

Medikamente zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit

Stellungnahme der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e.V.

Vorbemerkung: In der US-amerikanischen Diagnoseklassifikation DSM-5 wurden die Diagnosen Alkoholabhängigkeit und Alkoholmissbrauch durch die Diagnose alcohol use disorder (AUD) (Alkoholgebrauchsstörung) abgelöst. Da in Deutschland offiziell die ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation WHO Gültigkeit besitzt und viele der Studien, auf die Bezug genommen wird, vor dem DSM-5 durchgeführt wurden und in die hier zitierten Studien ganz überwiegend Patient*innen mit Alkoholabhängigkeit eingeschlossen wurden, wird in dieser Stellungnahme vorrangig der Terminus „Alkoholabhängigkeit“ verwendet.

Zusammenfassung

Der Einsatz von Medikamenten zur Langzeittherapie der Alkoholabhängigkeit wird kontrovers diskutiert. Es wird angestrebt, durch eine medikamentöse Behandlung zusätzliche Patient*innen zu erreichen und zu stabilisieren und den medizinischen Charakter der Diagnose Alkoholkrankheit zu betonen, um diese damit zu entstigmatisieren. Auf der anderen Seite werden durch die Medikamentenverordnung ungewollt dysfunktionale, suchttypische Kognitionen und Verhalten verstärkt, nämlich, dass Probleme durch die orale Einnahme von Substanzen zu lösen seien. Werden Pharmaka eingesetzt, muss durch verstärkte suchtherapeutische Bemühungen der Verfestigung dieser Kognitionen und Verhaltensmuster entgegengewirkt werden. Medikamente zur Langzeitbehandlung der Alkoholabhängigkeit sind nur zusätzlich zu etablierten psychosozialen Therapien einzusetzen. Dennoch besteht die Gefahr, dass diese vernachlässigt und einseitig auf eine Pharmakotherapie gesetzt wird.

In Deutschland sind drei Pharmaka für diese Indikation zugelassen: Für Acamprosat und Naltrexon existiert eine umfangreiche Studienlage. Es kann als nachgewiesen angesehen werden, dass beide Medikamente besser vor einem Rückfall schützen als Placebos; die Effekte sind allerdings gering. Nalmefen ist Naltrexon sehr ähnlich und wurde 2014 nicht zur Aufrechterhaltung der Abstinenz, sondern zur Reduktion der Trinkmenge zugelassen. Es verfolgt damit ein Therapieziel, das Befürworter und Kritiker hat. Die Effekte sind ebenfalls schwach. Nalmefen unterliegt erheblichen Einschränkungen für die Verordnung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Baclofen ist weder für die Alkoholkrankheit noch für die teilweise eingesetzte Hochdosis zugelassen. Es liegen Studien mit widersprüchlichen Resultaten vor, hierunter mehrere negative Hochdosis-Studien. Da drei zugelassene Medikamente verfügbar sind, sollte es außerhalb von Studien nicht eingesetzt werden.

Medikamente in der Langzeittherapie der Alkoholabhängigkeit

Medikamente für die Alkoholabhängigkeit finden in der Akutbehandlung und in der Langzeittherapie Anwendung (AWMF et al., 2016). In der Akutbehandlung (Entzug) mildern sie die Entzugssymptome und helfen Komplikationen vorzubeugen. In dieser Indikation sind Medikamente lebensrettend und unverzichtbar. Diese Stellungnahme bezieht sich auf die medikamentöse Langzeittherapie.

Der Einsatz von Medikamenten in der Langzeittherapie dient der Aufrechterhaltung der Abstinenz oder der Reduktion der Trinkmenge. Unter Expert*innen ist umstritten, ob für die Langzeittherapie Pharmaka eingesetzt werden sollen.

Als Argumente für den Einsatz von Medikamenten in der Langzeittherapie der Alkoholabhängigkeit werden angeführt:

- Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit der psycho- und soziotherapiebasierten Suchtbehandlung erreicht ein zu großer Anteil der Patientinnen und Patienten keinen langfristigen Therapieerfolg, so dass Bedarf für zusätzliche Therapiemöglichkeiten besteht.
- Zu wenige alkoholranke Patient*innen werden von den etablierten Behandlungsangeboten erreicht. Über das Angebot einer Pharmakotherapie können zusätzliche Patienten und Patientinnen erreicht werden, auch, da eine Pharmakotherapie weniger Aufwand oder weniger Stigmatisierung bedeutet oder mehr dem individuellen Krankheitskonzept des Patienten/der Patientin entspricht.
- Die Alkoholabhängigkeit, gekennzeichnet durch das chronische Einwirken einer psychotropen Substanz auf das zentrale Nervensystem (ZNS), hat eine direkte biologische Komponente, so dass hier grundsätzlich ein pharmakologischer Ansatz zur Reduktion von Trinkverlangen möglich erscheint.
- Im Unterschied zu Behandlungen, die an Suchttherapeut*innen geknüpft sind, ist eine Pharmakotherapie weitgehend unbegrenzt verfügbar (für die Selbsthilfe gilt dies allerdings im Wesentlichen auch).

Argumente gegen den Einsatz von Medikamenten in der Langzeittherapie der Alkoholabhängigkeit:

- Es besteht die Gefahr, dass von Patient*in und Therapeut*in einseitig auf eine (überschätzte) Pharmakotherapie gesetzt wird und die etablierten Langzeittherapien (Entwöhnung, Nachsorge einschließlich Selbsthilfe) vernachlässigt werden.
- Die Pharmakotherapie der Sucht verstärkt süchtige Konzepte und konterkariert damit suchtttherapeutische Bemühungen. Sie verstärkt die dysfunktionale Überzeugung, dass gegen ein Problem (hier: eine Suchterkrankung) nur die orale Einnahme einer Substanz hilft.
- Wie praktisch alle wirksamen Medikamente haben auch Pharmaka zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit Nebenwirkungen.
- Im Falle eines Rückfalls oder wenn primär eine Trinkmengenreduktion angestrebt wird, sind Wechselwirkungen zwischen Medikament und Alkohol zu beachten.

Die S3-Leitlinie alkoholbezogene Störungen (AWMF et al., 2016) empfiehlt (Empfehlungsgrad B): „Nach Berücksichtigung von und Aufklärung über mögliche Risiken sollte bei Alkoholabhängigkeit in der Postakutbehandlung außerhalb der stationären Entwöhnung eine pharmakotherapeutische Behandlung mit Acamprosat oder Naltrexon im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes angeboten werden.“ Die Empfehlung wurde innerhalb der Leitliniengruppe kontrovers diskutiert und mit einer 84%igen Zustimmung verabschiedet. Unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen gelten die zugelassenen Medikamente als relativ anwendungssicher. Für Disulfiram und Nalmefen werden Kann-Empfehlungen (Empfehlungsgrad 0 bzw. Klinischer Konsenspunkt) ausgesprochen.

Zur Langzeittherapie der Alkoholabhängigkeit sind in Deutschland drei Pharmaka zugelassen (Acamprosat, Naltrexon, Naloxon) und eines (Disulfiram) hat die Zulassung verloren. Baclofen hat keine Zulassung, es liegen aber etliche neue Studien vor.

Disulfiram

Bis 2013 war Disulfiram (Antabus®) in Deutschland zugelassen. Nachdem über zwei Jahre kein Hersteller mehr das Pharmakon auf den deutschen Markt gebracht hatte, erlosch die Zulassung. Disulfiram greift in den natürlichen Abbau von Alkohol (Ethanol) ein. Ethanol wird vom Körper in einem ersten Metabolisierungsschritt zu Acetaldehyd umgebaut. Acetaldehyd wiederum wird durch das Enzym ALDH (Aldehyd-Dehydrogenase) zu Essigsäure umgewandelt, die abgebaut und ausgeschieden werden kann. Disulfiram hemmt irreversibel die ALDH, wodurch es im Falle von Alkoholkonsum zu einer Acetaldehyd-Anhäufung im Körper kommt. Dies führt zu ausgeprägtem Unwohlsein und Übelkeit, was nach der Theorie dieser Behandlung über eine negative Verstärkung zur Vermeidung erneuten Alkoholkonsums führt. Die wissenschaftliche Beleglage der klinischen Wirksamkeit von Disulfiram ist schwach. In der aktuellsten, methodisch hochrangig systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse (Jonas et al., 2014) in JAMA publiziert, wurden nur zwei Disulfiram-Studien aufgenommen, die beide keine signifikante Wirksamkeit in der Aufrechterhaltung der Abstinenz zeigten (ebenso wenig wie die Metaanalyse).

Acamprosat

Ethanol (Alkohol) entfaltet seine beruhigenden, angstlösenden und sedierenden Effekte unter anderem über eine agonistische Wirkung auf das GABA-System. Als Gegenspieler fungiert Glutamat mit seiner erregenden und stimulierenden (exzitatorischen) Wirkung. Hier setzt Acamprosat (Campral®) an, das antagonistisch (hemmend) an Glutamat-Rezeptoren wirkt. Nach der Theorie wird somit das Verlangen, GABA durch Alkohol zu verstärken geringer, wenn durch Acamprosat der Gegenspieler geschwächt wird.

Acamprosat muss dreimal am Tag eingenommen werden, was eine ausreichende Zuverlässigkeit des Patienten/der Patientin voraussetzt. Der Behandlungszeitraum beträgt ein Jahr und sollte auch bei einem zwischenzeitlichen Rückfall nicht unterbrochen werden. Wichtige Kontraindikationen sind Nierensteine und Niereninsuffizienz.

Die Wirksamkeit von Acamprosat ist gut beforscht. In die bereits erwähnte Metaanalyse (Jonas et al., 2014) wurden 16 Placebo-kontrollierte Studien mit insgesamt knapp 5000 Patient*innen eingeschlossen. Von den Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen, die einer Acamprosat-Medikation zugelost wurden, blieben signifikant mehr Patient*innen vollständig abstinent, als von denen, die einer Placebo-Medikation zugeteilt wurden. Die metaanalytisch errechnete Risk Difference betrug zugunsten von Acamprosat -0,09 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: -0,14 bis -0,04), was bedeutet, dass in den Acamprosat-Gruppen 9% mehr Patient*innen abstinent blieben, als in den Placebo-Gruppen. Dies kann umgerechnet werden in eine Number Needed to Treat (NNT) von 12 (95%-KI: 8 bis 26), was bedeutet, dass zwölf Patient*innen mit Acamprosat behandelt werden müssen, damit einer mehr abstinent bleibt als es unter Placebo der Fall wäre. Die Wirksamkeit von Acamprosat muss also als statistisch bewiesen angesehen, insgesamt aber als gering bezeichnet werden. Diese Beurteilung stimmt mit der epidemiologischen Beobachtung überein, dass die Einführung von Acamprosat die gesamtgesellschaftliche Häufigkeit und Problematik der Alkoholabhängigkeit nicht beeinflusst hat.

Naltrexon

Naltrexon (Adepend®) ist ein oral (p.o.) verabreichbarer Opiatantagonist. Die pharmakologischen Mechanismen, über die eine Reduktion des Alkoholverlangens bewirkt wird, sind nicht vollständig verstanden. Es werden Wechselwirkungen zwischen dem zentralnervösen Opiat-system und dem dopaminbasierten Belohnungssystem, das bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit eine große Rolle spielt, angenommen.

Naltrexon muss nur einmal am Tag eingenommen werden (50 mg), eine Dauer der Behandlung wird nicht vorgegeben (häufig: 3-12 Monate). Auch für Naltrexon kann die Datenlage als gut bezeichnet werden. In die Metaanalyse von Jonas et al. (2014) wurden für die Dosierung 50 mg täglich p.o. ebenfalls 16 Studien eingeschlossen (insgesamt knapp 2.400 Patient*innen). Es ergab sich nur eine knappe signifikante Überlegenheit von Naltrexon gegenüber Placebo. Die metaanalytisch errechnete Risk Difference betrug -0,05 (95%-KI: -0,10 bis -0,002), was bedeutet, dass in den Naltrexon-Gruppen 5% mehr Patient*innen abstinent blieben als in den Placebo-Gruppen. Dies kann umgerechnet werden in eine Number Needed to Treat (NNT) von 20 (95%-KI: 8 bis 26).

Nalmefen

Nalmefen (Selincro®) wurde 2014 in Deutschland zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen. Es wurde bereits in den frühen 1970er Jahren entwickelt. Strukturchemisch unterscheidet es sich von Naltrexon nur geringfügig und ist wie dieses ein Opiatantagonist.

Therapieziel Trinkmengenreduktion

Im Unterschied zu Naltrexon ist es nicht zur Aufrechterhaltung der Abstinenz zugelassen, sondern zur Reduktion der Trinkmenge. Diese Ungleichheit ist aber nicht auf einen pharmakologischen Unterschied zurückzuführen, sondern darauf, dass die klinischen Studien mit unterschiedlichem Ziel konzipiert und unterschiedliche Zulassungen bei den Zulassungsbehörden beantragt wurden.

Das Behandlungsziel „Trinkmengenreduktion“ wird kontrovers diskutiert. Die S3-Leitlinie alkoholbezogene Störungen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2016) formuliert „Therapieziele: Bei postakuten Interventionsformen ist Abstinenz bei Alkoholabhängigkeitssyndrom (ICD10: F10.2) primäres Therapieziel. Ist die Erreichung von Abstinenz z. Z. nicht möglich oder liegt schädlicher bzw. riskanter Konsum vor, soll eine Reduktion des Konsums (Menge, Zeit, Frequenz) im Sinne einer Schadensminimierung angestrebt werden.“ (Empfehlungsgrad A).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen seiner Befassung mit Nalmefen festgehalten, dass der G-BA die Abstinenz weiterhin als vorrangiges Ziel bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit ansieht. Nach Auffassung des G-BA sei das Therapiekonzept der Abstinenz grundsätzlich einer Reduktion vorzuziehen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014).

Als Konsequenz aus dieser Einschätzung hat der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Nalmefen zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erheblich eingeschränkt: Nalmefen darf nur Patient*innen verordnet werden, die zur Abstinenz bereit sind, aber auf einen Therapieplatz warten. Die Verordnungsdauer ist auf drei Monate, in Ausnahmefällen auf sechs Monate beschränkt. Die Verordnung muss durch Ärztinnen oder Ärzte erfolgen, die nachweislich Erfahrung in der Behandlung von alkoholkranken Patient*innen haben. Der Alkoholkonsum der Patientinnen und Patienten muss sich auf einem hohen Risikoniveau befinden, das auch zwei Wochen nach einer initialen Untersuchung noch fortbesteht. Zugleich dürfen aber keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen, und es darf keine sofortige Entgiftung erforderlich sein. Nalmefen sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung verschrieben werden.

Haupteinwände gegen das Konzept *Trinkmengenreduktion* sind

- die Sorge, dass Patient*innen, die eine realistische Chance auf Abstinenz haben, sich mit einer Trinkmengenreduktion begnügen und so nicht das Optimum zur Aufrechterhaltung der körperlichen und seelischen Gesundheit erreichen,
- das Problem, dass bei fortgesetztem Konsum das Suchtsystem im ZNS stimuliert bleibt und sich kein suchstoffreies neurobiologisches Gleichgewicht einstellen kann, mit der Konsequenz, dass zu häufig die alte Konsummenge rasch wieder erreicht wird,
- die Befürchtung, durch das Konzept „Trinkmengenreduktion“ dysfunktionale süchtige Kognitionen zu unterstützen und damit suchtttherapeutische Interventionen zu unterlaufen; zu diesem Kognitionen gehören „Verzicht oder Anstrengung sind zu vermeiden“, „ein bisschen Trinken ist kein Rückfall“ und die Verdrängung der Diagnose Alkoholabhängigkeit,
- die Gefahr, dass außerhalb von Studien, in denen die tatsächlich konsumierte Alkoholmenge akribisch dokumentiert wird, Patient*in und Arzt/Ärztin sich lediglich der Illusionen hingeben, mit dem Verschreiben eines Medikaments etwas gegen die Sucht zu unternehmen, während von beiden unbemerkt die Trinkmenge unverändert hoch bleibt,
- die Sorge, dass die strengen Rahmenbedingungen in praxi aufgeweicht und nicht eingehalten werden.

Argumente für das Konzept *Trinkmengenreduktion* sind

- Patient*innen eine Chance zu geben, die mit dem Ziel Abstinenz scheitern, d. h., eine Möglichkeit zur Schadensminimierung bei nicht erreichbarer Abstinenz anzubieten,
- die Sorge, dass Hilfesuchende durch die Vorstellung ganz auf Alkohol verzichten zu müssen, abgeschreckt werden,
- die Strategie, eine Reduktion des Konsums als Zwischenziel auf dem Weg zur vollständigen Abstinenz zu sehen.

Nalmefen soll nicht täglich, sondern bei Bedarf (maximal einmal am Tag 20 mg) eingenommen werden, wenn der Patient*in Trinkdruck verspürt oder ein hohes Trinkrisiko für diesen Tag annimmt. Diese bedarfsweise Einnahmevergabe kann unter suchtttherapeutischen Gesichtspunkten zusätzlich kritisch gesehen werden, da sie das suchttypische, dysfunktionale Erleben und Verhalten bestärkt, dass auf reale oder antizipierte Probleme mit der oralen Einnahme einer Substanz zu reagieren ist. Eine feste Medikation, die nach ärztlicher Verordnung und nicht nach Selbsteinschätzung vorzunehmen ist, ist unter diesem Gesichtspunkt empfehlenswerter.

Wirksamkeit von Nalmefen

In der oben bereits zitierten systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Jonas et al. (2014) wurde Nalmefen noch nicht systematisch ausgewertet, obwohl kontrollierte Studien schon in den 1990er Jahren durchgeführt wurden (Mason et al. 1994, Mason et al., 1999). Die beiden zur Zulassung in Deutschland führenden Studien (ESENSE 1 und ESENSE 2) wurden nach identischem Design, von der gleichen Wissenschaftlergruppe und unter direkter Beteiligung und Finanzierung durch die Herstellerfirma (Lundbeck) durchgeführt (Gual et al., 2013, Mann et al., 2013). Randomisiert und doppelblind wurden die Studienteilnehmer*innen für 24 Wochen entweder mit Nalmefen oder mit Placebo nach Bedarf behandelt und erhielten zusätzlich eine niedrig-intensive, manualisierte psychosoziale suchtttherapeutische Behandlung (BRENDA) (Starosta et al., 2006). Die Hauptzielparameter waren der durchschnittliche Alkoholkonsum in Gramm reinen Ethanols pro Tag, sowie die Anzahl der Tage mit „heftigem Trinken“ (definiert als Konsum von mindestens 60 g reinen Alkohols am Tag bei Männern bzw. 40 g bei Frauen - entspricht z. B. 1,5 bzw. 1,0 l Bier) pro Monat. Nicht mitgeteilt wird in den Studien, wie viele der Teilnehmer*innen über den Studienzeitraum vollständig abstinent blieben oder die Zahl der vollständig abstinenten Tage.

In der Studie ESENSE 1 (Mann et al., 2013) kam es während der 6-monatigen Studiendauer zu einer deutlichen Reduktion beider Hauptzielparameter, allerdings sowohl in der Nalmefen- als auch in der Placebo-Gruppe: Die Anzahl „heftiger Trinktage“ verringerte sich von ungefähr 19,5 Tagen pro Monat um 8,9 (Placebo) bzw. 11,2 (Nalmefen) Tage (d.h.: die Nalmefen-Patient*innen hatten im Durchschnitt 2,3 heftige Trinktage pro Monat weniger als die Placebo-Patient*innen). Die durchschnittliche Alkoholmenge verringerte sich von ca. 84 g Ethanol pro Tag um 39,7 g (Placebo) bzw. 50,7 g (Nalmefen), d.h., die Nalmefen-behandelten Patient*innen tranken pro Tag ca. 11 g reinen Alkohol weniger als die Placebo-behandelten Patient*innen; das entspricht z. B. 275 ml Bier.

In der ESENSE 2-Studie (Gual et al., 2013) fand sich ein ähnliches Ergebnis. Auch hier zeigten sich eindrucksvoll die Wirksamkeit der niedrig-intensiven psychosozialen Intervention sowie ein ausgeprägter Placebo-Effekt. Die Wirksamkeit von Nalmefen im Vergleich mit einem Placebo war allerdings (noch) geringer als in ESENSE 1. Die Anzahl der „heftigen Trinktage“ sank auf 7,5 (Placebo) bzw. 6,6 (Nalmefen) pro Monat, d.h., die Nalmefen-behandelten Patient*innen hatten 0,9 heftige Trinktage pro Monat weniger als die Placebo-behandelten Patient*innen. Die Gesamtmenge an konsumiertem Alkohol sank in der Placebo-Gruppe auf 33 g pro Tag und in der Nalmefen-Gruppe auf 30 g pro Tag. Der Unterschied von 3 g pro Tag entspricht z. B. 75 ml Bier.

Erwähnenswert sind die Ergebnisse der Metaanalyse von Palpacuer et al. (2018). Dabei erzielte Nalmefen bei der Reduktion des Gesamtalkoholgebrauches eine SMD (Standardized Mean Difference) von -0,19 (95% CI: -0,10 bis -0,29), bei der Reduktion der schweren Trinktage HDD von -0,22 (-0,12 bis -0,32) und bei den Getränken pro Trinktag -0,26 (-0,05 bis -0,48; jeweils 3 bis 7 Studien). Diese Angaben entsprechen der Metaanalyse von Mann et al. 2016, die für die Reduktion der schweren Trinktage (HDD) unter Nalmefen 20 mg eine Effektstärke (ES) (Hedges's g) von 0,20 (95%CI -0,30 bis -0,09) finden. Die Effektstärke steigt auf -0,33 (-0,48 bis -0,18) bei Personen, denen es innerhalb von 14 Tagen nicht gelang, die Trinkmenge selbstständig zu reduzieren. Für die Effektstärke bzw. die SMD gilt die Konvention, dass ab 0,2 ein schwacher Effekt angenommen wird (ab 0,5: mittel). (Cohen, 1988).

Nebenwirkungen

Als Opiatantagonist verdrängt Nalmefen auch die körpereigenen Opiate (Endorphine) von den Rezeptoren, so dass es pharmakologisch nachvollziehbar ist, dass Nalmefen zu relevanten Nebenwirkungen führt. Die häufigsten Nebenwirkungen in der ESENSE 1-Studie (Mann et al., 2013) waren Benommenheit, Übelkeit, Müdigkeit und Kopfschmerzen. Während 81,5% der Nalmefen-behandelten Patient*innen über Nebenwirkungen klagten, lag diese Rate mit 66,9% auch bei den Placebo-behandelten Patient*innen sehr hoch. Bei den schweren Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Studie führten, zeigt sich ein deutlicherer Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen: 22,8% der Nalmefen-Patient*innen brachen aus diesem Grund ab, während es nur 7,4% der Placebo-Patient*innen waren.

In der Metaanalyse von Palpacuer et al. 2018 lagen die Risiken für „Adverse Events“ für Nalmefen versus Placebo bei einer Odds Ratio (OR) von 2,00 (95% CI 1,52; 2,65), für schwere Nebenwirkungen bei OR von 0,87 (95% CI 0,50; 1,50); Studienabbruch wegen Nebenwirkungen: 1,38 (1,05; 1,80); Mortalität: 0,41 (0,08; 2,11).

Baclofen

Baclofen (Lioresal®) ist keine neue Substanz, sondern bereits seit 1975 zur Behandlung muskulärer Spastik auf dem Markt. Seine entspannende Wirkung auf die Muskulatur entfaltet es über einen spezifischen Agonismus am GABA_B-Rezeptor. Allerdings überwindet Baclofen auch in hohen Dosierungen kaum die Blut-Hirn-Schranke (Novartis Pharma, 2014). Daher wird in der Neurologie bei ausgeprägter Spastik Baclofen über eine Pumpe direkt in den Rückenmarkskanal eingeleitet (intrathekale Gabe).

Seit 1993 wurden zahlreiche Fallberichte und Fallserien mit positivem Effekt von Baclofen bei alkoholkranken Patient*innen publiziert. Zum Teil wurde postuliert, dass hohe oder sehr hohe Dosierungen (> 3-fach der zur Spastik zugelassenen Höchstdosis) für einen positiven Effekt erforderlich sind. Diese Fallberichte ohne Kontrollgruppe haben wissenschaftlich nur eine sehr begrenzte Aussagekraft (Evidenzgrad IV bis V), da auch unter Placebo hohe Erfolgsraten erzielt werden (s. a. oben zu Nalmefen).

Seit 2002 sind jedoch etliche randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien erschienen, aus denen zuverlässiger auf die Baclofen-Wirkung geschlossen werden kann. Seit 2015 wurden vier große randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien publiziert, die Baclofen auch in einer Hochdosis-Gabe untersuchten. In zwei dieser vier Studien war hochdosiertes Baclofen einem Placebo nicht überlegen (Beraha et al., 2016, Reynaud, 2017), in den beiden anderen schon (Müller, 2015, Jaury, 2016), wobei eine dieser beiden Studien bislang aber nur als Kongresspräsentation veröffentlicht ist (Jaury, 2016).

Die umfangreichste, aktuelle systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse konnte 14 randomisierte, doppelblinde Studien mit insgesamt 799 Baclofen- und 723 Placebo-behandelten Patient*innen einschließen (14). Fünf der 14 Studien zeigten eine statistisch signifikante Überlegenheit von Baclofen über Placebo, neun nicht. Die metaanalytische Gesamtauswertung ergab einen schwachen und statistisch nicht signifikanten Effekt von Baclofen gegenüber Placebo (standardisierte Mittelwertdifferenz, SMD: 0,22; 95%-Konfidenzintervall, 95%-KI: -0,03 bis 0,47; p: 0,086). Die Auswertung nur der vier Studien mit hoher methodischer Güte (geringem Risiko für Ergebnisverzerrung) ergab keinen Hinweis mehr auf eine Wirksamkeit von Baclofen (SMD: 0,10; 95%-KI: -0,20 bis 0,41; p: 0,51). Bei der Beschränkung der metaanalytischen Auswertung auf die oben genannten vier Hochdosisstudien zeigte sich keine statistisch signifikante Überlegenheit von Baclofen über Placebo (p: 0,11).

Eine ebenfalls aktuell publizierte Metaanalyse schloss zwölf der randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) ein und fand für das Therapieziel „Abstinenzraten“ (NNT = 8), nicht aber für die Anzahl heftiger Trinktage oder Craving eine statistisch signifikante Überlegenheit von Baclofen über Placebo (Rose, Jones, 2018). 13 der RCTs wurden in eine andere ebenfalls kürzlich publizierte Metaanalyse eingeschlossen (Pierce et al., 2018)). Bezüglich der drei metaanalytisch untersuchten Endpunkte zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Baclofen über Placebo bei der Zeit bis zum Rückfall und beim Anteil abstinenter Patient*innen zum Studienende, nicht aber bezüglich der Anzahl trinkfreier Tage. Niedrige Baclofen-Dosierungen zeigten einen höheren Effekt als hohe (keine statistisch signifikanten Effekte für Hochdosis-Studien) (Pierce et al., 2018). In eine aktuell veröffentlichte sogenannte Netzwerk-Metaanalyse wurden nur vier Baclofen-Studien eingeschlossen, von denen nur eine für den primären Zielparameter berücksichtigt wurde (Palpacuer et al, 2018).

Chaignot et al. äußerten Sicherheitsbedenken gegenüber einem Einsatz von Baclofen zur Behandlung der Alkoholkrankheit. Sie analysierten die Daten einer französischen Krankenkassen-Datenbank von über 47.000 Versicherten, die Baclofen zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit oder -missbrauch erhalten hatten und verglichen diese mit knapp 120.000 Patient*innen die aus gleichem Grund Acamprosat, Naltrexon oder Nalmefen bekommen hatten (18). Die Rate von Krankenhausaufnahmen und Todesfällen war bei den Baclofen-behandelten Patient*innen signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe (Hazard-Ratio: 1,13 [95%-KI: 1,09 bis 1,17] bzw. 1,31 [95%-KI: 1,08 bis 1,60]) und stieg mit höherer Baclofen-Dosis weiter an (Hazard-Ratio: 1,46 [1,28 bis 1,65] bzw. 2,27 [1,27-4,07]). Die französische Arzneimittelzulassungsbehörde (ANSM) reduzierte daraufhin die für Frankreich geltende vorübergehende Off-label-Behandlungsempfehlung von bislang 300 mg auf eine tägliche Höchstdosis von 80 mg. Aktuelle Warnungen fordern, dass Hochdosis-Baclofen-behandelte Patient*innen sorgfältig bezüglich epileptischer Anfälle, Infektionen, Myokardinfarkten und Suizidgedanken überwacht werden sollten, und dass Daten erhoben werden müssen, die eine Abwägung des Nutzens gegen diese Risiken ermöglichen (Prescrire International, 2018).

Zusammenfassend ist die Datenlage zu Baclofen sowohl bezüglich der allgemeinen Wirksamkeit, als auch bezüglich einer Dosis-Wirkungs-Beziehung widersprüchlich. Sicherheitsbedenken bestehen nicht nur aufgrund der dargestellten französischen Daten, sondern auch, da Baclofen die Zulassung sowohl zur Behandlung der Alkoholkrankheit als auch generell zum Einsatz in Hochdosis fehlt und auch keine entsprechenden Sicherheitsstudien vorliegen, die eine derartige Zulassung ermöglichen würden. Baclofen sollte zur Behandlung der Alkoholkrankheit daher nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden. Die S3-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2016) gibt keine Empfehlung zum Einsatz von Baclofen in der Langzeitbehandlung.

Schlussfolgerungen

Nach den verfügbaren Studien ist die Evidenz zu den zugelassenen oder „off-label“ eingesetzten Medikamenten zur längeren Rückfallprophylaxe (3-12 Monate) der Alkoholabhängigkeit unterschiedlich und heterogen. Zu den zugelassenen Medikamenten Acamprosat und Naltrexon liegt eine gute Evidenzlage vor. Die Effekte sind gering (Abstinenz Acamprosat ES 0,17 nach Jonas et al. 2014 [OR: 1,54, 95% CI: 1,34-1,78], Abstinenz Naltrexon 50 mg ES, 0,112 [OR 1,28, 95% CI: 1,07-1,51], in Abhängigkeit von einbezogenen Studien und Studiendauer), aber über mehrere Meta-Analysen zum Teil im Bereich der niedrigen Effektstärke, zum Teil darunter. Bei ebenfalls ausreichender Evidenz ist der Effekt von Nalmefen in der Trinkmengenreduktion ebenfalls niedrig (je nach Trinkmengenreduktionsziel ES zwischen 0,19 und 0,26: Standardisierte Mittelwertdifferenz: Gesamt-Alkoholkonsum -0,19 95% CI: -0,10 bis -0,29; Schwere Trinktage -0,22; -0,12 bis -0,32; Abstinente Tage 0,09; -0,01 bis 0,19; Getränke pro Trinktag -0,26; -0,05 bis -0,48; aus Palpacuer 2018).

Keine ausreichende Kenntnislage liegt für Baclofen oder das in der Praxis noch häufig eingesetzte Disulfiram vor. Diese beiden Medikamente werden nach der S3-Leitlinie nicht zur Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit empfohlen (Baclofen kein Einsatz empfohlen, Empfehlungsstärke 0; Disulfiram: keine Zulassung, aber Empfehlung zum Einsatz, Empfehlungsstärke 0).

Generell ist im Rahmen eines Gesamtbehandlungskonzeptes für alle untersuchten Medikamente weitgehend unklar, für welche besondere Gruppe von Alkoholkranken der Einsatz wirksam ist.

Für Naltrexon und Acamprosat ist weitere Forschung über Pharmagenetik indiziert, ob Varianten einzelner oder mehrerer Kandidatengene eine signifikante Besserung des Outcome-Ergebnisses ermöglicht. In Kombination mit den grundsätzlichen Schwierigkeiten einer medikamentösen Suchtbehandlung stellt die Verordnung der derzeit verfügbaren Pharmaka keine Maßnahme der ersten Wahl in der Suchtbehandlung dar. Sofern Medikamente eingesetzt werden, muss besondere Aufmerksamkeit darauf gelegt werden, dass eine konsequente sozio- und psychotherapeutische Suchtbehandlung erfolgt und dass in dieser der Verfestigung dysfunktionaler Überzeugungen, nach denen vorrangig von dem oralen Konsum von Substanzen die Lösung von Problemen erwartet werden kann, entgegengewirkt wird. Im Einzelfall kann im Rahmen eines solchen Gesamtbehandlungsplans der Einsatz von zugelassenen Rückfallprophylaktika unter Abwägung aller Vor- und Nachteile bedacht werden.

Von den Mitgliedern des Wissenschaftlichen Kuratoriums der DHS, Prof. Dr. Tom Bschor und Prof. Dr. Gerd Glaeske, im Auftrag des Vorstands der DHS erarbeitet und vom Vorstand diskutiert und am 04.06.2019 einstimmig verabschiedet.

Literatur

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN); Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht) (Hrsg.) (2016): S3-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen". AWMF-Register Nr. 076-001. Stand: 28.02.2016. Berlin. Internet: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-001.html>, Zugriff: 17.06.2019.

Beraha, E.M. et al. (2016): Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 26(12), 1950-1959.

Bschor, T. et al. (2018): Baclofen for alcohol use disorder-a systematic meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(3), 232-242.

Chaignot, C. et al.: Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: Comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 27(11), 1239-1248.

Cohen, J. (1988): *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Second Edition. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 2 - Alkoholentwöhnungsmittel. Vom 20. Februar 2014. Internet: <https://www.g-ba.de/beschluesse/1939/>, Zugriff: 17.06.2019.

Gual, A. et al. (2013): A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *European Neuropsychopharmacology*, 23(11), 1432-1442.

Jaury, P. (2016): Bacloville. Clinical efficacy study of high dose baclofen in reducing alcohol consumption in high risk drinkers. Berlin: ISBRA/ESBRA World Congress on Alcohol and Alcoholism.

Jonas, D.E. et al. (2014): Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 311(18), 1889-1900.

Lenhard, W.; Lenhard, A. (2016): Calculation of Effect Sizes. Internet: https://www.psychometrica.de/effect_size.html, Zugriff: 17.06.2019.

Mason, B.J. et al. (1994): A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18(5), 1162-1167.

Mason B.J. et al. (1999): A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 56(8), 719-724.

Mann, K. et al. (2016): Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and meta-analysis on its clinical efficacy. *European Neuropsychopharmacology*, 26(12), 1941-1949.

Mann, K. et al. (2013): Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biological Psychiatry*, 73(8), 706-713.

Müller, C.A. et al. (2015): High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1167-1177.

Novartis Pharma (2014): Fachinformation Lioresal (Baclofen). Nürnberg.

Palpacuer, C. et al. (2018): Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction*, 113(2), 220-237.

Pierce, M. et al. (2018): Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 28(7), 795-806.

Prescrire International (2018): High-dose baclofen and alcohol dependence: hospitalisations and deaths. 27 (198), 266-268.

Reynaud, M. et al. (2017): A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. *Alcohol and Alcoholism* 52(4), 439-446.

Rose, A.K., Jones, A. (2018): Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction*, 113(8), 1396-1406.

Starosta, A.N.; Leeman, R.F.; Volpicelli, J.R. (2006): The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *Journal of Psychiatric Practice*, 12(2), 80-89.

Uanhero, J. O. (2017): Effect size calculators.
Internet: <https://effect-size-calculator.herokuapp.com/>, Zugriff: 17.06.2019.