

# Medikamente zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit

Tom Bschor

## Zusammenfassung

Der Einsatz von Medikamenten zur Langzeittherapie der Alkoholabhängigkeit hat Vor- und Nachteile. 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 Placebo; 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 umstrittenes Therapieziel. Kritikpunkte sind unter anderem die Sorgen, Patienten die größtmögliche Chance zum Schutz der Gesundheit (durch Abstinenz) vorzuenthalten, dass Patient und Arzt sich lediglich der Illusion hingeben, etwas gegen die Sucht zu tun, obwohl sich die tatsächliche Trinkmenge nicht verringert hat, und dass durch den fortgesetzten Alkoholkonsum das zentralnervöse Suchtsystem stimuliert bleibt. Als Konsequenz unterliegt Nalmefen erheblichen Einschränkungen für die Verordnung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Unter anderem darf es nur für maximal drei (in Ausnahmefällen sechs) Monate verordnet werden, und nur für Patienten, die auf einen Therapieplatz warten. Die Studienlage zu Nalmefen ist dünner als zu Acamprosat und Naltrexon, die Effekte (im Vergleich zu Placebo) müssen als gering bis sehr gering bewertet werden. Baclofen ist weder für die Alkoholkrankheit, noch für die teilweise eingesetzte Hochdosis zugelassen. Es liegen nur wenige Studien vor, von denen einige kein positives Ergebnis zeigten. Da drei zugelassene Medikamente verfügbar sind, sollte es ärztlich-verantwortungsvollem Standard entsprechend außerhalb von Studien nicht eingesetzt werden. Eine aktuelle kleine Studie der Charité ergab vielversprechende Befunde zur Hochdosistherapie, die eine weitere Beforschung, insbesondere auch zu Sicherheit und Verträglichkeit dieser Dosierung rechtfertigen. Ein besonderes Problem von Baclofen ist die teilweise unseriöse und unsachliche Anpreisung als Wundermittel, obwohl diese Annahme nicht durch die verfügbaren Daten gestützt wird.

## Einführung

Medikamente für die Alkoholabhängigkeit finden in der **Akutbehandlung** und in der **Langzeittherapie** Anwendung. In der

Akutbehandlung (Entzug) mildern sie die Entzugssymptome und helfen, Komplikationen vorzubeugen (vegetative Entgleisung, Grand mal-Anfälle, Delirium tremens). Zum Einsatz kommen hier Clomethiazol, Benzodiazepine, Clonidin, Antiepileptika und Antipsychotika. In dieser Indikation sind Medikamente lebensrettend und unverzichtbar. Dieser Artikel beschäftigt sich jedoch mit der medikamentösen Langzeittherapie. Für die Akutbehandlung sei auf die S3-Leitlinie Alkoholbezogene Störungen verwiesen (1).

Der Einsatz von Medikamenten in der Langzeittherapie dient der Aufrechterhaltung der Abstinenz und neuerdings auch der Reduktion der Trinkmenge. Aus suchttherapeutischer Sicht ist umstritten, ob für die Langzeittherapie überhaupt Pharmaka eingesetzt werden sollen.

## Argumente für den Einsatz von Medikamenten in der Langzeittherapie der Alkoholabhängigkeit

- Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit der Psychotherapie-basierten Suchtbehandlung erreicht ein zu großer Anteil der Patientinnen und Patienten keinen langfristigen Therapieerfolg, so dass Bedarf für zusätzliche Therapiemöglichkeiten besteht.
- Zu wenige alkoholranke Patienten werden von den etablierten Behandlungsangeboten erreicht, so dass über das Angebot einer Pharmakotherapie möglicherweise zusätzliche Patienten erreicht werden können, da eine Pharmakotherapie weniger Aufwand oder weniger Stigmatisierung bedeuten, oder mehr dem individuellen Krankheitskonzept des Patienten entsprechen könnte.
- 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 Suchttherapeuten geknüpft sind, ist eine Pharmakotherapie potenziell weitgehend unbegrenzt verfügbar (für die Selbsthilfe gilt dies allerdings im Wesentlichen auch).

- Die Pharmakotherapie hilft, Sucht als medizinisches, und nicht als charakterliches oder moralisches Problem zu verstehen.

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

- Es besteht die Gefahr, dass von Patient und Therapeut einseitig auf eine (überschätzte) Pharmakotherapie gesetzt wird, und die bewährten Langzeittherapien (Entwöhnung, Nachsorge einschließlich Selbsthilfe) vernachlässigt werden.
- Die Pharmakotherapie der Sucht verstärkt süchtige Konzepte und konterkariert damit suchttherapeutische 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 von vornherein lediglich eine Trinkmengenreduktion angestrebt wird, sind Wechselwirkungen zwischen Medikament und Alkohol zu beachten.

Zur Langzeittherapie der Alkoholabhängigkeit sind in Deutschland drei Pharmaka zugelassen (Acamprosat, Naltrexon, Naloxon) und eines (Disulfiram) hat die Zulassung verloren. Zusätzlich wird in diesem Artikel auf Baclofen eingegangen, das keine Zulassung hat, für das aber neue Studienergebnisse vorliegen, und das in der Laien- und Fachöffentlichkeit breit diskutiert wird.

## Disulfiram

Bis 2013 war Disulfiram (Antabus®) zugelassen. Nachdem über zwei Jahre kein Hersteller mehr das Pharmakon auf den deutschen Markt gebracht hatte, erlosch die Zulassung. Disulfiram gereift 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 dieses Pharmakons über eine negative Verstärkung zur Vermeidung erneuten Alkoholkonsums führt. Die wissenschaftliche Beleglage der klinischen Wirksamkeit von Disulfiram ist schwach. In die aktuellste und methodisch hochrangige systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse, die 2014 von Jonas et al. in JAMA publiziert wurde (2), 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 über eine agonistische Wirkung auf das GABA-System. GABA (Gamma-Aminobuttersäure) ist ein global im ZNS vorkommender Neurotransmitter mit sedierender und entspannender Wirkung. Sein Gegenspieler ist Glutamat, das dementsprechend erregend und stimulierend (exzitatorisch) wirkt. Hier setzt Acamprosat (Campral®) an, das antagonistisch (hemmend) an Glutamat-Rezeptoren wirkt. Nach der Theorie wird also 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 voraussetzt. Bei Patienten über 60 kg Körpergewicht sollen dreimal zwei Tabletten à 333 mg täglich eingenommen werden, bei leichteren Patienten morgens zwei, mittags und abends nur eine Tablette. 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, hochrangige Metaanalyse von Jonas und Kollegen (2) wurden 16 placebokontrollierte Studien mit insgesamt knapp 5000 Patienten eingeschlossen. Von den Studienteilnehmern, die einer Acamprosat-Medikation zugelost wurden, blieben signifikant mehr Patienten vollständig abstinent, als von denen, die einer Placebo-Medikation zugeteilt wurden. Die metaanalytisch errechnete Risk Difference betrug zugunsten von Acamprosat -0,09 (95% CI: -0,14 bis -0,04), was bedeutet, dass in den Acamprosat-Gruppen 9 % mehr Patienten abstinent blieben, als in den Placebo-Gruppen. Dies kann umgerechnet werden in eine Number Needed to Treat (NNT) von 12 (95% CI: 8 bis 26), was bedeutet, dass zwölf Patienten mit Acamprosat behandelt werden müssen, damit einer mehr abstinent bleibt, als es unter Placebo

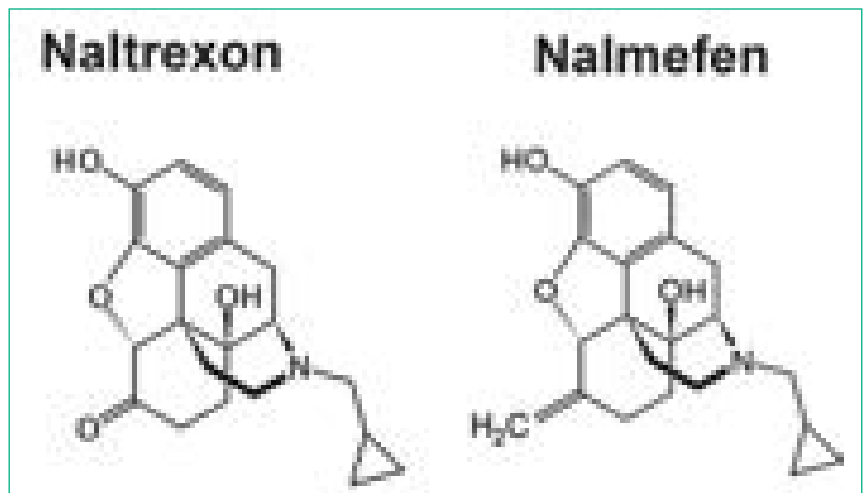


Abbildung 1: Chemische Strukturformeln der beiden Opiatantagonisten Naltrexon und Nalmefen (Naltrexon: mit Ketongruppe; Nalmefen: mit Methylgruppe)

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, der darüber wirkt, dass er verschiedene Opiatrezeptoren im ZNS blockiert. Es ist daher plausibel, dass er eine Zulassung zur Aufrechterhaltung der Abstinenz bei Opiatabhängigkeit hat. Auf welche Weise auch eine Reduktion des Alkoholverlangens bewirkt wird, ist nicht letztlich verstanden. Es werden Wechselwirkungen zwischen dem zentralnervösen Opiatsystem und dem Dopamin-basierten Belohnungssystem, das bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit eine große Rolle spielt, angenommen, ohne dass diese im Detail erklärbar sind.

Naltrexon muss nur einmal am Tag eingenommen werden (50 mg), eine Dauer der Behandlung wird nicht vorgegeben. Häufig werden alkoholkrankte Patienten für drei bis zwölf Monate behandelt.

Auch für Naltrexon kann die Datenlage als gut bezeichnet werden. In die Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Jonas et al. (2) wurden für die Dosierung 50 mg täglich p.o. ebenfalls 16 Studien eingeschlossen (insgesamt knapp 2400 Patienten). Es ergab sich nur eine knappe signifikante Überlegenheit von Naltrexon gegenüber Placebo. Die metaanalytisch errechnete Risk Difference betrug -0,05 (95% CI: -0,10 bis -0,002), was bedeutet, dass in den Naltrexon-Gruppen 5 % mehr Patienten abstinent blieben, als in den Placebo-Gruppen. Dies kann um-

gerechnet werden in eine Number Needed to Treat (NNT) von 20 (95% CI: 8 bis 26), was bedeutet, dass 20 Patienten mit Naltrexon behandelt werden müssen, damit einer mehr abstinent bleibt, als es unter Placebo der Fall wäre.

### Nalmefen

Nalmefen (Selincro®) wurde 2014 in Deutschland zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen. Es ist aber keine neue Substanz, sondern wurde bereits in den frühen 1970er Jahren entwickelt. Strukturchemisch unterscheidet es sich von Naltrexon nur geringfügig (Abbildung 1) und ist wie dieses ein Opiatantagonist, dessen genaue Wirkweise auf die Alkoholabhängigkeit nicht letztlich verstanden ist.

#### 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. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), der darüber entscheidet, ob und zu welchem Preis ein Medikament von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet werden muss, hat im Rahmen seiner Befassung mit Nalmefen explizit festgestellt, dass der G-BA die Abstinenz weiterhin als vorrangiges Ziel bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit ansehe. Nach Auffassung des G-BA sei das Therapiekonzept der Abstinenz grundsätzlich einer Reduktion vorzuziehen (3).

Als Konsequenz aus dieser Einschätzung hat der G-BA die Verordnungsfähigkeit von

Nalmefen zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erheblich eingeschränkt: Nalmefen darf nur Patienten 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 Patienten haben. Der Alkoholkonsum der 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 Patienten, die eine realistische Chance auf langfristige 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 nicht wieder ein suchstoffreies neurobiologisches Gleichgewicht einstellen kann,
- die Befürchtung, durch das Konzept „Trinkmengenreduktion“ dysfunktionale süchtige Kognitionen zu unterstützen und damit suchtherapeutische 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 und Arzt sich lediglich der Illusionen hingeben, mit dem Verschreiben eines Medikaments etwas gegen die Sucht zu unternehmen, während von beiden unbemerkt die Trinkmenge gleich bleibt,
- die Sorge, dass die strengen Rahmenbedingungen in praxi aufgeweicht und nicht eingehalten werden, wie es zum Beispiel aus dem klinischen Alltag der Methadonsubstitution Opiatabhängiger bekannt ist.

Nalmefen soll nicht täglich, sondern bei Bedarf (maximal einmal am Tag 20 mg) eingenommen werden, wenn der Patient Trinkdruck verspürt oder ein hohes Trinkrisiko für diesen Tag annimmt. Diese bedarfsweise Einnahmevergabe ist unter suchtherapeutischen Gesichtspunkten zusätzlich problematisch, da sie das suchttypische, dysfunktionale Erleben und Verhalten bestärkt, dass auf reale oder antizipierte Probleme mit der oralen Einnahme einer Substanz zu reagie-

ren ist. Eine feste Medikation, die nach ärztlicher Verordnung und nicht nach Selbsteinschätzung vorzunehmen ist, wäre unter diesem Gesichtspunkt günstiger.

### Wirksamkeit von Nalmefen

In der oben mehrfach zitierten systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Jonas et al. (2) wurde Nalmefen noch nicht systematisch ausgewertet, obwohl kontrollierte Studien schon in den 1990er Jahren durchgeführt wurden (4, 5). Die beiden zur Zulassung in Deutschland führenden aktuellen 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 (6, 7). Randomisiert und doppelblind wurden die Studienteilnehmer für 24 Wochen entweder mit Nalmefen oder mit Placebo nach Bedarf behandelt und erhielten zusätzlich eine niedrig-intensive, manualisierte psychosoziale suchtherapeutische Behandlung (BRENDA) (8). 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 1,5 bzw. 1,0 l Bier) pro Monat. Nicht mitgeteilt wird in den Studien, wie viele der Teilnehmer über den Studienzeitraum vollständig abstinent blieben, oder die Zahl der vollständig abstinenten Tage.

In der Studie ESENSE 1 (7) 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-Patienten hatten im Durchschnitt 2,3 heftige Trinktage pro Monate weniger als die Placebo-Patienten). 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 Patienten tranken pro Tag ca. 11 g reinen Alkohol weniger als die Placebo-behandelten Patienten; das entspricht 275 ml Bier.

In der ESENSE 2-Studie (6) fand sich ein ähnliches Ergebnis. Auch hier zeigte sich eindrucksvoll die Wirksamkeit der niedrig-intensiven psychosozialen Intervention sowie ein ausgeprägter Placeboeffekt. Die Wirksamkeit von Nalmefen im Vergleich zu 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 Patienten hatten 0,9 heftige Trinktage pro Monate weniger als die Pla-



Abbildung 2: Differenz der nach 6-monatiger Behandlung durchschnittlich pro Tag konsumierten Alkoholmenge zwischen der Nalmefen- und der Placebogruppe in der ESENSE 2-Studie (6): 3 g Ethanol, 75 ml Bier (5 Vol%) entsprechend. In der ESENSE 1-Studie (7) betrug diese Differenz 11 g Ethanol, 275 ml Bier entsprechend.

cebo-behandelten Patienten. Die Gesamtmenge an konsumiertem Alkohol sank in der Placebogruppe auf 33 g pro Tag und in der Nalmefen-Gruppe auf 30 g pro Tag. Der Unterschied von 3 g pro Tag entspricht 75 ml Bier (Abbildung 2).

### Nebenwirkungen

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



**Zusammenfassend** ist für Nalmefen also festzustellen, dass es mit dem Ziel „Trinkmengenreduktion“ und der bedarfsweisen Gabe zwei unter suchtttherapeutischen Gesichtspunkten problematische Konzepte verfolgt, dass die Verordnung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung massiven Einschränkungen unterliegt, dass es sich strukturell und vermutlich auch pharmakologisch nur gering von dem lange etablierten Naltrexon unterscheidet, dass das Rationale einer Blockade von Opiatrezeptoren zur Alkoholbehandlung bislang unklar ist, dass Nalmefen als Opiatantagonist mit einer relevanten Nebenwirkungsrate einhergeht, dass die Datenlage zu Nalmefen deutlich dünner ist als zu Naltrexon oder zu Acamprosat, und dass sich in den klinischen Studien zwar eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo zeigte, der Unterschied aber so gering ist, dass es fraglich ist, ob er eine klinische Bedeutung besitzt. Studien zum direkten Vergleich von Nalmefen mit einem etablierten Pharmakon zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit fehlen bislang.

## Baclofen

Auch Baclofen (Lioresal®) ist keine neue Substanz, sondern bereits seit 1975 zur Behandlung muskulärer Spastik auf dem Markt. Seine entspannenden Wirkung auf die Muskulatur entfaltet es über eine Verstärkung des dämpfenden Neurotransmitters GABA, also des Neurotransmitters, der auch durch Alkohol verstärkt wird. Allerdings ist von Baclofen bekannt, dass es selbst in hohen Dosierungen kaum in der Lage ist, die so genannte Blut-Hirnschranke zu überwinden und damit direkt im zentralen Nervensystem wirksam zu werden (9). Daher wird in der Neurologie bei ausgeprägter Spastik Baclofen über eine Pumpe direkt in den Rückenmarkskanal eingeleitet. Aus diesem Grund ist fraglich, ob per os (als Tablette) verabreichtes Baclofen eine Wirkung auf das Suchtverhalten haben kann. Theoretisch könnte dies auch eine Begründung sein, dass nur die für Baclofen in der Suchtbehandlung propagierten exzessiv hohen Dosierungen (siehe unten) wirksam sind, wenngleich sich aus der bisherigen Datenlage keine klare Dosis-Wirkung-Beziehung ableiten lässt.

## Unkontrollierte Fallberichte

Der erste Bericht über einen Einsatz von Baclofen bei der Alkoholkrankheit stammt bereits aus dem Jahr 2000 und kommt von der Forschergruppe um den Arzt Giovanni Addolorato aus Rom (10). Neun alkoholkranken Männer erhielten über vier Wochen 30 mg Baclofen pro Tag und berichteten über einer Reduktion von Alkoholverlangen und Alkoholkonsum. Beim Fehlen einer Kontrollgruppe (zum Beispiel mit Placebo) lässt sich aber nicht entscheiden, inwieweit diese Veränderung auf einen pharmakolo-

gischen Effekt, oder aber lediglich auf die Studienteilnahme als solche mit Kontakt zu den Suchttherapeuten und der Entscheidung, den Alkoholkonsum zu reduzieren, zurückzuführen ist. Die eindrucksvollen Effekte, die auch durch eine Placebomedikation erreicht werden können, wurden bereits oben in Zusammenhang mit den Nalmefen-Studien beschrieben.

Eine zweiter Fallbericht folgte 2005 vom französischen Arzt (Kardiologen) Oliver Ameisen. Dieser berichtete von einem schwer alkoholkranken Mann, bei dem zahlreiche Suchttherapien ohne anhaltende Wirkung geblieben waren, und der auf eine mit bis zu 270 mg pro Tag exzessiv hoch dosierte Baclofen-Gabe eine Kontrolle der Alkoholkrankheit erreichte. Es handelte sich um einen experimentellen Einsatz von Baclofen, denn Baclofen ist weder zur Behandlung der Alkoholkrankheit zugelassen, noch in der eingesetzten Dosierung. Für die Behandlung der Spastik beträgt die Tageshöchstdosis 75 mg, die in seltenen Fällen, in der Regel unter stationären Bedingungen, auf 90 bis 120 mg gesteigert werden darf (9).

Ameisen hatte hier seinen eigenen Fall geschildert, den er sowohl in der Fach- (11), als auch in der Laienöffentlichkeit (12) publizierte. Ameisen, der 2013 60-jährig verstarb, beschreibt hier eine Art Wunderheilung und formulierte unter anderem in diesem Zusammenhang, dass Baclofen bei ihm bewirkt habe, als ob er nie alkoholkrank gewesen sei, und dass er mit Baclofen sogar wieder habe Alkohol trinken können.

Ab 2011 folgten zahlreiche weitere Fallberichte oder kleinere Fallserien mit Berichten über positive Effekte von Baclofen bei alkoholkranken Patienten. Diese, wie auch der Bericht von Ameisen, haben aus dem bereits genannten Grund, dass eine Kontrollgruppe fehlt, wissenschaftlich nur eine sehr begrenzte Aussagekraft (Evidenzgrad IV bis V auf der von I bis V reichenden Einteilung der Evidenzgrade).

## Kontrollierte Studien

So war es erfreulich, dass Addolorato et al. aus Rom bereits 2002 eine erste kleine kontrollierte Studie publizierten, in der 39 alkoholkranken Männer über 30 Tage per Los (randomisiert) entweder 30 mg Baclofen pro Tag oder eine Placebotablette erhielten (13). Alkoholverlangen und Alkoholkonsum reduzierten sich in beiden Gruppen deutlich, stärker aber in der Baclofen-Gruppe. Diese Ergebnisse bestätigten Addolorato und Kollegen in einer weiteren Studie mit 84 bereits an Leberzirrhose erkrankten Patienten (12 Wochen, Baclofen-Dosis 30 mg pro Tag) (14). Eine dritte von Addoloratos Forschergruppe an drei Studienzentren durchgeführte Studie erbrachte keinen Vorteil von Baclofen gegenüber Placebo, allerdings wurde dieses Ergebnis von Addolorato et al. nicht publiziert. Die Forscher-

gruppe entschied sich vielmehr, lediglich eine Zweitauswertung („secondary analysis“) zu veröffentlichen, in der sie die Daten des australischen und des österreichischen Studienzentrums unberücksichtigt ließen und lediglich von den eigenen römischen Patienten berichteten (15). Bei diesen italienischen Patienten zeigte sich eine Überlegenheit von 60 mg Baclofen pro Tag über 30 mg pro Tag und über Placebo. Eine der wissenschaftlichen Forderungen zur Absicherung neuer Erkenntnisse ist, dass positive Ergebnisse von mindestens einer zweiten, unabhängigen Wissenschaftlergruppe bestätigt werden sollen. Die bis 2014 einzige nicht von Addoloratos Gruppe stammende kontrollierte Studie (16) fand allerdings keinen über eine Placebowirkung hinausgehenden Effekt von 30 mg Baclofen pro Tag (40 versus 40 Patienten, zwölf Wochen).

Ganz aktuell wurde von der Forschergruppe um Christian Müller von der Charité Berlin (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Mitte) erstmals eine Studie vorgestellt, in der die von Ameisen propagierte Hochdosisbehandlung kontrolliert untersucht wurde (17). Doppelblind erhielten 2 x 28 alkoholkranken Patienten für zwölf Wochen bis zu 270 mg Baclofen pro Tag (im Durchschnitt wurden 180 mg pro Tag eingenommen) oder Placebo (Zuteilung per Los). Über die gesamte Studiendauer blieben 42,9 % der Baclofen-Patienten und 14,3 % der Placebo-Patienten vollständig abstinent. Hochdosiertes Baclofen war damit deutlich effektiver als Placebo, aber mit einer Rückfallrate von gut 57 % weit von dem von Ameisen propagierten Wundermittel entfernt. Die abstinent gebliebenen Studienteilnehmer hatten im Durchschnitt keine höhere Baclofen-Dosis eingenommen, als jene, die rückfällig wurden.

Die von Müller und Kollegen vorgelegten Ergebnisse geben Anlass und Berechtigung, hochdosiertes Baclofen weiter für die Behandlung der Alkoholkrankheit zu erforschen. Die Ergebnisse sind hingegen keine ausreichende Grundlage, Patienten außerhalb von klinischen Studien hochdosiertes Baclofen zu verabreichen. Müller et al. weisen in ihrem Artikel selbst darauf hin, dass die Studie zu klein ist, um definitive Schlussfolgerungen über die zukünftige Rolle von Baclofen in der Behandlung der Alkoholkrankheit ziehen zu können, und dass weitere, größere Studien erforderlich sind (17). Insbesondere sind Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit an größeren Patientenkollektiven und über längere Zeiträume erforderlich, da aus der seit Jahrzehnten etablierten Behandlung der Spastik keine Erfahrungen mit den exzessiv hohen Dosierungen vorliegen. Bei der gegenwärtigen Datenlage, insbesondere zu Sicherheit und Verträglichkeit, hätte Baclofen in Deutschland keine Chance, in hoher Dosierung zur Behandlung der Alkoholkrankheit zugelassen zu werden. Irritierend ist daher, dass Baclofen für einen

vorübergehenden Zeitraum in Frankreich in Dosierungen bis zu 300 mg am Tag für alkoholkranken Patienten zugelassen wurde. Auch Müller und Kollegen deuten in ihrem Artikel Verwunderung hierüber an.

### Unsachliche Anpreisung

Mit bislang lediglich fünf kontrollierten Studien, von denen zwei negativ waren, ist die Datenlage zu Baclofen deutlich dünner als zu den etablierten und zugelassenen Wirkstoffen Acamprosat und Naltrexon (siehe oben). Wenn ein Pharmakon zur Langzeittherapie der Alkoholkrankheit eingesetzt werden soll, entspricht es ärztlich-verantwortungsvollem Vorgehen, eines der drei zugelassenen Pharmaka (siehe oben) zu verordnen, und nicht eine experimentelle Substanz, die in zweifacher Weise nicht zugelassen (off label) ist (Indikation und Dosierung).

Leider hat sich um Baclofen eine zum Teil unsachliche Debatte insbesondere in der Laienöffentlichkeit entzündet. Diese hat ihren Ausgang in der für einen Wissenschaftler unzureichend seriösen Darstellung durch Oliver Ameisen. Auch ohne, dass geeignete Daten vorliegen, wird Baclofen teilweise als Wunderheilmittel angepriesen, das ohne zusätzliche Bemühungen die mit einer Alkoholkrankheit verbundenen Probleme lösen könne, und um dessen Verfügbarkeit gekämpft werden müsse. So finden sich in Internet-Foren zu Baclofen Aussagen wie „Wenn man mit Baclofen geheilt wird, ist es als wäre man nie krank gewesen“, „Die Schlacht von Baclofen ist gewonnen“, „Damit ein Wunder geschehen kann, musst du daran glauben, dass es möglich ist“ oder „Baclofen-Schnelleinstieg: bitte auf das Bild klicken“ (18, 19).

Eine interessante Befragung von Nutzern eines Baclofen-Blogs (19) bestätigt zum einen, dass keine Wunderwirkung von Baclofen ausgeht, und zum anderen die Befürchtung, dass die unseriöse Anpreisung dazu führt, dass Patienten, die aus Gesundheitsgründen ganz auf Alkohol verzichten sollten, mit Baclofen lediglich eine vorübergehende oder begrenzte Einschränkung des Alkoholkonsums vornehmen wollen (20). Von den 32 befragten Teilnehmern hatten 31,3 % bereits eine Leberzirrhose oder -verfettung und 34,4 % eine Polyneuropathie - beides medizinische Folgeerscheinungen, bei denen ärztlich zu einem vollständigen Verzicht auf Alkohol zu raten ist. 62,5 % der Teilnehmer hatten noch nie eine ambulante oder stationäre Entzugsbehandlung durchgeführt, dennoch aber eine Baclofen-Medikation (maximale Dosierung: 187,5 mg pro Tag; mittlere Dosierung: 56,7 mg pro Tag) eingenommen. Viele dieser Patienten hätten also möglicherweise durch eine etablierte Suchtbehandlung die Chance gehabt, ganz auf den Alkoholkonsum zu verzichten. Tatsächlich gaben nur vier der Teilnehmer die völlige Abstinenz als ihr individuelles Be-

handlungsziel an – die übrigen Behandlungsziele, die weiteren Alkoholkonsum einschlossen (gelegentlicher Konsum, moderates Genustrinken, befristete Abstinenz, Abstinenz mit möglichem Rückfall). Tatsächlich erreichten nur 2 der 32 befragten Teilnehmer eine vollständige Abstinenz, was ebenfalls dagegen spricht, dass von Baclofen eine Wunderwirkung ausgeht, die das Alkoholverlangen vollständig zum Erlöschen bringt. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte in der Befragung nicht festgestellt werden.

**Zusammenfassend** kann Baclofen in Normal- und in Hochdosis als interessante Substanz für die weitere Beforschung bezeichnet werden, sofern grundsätzlich Medikamente für die Langzeittherapie der Alkoholabhängigkeit akzeptiert werden. Die verfügbaren Daten sprechen allerdings dagegen, dass es sich um ein „Wundermittel“ handelt. Wie bei jeder kunstgerechten ärztlichen Behandlung sollte nicht eine nicht-zugelassene und schlechter untersuchte Therapie (experimentell, off label) verordnet werden, wenn zugelassene Therapien existieren. Dies ist in Deutschland mit Acamprosat, Naltrexon und Nalmefen der Fall, von denen zumindest für Acamprosat und Naltrexon auch eine sehr viel umfangreichere Studienbasis existiert.

### Literatur

- AWMF: S3-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen". Berlin, AWMF online 2015; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-001.html>
- Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe, CJ, Garbutt JC: Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 1889-900.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 2 - Alkoholentwöhnungsmittel. 2014. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2702/2014-02-20\\_AM-RL-III\\_Nr2-Alkoholentwöhnungsmittel\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2702/2014-02-20_AM-RL-III_Nr2-Alkoholentwöhnungsmittel_TrG.pdf)
- Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, Salvato FR, Goldberg G, Welch B, Mantero-Atienza E: A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 1162-7.
- Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB: A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 719-24.
- Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K: A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1432-42.
- Mann K, Bladstrom A, Torup L, Gual A, van den Brink W: Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 706-13.

- Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR: The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *J Psychiatr Pract* 2006; 12: 80-9.
- Novartis Pharma: Fachinformation Lioresal (Baclofen). Fachinfo-Service (ed.), 2014.
- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G: Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 67-71.
- Ameisen O: Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol* 2005; 40: 147-50.
- Ameisen O: Das Ende meiner Sucht: Kunstmann GmbH Verlag, München, 2009.
- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G: Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 504-8.
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G: Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1915-22.
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, Gasbarrini G, Landolfi R; Baclofen Study Group: Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2011; 46: 312-7.
- Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA: Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 1849-57.
- Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A: High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1167-77.
- Baclofen-Blog, <http://baclofen.blog.de/> (last accessed on 21 Aug 2015).
- Alkohol und Baclofen-Forum, <http://www.alkohol-und-baclofen-forum.de/> (last accessed on 21. Aug 2015).
- Wolf ND, Leménager T, Kiefer F: Baclofen bei Alkoholabhängigkeit. Ein webbasierter Ansatz zur Erfassung von Daten. *Nervenheilkunde* 2012; 31: 164-70.

Prof. Dr. med. Tom Bschor  
Chefarzt  
Abteilung für Psychiatrie  
Schlosspark-Klinik  
Heubnerweg 2  
D-14059 Berlin

Tel.: +49/30/3264-1352/3  
Fax: +49/30/3264-1350  
[www.schlosspark-klinik.de](http://www.schlosspark-klinik.de)  
[bschor@schlosspark-klinik.de](mailto:bschor@schlosspark-klinik.de)