

hochsignifikante Effekte bei den primären Endpunkten Veränderungen in MWT und ESS. Auch unter der 75-mg-Dosierung ergab sich im Placebo-Vergleich noch eine positive Veränderung in der ESS, nicht aber im MWT. Die dosisabhängige Wirkung war bereits nach einer Woche nachweisbar.

Im historischen Vergleich ist die Wirkung von Solriamfetol damit besser als

die von Modafinil, dem weltweit am häufigsten verordneten Narkolepsie-Medikament, stellen die Autoren fest. Die Nebenwirkungen sind typisch für wachhaltende Psychostimulanzien – berichtet wurde unter anderem über nachlassenden Appetit und trockenen Mund, auch ein leichter Blutdruckanstieg war zu verzeichnen. Ob die Wirksamkeit stabil auch über einen längeren Zeitraum

anhält, wird in einer bereits laufenden Studie überprüft.

Quelle

Thorpy MJ, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol* 2019;85:359–70.

Abstinenzertahl bei Alkoholabhängigkeit

Wirksamkeit von Baclofen auf Placebo-Niveau

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Der Gamma-Aminobuttersäure-(GABA-)Agonist Baclofen wird vor allem in Frankreich zur Aufrechterhaltung einer Alkoholabstinenz bei Alkoholabhängigkeit verordnet. Eine Cochrane-Metaanalyse von 12 kontrollierten Studien erbrachte allerdings keine Hinweise auf eine Wirksamkeit von Baclofen bei Abstinenzertahl, Trinkmengenreduktion oder Suchtdruck.

In der Behandlung der Alkoholabhängigkeit stehen neben psychosozialen und psychotherapeutischen Interventionen auch mehrere medikamentöse Therapien zur Verfügung. Vier Substanzen sind derzeit in dieser Indikation zugelassen: die beiden Opioid-Antagonisten Naltrexon und Nalmefen, der Glutamat-Antagonist Acamprostat sowie das alkoholaversiv wirkende Disulfiram.

In Placebo-kontrollierten Studien haben diese Medikamente ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt, in der klinischen Praxis stoßen sie allerdings doch oft an ihre Grenzen. So ist Disulfiram aufgrund seines Sicherheitsprofils nur für Patienten mit hohen Selbstwirksamkeitserwartungen geeignet, die dann auch nach Einnahme des Medikaments wirklich abstinent bleiben können. Naltrexon, Nalmefen und Acamprostat sind sicher, aber der Behandlungserfolg variiert sehr stark.

Große Hoffnungen ruhen spätestens seit dem Selbsterfahrungsbericht des französischen Arztes Olivier Ameisen auf Baclofen, einem Agonisten an GABA_B-Rezeptoren. Zur Behandlung seiner Alkoholsucht titrierte Ameisen die ursprünglich als Muskelrelaxans für neurologisch bedingte Spastizität entwickelte Substanz von 30 mg/Tag auf 270 mg/Tag und stellte daraufhin eine komplette Suppression des Alkoholcravings fest. Fallberichte und offene Studien bestätigten einen solchen Effekt, die Ergebnisse von kontrollierten Studien sind dagegen widersprüchlich.

Vor allem in Frankreich wird Baclofen häufig zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit verordnet. Das Sicherheitsprofil ist bei niedrigen Dosen gut – am häufigsten kommen Sedierung, Somnolenz, Schwäche und Schwindel vor. Allerdings stiegen in den letzten Jahren die Fälle von akzidentellen oder in suizidaler Absicht erfolgten Baclofen-Überdo-

sierungen. Eine Metaanalyse sollte nun Klarheit über Wirksamkeit und Sicherheit von Baclofen in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit in Hinblick auf Abstinenzertahl bzw. Reduktion des Alkoholkonsums bringen.

Methodik

In Datenbanken wie Medline, Embase sowie dem spezifischen Cochrane Drugs and Alcohol Specialised Register wurde nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht, in denen über eine Mindestbehandlungszeit von vier Wochen und mit einer Mindeststudienzeit von zwölf Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Baclofen im Vergleich zu Placebo oder anderen Vergleichsinterventionen in der Indikation Rückfallprävention bei Patienten mit Alkoholabusus bzw. Alkoholabhängigkeit untersucht worden war. Die identifizierten Studien wurden dann entsprechend den methodischen Cochrane-Metaanalysen-Standards zusammengefasst.

Ergebnisse

Einbezogen in die Analyse waren insgesamt 12 randomisierte kontrollierte Studien mit 1128 Teilnehmern mit der Diagnose Alkoholabhängigkeit entsprechend den DSM-IV- bzw. ICD-10-Kriterien, die aktuell tranken. Das Durchschnittsalter lag bei 48 Jahren, die Vergleichsinterventionen bestanden überwiegend in einer Placebo-Gabe, in einer Studie wurde Baclofen gegen Acamprostat getestet. Meist erhielten

alle Teilnehmer zusätzlich eine psychosoziale Behandlung bzw. Beratung unterschiedlicher Intensität. Die Baclofen-Dosis lag zwischen 10 mg/Tag und 150 mg/Tag.

Bei den primären Studienzielen Rückfall/Wiederaufnahme des Trinkens, Trinkhäufigkeit gemessen an den Abstinenztagen und Trinkschwere gemessen an den Tagen mit heftigem Trinken bestanden zwischen den Baclofen- und Kontrollgruppen ebenso wenig statistisch signifikante Unterschiede wie bei der Drop-out-Rate. Das Gleiche galt für sekundäre Endpunkte wie Craving. Hinweise, dass Patienten unter Baclofen ihre Trinkmenge steigerten, fanden die Cochrane-Autoren nicht. Allerdings er-

höhte sich in drei Studien mit 387 Patienten die Depressivität unter dem Interventionsmedikament.

Als Baclofen-spezifische Nebenwirkungen wurden Schwindel, Somnolenz/Sedierung sowie Muskelspasmen/Rigidität ermittelt. In der Vergleichsstudie Baclofen vs. Acamprostat ergaben sich höhere Cravingraten unter dem GABA_B-Agonisten im Vergleich zu dem Glutamat-Antagonisten.

Fazit der Autoren

Eine zusammenfassende Auswertung von 12 kontrollierten Studien lieferte keine Hinweise auf eine über dem Placebo-Effekt liegenden Wirksamkeit von Baclofen bei Patienten mit akuter Alko-

holkrankheit. Eine Empfehlung für Baclofen als Erstlinientherapeutikum kann daher zurzeit nicht gegeben werden.

Insgesamt war die Heterogenität der Studien allerdings hoch, in fast allen Studien hatten die Teilnehmer zusätzlich psychosoziale Unterstützung erhalten. In einigen Studien fanden sich einige ermutigende Resultate, die durchaus zu weiteren Untersuchungen von Baclofen in dieser Indikation anregen, resümieren die Cochrane-Autoren.

Quelle

Minozzi S, et al. Baclofen for alcohol use disorder (Review). Cochrane Database Syst Rev 2018;11:CD012557.

Opioidabhängigkeit

Substitutionstherapie mit subkutanem Depot-Buprenorphin

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit steht der partielle μ -Opioidrezeptoragonist Buprenorphin seit Kurzem auch als Depotformulierung zur subkutanen Gabe zur Verfügung. Die Nichtunterlegenheit der Depotformulierung im Vergleich zu sublingualem Buprenorphin/Naloxon wurde in einer randomisierten, Double-Dummy-kontrollierten Doppelblindstudie nachgewiesen.

Zur Substitutionstherapie von opioidabhängigen Patienten wird in Deutschland in fast einem Viertel der Fälle Buprenorphin eingesetzt [1]. Der partielle μ -Opioidrezeptoragonist steht für die Substitutionstherapie seit Längerem in Form von Sublingualtabletten mit oder ohne Zusatz des Opioidantagonisten Naloxon zur Verfügung. Seit Ende 2018 gibt es auch eine Depotformulierung zur subkutanen Gabe, und zwar in den Dosierungen 8, 16, 24 und 32 mg (Volumen 0,16–0,64 ml) zur wöchentlichen Anwendung sowie 64, 96 und 128 mg (0,18–0,36 ml) zur monatlichen Anwendung. Die spezielle lipidbasierte

Buprenorphin-Lösung wandelt sich nach subkutaner Gabe in der wässrigen Umgebung in ein flüssigkristallines Gel um, aus dem der Wirkstoff protrahiert freigesetzt wird [2].

In einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie prüften Lofwall et al. die Depotformulierung auf Nichtunterlegenheit der Wirksamkeit im Vergleich zu sublingualem Buprenorphin/Naloxon.

Studiendesign

An der Studie nahmen in 35 US-amerikanischen Zentren 428 Probanden teil, die sich wegen einer moderat bis stark ausgeprägten Opioidabhängigkeit be-

handeln lassen wollten, für eine Substitutionstherapie mit Buprenorphin infrage kamen und eine sublinguale Testdosis von 4 mg Buprenorphin und 1 mg Naloxon vertragen hatten. Nach Randomisierung erhielten sie über 24 Wochen im Double-Dummy-Design

- Buprenorphin-Depot subkutan und Placebo sublingual (Verum-Gruppe; n = 215) oder
- Placebo subkutan und Buprenorphin/Naloxon sublingual (Kontrollgruppe; n = 213)

Die Verum-Gruppe erhielt am ersten Tag 16 mg und am vierten Tag 8 mg Buprenorphin-Depot. In der Kontrollgruppe wurde die sublinguale Buprenorphin-Dosis in den ersten vier Tagen schrittweise auf 16 mg/Tag eingestellt. Im weiteren Verlauf wurde die Dosis nach Bedarf angepasst. Die Teilnehmer der Verum-Gruppe erhielten in Woche 1 bis 11 einmal wöchentlich 16, 24 oder 32 mg Buprenorphin-Depot subkutan, in Woche 12 bis 24 einmal monatlich 64, 96, 128 oder 160 mg Buprenorphin-Depot subkutan. In der Kontrollgruppe betrug die tägliche Dosis 8, 16 oder 24 mg Buprenorphin sublingual. Der Wochen- bzw. Monatsbedarf an Sublingualtabletten wurde den Probanden