

# Das Bonner Abstinenzierungsprogramm – Aussenseiter oder Unverzichtbar ?

Workshop Antabusprogramm  
CRA-Kongreß  
LVR-Klinik Viersen

Viersen, 14. April 2016  
Dr. Katja Kreuzberg  
LVR-Klinik Bonn  
Ambulanz für Abhängigkeitserkrankungen und Psychotherapie

## Das Bonner Abstinenzierungsprogramm...

...ist ein multiprofessioneller Behandlungsplan mit Disulfiram für Menschen mit chronischer Alkoholabhängigkeit

### Die wichtigsten Behandlungsinhalte

- Tägliche Einnahme von Disulfiram unter Aufsicht (in den ersten zwei Monaten)
- Wöchentliche Arztkontakte
- Möglichkeit der raschen Krisenintervention
- Enge Anbindung an das Behandlungsteam

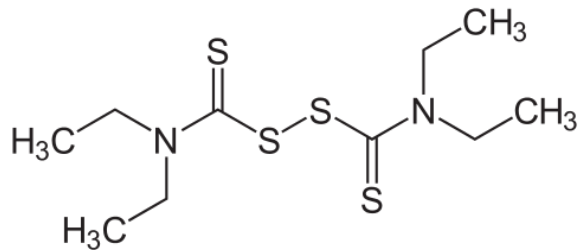
## Fall 1

- 42jährige Patientin
- 1 Tochter 2009 geboren
- Erstkontakt LVR-Klinik 2010, 3x stationär
- 2010 eine Entwöhnungsbehandlung abgeschlossen
- 2011 12 stationäre Aufenthalte
- 2012 7 stationäre Aufenthalte
- 7. Aufenthalt in 2012: Beginn mit Disulfiram, Einzug in Mutter-Kind-Einrichtung, aber ohne die Tochter
- Tochter war bis 2013 bei den Großeltern (Eltern des Kindsvaters)
- 2013 2x stationär
- 2014 1x stationär
- Jeweils rückfällig mit Alkohol nach gezieltem Absetzen von Disulfiram
- Diagnose Chorea Huntington, gesichert 2013 (mütterlicherseits vererbt, Mutter im Alter von Mitte 50 verstorben, Mutter auch alkoholabhängig; Bruder der Patientin ebenfalls erkrankt, zu diesem besteht aber kaum Kontakt, lebt in einer Pflegeeinrichtung nahe Wittenberge)
- 2013 Tochter zum Vater zurückgekehrt, Patientin zu der Zeit noch in Mutter-Kind-Einrichtung
- Seit 2014 lebt die Familie zusammen, Patientin ist sozial sehr gut integriert
- Symptome der Chorea klinisch gering, bei Intoxikation deutlicher erkennbar

## Fall 2

- 39jährige Patientin
- ein Sohn aktuell 9 Jahre
- Erstkontakt LVR-Klinik 2014, 8x stationär, davon ein 5wöchiger Aufenthalt in der Tagesklinik der LVR-Klinik Bonn
- Im Vorfeld mehrfache Entzugsbehandlungen in anderen Kliniken, u.a einer bekannten Privatklinik
- 2015 8x stationär, zuletzt August 2015
- Bisher keine abgeschlossene Langzeittherapie
- Hochfrequenter Alkoholkonsum, tageweise, beendet Konsumtage oft selbst (ohne Klinikaufenthalt)
- Gespräch über Disulfiram September 2015
- Motivation: einer Freundin habe es auch gut geholfen

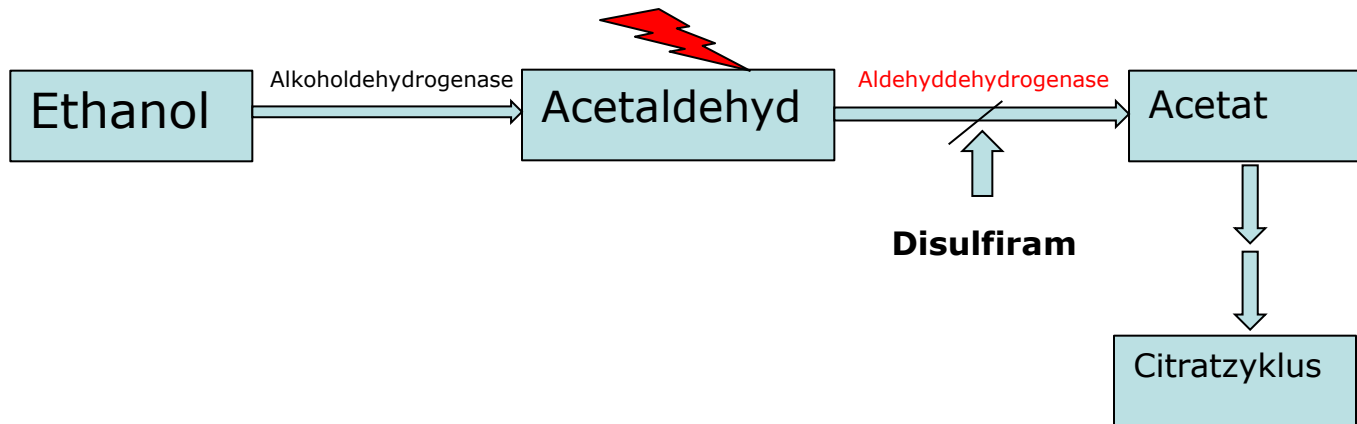
## Was ist Disulfiram ?



- Tetraethylthiuramdisulfid
- Farblose Kristalle
- Hilfsmittel bei der Vulkanisation von Gummi
- Alkoholaversive Wirkung wurde in den 1930er Jahren bei Arbeitern der Gummiindustrie zufällig entdeckt

## Wie wirkt Disulfiram ?

### Irreversible Hemmung der Aldehyddehydrogenase



**Akkumulation von Acetaldehyd → toxisch → **Alkoholunverträglichkeit****

**Die Wirkung von Disulfiram auf das Enzym hält bis zu 14 Tage an**

## Welche Wirkungen hat Disulfiram noch ?

**Irreversible Hemmung der Dopamin-Beta-Hydroxylase** (Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin)

**Hemmung hepatischer mikrosomaler Enzyme (CYP450 2E1 u.a.)**

## Welche hat es nicht ?

**Keine direkte Wirkung auf das Suchtmittelverlangen**

## Was passiert bei einer Alkohol-Disulfiram-Reaktion (ADR) ?

### Toxische Wirkungen des akkumulierten Acetaldehyd :

- Gefäßerweiterung („Flush“-Syndrom)
- Schwindel
- Hyperventilation, Dyspnoe
- Pulsbeschleunigung, sympathische Überaktivierung
- Brustschmerzen
- Niedriger Blutdruck
- Übelkeit und Erbrechen
- Kopf- und Nackenschmerzen
- Angst
- Schweißausbrüche
- Allgemeine Schwäche



## Schwere Komplikationen der ADR

- Myokardinfarkt
- Kreislaufversagen
- Epileptische Anfälle
- Atemdepression
- Tod (1 Todesfall auf 25.000 behandelte Patienten)

## Wie wird Disulfiram eingenommen ?

- Disulfiram wird oral eingenommen
- In manchen Ländern wird Disulfiram auch als Depot unter die Haut eingesetzt, in der Regel werden dann einfach eine bestimmte Menge der Tabletten implantiert (z.B. in Polen)

## Verfügbarkeit von Disulfiram Deutschland/Europa

- Bis 2011 konnte Disulfiram zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse verordnet werden
- Fa. Nycomed stellte 2011 die Produktion von Antabus® ein und gab die Zulassung frei
- Bis 2013 war Disulfiram noch verkehrsfähig und konnte auf Antrag zu Lasten der GKV verordnet werden
- Die GKV „behandelt“ es seit 2013 wie jedes andere in Deutschland nicht zugelassene Medikament und lehnt die Kostenübernahme regelmäßig ab
- Disulfiram ist in Tablettenform erhältlich, diese können wasserlöslich sein (Dispergetten)
- 100mg oder 400mg, auch als 250mg oder 500mg erhältlich unter verschiedenen Namen (Antabuse, Alconil, Tetradin, Esperal) über die internationale Apotheke
- Jede Apotheke in Deutschland kann das Präparat bestellen
- Kosten : ab ca. 20 Euro bis ca. 80 Euro pro Packung, abhängig vom Herkunftsland  
→ monatliche Therapiekosten von ca. 7-27 Euro

## Kontraindikationen

### Somatische Kontraindikationen

- kardiovaskuläre Erkrankung
- zerebrovaskuläre Erkrankung
- schwere chronische Lungenerkrankung
- chronisches Nierenversagen
- Dekompensierte Leberzirrhose
- Magen- und Darmulzera
- Ösophagusvarizen
- Hyperthyreose
- Epilepsie
- Schwangerschaft

## Kontraindikationen

### Psychiatrische Kontraindikationen

- akute Psychosen
- schwere Depressionen
- zerebrale Erkrankung, die das Verständnis der Alkohol-Disulfiram-Reaktion behindert
- regelmäßiger Konsum andere psychotroper Substanzen, insbes. Benzodiazepine

## Nebenwirkungen von Disulfiram

- Müdigkeit
- Oberbauchbeschwerden
- Veränderter Körpergeruch / Mundgeruch (knoblauchartig)
- Kopfschmerzen
  
- Transaminasenerhöhung, insbesondere der alkalischen Phosphatase
- Polyneuropathie
- Induktion von Psychosen (?)
- Senkung der Krampfschwelle
  
- Verstärkung der Wirkung/Nebenwirkung von Benzodiazepinen, Phenytoin, Clomipramin, Pimozid, Rifampicin, Isoniazid, Metronidazol, Theophyllin
- Vorsicht bei Kombination mit Metformin, Risiko Ketoazidose erhöht
  
- Verstärkung der Antabus-Disulfiram-Reaktion durch Metronidazol (blockiert auch ALDH), TZA, MAO-Hemmer, Chlorpromazin, RR-Senker

## Wie behandelt man eine Alkohol-Disulfiram-Reaktion ?

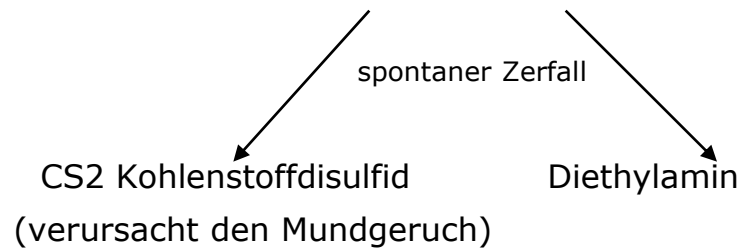
- Die Behandlung orientiert sich in erster Linie an den Symptomen der ADR
- Kreislaufüberwachung
- Flüssigkeitsgabe i.v
- Evtl. kreislaufstabilisierende Medikamente
- Antihistaminika und Diazepam schwächen die ADR ab
- Promethazin kann i.v. gegeben werden

## Abbau von Disulfiram

Disulfiram hat eine Plasmahalbwertszeit von ca. 7,3h

1. Reduktive Spaltung zum

N,N-Diethyldithiocarbamat-Anion



2. Methylierung zu S-Methyl-N,N-diethyldithiocarbamat,  
weitere Umwandlung zu Sulfin oder Sulfoxid

Blockade von CYP2E1

(Isoniacid = Induktor von 2E1)



## Welche Patienten werden in das BAEP aufgenommen ?

### Zielgruppe / Voraussetzungen:

- Langjährig alkoholabhängige Patienten
- mindestens eine Langzeittherapie abgeschlossen
- Trotzdem in kurzen zeitlichen Abständen weiterhin Alkoholkonsum
- stabile Eigenmotivation des Patienten zur Abstinenz und eine ausreichende Absprachefähigkeit
- Bereitschaft und Fähigkeit, regelmäßig, in den ersten 2 Monaten täglich, zur Medikamentenvergabe und zu den vereinbarten Arztterminen zu erscheinen
- ausreichend stabiler sozialer Rahmen
- eine ausreichende Impulskontrolle
- ausreichendes Verantwortungsbewusstsein gegenüber der eigenen Gesundheit
- ausreichende Stabilität und Behandlung bei psychiatrischer Komorbidität
- Besonderheit : Überbrückung bis zum Antritt einer Langzeittherapie

## **Zeit für Fragen oder Anmerkungen**

# Pause ??

## **Ablauf einer Aufnahme in das BAEP**

**Erstgespräch**

**Patientenmerkblatt**

**Rezept**

**Stationäre Aufnahme**

**Dosierung**

**Entlassungsplanung**

**Ambulantes Procedere**

**Notfall / Krise**

**Kosten für den Patienten**

**Beendigung des BAEP**

**Besonderheit substituierte Patienten**

## Ablauf einer Aufnahme in das BAEP

### Erstgespräch

- Anamnese : stationäre Aufenthalte, LZT
- Insbesondere Konsum anderer Suchtmittel
- Psychiatrische Anamnese
- Aufklärung über Wirkung von Disulfiram, Nebenwirkungen, Symptome der ADR
- Die Erstgespräche finden sehr häufig bei bereits stationären Patienten statt, seltener kommen die Patienten direkt zum Erstgespräch in die Ambulanz

### Patientenmerkblatt

- Enthält zusammengefasst alle wichtigen Informationen für den Patienten über den Ablauf der Aufnahme in das BAEP, die Vergabe von Disulfiram über die Station und den Hinweis auf die Off-Label-Verordnung

## Ablauf einer Aufnahme in das BAEP

### Rezept

- Privatrezept über 50 Tbl. Disulfiram à 400mg
- Dieses löst der Patient im Idealfall schon vor der stationären Aufnahme ein und bringt seine Tabletten mit

### Stationäre Aufnahme

- Planung der stationären Aufnahme zum Entzug mit anschließender Eindosierung von Disulfiram
- Bei bereits stationären Patienten wird auf dieser Station Disulfiram eindosiert oder die Patienten werden hierfür auf die Station 15.1.C verlegt

### Dosierung

- Beginn mit 100mg abends
- Je nach Verträglichkeit Steigerung auf 200mg abends nach 3-5 Tagen

## Ablauf einer Aufnahme in das BAEP

### Entlassungsplanung

- Termin in der Ambulanz am Entlassungstag

### Ambulantes Procedere

- Planung der Arztkontakte zunächst wöchentlich, die Dauer des Kontaktes kann je nach Bedarf kurz gehalten werden
- Tägliche Vergabe bzw. Einnahme von Disulfiram über die Station 15.1.C in den ersten 2 Monaten, danach schrittweise Ausdünnung auf 1-2x wöchentliches Abholen
- Kennzeichnung im KIS mit Nebenbehandler „ANTABUS“

### Notfall / Krise

- Patientenpass
- Rasche stationäre Aufnahme im Falle von Alkoholkonsum
- Ggf. internistische Überwachung
- Rasche stationäre Aufnahme auch zur Rückfallprävention

## Ablauf einer Aufnahme in das BAEP

### Kosten für den Patienten

- 20 Euro für 50 Tabletten in einer Bonner Apotheke, nahe dem Kliniksgelände

### Beendigung BAEP

- Auf Wunsch des Patienten
- Im Einvernehmen mit dem Patienten, wenn Disulfiram nicht den gewünschten Effekt auf die Abstinenzhaltung hat
- Es gibt keinen „Rauswurf wegen zu vieler Rückfälle“ o.ä.

### Besonderheit substituierte Patienten

- Auch für Patienten mit komorbider Opiat- und Alkoholabhängigkeit ist Disulfiram eine Option zur Aufrechterhaltung der Alkoholabstinenz
- Unsererseits wird empfohlen, dann die Disulfiram-Vergabe über den/die substituierende(n) Arzt/Ärztin zu steuern



## Abgrenzung zu Colme

- Calciumcarbamid
- War in Deutschland nie zugelassen
- Reversible Hemmung der Aldehyddehydrogenase
- Keine Hemmung der Dopamin-Beta-Hydroxylase
- Keine Hemmung mikrosomaler Enzyme
- Kürzere Wirkdauer als Disulfiram
- 2xtgl. Gabe
- Tropfenform
- Im Rahmen des BAEP ungeeignet (u.a. wegen 2xtgl., Mitgabe erschwert)
- Kann evtl. alternativ zum BAEP durch wichtige Bezugspersonen verabreicht werden
- Wegen der reversiblen Hemmung der Aldehyddehydrogenase ist keine längere Pause der Einnahme vor Alkoholkonsum notwendig

## Abgrenzung zu Anticraving-Substanzen

**Acamprosat**

**Naltrexon**

**Nalmefene**

- Disulfiram hat ein einzigartiges Wirkprofil
- Die Wirkung ist in keiner Weise mit einer Anticraving-Substanz vergleichbar
- Disulfiram kann nicht durch eine Anticraving-Substanz ersetzt werden (Argumentation der GKV)

## Kombination mit Anticraving-Substanzen

- Unter der Einnahme von Disulfiram spüren viele Patienten einen Rückgang des Cravings
- Reduktion des Suchtmittelverlangens durch „Trinkverbot“ bzw. das „Sich-Nicht-Entscheiden-Müssen“
- In Einzelfällen ist eine Kombination mit Naltrexon und/oder Acamprosat sinnvoll
- Auch eine „Dreierkombi“ ist möglich
- Eine Kombination mit Nalmefene macht vermutlich keinen Sinn wegen „bedarfsadaptierter Einnahme“ des Nalmefene und andere Zielsetzung bei den Patienten unter Nalmefene

## „Statistik“ seit 2011

- Seit 2011 wurden 49 Patienten in das BAEP aufgenommen, manche davon auch mit Unterbrechungen mehrfach
- Aktuell werden 14 Patienten im BAEP betreut, zusätzlich erhalten einige ambulante Patienten ausserhalb des BAEP Disulfiram
- Dauer der Disulfiram-Einnahme zwischen 3 Monaten und 9 Jahren
- Längste durchgehende Abstinenzzeit liegt bei 9 Jahren
- 2 Patienten seit 2011 durchgehend abstinent
- Rückfälle oft nach ca. 1 Jahr
- Dauer der Einnahme von Disulfiram korreliert nicht mit der Abstinenzzeit nach Absetzen; auch nach 3 Jahren kont. Einnahme kommen Rückfälle nach Absetzen von Disulfiram sehr rasch (innerhalb von Tagen bis Wochen, Absetzen geschieht oft in Krisensituationen unbeabsichtigt)
- 1 Patient war 6 Jahre im BAEP, ist seit 2014 immer noch abstinent von Alkohol, konsumiert aber vermehrt THC
- 1 Patient aus Koblenz (Fall vor dem Sozialgericht)

## „Statistik“

### Wie viele Patienten trinken Alkohol auf Disulfiram und erleben eine ADR ?

**20% ?**

**60% ?**

**90% ?**

- Gezieltes Probetrinken des Patienten (Wichtig: sog. Trinkversuche, die früher auch gegen den Willen des Betroffenen durchgeführt wurden, sind heute obsolet)
  - Impulsives Trinken
  - Zu kurze Pause
  - Versehentlich
- 
- Bei manchen Patienten reicht ein Schluck Bier
  - ADR tritt nicht immer auf
  - Eintritt der Symptome innerhalb von ca. 15 min
  - Dauer bis 3 Stunden

(Berichte eigener Patienten)

## Besonderheiten

### Disulfiram und Kokain

- Hemmung der Dopamin-Beta-Hydroxylase
- Keine ausreichende Studienlage
- Die vorliegenden Berichte stützen einen Einsatz von Disulfiram bei Kokainabhängigkeit nicht

### Disulfiram und Psychose

Verstärkung psychotischer Symptome durch Hemmung der Dopamin-Beta-Hydroxylase ??

→ Bei gut behandelten bzw. stabilen und therapieadhärenten Patienten ist die Disulfirameinnahme kein Problem; bei Patienten mit schlechter Therapieadhärenz ist eher daran zu arbeiten und Disulfiram wegen der insgesamt schlechten Adhärenz nicht indiziert

## Fall 3

- 47jährige Patientin
- Lebt alleine auf dem Gelände der LVR-Klinik
- Einzelkind, guter Kontakt zur Mutter in Duisburg, dort ist auch die mittlerweile 22jährige Tochter aufgewachsen
- Erstkontakt LVR-Klinik 2009
- 2010, 2011 und 2013 jeweils einmal stationär
- Von Juli 2013 bis März 2015 Disulfiram eingenommen
- Vordiagnosen: „Psychose“, Alkoholabhängigkeit, Cannabis- und Amphetaminmißbrauch
- Während der Abstinenzzeit 2013-2015 deutliche Exazerbation eines Dermatozoenwahnes
- Keine Akzeptanz für die Einnahme von Neuroleptika, vorübergehend Haldol niedrigdosiert, aber orofaciale Dyskinesien
- 2015 2x 1 Tag stationär wegen akuter Desorganisation unter Amphetaminkonsum
- Seit 17.12.2015 wieder Disulfiram 100mg tgl.
- Aktuell leichte „Hautsymptome“
- Zugang zur Behandlung des Wahnes ist sehr schwierig, aber letztlich nur unter Abstinenz möglich

## Fall 4

- 49jähriger Patient
- Geschieden, 1 Sohn, arbeitet in der Chemieindustrie
- Erstkontakt LVR-Klinik 2010
- 1 abgeschlossene Langzeittherapie in 2010/2011
- Mehrfache stationäre Entzugsbehandlungen 2011 und 2012, jeweils mit höhergradiger Intoxikation
- 2013 Beginn mit Disulfiram
- 2013 danach 1x stationär
- 2014 1x, 2015 3x stationär
- Rückfälle meist während eines Urlaubs oder an mehreren arbeitsfreien Tagen
- Absetzen von Disulfiram 3-4 Tage vorher
- Aktuell im Schichtdienst tätig



## **Zeit für Fragen oder Anmerkungen**

## Diskussion

- **Ist Disulfiram in der Therapie der Alkoholabhängigkeit überholt ?**
- **Ist die Verordnung von Disulfiram ein „Spiel mit dem Tod“ ?**
- **Sollten auch andere Fachrichtungen insbesondere Hausärzte (wieder mehr) Disulfiram verordnen ?**
- **Mangelt es an Aufklärung über Disulfiram ?**
- **Ist die Verordnung von Disulfiram eine Maßnahme gegen den Willen des Betroffenen ?**
- **Welche Argumente haben Gegner von Disulfiram ?**

## Abschlussthesen

**Disulfiram ist ein unverzichtbares Medikament auch in der heutigen Suchtmedizin, wenn es in ein entsprechendes Therapiekonzept eingebettet wird**

**Das Besondere an Disulfiram ist die Stärkung des eigenen Willens des Betroffenen in Bezug auf die Abstinenz und die „vorverlagerte Abstinenzentscheidung für die nächsten 14 Tage“ (Dr. M. Reker)**

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !**

**Katja.Kreuzberg@lvr.de**

## Literatur

1. A. Bakadash, T. Nadulski, S. Herre, F. Pragst  
Probleme beim analytischen Nachweis des Alkoholentwöhnungsmittels Disulfiram in Blut- und Haarproben  
T + K (2008) 75 (2):68
2. Thomas Reuster, Elisabeth Händel  
Pharmakologische Aversivbehandlung rückfälliger Patienten mit Alkoholabhängigkeit aus medizinethischer Sicht  
Ethik und Psyche, Campus-Verlag (2015)