

die bei 28,9% der amerikanischen, aber bei 49,5% der europäischen Patienten erfolgreich war ($p=0,001$). Der Erfolg der anderen Medikamentengruppe war in Europa tendenziell besser als in den USA. Nur die Therapie mit der Gruppe der „anderen Antikonvulsiva“ war in den USA erfolgreicher (17%) als in Europa (10,0%; $p=0,042$).

In der Diskussion machen die Autoren darauf aufmerksam, dass es neben den Unterschieden in der Verteilung der untersuchten Risikofaktoren weitere Unterschiede in der Behandlung zwischen beiden Kontinenten gab. So könnte auch der schwierigere Zugang zu den staatlich geförderten Gesundheitsdiensten in den USA und damit verbunden ein verspäteter Behandlungsbeginn zu den ge-

ringeren Behandlungserfolgen beigetragen haben.

Kommentar

Im Bericht dieser Studie werden die beiden deutschen und das niederländische Zentrum verkürzt Europa genannt. Es ist jedoch fraglich, ob diese drei Zentren mit ihren Patientenmerkmalen, Behandlungsmethoden und -erfolgen stellvertretend für Europa stehen können und die Studie treffend die Unterschiede zwischen beiden Kontinenten zeigt. Das wesentliche Verdienst der Autoren dürfte eher darin liegen, dass sie die in der Literatur berichteten Risikofaktoren für einen Behandlungserfolg zusammengestellt haben und zeigen können, dass eine

Häufung dieser Faktoren tatsächlich eine erfolgreiche Behandlung erschwert. Es ist schwer einzuschätzen, ob die Kenntnis dieser Merkmale dem behandelnden Arzt bei seinen therapeutischen Maßnahmen hilft, oder ob sie eher dazu beiträgt, gute oder weniger gute Behandlungserfolge besser zu verstehen.

Quelle

Post RM, et al. Differential clinical characteristics, medication usage, and treatment response of bipolar disorder in the US versus the Netherlands and Germany. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:96-106.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen

Opioidabhängigkeit

Neue Behandlungsoption mit retardiertem Naltrexon

In einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie, die an opioidabhängigen Patienten in Russland durchgeführt wurde, erwies sich Naltrexon mit retardierter Wirkung (XR-NTX) im Vergleich zu Placebo als wirkungsvolle Behandlungsmethode.

Zu den wichtigsten Therapiemaßnahmen bei Opioidabhängigkeit gehören derzeit die Erhaltungstherapie (*Substitutionstherapie*) und die Medikamenten-freie psychosoziale Therapie. Obwohl die Abstinenz das primäre Behandlungsziel ist, liegt die Rückfallrate insbesondere der Medikamenten-freien Behandlungsmethoden hoch.

In der Erhaltungstherapie werden in erster Linie der μ -Opioidrezeptor-Agonist *Methadon* (z. B. *Methadict*[®]) beziehungsweise *Levomethadon* (L-Polamidon[®]) oder der partielle Agonist *Buprenorphin* (z. B. *Subutex*[®]) eingesetzt. Der Nutzen der Substitutionstherapie konnte in zahlreichen Studien belegt werden. Allerdings ist in 122 von 192 UN-Mitgliedsstaaten eine Substitutionstherapie aus politischen oder fi-

nanziellen Gründen nicht oder nur begrenzt verfügbar. Auch für bestimmte Patientensubgruppen, wie junge Menschen, Patienten mit einer kurzen Abhängigkeitsgeschichte oder solche, für die aus beruflichen Gründen die Anwendung von Opioiden nicht in Frage kommt (z. B. Polizei, Gesundheits- und Notfallpersonal), könnte die Substitutionstherapie weniger geeignet sein.

Als alternative Pharmakotherapie, die eine Abstinenz unterstützt, kann der μ -Opioidrezeptor-Antagonist *Naltrexon* fungieren. Naltrexon ruft keine Euphorie oder Sedierung hervor und ist nicht suchterzeugend. Ein Absetzen von Naltrexon verursacht keine Entzugssymptome, weil die Patienten physisch nicht opioidabhängig sind. Oral verfügbare Naltrexon-Präparate sind bereits in

vielen Ländern zur Unterstützung einer Entwöhnungsbehandlung Opioidabhängiger verfügbar (z. B. *Nemexin*[®]). Der Therapieerfolg setzt allerdings eine regelmäßige Einnahme voraus. Um Therapieversagen durch mangelnde Adhärenz vorzubeugen, wurde nach langwirksamen, injizierbaren Formulierungen gesucht. Das Depot-Präparat XR-NTX ist ein Naltrexon mit retardierter Wirkung (Bindung an Microspheres), das für die intramuskuläre Injektion geeignet ist und einmal im Monat verabreicht wird. Diese injizierbare Depot-Formulierung von Naltrexon ist inzwischen in mehreren Ländern zur Rückfallprophylaxe bei bekannter Alkoholabhängigkeit zugelassen (*Vivitrol*[®]).

Studienziel und -design

In einer multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Naltrexon-Depot bei Opioidabhängigkeit untersucht.

An der Studie nahmen 250 volljährige Patienten teil, die sich in den letzten 30 Tagen einer stationären Entgiftung unterzogen hatten und seit mindestens 7 Tagen keine Opioiden mehr konsumiert

hatten. Sie wurden randomisiert in zwei Studienarme aufgeteilt:

- Naltrexon-Depot 380 mg (n = 126)
- Plazebo (n = 124).

Die Studienmedikationen wurden einmal monatlich intramuskulär injiziert; insgesamt wurden 6 Injektionen über 24 Wochen verabreicht. Zweiwöchentlich wurden insgesamt 12 Beratungssitzungen für die Patienten durchgeführt. Primärer Studienendpunkt war die Abstinenz während der Wochen 5 bis 24. Die Abstinenz wurde anhand von Urinproben und Selbstauskünften zum Drogenverzicht bewertet. Sekundäre Studienendpunkte umfassten selbst berichtete opioidfreie Tage, Punktwerte auf einer Skala des Opioidverlangens, Verweildauer in der Studie und Rückfall in die körperliche Opioidabhängigkeit.

Studienergebnis

In der Naltrexon-Depot-Gruppe schlossen 67 Patienten (53%) und in der Plazebo-Gruppe 47 Patienten (38%) die Studie protokollgemäß ab. Wesentliche Ergebnisse sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Der Anteil der Wochen mit bestätigter Opioidabstinenz lag in der Naltrexon-Depot-Gruppe im Median bei 90,0% gegenüber 35,0% im Plazebo-Arm (p=0,0002). Die Patienten, die mit Naltrexon-Depot behandelt wurden, berichteten selbst von durchschnittlich 99,2% opioidfreien Tagen, verglichen mit 60,4% unter Plazebo (p=0,0004). Das Opioidverlangen war in der Naltrexon-Gruppe deutlich geringer als in der Plazebo-Gruppe und die Patienten blieben deutlich länger in der Studie. Ein Rückfall in eine physiologische Opioidabhängigkeit wurde mithilfe des Naltrexon-Provokationstests bei 17 Patienten im Plazebo-Arm, aber nur bei einem unter Naltrexon-Depot bestätigt (p<0,0001).

Die retardierte, intramuskulär verabreichte Naltrexon-Formulierung wurde insgesamt gut vertragen. Zwei Patienten aus jedem Studienarm brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Schwerwiegende Nebenwirkungen (z. B. Infektionen) traten bei vier Naltrexon- und fünf Plazebo-Patienten auf. Es gab keine Überdosierungs-

Tab. 1. Klinische Ergebnisse der XR-NTX-Therapie [Krupitsky et al.]

Endpunkt	XR-NTX (n = 126)	Plazebo (n = 124)	Behandlungs- effekt	p-Wert
Primäre Endpunkte				
Anteil der Wochen mit bestätigter Abstinenz	90,0 % (69,9–92,4)	35,0 % (11,4–63,8)	55,0 (15,9–76,1)	0,0002
Patienten mit vollständig bestätigter Abstinenz [n]	45 (35,7 %; 27,4–44,1)	28 (22,6 %; 15,2–29,9)	1,58 (1,06–2,36)	0,0224
Sekundäre Endpunkte				
Anteil der selbst berichteten opioidfreien Tage über 24 Wochen	99,2 % (89,1–99,4)	60,4 % (46,2–94,0)	38,7 (3,3–52,5)	0,0004
Verlangen: mittlere Veränderung auf der VAS-Skala vom Ausgangswert	-10,1 (-12,3 bis -7,8)	0,7 (-3,1 bis 4,4)	-10,7 (-15,0 bis 6,4)	<0,0001
Verweildauer [Tage]	> 168	96 (63–165)	0,61 (0,44–0,86)	0,0042
Teilnehmer mit positivem Naloxon-Provokationstest [n]	1 (0,8 %; 0,0–2,3)	17 (13,7 %; 7,7–19,8)	17,3 (2,3–127,8)	<0,0001

Medianwerte (95%-Konfidenzintervall [KI]) oder Anzahl (%; 95%-KI); Intention-to-treat-Analyse. XR-NTX: retardiertes Naltrexon; VAS-Skala: visuelle Analogskala (Skala von 0 bis 100)

ereignisse, Suizidversuche oder Todesfälle.

Fazit

In der vorliegenden Studie zeigte sich einmal monatlich injiziertes Naltrexon mit retardierter Wirkung bezüglich der vordefinierten Studienendpunkte bestätigte Abstinenz, Verlangen nach Opioiden, Studienverweildauer und Vermeidung eines Rückfalls dem Plazebo-Präparat signifikant überlegen. Insbesondere in Ländern, in denen eine Substitutionstherapie nicht zur Verfügung steht, könnte Naltrexon-Depot eine neue Behandlungsoption zur Prophylaxe des Rückfalls in eine Opioidabhängigkeit sein, die körperlich nicht abhängig macht und legal erworben werden kann. Die Anwendung setzt eine erfolgreiche Entzugsbehandlung voraus.

In einem Kommentar zu diesem Artikel, der von mehreren Experten verfasst wurde, wird allerdings massive Kritik an der Studie und der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) geübt, die das Depot-Naltrexon aufgrund der damals unveröffentlichten Ergebnisse für den amerikanischen Markt zur Behandlung der Opioidabhängigkeit zugelassen hat. Sie werfen der Behörde vor, die wissenschaftlichen, behördlichen und ethischen Standards während der Zulassung von Naltrexon-Depot für die

Opioidabhängigkeit gesenkt zu haben. Die Kommentatoren stellen die Frage, warum die USA ausgerechnet Russland, ein Land, in dem eine Methadon- oder Buprenorphin-Therapie nicht erlaubt ist, zur Erprobung eines Medikaments ausgewählt haben, dessen US-amerikanische Zulassung angestrebt wurde. Damit sei gegen die Helsinki-Konvention verstoßen worden, nach der Nutzen, Risiko, Belastung und Wirksamkeit eines neuen Präparats gegenüber der bestverfügbaren Therapie getestet werden sollte und die eine Plazebo-Gruppe nur erlaubt, wenn kein anerkannter Behandlungsstandard vorliegt. Auch das Risiko für eine Opioid-Überdosis nach der Behandlung mit injizierbarem Naltrexon ist nach Meinung der Kommentatoren in der russischen Studie nicht ausreichend untersucht worden. Die Ergebnisse aus früheren Untersuchungen mit oralem Naltrexon ergaben nämlich ein dreifach höheres Risiko für eine Opioid-Überdosis im Vergleich zu einer Methadon- oder Buprenorphin-Therapie.

Quellen

- Krupitsky E, et al. Injectable extended-release for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet* 2011;377:1506–13.
- Wolfe D, et al. Concerns about injectable naltrexone for opioid dependence. *Lancet* 2011;377:1468–9.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen