

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Fortschritt oder Ohnmacht?

## Dexamphetamin zur Behandlung der Kokainabhängigkeit bei bereits heroin- und methadonsubstituierten Patienten

#### Zusammenfassung

Berichtet wird über eine Studie, die Dexamphetamin zur Verminderung des Kokainkonsums bei Drogenabhängigen untersucht. Die berichtete Wirkung muss insgesamt als enttäuschend eingestuft werden.

#### Abstract

We discuss a study in which dexamphetamine is given to reduce the use of cocaine in drug abusers. The effect is rather disappointing.

Büchner, D.  
Bschor, T.

#### Einleitung

Die Substitution mit Methadon und seit jüngerer Zeit auch mit Heroin (Diacetylmorphin) ist eine Möglichkeit in der Behandlung der Heroinabhängigkeit (1). Ein großer Teil der substituierten Patienten konsumiert jedoch weiterhin illegal Heroin und andere illegale Drogen (2). Kokain stellt hierbei ein besonders großes Problem dar. Amphetamine im Allgemeinen und Dexamphetamin im Speziellen könnten potenziell geeignet sein, den Konsum des ebenfalls stimulierenden Kokains zu reduzieren.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie (3) wurden Akzeptanz, Wirkung und Sicherheit von Dexamphetamin zur Reduktion des Kokainkonsums drogenabhängiger Patienten untersucht, die bereits mit einer Kombination aus Heroin und Methadon substituiert waren.

#### Methodik

Eingeschlossen wurden Patienten, die bereits zwei wirkungslose Therapien mit dem Ziel der Reduktion des Kokainkonsums oder der Abstinenz hatten, und die wegen Opiatabhängigkeit bereits mit einer Kombination aus Heroin (Diacetylmorphin, i.v. oder inhalativ) und Methadon (oral) behandelt wurden und dennoch an mindestens acht Tagen pro Monat weiter Kokain konsumierten. Sie erhielten zusätzlich zur fortgesetzten Diacetylmorphin- und Methadongabe über zwölf Wochen 60 mg/d retardiertes Dexamphetamin oder Placebo. Erfasst wurde alle vier Wochen die selbstberichtete Zahl der Tage mit Kokainkonsum.

Achtunddreißig Patienten erhielten Dexamphetamin, 35 Placebo. Diacetylmorphin wurde in einer maximalen Tagesdosis von 1000 mg, dreimal täglich, Methadon in einer maximalen Tagesdosis von 150 mg, einmal täglich gegeben. In den letzten vier Beobachtungswochen wurden montags und donnerstags Urinproben (ohne Aufsicht) genommen und auf den Kokainmetaboliten Benzoyllecgonin untersucht.

Die Patienten waren durchschnittlich 49 Jahre alt, hatten langjährig illegal Kokain und Heroin konsumiert und einen durchschnittlichen Konsum von Kokain an 24 Tagen innerhalb der letzten vier Wochen. Sie erhielten durchschnittlich seit vier Jahren ärztlich verordnetes Heroin.

## Ergebnisse

In der Dexamphetamingruppe fanden sich selbstberichtet signifikant weniger Kokainkonsumtage während des 84-tägigen Studienzeitraums als in der Placebogruppe (44,9 Tage [ $\pm$  29,4] versus 60,6 Tage [ $\pm$  24,3]; 95 % CI der Differenz 3,1 bis 28,4 Tage). Acht Patienten der Verumgruppe (21 %) hatten in den letzten vier Wochen wenigstens eine kokainnegative Urinprobe, in der Placebogruppe nur zwei (6 %). Suchtdruck, schwerer Alkoholkonsum (heavy alcohol use) und körperliche Gesundheitsprobleme reduzierten sich signifikant im Verlauf der Studie, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Probanden der Verumgruppe bewerteten ihre Medikation in Woche 12 durchschnittlich positiver als die Probanden der Placebogruppe. 54 % der Verumgruppe erfassten in Woche 12 richtig ihre Gruppenzugehörigkeit versus 60 % der Placebogruppe.

Jeweils vier Patienten pro Gruppe beendeten die Studie vorzeitig. Unerwünschte Wirkungen wurden in der Verumgruppe von 28 (74 %), in der Placebogruppe von 16 Patienten (46%) berichtet (OR 3,33 [95% CI 1,25 bis 8,87];  $p = 0,016$ ). In absteigender Häufigkeit wurden Schlafstörungen, Agitation/Irritierbarkeit, Anspannungszustände, Appetit- und Gewichtsänderungen, Grippe-symptome, Schwindel, Atemprobleme, Suchtdruck und Kopfschmerzen berichtet. Die Herzfrequenz stieg in der Verumgruppe signifikant an. Blutdruckwerte und Gewicht zeigten keine signifikanten Unterschiede.

## Diskussion

Nach den Autoren zeigt diese Studie Verträglichkeit, Akzeptanz und Wirksamkeit von 60 mg/d retardiertem Dexamphetamin zur Substitution von Kokain bei zusätzlich kombiniert heroin- und methadonsubstituierten Patienten. Dexamphetamin sei Placebo überlegen bezüglich des primären Ziels der Reduktion von Kokainkonsumtagen (Effektstärke  $d: 0,58$ ) sowie der selbstberichteten kokainabstinenten Tage, insbesondere in den letzten vier Studienwochen. Die Substanz sei gut vertragen worden, ohne dass schwere unerwünschte Ereignisse aufgetreten seien. Hervorgehoben wird die gute Adhärenz, mitbedingt durch ein straffes Studiendesign mit täglicher Einnahme der Medikation unter Aufsicht und damit verbundenen positiv-motivierenden Kontakten zum Studienteam. Ausbleibende positive Effekte auf den gesundheitlichen Zustand der Patienten führen die Autoren auf die Studienpopulation zurück, die bereits seit mindestens vier Jahren in einem Heroin- und Methadonsubstitutionsprogramm war, was sich bereits positiv auf Gesundheitszustand und Kriminalitätsraten auswirke. Kritisch hervorgehoben werden die limitierte Gruppengröße sowie die Zeit (zwölf Wochen).

## Bewertung und Kommentar

Die Studie zeigte einen signifikant stärkeren Effekt von Dexamphetamin im Vergleich zu Placebo auf die Zahl kokainfreier Tage. Die Effektstärke war mit 0,58 mittelstark. Dennoch

müssen die Ergebnisse als enttäuschend bezeichnet werden. Auch unter Dexamphetamin (zusätzlich zu Heroin und Methadon) konsumierten die Studienteilnehmer durchschnittlich an 45 Tagen der 84-tägigen Studiendauer Kokain. Bei den Placebo-behandelten Patienten waren es 11,5 Tage mehr. Vier Fünftel der Dexamphetamin-behandelten Patienten hatten durchgehend Kokain-positive Urinbefunde.

Die Substitution ist inzwischen zumindest zur Behandlung der Opiatabhängigkeit weitgehend akzeptiert, wenngleich weiterhin Gegenstand von kontroversen Diskussionen (4). Als Hauptvorteil wird die Reduktion negativer Begleitumstände der Opiatabhängigkeit wie Verelendung, Infektionskrankheiten durch Teilen von Spritzbesteck oder Kriminalität angeführt. Das Studiendesign setzt die Idee der Substitution in besonders konsequenter Weise um. So erhielten alle Studienteilnehmer bereits zwei Opiate: orales Methadon zur Dauerstimulation der Opiatrezeptoren und zusätzlich inhalatives oder intravenöses Heroin (Diacetylmorphin), um dem Verlangen nach einem Opiatkick zu entsprechen. In der Verumgruppe wurde nun als drittes Substitut Dexamphetamin gegeben, um das Bedürfnis nach Kokain zu reduzieren.

Der dennoch regelhafte Beikonsum von Kokain zeigt, dass auch die Wirkung einer einseitigen Substitutionsstrategie limitiert ist. Nach der strikten Substitutionslogik folgen aus den prinzipiell positiven, aber schwachen Studienergebnissen Konsequenzen, die die Probleme und Grenzen der (einseitigen) Substitutionsbehandlung vor Augen führen:

Da weiterhin umfangreich Kokain konsumiert wurde, müsste die Dexamphetamindosis von 60 mg/d erhöht werden, und es müsste darüber hinaus erwogen werden, Dexamphetamin durch ärztlich verordnetes Kokain zu ersetzen. Konsequenterweise müsste statt des bei polytoxikomanen Patienten sehr häufigen illegalen Benzodiazepinkonsums Benzodiazepine als viertes Substitut ausgegeben werden. Es bliebe dann die Frage offen, was als Ersatz für Alkohol und Cannabis zu wählen wäre (z. B. Gamma-Hydroxy-Buttersäure (GHB)/Clomethiazol und synthetische Cannabinoide?). In der Logik der konsequenten Substitution wäre die Dosis jedes Substituts so lange zu steigern, bis kein Konsum illegal erworbener Substanzen mehr auftritt. Die Behandlung würde sich so immer mehr von einem therapeutischen Anspruch im eigentlichen Sinn entfernen und durch eine Multipharmazie die Patienten in einen Dauerrausch versetzen, der mit einer selbstbestimmten, aktiven Teilhabe am Leben nur schwer vereinbar wäre und Sicherheitsbedenken aufwirft.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

## Fazit für die Praxis

Dexamphetamin stellt nach den Ergebnissen der Studie keinen ausreichenden Fortschritt in der Behandlung der Kokainabhängigkeit dar.

#### Literatur

- 1 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M: Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 3: CD002209.
- 2 Stoschek, J: In der Methadon-Substitution ist der illegale Beikonsum fast die Regel. *Ärzte Zeitung* vom 16. Juli 2009.
- 3 Nuijten, M., Blanken, P., van de Wetering, B. et al.: Sustained-release dexamfetamine in the treatment of chronic cocaine-dependent patients on heroin-assisted treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2226-2234.
- 4 Bruhn C: Substitutionstherapie zwischen Anspruch und Realität. *Dtsch med Wochenschr* 2012; 137: 14.

Dr. med. Darja Büchner, Berlin

Prof. Dr. med. Tom Bschor, Berlin  
psychiatrie@schlosspark-klinik.de