Wirkung von Disulfiram unter Anwendung eines verblindeten Studiendesigns grundsätzlich nicht abgebildet werden.

Neben einer weiteren Prüfung des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Disulfiram sind die psychologischen Prozesse, welche an der Vermittlung der abstinenzunterstützende Wirkung von Disulfiram beteiligt sind, durch die zukünftige Forschung weiter zu spezifizieren. Dabei ist sowohl der Frage nachzugehen, welche konsumrelevanten Prozesse durch die Einnahme von Disulfiram und die dadurch ausgelöste Antizipation aversiver Reaktionen beeinflusst werden als auch die Frage, welche Prädiktoren den Alkoholkonsum eines Patienten unter Disulfiram-Therapie voraussagen. Die Kenntnis konsumdeterminierender bzw. abstinenzunterstützender Einflussfaktoren würde neben einem verbesserten Verständnis der psychologischen Wirkvermittlung von Disulfiram auch wesentlich dazu beitragen, die Einschätzung des individuellen Risiko-Nutzen-Profils zu verbessern um damit die Sicherheit einer Therapie mit Disulfiram zu erhöhen.

## 6 Literatur

- Amadoe GA (1967): Sudden death during disulfiram – alcohol reaction. *Q J Stud Alcohol* 28 (4): 649-654.
- Bakdash A et al. (2008): Probleme beim analytischen Nachweis des Alkoholentwöhnungsmittels Disulfiram in Blut- und Haarproben. *T + K* 75 (2): 68.
- Banys P (1988): The clinical use of disulfiram (Antabuse): a review. *J Psychoactive Drugs* 20 (3): 243-261.
- Berglund M et al. (2001): Treatment of alcohol and drug abuse – An evidence-based review. *Technology Assessment in Health Care (SBU)*. (Report No. 156/1).
- Bjornsson E, Nordlinder H, Olsson R (2006): Clinical characteristics and prognostic markers in disulfiram-induced liver injury. *J Hepatol* 44 (4): 791-797.
- Bouza C et al. (2004): Efficacy and safety of naltrexone and acamprostate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction* 99 (7): 811-828.
- Chick J (1999): Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug Saf* 20 (5): 427-435.
- Ehrenreich H, Krampe H (2004): Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? Not to forget about disulfiram's psychological effects. *Addiction* 99 (1): 26-27.
- Fuller RK et al. (1986): Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA* 256 (11): 1449-1455.
- Garbutt JC et al. (1999): Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA* 281 (14): 1318-1325.
- Hald J, Jacobsen E (1948): A drug sensitizing the organism to ethyl alcohol. *Lancet* 25 (2): 1001-1004.
- Hughes JC, Cook CC (1997): The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies. *Addiction* 92 (4): 381-395.
- Johansson B (1992): A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 369: 15-26.
- Jorgensen CH, Pedersen B, Tonnesen H (2011): The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 35 (10): 1749-1758.
- Kragh H (2008): From Disulfiram To Antabuse: The Invention of a Drug. *Bulletin of Historical Chemistry* 33 (2): 82-88.
- Krampe H, Ehrenreich H (2010): Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Curr Pharm Des* 16 (19): 2076-2090.
- Kristenson H (1995): How to get the best out of antabuse. *Alcohol Alcohol* 30 (6): 775-783.
- Kruse MI et al. (2012): Effects of alcohol availability, access to alcohol, and naltrexone on self-reported craving and patterns of drinking in response to an alcohol-cue availability procedure. *J Stud Alcohol Drugs* 73 (2): 205-215.
- Littleton JM (2007): Acamprostate in alcohol dependence: implications of a unique mechanism of action. *J Addict Med* 1 (3): 115-125.
- Mann K, Lehert P, Morgan MY (2004): The efficacy of acamprostate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 28 (1): 51-63.
- Miller WR, Wilbourne PL (2002): Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction* 97 (3): 265-277.
- Musacchio JM et al. (1966): Inhibition of dopamine-beta-hydroxylase by disulfiram in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 152 (1): 56-61.
- Mutschler J, Kiefer F (2013): Mechanism of action of disulfiram and treatment optimization in prevention of recurrent alcoholism. *Praxis (Bern 1994)*, 102 (3): 139-146.
- Mutschler J, Diehl A, Kiefer F (2008): Pharmacology of disulfiram – an update. *Fortschr Neurol Psychiatr* 76 (4): 225-231.
- Mutschler J, Diehl A, Kiefer F (2009): Pronounced paranoia as a result of cocaine-disulfiram interaction: case report and mode of action. *J Clin Psychopharmacol* 29 (1): 99-101.
- Mutschler J et al. (2012): Functional polymorphism of the dopamine  $\beta$ -hydroxylase gene is associated with increased risk of disulfiram-induced adverse effects in alcohol-dependent patients. *J Clin Psychopharmacol* 32 (4): 578-580.
- Pape E et al. (2013): Aktueller Stand der pharmakologischen Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit. *Suchttherapie* 14: 1-8.
- Rosner S et al. (2010a): Acamprostate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* (9): CD004332.
- Rosner S et al. (2010b): Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* (12): CD001867.
- SAMHSA (2009): TIP Series – Treatment Improvement Protocols (TIPS). Incorporating Alcohol Pharmacotherapies Into Medical Practice (TIP 49).
- Sande M, Thompson D, Monte AA (2012): Fomepizole for severe disulfiram-ethanol reactions. *Am J Emerg Med* 30 (1): 262 e3-5.
- Skinner MD (2014): Disulfiram Efficacy in the Treatment of Alcohol Dependence: A Meta-analysis. *PLOS ONE*.
- Skinner MD et al. (2010): Effect of the threat of a disulfiram-ethanol reaction on cue reactivity in alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 112 (3): 239-246.
- Spanagel R et al. (2013): Acamprostate Produces Its Anti-Relapse Effects Via Calcium. *Neuropsychopharmacology*.
- Suh JJ et al. (2006): The status of disulfiram: a half of a century later. *J Clin Psychopharmacol* 26 (3): 290-302.
- Wertz JM, Sayette MA (2001): A review of the effects of perceived drug use opportunity of self-reported urge. *Exp Clin Psychopharmacol* 9 (1): 3-13.
- Williams EE (1937): Effects of alcohol on workers with carbon disulfide. *Journals of the American Medical Association* 109: 1472-1473.
- Wright C, Moore RD (1990): Disulfiram treatment of alcoholism. *Am J Med* 88 (6): 647-655.