**Info-Blatt zur Disulfiram (DSF)-Therapie, ein neuer Versuch, eine chronisch-persistierende Borreliose und andere Infektionen zu behandeln**

**Was wir bis jetzt über die Wirkungsweise von DSF wissen, welche Risiken bestehen, was man bei der Einnahme beachten muss und wie es dosiert werden sollte.**

**Disufiram (DSF)** unter den Präparatenamen Etiltox oder Esperal (bis 2011 in D auch unter dem Präparatenamen Antabus 400 Dispergetten vertrieben) ist ein Medikament, das ursprünglich bei Alkoholabhängigen verordnet wurde. Hatten sie DSF eingenommen und tranken danach Alkohol, bekamen sie Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, aber auch Juckreiz und Gelbfärbung der Haut als Hinweis auf eine Leberschädigung. Da die alkoholkranken Patienten die oben genannten Nebenwirkungen vermeiden wollten, verzichteten sie quasi „freiwillig“ auf Alkohol und vermieden so einen Alkoholrückfall. Das war in Deutschland lange Zeit eine Basis der Behandlung von Alkoholkranken. Nach fast 70 Jahren Einsatz dieser Therapieoption hat sich das jedoch inzwischen geändert. Denn seit 4/2011 wurde die Zulassung des Antabus in Deutschland vom Hersteller Nycomed aus **produktionstechnischen Gründen** zurückgegeben und seitdem ist DSF bei uns nicht mehr im Handel. Da es aber für die Zulassungsrückgabe **keine pharmakologischen oder klinischen Gründe** gab, kann DSF aus dem europäischen Ausland (z.B. Italien, Frankreich, Österreich, Schweiz) weiterhin zur Behandlung deutscher Patienten besorgt werden.

**Wirkungsweise von Disufiram**

Im Reagenzglas (in vitro) wurde bei Studien **DSF als hochwirksam gegen Borrelien** und einige andere intrazellulären Erreger, Parasiten und Viren nachgewiesen. Inzwischen weiß man auch etwas genauer über die Wirkungsweisen dieses Medikamentes Bescheid. Denn da **DSF** das Enzym **Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH**) **blockiert**, kann Alkohol nicht vollständig abgebaut werden und es bleibt das „giftige“ Zwischenprodukt **Acetaldehyd vermehrt** übrig. Das Acetaldehyd (auch Ethanal genannt) ist aber **viel giftiger** als sowohl das Ausgangsprodukt Ethanol/Alkohol als auch das Endprodukt des Alkoholabbaus Acetat, das entstehen würde, wenn ALDH nicht durch DSF blockiert werden würde. Man hat in vitro gesehen, dass nach der Spaltung von Disulfiram (**DSF)** in Diethyldithiocarbamat vier Schwefelatome als ringförmiges Molekül (ein sog. Chelat) vorliegen und im Zentrum des Chelats zweiwertige Kationen wie z.B. die **Kupfer**-Kationen (Cu 2+) gebunden werden. Weil aber die ALDH in ihrer **Funktion von Kupfer abhängig** ist, kommt es dadurch zu einer ALDH-Hemmung in der Leber. Dadurch steigt das giftige Zwischenprodukt Acetaldehyd an. DSF hemmt aber auch das Enzym **Dopamin-ß-Hydroxylase**, wodurch es zu einem **Dopaminanstieg** kommen kann, was für einen Teil der psychischen Nebenwirkungen von DSF mitverantwortlich sein dürfte (s.u.)

 ADH (Alkoholdehydrogenasse) ALDH (Aldehyddehydrogenase) Alkohol/Ethan**o**l ------I-----Acetaldehyd/Ethan**a**l (giftige Zwischensubstanz)-I--Acetat (ungiftig)

Neben der ALDH-reichen Leber als Abbauort von Acetaldehyd zu Acetat gibt es auch in der **intestinalen Mikrobiota** (frühere Bezeichnung Darmflora) zahlreiche Bakterien aus der Gruppe der ca.150 000 verschiedenen bekannten Darmbakterienarten, die **mehr ADH- als ALDH-Aktivität** haben und somit vermehrt zur Bildung des giftigeren Acetaldehyds im Organismus beitragen. Besonders der Hefepilz **Candida albicans** spielt hierbei eine wichtige Rolle, denn er kann aus Glucose durch „alkoholische Gärung“ zunächst Alkohol (Ethanol) bilden und dann entsteht nach der Glucosefermentation durch seine hohe ADH-Aktivität aus dem Ethan**o**l das toxische Acetaldehyd (Ethan**a**l). Man darf also annehmen, dass **DSF für Menschen mit** **Candidiasis (erhöhter Candidabesiedlung) besonders schlecht verträglich ist** und deshalb zu zahlreichen Nebenwirkungen wie bei den Alkoholkranken führen dürfte. Demgegenüber haben die **Lactobazillen** eine sehr viel höhere ALDH-Aktivität als Candida albicans und verhindern so die Akkumulation von Actealdehyd/Ethanal, was sie zu „**guten Entgiftern**“ machen, wodurch die Acetaldehyd-bedingten Nebenwirkungen nicht auftreten.

DSF kann aber auch das sog. **P-gp** (P-Glycoprotein oder Multidrug-Resistance-Protein 1), ein Effluxtransportprotein **hemmen**, das wie bei einer „Zellpumpe“ viele toxische Moleküle aus der Zelle heraus transportieren kann, was wichtig ist für die **Resistenzfähigkeit der Zelle gegenüber zytotoxischen Molekülen**. Es wirkt aber auch **antifungal** gegen einige Pilze und Hefen wie z.B. **Saccharomyces cerivisiae** (nicht jedoch gegen Candida albicans) und antibakteriell gegen multidrug-resistente Erreger wie **Staphylococcus aureus (MRSA**).

DSF ist neben seiner **Wirkung gegen Borrelien** in vitro (bei allerdings sehr hohen Studiendosierungen) auch gegen einige andere **intrazellulär** oder in der extrazellulären Matrix liegende Erreger wie z.B. gegen den Malariaerreger **Plasmodium falciparum** oder den Tuberkuloseerreger **Mycobacterium tuberculosis** wie auch gegen **Babesien** und **Streptokokken** als effektiv nachgewiesen. Bei Bartonellen sind die Studienergebnisse allerdings noch widersprüchlich. Man nimmt an, dass die bakterizide Wirkung von DSF durch seine Eigenschaft als **Kupferchelator** (s.o.)bedingt ist, da dadurch eine Kupferverarmung entsteht. Die kupferabhängigen Enzyme, die von einigen Bakterien exprimiert werden, werden so gehemmt. Diskutiert wird aber auch, dass die antibakterielle Wirkung dadurch zustande kommt, dass die **Kupferionen** (Cu 2+) direkt im Bakterium **in Chelatkomplexen** **gebunden.** Wenn diese zweifach positiv geladenen Kationen (z.B. auch das Eisen 2+ und das Mangan 2+) aber nicht mehr frei in der Zelle verfügbar sind, **sterben die betroffenen Bakterien im Verlauf der Therapie mit DSF ab**, weil ihr Stoffwechsel ohne diese Spurenelemente nicht mehr richtig funktionieren kann. Das Absterben und Entfernen dieser Bakterien durch das Immunsystem spüren die Patienten durch eine deutliche Verstärkung ihrer Symptome, was einer spürbaren, oft lang anhaltenden **Herxheimerreaktion** entspricht, denn dies geht auch mit einer systemischen Entzündungsreaktion und damit auch mit einem **Anstieg** von **Zytokinen** einher. Durch die Einnahme von „Toxin-Bindern“ wie Zeolithen, Chlorellaalgen oder Colestyramin kann dieser „Zytokinsturm“ abgemildert werden.

Durch diese in vitro-Forschungen hat man lt. Dr. Fallon auch erkannt, dass mit DSF offenbar auch die **Biofilme der Borrelien** behandelbar sind. Auch gegen einige Parasiten wie z.B. **Giardia lamblia, Leishmanien** und **Trypanosomen** (Erreger der Schlafkrankheit und der Chagas-Krankheit) zeigte sich DSF als wirksam ebenso wie gegen bestimmte **Viren.** Lt. Prof. Rajadas haben Untersuchungen sogar eine Wirkung gegen den Pandemievirus **SARS-CoV 2** gezeigt.

Die Abbauprodukte (**Metaboliten) des DSF verteilen sich sehr gut** in Fetten und auch im **(fetthaltigen) Zentralnervensystem** (ZNS), was v.a. bei chronischer Borreliose günstig ist, da persistierende **Borreliose sehr viele ZNS -Symptome** verursachen kann (wie z.B.Gedächtnis- und Konzentrationsverlust, brain fog, Erschöpfung, Stimmungsschwankungen und chronische Schlafstörungen). Diese ausgewählten Beispiele der DSF-Wirkungen auf den Stoffwechsel zeigen, dass DSF ein Medikament mit sehr vielen unterschiedlichen Angriffspunkten und **keineswegs spezifisch für nur einen Erreger** ist. Allerdings sind das alles in vitro (im Labor) gewonnene Erkenntnisse und von der Anwendung bei Infizierten, speziell Borreliosekranken, liegen bisher nur wenige klinische Ergebnisse vor. Aber es gibt seit mehrere 2016 Erfahrungsberichte einiger amerikanischer und europäischer Ärzte (Prof. Rajadas und Dr. Pothineni, Dr. B.A. Fallon,Dr. K.B.Liegner, Dr. D.Kinderlehrer, Dr.M.D.Horowitz, Drs. A.Trautmann, H. Gascan und R. Ghozzi sowie Dr. W. Klemann) sowie die Umfrageergebnisse von drei französischen Selbsthilfegruppen. Aber es gibt m.W. bisher noch keine klinische Studie über Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von DSF mit anderen Medikamenten.

**Risiken**

An Risiken sind bekannt, dass es schnell zu einem deutlichen Anstieg der Leberwerte kommen kann und zwar meist schon in der ersten Therapiewoche, sodass es notwendig ist, bereits **nach einer Woche DSF-Einnahme die Leberwerte, das Kreatinin und das Blutbild** zu kontrollieren. Sollten sich dann starke Leberenzymerhöhungen zeigen, darf DSF nie mehr eingenommen werden, da dann von einer medikamentös induzierten Hepatitis auszugehen ist (betrifft ca. 10% aller Patienten). Während der Therapie dann alle 3-4 Wochen Kontrolle der genannten Laborwerte. Weiterhin kann es - v.a. bei höheren Dosierungen von z.B. 500 mg DSF (ursprünglich die amerikanische Dosisempfehlung) - zum Auftreten von unangenehmen Missempfindungen in Armen und Beinen kommen, die elektrisierend und bizzelnd sein können oder mit Taubheitsgefühlen einhergehen (sog. **periphere Neuropathie**). Aber auch schon bei niedrigeren Dosierungen kann es auftreten und die Weiterbehandlung erschweren. Es sollte dann immer eine DSF-Pause eingelegt werden und danach mit einer deutlich niederen Dosis von DSF wieder begonnen werden. Außerdem sollten dann (noch besser wäre es aber bereits vor Therapiebeginn) die **Konzentrationen der bioaktiven Vitamine** (s.u.) überprüft werden.

Während der DSF-Behandlung kann es auch zu **Müdigkeit, Stimmungsschwankungen, Aggressivität und Kopfschmerzen** kommen, die jedoch meist passager sind und durch eine Reduzierung der DSF-Dosis gemildert werden können. Nach mehr als 6 Wochen DSF-Behandlungszeit wurde öfter auch einmal vom Auftreten von **psychotischen Symptomen** wie Derealisationen und Wahnwahrnehmungen, aber auch von Panikattacken und Angstzuständen berichtet, was mit dem **durch DSF erhöhten Dopaminspiegel** (s.o.) zusammenhängen könnte. Eine Dosisreduktion bzw. eine Einnahmepause führt auch hier meist wieder zu einer Normalisierung des psychischen Zustandes. Nur in ausgeprägten Fällen sollten Neuroleptika zur Dopaminreduzierung zum Einsatz kommen.

**Wechselwirkungen** mit anderen Medikamenten sind bekannt, v.a. mit **Imidazolen** (Metroni-dazol, Tinidazol), die **nie gleichzeitig** eingenommen werden dürfen. Da DSF über Cytochrom 450 2E 1 verstoffwechselt wird, kann es auch die **Blutspiegel von einigen Psychopharmaka** (Diazepam, Librium), **Phenytoin**, **Opioide und Warfarin** (Marcumar) beeinflussen. Deshalb sollte **DSF möglichst zu Beginn immer als alleiniges Medikament eingenommen werden,** das langsam eingeschlichen werden muss (s.u.). Sollte in einem zweiten Zyklus ein Antibiotikum (AB) wie Minocyclin oder zur Behandlung einer Babesiose das Proguanil oder Primaquin dazu verordnet werden, dann sollten beide Medikamente (**DSF und AB) jeweils in niedrigerer Dosis eingesetzt werden.** Ein Nachteil und Risiko ist auch, dass DSF eine **sehr lange Halbwertszeit** (HWZ) von bis zu zwei Wochen hat und deshalb bei Unverträglichkeit diese Zeit bis zur völligen Elimination des DSF aus dem Organismus benötigt wird. Auch Alkohol darf deshalb frühestens 14 Tage nach dem Absetzen des DSF wieder getrunken werden. Auch sollte man wissen, dass **DFS nicht abrupt** **abgesetzt werden darf**, sondern langsam **ausgeschlichen** werden sollte, da es sonst zu depressiven Zuständen kommen kann. Ein Risiko für die gute Wirksamkeit des DFS besteht darin, dass „**falsche**“ Mineralien zugeführt werden, die den Borrelien helfen zu überleben wie z.B. **Kupfer, Eisen und Mangan**. Auch **Resveratrol und Quercetin** sollte nicht substituiert werden während einer DSF-Therapie.

**Empfohlen** wird jedoch, eine polyphenol- und azetaldehydarme Diät einzuhalten. Eingenommene Probiotika sollten möglichst viele **Lactobacillen enthalten**. Unter allen Umständen ist aber **Alkohol zu vermeiden!!** Das gilt sowohl für alkoholische Getränke als auch für **Pralinen, Essigprodukte, Alkohol-Tinkturen, Desinfektionsmittel, Deodorantien, Lotionen** und alkoholhaltige **Mundspülungen**. Auch bestimmte Nahrungsmittel sollten gemieden werden wie z.B. **Ananas, Melonen, Orangen, Kaffee, schwarzer Tee, Schokolade, Haferflocken, Cashewnüsse, Hülsenfrüchte, Soja, fermentierte Produkte und Hefe sowie Emmentaler**.

**Günstig** und Nebenwirkungen reduzierend sind: **ACC 600 mg, Glutathion, Selen 200 µg, Zink 25 mg (verringert auch die Kupferaufnahme), Silymarin, Hepar plus, E-Zymin, L-Lysin, Curcumin, Alpha-Liponsäure 600 mg, Vit.E, Vit.B1, Vit. B12, Vit. C sowie Metafolin/L-5 MTHF (Bioaktive Folsäure) und Vit. D 20 000 IE/Woche.** Weiterhin günstig wirken sich aus **Zeolithpräparate** und/oder **Colestyramin** und/oder **Chlorellaalgen** zur Entgiftung, **Ornithin, Taurin, Carnitin , Weihrauch**, **CBD-Öl** und **L-Tryptophan** (v.a. bei Nebenwirkungen wie Schmerzen oder Schlafstörungen).

**Empfohlene Laboruntersuchungen vor Beginn einer DSF-Therapie** Es empfiehlt sich, vor Therapiebeginn möglichst viele der folgenden Laborparameter zu bestimmen, um evtl. bestehende Defizite oder Erkrankungen vorab ausschließen zu können. Denn die DSF-Therapie sollte erst beginnen, wenn alle anderen behandelbaren „Störungen“ vorher ausgeglichen worden sind. Auch sollten aktivierte Bakterien, v.a. Borrelien, Yersinien Chlamydien und Toxoplasmen vorab antibiotisch behandelt werden, bis der Aktivitätspara-meter LTT negativ geworden ist (alle SI-Werte < 2).

**Vorab untersucht werden sollten:**

Schilddrüsenwerte (fT3, fT4, TSH basal, SD-Autoantikörper (v.a. MAK/ TPO-AK), alkalische Phosphatase (AP), Leberwerte (GOT,GPT, GGT), MBL-Wert (Mannose-bindendes Lektin), Kreatinin, Schwermetalle, v.a. auch der Kupfer- und Manganwert, der Vitaminhaushalt (möglichst Bestimmung der bioaktiven Formen von Vit. B1, B2, B6, B12, Folsäure = Vit. B9), Erregerantikörperbestimmungen (v.a. für Borrelien, Bartonellen, Babesien, Mycoplasmen, Anaplasmen sowie für die Viren HSV,EBV,VZV,CMV) sowie Schimmelpilz –und Candida-Antikörper. Bei den durch Antikörper nachgewiesenen Erregern sollte dann vorab noch geprüft werden durch einen Lymphocytentransformationstest (LTT), ob sie aktuell reaktiviert sind. Das betrifft v.a. Erreger wie Borrelien, Toxoplasmen, Streptokokken, Staphylokokken sowie die Viren HSV, EBV, VZV, CMV und Candida. Für Bartonellen und Babesien gibt es bisher nur Antikörpernachweise, deren AK-Titer im Verlauf etwas über eine Aktivität aussagen können. Voreiner DSF-Therapie sollte durch eine gezielte Antibiotikatherapie zuerst einmal ein Rückgang der LTT-Aktivität erreicht werden und damit v.a. die Borrelien in eine Art Ruhezustand gebracht werden. Das ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche, nebenwirkungsarme DSF-Therapie. Sinnvolle genetischen Untersuchungen sind die Bestimmung der MTHFR-Mutation und die der Glutathiontransferasen (GST-M1,-P1 und -T1) zur Überprüfung der Methylierungs-und Entgiftungsfähigkeit des jeweiligen Individuums.

**Dosierungsrichtlinien für DSF**

Es empfiehlt sich, vor Beginn der DSF-Therapie mindestens einen Tag **alkoholabstinent** gewesen zu sein. Die **Einnahme des DSF** **sollte immer sehr langsam beginnen** mit z.B. 50 mg alle 3 Tage (1/4 Tbl. Etiltox 200 mg oder 62,5mg = 1/8 Tbl. Esperal 500 mg) oder noch weniger je nach individueller Verträglichkeit. Danach wöchentlich langsam steigern bis zunächst maximal 125 mg bzw. 150 m täglich (entspricht 1/4 Tbl. Esperal 500 mg oder Etiltox 200 mg ½ und ¼ Tbl.)) im ersten Therapie-Zyklus. Dieser sollte mindestens 8 Wochen dauern, dann sollte man die DSF-Dosis langsam ausschleichen und eine Pause von 4 Wochen ohne Einnahme eines anderen antibakteriellen Medikaments einhalten. Erst danach kann sich erneut eine DSF-Einnahmephase von 8 Wochen nach erneutem langsamen Eindosieren und den empfohlenen Laborkontrollen anschließen. Die DSF-Dosis kann dann je nach Verträglichkeit in der Regel bis 250 mg tgl., jedoch max. bis 375 mg tgl. gesteigert werden. Eine spürbare Wirkung zeigt sich oft erst nach 3-4 Zyklen zu je 8 Wochen. Alkohol darf jeweils erst 14 Tage nach der letzten DSF-Einnahme wieder getrunken werden.

**Anhang:** Körpergewicht (KG)-abhängige Höchstdosierungen von Disulfiram nach amerikanischen Therapievorschlägen. Bei KG bis 45 kg max. 250 mg DSF, bei KG bis 55 kg max. 300 mg DSF, bei KG bis 60 kg max. 330 mg DSF, bei KG bis 70 kg max. 400 mg DSF. Bei Übergewicht von > 90 kg wird in den USA sogar bis zu 500 mg DSF eingesetzt, was aber dann auch zu stärkeren Nebenwirkungen führen kann. Deshalb wird es in Europa nicht empfohlen.

**Lieber langsamer, niedriger dosiert und in mehrere Zyklen behandeln als wegen Nebenwirkungen die DSF-Therapie ganz abbrechen zu müssen!**

Zusammengestellt unter Verwendung vieler verschiedener Literatur-Quellen u.a. von Dr.Klemann, Prof.Rajadas, Dr.B. Liegner, Dr.B.A.Fallon, Dr. D.Kinderlehrer und den persönlichen Mitteilungen von PatientInnen.

Dr. Petra Hopf- Seidel Januar 2021