Genetische Polymorphismen als Biomarker für das Ansprechen auf Naltrexon?

Der Asn40Asp-Polymorphismus im Gen für den μ -Opioidrezeptor eignet sich nach neueren Untersuchungen doch eher nicht als Biomarker für das Therapieansprechen auf Naltrexon.

Alkoholabhängigkeit zeigt weltweit eine der größten Krankheitslasten. Obwohl es einige pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten gibt, sind diese nur bei bestimmten Individuen wirksam und somit nur eingeschränkt einsetzbar. In retrospektiven Analysen von klinischen Studien konnte bei alkoholabhängigen mit Naltrexon behandelten Probanden mit hetero- oder homozygotem Asp-Trägerstatus der Asn40Asp-Variante des μ -Opioidrezeptors ein signifikant geringeres Risiko für einen Rückfall im Vergleich zu Probanden mit homozygotem Asn40-Allelen festgestellt werden.

Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen dem Asp40-Allel und dem Ansprechen auf eine Behandlung mit dem Opioidantagonisten Naltrexon zu untersuchen.

Es handelte sich um eine zwölfwöchige, doppelblinde, randomisierte, klinische Untersuchung. Die Rekrutierung fand zwischen Januar 2009 und September 2013 im ambulanten Setting statt. Es erfolgte ein überproportionaler Einschluss (Oversampling) von Probanden mit Asp40-Allel. Die verbliebenen 221

Probanden wurden basierend auf der Anzahl der vorhandenen Asp40-Allelkopien im Vergleich zu Teilnehmern mit homozygotem Asn40-Allel auf vier Studienarme (Asn40/Naltrexon, Asn40/Placebo, Asp40/Naltrexon, Asp40/Placebo) randomisiert verteilt.

Die Teilnehmer erfüllten die DSM-IV-Kriterien für Alkoholabhängigkeit. Ausschlusskriterien waren eine psychotische oder manische Symptomatik, die Einnahme von psychotropen Substanzen sowie die Abhängigkeit von illegalen Substanzen zum Zeitpunkt der Erhebung. Als primärer Endpunkt wurde ein schwerer Alkoholrückfall definiert. Bezüglich des primären Endpunktes zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und Behandlung. In der Asn40-Gruppe war der Effekt bei der Behandlung mit Naltrexon vergleichbar mit vorherigen Studien. Der Effekt in der Asp40-Gruppe erwies sich als gering, entgegen der postulierten Hypothese, die von einem stärkeren Ansprechen bei Individuen, die mindestens eine Kopie des Asp-Allels trugen, ausging. Eine signifikante Reduktion

der Trinkmenge konnte in allen Gruppen festgestellt werden.

Kommentar

In dieser Studie wurde die Bedeutung des Asn40Asp-Polymorphismus für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit mit Naltrexon untersucht. Die Asn40Asp-Variante konnte als Biomarker für das Therapieansprechen auf Naltrexon nicht bestätigt werden. Einschränkend sind die kurze Behandlungsdauer und die Dosierung von Naltrexon mit 50 mg zu nennen; in früheren positiven Studien wurde teils mit 100 mg Naltrexon behandelt. Zudem führte der überproportionale Einschluss des Asp40-Allels zu einer geringeren Anzahl an Teilnehmern mit homozygoten Asn40 und der Ausschluss von afroamerikanischen Teilnehmern eventuell zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Wesentliche Stärken dieser Studie sind die nur geringe Anzahl an fehlenden Daten und die methodische Genauigkeit. Die Studie zeigt einmal mehr, dass sich Ergebnisse aus Laboruntersuchungen und retrospektiven Analysen von klinischen Studien in prospektiven klinischen Studien oftmals nicht replizieren lassen. Eine Reevaluation der Methodik von pharmakogenetischen Studien und Anwendung von genetischen Informationen erscheint daher sinnvoll.

Polyxeni Bouna-Pyrrou

1. Oslin DW et al. Naltrexone vs placebo for the treatment of alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015; 72 (5): 430–7

Entwicklung von Alkoholabhängigkeit

Eine Längsschnittstudie unterstreicht die langfristige Bedeutung positiv verstärkender Substanzeffekte bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung problematischen Trinkens.

Im Rahmen eines randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studiendesigns wurden Alkoholeffekte bei Probanden mit ausgeprägtem ($n=86$) und gemäßigttem Alkoholkonsum ($n=70$) jeweils im Abstand von fünf Jahren vergleichend untersucht [1]. Die körperlich und psychisch gesunden Teilnehmer waren zwischen 21 und 35 Jahre alt. Hinsichtlich ihres Trinkverhaltens er-

folgte die Einteilung in eine Gruppe mit gemäßigttem und eine mit ausgeprägtem, jedoch nicht abhängigem Konsum sowie Binge-drinking-Muster. Letztere Gruppe wurde hinsichtlich des Schweregrades in drei Verlaufstypen unterteilt.

Zu beiden Testphasen (Beginn und nach fünf Jahren) wurde den Probanden sowohl ein alkoholhaltiges Getränk als auch ein gering alkoholhaltiges Placebo

verabreicht. Danach wurden stimulierende, belohnende sowie sedierende Effekte der jeweiligen Getränke mithilfe standardisierter Fragebögen erfasst. Zusätzlich wurden die Kortisolkonzentrationen im Speichel als Stressmarker bestimmt. Im Intervall zwischen den Testphasen wurden die Studienteilnehmer jährlich interviewt, um das Konsumverhalten im Verlauf zu erfassen.

Die jeweiligen Alkoholeffekte waren in den beiden Gruppen zu beiden Zeitpunkten signifikant unterschiedlich stark ausgeprägt. Probanden mit hohem Alkoholkonsum und Binge-drinking-Verhalten zeigten sowohl bei Studienbeginn als auch nach fünf Jahren eine grö-