



a-t 2011; 42: 4, 13



Neu auf dem Markt

NALTREXON ▼(ADEPEND) NACH ALKOHOLENTZUG

Zur Reduktion des Rückfallrisikos nach Alkoholentzug steht - jeweils als Teil eines umfassenden Therapieprogramms - neben dem zentral in das glutaminerge und GABA-erge System eingreifenden Acamprosat (CAMPRAL; [a-t 2002; 33: 73](#)) und dem Aldehyddehydrogenasehemmer Disulfiram (ANTABUS) nun auch hierzulande der Opioidantagonist Naltrexon ▼(ADEPEND) zur Verfügung.^{1,2} Naltrexon ist in den USA seit 1995 und in Österreich bereits seit 1989 für diese Indikation im Handel. Es wurde in Deutschland unter Bezug auf die Originalzulassung eines österreichischen Anbieters als Generikum zugelassen.²

Die europäische Arzneimittelbehörde EMA fordert inzwischen für neue Therapien zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit, primär die Raten der anhaltenden Abstinenz mindestens 12, möglichst aber 15 Monate nach Entzug zu untersuchen, da die in 3 bis 6 Monaten erreichten Ergebnisse nicht stabil bleiben.³ Während Disulfiram im Plazebovergleich** auf die anhaltende Abstinenz nach einem Jahr keinen Einfluss hat,^{4,5} wird diese Rate unter Acamprosat nach Daten aus zwei plazebokontrollierten Doppelblindstudien, die von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA überprüft und korrigiert wurden, geringfügig, aber signifikant erhöht.⁶

EIGENSCHAFTEN: Naltrexon soll einer alkoholbedingten Stimulation des endogenen Opioidsystems entgegenwirken und das Verlangen ("craving") nach Alkohol während der Abstinenz und nach Alkoholaufnahme reduzieren.¹

Tagesdosis:	1 x täglich 50 mg, bei leichter bis mäßiger Leber- oder Niereninsuffizienz engmaschig überwachen, Dosisanpassung erwägen, bei schweren Funktionsstörungen kontraindiziert
Bioverfügbarkeit:	5% bis 40% ⁷
Verstoffwechslung:	hoher First-Pass-Metabolismus, hauptsächlich Hydroxylierung zum ebenfalls aktiven Hauptmetaboliten 6-beta-Naltrexol
Ausscheidung:	zu 53% bis 79% renal ⁷
Wechselwirkungen:	nicht untersucht, sorgfältige Überwachung bei Komedikation, Opioidfreiheit vor Behandlungsbeginn sicherstellen (Naloxon-Provokationstest* empfohlen), Patienten vor gleichzeitigem Gebrauch von Opioiden warnen ¹

KLINISCHE WIRKSAMKEIT: Naltrexon ist in der zugelassenen Tagesdosis von 50 mg in zwei Doppelblindstudien, in denen ein Jahr lang nachbeobachtet wird, mit Placebo*** verglichen worden - zusätzlich zu psychosozialer Therapie in allen Gruppen. In der mit 627 Patienten (98% Männer) größeren Untersuchung verringert weder die dreimonatige noch die zwölfmonatige Einnahme von Naltrexon innerhalb von zwölf Monaten den Anteil der Tage, an denen Alkohol getrunken wird, signifikant im Vergleich zu Placebo (19,4% bzw. 15,1% versus 18,0%). Auch die Anzahl der Drinks pro Tag, an dem getrunken wird, wird nicht gesenkt (im Mittel 10,5 bzw. 9,6 vs. 9,3). Rückfall- und Abstinenzraten wurden nicht untersucht.⁸ In der kleineren Studie mit 128 Patienten wird die Rückfallrate, definiert als Trinken von mehr als 6 Drinks am Tag für Männer sowie mehr als 5 für Frauen, durch zwölfwöchige Einnahme von Naltrexon im gesamten Studienzeitraum nicht gesenkt, im vierten bis sechsten Monat nach Therapiebeginn ist sie unter Naltrexon sogar höher als unter Placebo (40% vs. 19%). Abstinenzraten sind auch hier nicht untersucht.⁹ Doppelblinde Langzeitvergleiche von täglich 50 mg Naltrexon mit anderen Entwöhnungsmitteln finden wir nicht.

In der placebokontrollierten COMBINE****-Studie mit 1.383 Alkoholabhängigen nach Entzug wird die 16-wöchige Einnahme von täglich 100 mg Naltrexon bzw. 3 g Acamprosat - somit in höheren als den zugelassenen Dosierungen - sowie Verhaltenstherapie im faktoriellen Design ([a-t 2008; 39: 119](#)) getestet. Während der einjährigen Nachbeobachtung nach Therapieende werden in den für die faktoriellen Vergleiche gepoolten Gruppen unter Naltrexon, Acamprosat, Placebo sowie Verhaltenstherapie 79% bis 82% rückfällig, das heißt, Männer trinken an einem Tag 5 oder mehr Drinks, Frauen 4 oder mehr.¹⁰

In einer lediglich Untersucher-verblindeten spanischen Studie mit 157 Männern steigern täglich 50 mg Naltrexon für ein Jahr die Abstinenzrate in den letzten sechs Monaten der Untersuchung auf 54% gegenüber 27% unter Acamprosat.¹¹ In einem offenen Vergleich von Naltrexon, Acamprosat und Disulfiram in Finnland mit 243 Patienten ist am Ende der einjährigen Nachbeobachtung einer Grafik zufolge offensichtlich kein Patient abstinent.¹² Die EMA schätzt den Nutzen von Naltrexon im Hinblick auf anhaltende Abstinenz als nicht belegt ein.³

Ein aktuelles Cochrane-Review zur Therapie der Alkoholabhängigkeit mit Opioidantagonisten, in dem 50 randomisierte Doppelblindstudien mit insgesamt 7.793

Patienten ausgewertet werden, kommt für Naltrexon zwar zu einer positiven Bewertung.¹³ Diese beruht jedoch maßgeblich auf den Ergebnissen von Kurzzeitstudien.

VERTRÄGLICHKEIT: Schmerzen und Krämpfe im Bauch sowie Übelkeit und Erbrechen kommen sehr häufig vor, Durchfall, Obstipation, Stupor, Schmerzen in der Brust und Potenzstörungen häufig. Suizidversuch, Seh- und Sprachstörungen sind selten, eine idiopathische Thrombozytopenie ist sehr selten.¹ Wegen erhöhter Transaminasen unter täglich 300 mg Naltrexon in einer plazebokontrollierten Studie wird in der US-amerikanischen Produktinformation vor potenzieller Hepatotoxizität gewarnt.⁷ Vor und während der Behandlung sollen Leberfunktionstests durchgeführt werden.¹

KOSTEN: Täglich 50 mg Naltrexon (ADEPEND) kosten monatlich 136 € und damit das fast 1,5fache von Acamprosat (CAMPRAL, 3 x tgl. 666 mg, 94 €/Monat) und mehr als das Doppelte von Disulfiram (ANTABUS, 1 x tgl. 200 mg, 59 €/ Monat).

NALTREXON IM KOSTENVERGLEICH (€)				Deutschland OP Monat*		Österreich OP Monat*	
Naltrexon	ADEPEND	Desitin	28 Tbl. zu 50 mg	127,20	136,29		
	REVIA	Bristol MS	28 Tbl. zu 50 mg			108,25	115,98
	DEPENDEX	Haupt Pharma	28 Tbl. zu 50 mg			85,25	91,34
Acamprosat	CAMPRAL	Merck	168 Tbl. zu 333 mg	88,02	94,31	87,70	93,96
Disulfiram	ANTABUS	Nycomed	50 Tbl. zu 100 mg	49,37	59,24		
	ANTABUS	Inpac	50 Tbl. zu 400 mg			36,05	10,82

* bei täglich 50 mg Naltrexon, 1.998 mg Acamprosat und 200 mg Disulfiram bzw. 400 mg Disulfiram jeden zweiten Tag

■ Der Opioidantagonist Naltrexon ▼(ADEPEND) ist nun auch hierzulande zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit im Rahmen eines umfassenden Therapieprogramms zugelassen.

■ Die Wirksamkeit von Naltrexon im Hinblick auf eine längerfristig anhaltende Abstinenz ist nicht belegt. Wir raten von der Einnahme nach Alkoholentzug ab.

■ Sollte eine medikamentöse Unterstützung zur Rückfallprophylaxe erwogen werden, erscheint uns Acamprosat (CAMPRAL) trotz der allenfalls geringen Wirksamkeit am ehesten hierfür geeignet.

(R =randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

1 Desitin: Fachinformation ADEPEND, Stand Mai 2010

2 BfArM: Schreiben vom 11. Okt. 2010

3 EMA: Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence, Stand 18. Febr. 2010

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf

R 4 FULLER, R.K. et al.: JAMA. 1986; 256: 1449-5

R 5 FULLER, R.K., ROTH, H.P.: Ann. Intern. Med. 1979; 90: 901-4

6 FDA: Medical Review Acamprosat Calcium, Stand 15. Juli 2004; zu finden unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-431_Campral.cfm

- 7 Mallinckrodt Inc.: US-Produktinformation NALTREXONE HYDROCHLORIDE TABLETS USP, Stand 5. Febr. 2009;
<http://pharmaceuticals.covidien.com/imageServer.aspx/doc192218.pdf?contentID=16066&contenttype=application/pdf>
- R 8 KRYSTAL, J.H. et al.: N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1734-9
- R 9 MONTI, P.M. et al.: Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001; 25: 1634-47
- R 10 ANTON, R.F. et al.: JAMA 2006; 295: 2003-17
- R 11 RUBIO, G. et al.: Alcohol Alcohol. 2001; 36: 419-25
- R 12 LAAKSONEN, E. et al.: Alcohol Alcohol. 2008; 43: 53-61
- M 13 RÖSNER, S. et al.: Opioid antagonists for alcohol dependence. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand 8. Okt. 2010; Zugriff Jan. 2011

* Treten nach i.v.-Gabe von 0,2 mg Naloxon innerhalb von 30 Sekunden keine Nebenwirkungen auf, können weitere 0,6 mg gegeben werden.

Patienten 30 Minuten lang kontinuierlich auf Entzugssymptome überwachen.

** Als Placebo diente 1 mg Disulfiram, eine Dosis, die zur Auslösung einer Aversionsreaktion nicht ausreicht.

*** In der kleineren Studie werden Tabletten mit 50 mg Paracetamol zur Erzeugung eines bitteren Geschmacks verwendet.

**** **COMBINE** = Combined Pharmacotherapies and Behavioral Intervention

© 2011 arznei-telegramm