

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Hochdosis-Baclofen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit –
BACLAD-Studie
Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Verena Higl

aus Rosenheim

Datum der Promotion: 04.06.2021

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Muller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Kruger 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. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2015;25(8):1167-77

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Zusammenfassung	VII
1. Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2. Einleitung	2
2.1 Alkoholabhängigkeit	2
2.1.1 Ein multifaktorielles Krankheitskonzept	2
2.1.2 Definition nach DSM-5 und ICD-10	4
2.1.3 Die Krankheitslast für den Einzelnen und die Gesellschaft	4
2.2 Die Therapie der Alkoholabhängigkeit	6
2.3 Baclofen	7
2.3.1 Pharmakologische Charakteristika und Wirkungsweise von Baclofen	8
2.3.2 Präklinische Studien mit Baclofen	11
2.3.3 Fallberichte und klinische Studien mit Baclofen	12
3. Methodik	14
3.1 Studiendesign	14
3.1.1 Studientyp	14
3.1.2 Örtliche Rahmenbedingungen	14
3.1.3 Patientenkollektiv	14
3.1.4 Zeitlicher Rahmen	15
3.1.5 Randomisierung	16
3.1.6 Prüfmedikation und Vergleichsmedikation	16
3.1.7 Abbruchkriterien	17
3.1.8 Formelle Rahmenbedingungen	17
3.2 Studienablauf	17
3.2.1 Dosierungsschema der Prüfmedikation	17
3.2.2 Therapeutische Interventionen	18
3.2.3 Untersuchungen	18

3.3 Studienziel	19
3.3.1 Hauptzielparameter	19
3.3.2 Nebenzielparameter	19
3.4 Statistische Methoden	20
3.4.1 Kalkulation der Stichprobengröße	20
3.4.2 Ergebnisanalyse	21
4. Ergebnisse	22
4.1 Studienteilnehmer	22
4.1.1 Rekrutierung und Randomisierung	22
4.1.2 Soziodemographische Daten	22
4.1.3 Suchtspezifische Probandencharakteristika	24
4.2 Datenanalyse	25
4.2.1 Medikamentöse Adhärenz	27
4.2.2 Individuelle Dosierung und Serumspiegel der Prüfmedikation	27
4.2.3 Primäre und sekundäre Endpunkte	29
4.2.3.1 Absolute und kumulative Abstinenz	29
4.2.3.2 Kaplan-Meyer-Verfahren und Cox-Regressionsanalyse	30
4.2.3.3 Sicherheit und Verträglichkeit der Prüfmedikation	30
4.2.3.4 Drop-out-Rate	31
4.2.3.5 Psychologische Testergebnisse im Studienverlauf: HAM-A, HAM-D-21, VASC und OCDS-G	33
4.2.4 Laborparameter im Studienverlauf	35
5. Diskussion	36
5.1 Die BACLAD-Studie im Vergleich zu anderen RCTs	36
5.1.1 Unterschiede im Studiendesign	36
5.1.2 Hauptzielparameter	39
5.1.3 Nebenzielparameter	40
5.2 Baclofen im Vergleich zu anderen Substanzen	43
5.3 Der Wirkmechanismus von Baclofen	44
5.4 Die Indikation von Baclofen	45
5.5 Limitationen	46
5.6 Ausblick	46

6. Anhang	49
6.1 Literaturverzeichnis	49
6.2 Eidesstattliche Versicherung	61
6.3 Lebenslauf	63
6.4 Publikationsliste	64
6.5 Danksagung	65

Abkürzungsverzeichnis

ADS	Alcohol Dependence Scale
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AUD	Alcohol Use Disorder
BACLAD	High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence
CDT	Carbohydrate Deficient Transferrin
CONSORT	Consolidated Statement of Reporting Trials
DALY	Disability-adjusted Life Years
df	number of degrees of freedom
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Diagnostic and Disorders
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
HAM-A	Hamilton Rating Scale for Anxiety
HDB	Hochdosisbereich
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
INR	International Normalized Ratio
itHD	individuell tolerierte Höchstdosis
MANOVA	nichtparametrische multivariate Varianzanalyse
MCV	Mean Corpuscular Volume
M.I.N.I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNT	Number Needed to Treat
n.s.	nicht signifikant
NW	Nebenwirkung
OCDS	Obsessive Compulsive Drinking Scale
PAMs	positiv allosterische Modulatoren
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RCT	Randomized Controlled Trial
SAE	Serious Adverse Event
SD	Standard Deviation
TLFB	Alcohol Timeline Followback
VASC	Visual Analogue Scale of Craving

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Neurochemisches Netzwerk des Belohnungssystems
- Abbildung 2:** Chemische Struktur von Baclofen und GABA
- Abbildung 3:** Die molekulare Struktur des GABA_B-Rezeptors
- Abbildung 4:** CONSORT-Flussdiagramm der BACLAD-Studie
- Abbildung 5:** Medikamentöse Adhärenz während der Hochdosisphase
- Abbildung 6:** Verteilung der individuell titrierten Höchstdosis von Baclofen zugeteilt den Gruppen *Abstinente Probanden* und *Probanden mit Trinkrückfall oder Drop-out*
- Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit der Abstinenz in Hochdosisphase und gesamter Medikationsphase

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Diagnosekriterien der Alkoholabhängigkeit laut ICD-10 und DSM-5
- Tabelle 2:** Vor Beginn der BACLAD-Studie veröffentlichte RCTs im Vergleich
- Tabelle 3:** Dosierungsschema der Prüfmedikation und Placebo
- Tabelle 4:** Alters- und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer der BACLAD-Studie
- Tabelle 5:** Weitere soziodemographische Daten der Studienteilnehmer der BACLAD-Studie
- Tabelle 6:** Alkoholkonsum und Krankengeschichte der Studienteilnehmer der BACLAD-Studie
- Tabelle 7:** Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ im Verlauf der BACLAD-Studie
- Tabelle 8:** Testergebnisse des HAM-A und HAM-D-21 im Studienverlauf der BACLAD-Studie
- Tabelle 9:** Testergebnisse der Craving-Scores OCDS-G und VASC im Studienverlauf der BACLAD-Studie
- Tabelle 10:** Laborwerte ASAT, ALAT, GGT, MCV und CDT im Studienverlauf der BACLAD-Studie

Zusammenfassung

Einleitung: Für Baclofen zeigten sich in ersten präklinischen wie auch klinischen Studien Hinweise auf eine Wirksamkeit in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit. Erste randomisierte Placebo-kontrollierte Studien mit Dosierungen bis max. 60 mg/d erbrachten jedoch divergente Befunde, die möglicherweise mit den gewählten Dosierungen und Unterschieden im untersuchten Patientenkollektiv im Zusammenhang stehen. Basierend auf Fallberichten untersuchte die BACLAD-Studie erstmalig die Wirksamkeit und Sicherheit von Baclofen im individuell titrierten Hochdosisbereich (HDB) von bis zu 270 mg/d im Rahmen einer klinischen Studie.

Methoden: Die BACLAD-Studie ist eine monozentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie. Im Studienverlauf erfolgte eine individuelle Titration von Baclofen oder Placebo mit Dosierungen von 30-270 mg/d. Die primären Endpunkte der Studie waren (1) absolute Abstinenz und (2) kumulative Abstinenzdauer während einer 12-wöchigen Hochdosisphase. Die sekundären Endpunkte der Studie waren Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation, *Drop-out* Rate und Veränderungen der psychologischer Tests (HAM-A, HAM-D-21, VASC, OCDS-G) im Studienverlauf.

Ergebnisse: 93 Patient*innen wurden bezüglich der Einschlusskriterien geprüft. 56 Patient*innen wurden randomisiert. Die absolute Abstinenz war in der Versuchsgruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe (15/22, 68.2 % vs. 5/21, 23.8 %; $\chi^2=8.6$, $df=2$, $p=0.014$). Die kumulative Abstinenzdauer war in der Versuchsgruppe signifikant länger als in der Kontrollgruppe (im Mittel 67.8 (SD 30) vs. 51.8 (SD 29.6) Tage, $p=0.047$). Es ließ sich jedoch, bis auf den OCDS-G, kein signifikanter Effekt von Baclofen die sekundären Endpunkte betreffend nachweisen. Die Studienmedikation zeigte sich insgesamt als gut verträglich. Im gesamten Studienverlauf ereignete sich kein durch die Studienmedikation bedingtes *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*.

Diskussion: In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Überlegenheit von individuell titriertem Baclofen gegenüber Placebo hinsichtlich der Aufrechterhaltung einer Abstinenz bei Alkoholabhängigkeit bei insgesamt guter Verträglichkeit. Allerdings konnten diese Befunde in Folgestudien unter Verwendung niedriger Dosierungen bislang nicht repliziert werden, sodass gegenwärtig aufgrund der weiterhin heterogenen Datenlage noch keine abschliessende Beurteilung dieser Substanz bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit möglich ist.

Abstract

Introduction: Previous preclinical and clinical studies showed evidence of effectiveness for baclofen in the treatment of alcohol addiction. Randomized placebo-controlled studies with dosages up to max. 60 mg/d yielded divergent findings that may be related to the selected dosage and differences in the patient population examined. Based on case reports, the BACLAD study was the first clinical study, which examined the effectiveness and safety of baclofen in the individually titrated high dose range (HDB) of up to 270 mg/d.

Methods: The BACLAD study is a monocentric, randomized, placebo-controlled study. An individual titration of baclofen or placebo with dosages from 30-270 mg/d took place during the course of the study. The primary endpoints for the study were (1) absolute abstinence and (2) cumulative abstinence during a 12-week high-dose period. The secondary endpoints of the study were safety and tolerability of the study medication, drop-out rate and changes in psychological tests (HAM-A, HAM-D-21, VASC, OCDS-G) during the course of the study.

Results: 93 patients were examined regarding the inclusion criteria. 56 patients were randomized. The absolute abstinence was significantly greater in the test group than in the control group (15/22, 68.2 % vs. 5/21, 23.8 %; $\chi^2=8.6$, $df=2$, $p=0.014$). The cumulative period of abstinence was significantly longer in the test group than in the control group (mean 67.8 (SD 30) vs. 51.8 (SD 29.6) days, $p=0.047$). With the exception of the OCDS-G, however, no significant effect of baclofen regarding the secondary endpoints could be demonstrated. The study medication was generally well tolerated. There were no serious adverse events due to the study medication throughout the course of the study.

Discussion: The present study showed a superiority of individually titrated baclofen over placebo in maintaining abstinence from alcohol addiction with good overall tolerance. However, these findings have not yet been replicated in subsequent studies using low dosages. Due to the heterogeneous data situation, a conclusive assessment of this substance in the treatment of alcohol dependence is not yet possible.

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Alkoholkonsumstörungen verursachen jährlich weltweit circa 3 Millionen Todesfälle (5 % aller Todesfälle) und circa 5 % aller *disability-adjusted life years* (DALY) (1). Der schädliche Gebrauch von Alkohol bringt für den Einzelnen wie die gesamte Gesellschaft schwere soziale wie ökonomische Einbußen mit sich (2, 3). Es bedarf einer flächendeckenden und suffizienten Therapie der Alkoholabhängigkeit. Bis heute besteht eine große Diskrepanz zwischen dem Bedarf der Betroffenen nach einer effizienten Therapie und den limitierten Möglichkeiten der Behandelnden. Die aktuell in Deutschland zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen (Naltrexon, Acamprosat und Nalmefen) zeigten in bisherigen Studien teils inkonsistente Ergebnisse und wenn nur eine moderate Wirksamkeit (4-6). Das Bedürfnis nach einer Erweiterung der Therapieoptionen der Alkoholabhängigkeit wurde auch mit der „Entdeckung“ von Baclofen deutlich. Olivier Ameisen, ein selbst schwer alkoholabhängiger Arzt, machte sich nach zahlreichen erfolglosen Therapien auf die Suche nach neuen Behandlungsmöglichkeiten seiner Erkrankung. Den Erfolg seines Selbstversuches mit Baclofen im Hochdosisbereich (HDB) mit bis zu 270 mg/d beschrieb er in seinem Buch *The End of my Addiction* (7). Seit Veröffentlichung des Buches sahen sich Ärzte mit dem Wunsch von Patienten konfrontiert, Baclofen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zu verordnen. Baclofen zeigte sich in präklinischen (8-10) wie auch in ersten klinischen Studien (11-13) wirksam in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit. Von Fallberichten bis hin zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) (11-16) konnte wiederholt ein Effekt bzgl. des Endpunktes Abstinenzrate gezeigt werden. Eine Studie von *Garbutt et al.* (17) konnte diese Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren. Die bis zu Beginn der BACLAD-Studie vorliegenden Daten zeigten eine Inkonsistenz der Ergebnisse, wie auch Hinweise auf einen möglicherweise dosisabhängigen Effekt (12, 18). In den bisher durchgeführten RCTs wurden maximal 60 mg/d verabreicht. Die BACLAD-Studie untersucht Baclofen als medikamentöse Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigen in einer Dosierung bis zu 270 mg/d bzgl. seiner Sicherheit und Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo.

2. Einleitung

2.1 Alkoholabhängigkeit

2.1.1 Ein multifaktorielles Krankheitskonzept

Alkohol wird im allgemeinen Sprachgebrauch verwendet für Ethanol (chem. Formel: C_2H_6O), früher Äthylalkohol oder Äthanol. Ethanol entsteht durch die von Hefen ausgelöste Vergärung von Kohlenhydraten (19). Alkohol ist eine psychoaktive Substanz, die zu den Suchtmitteln zählt und deren Erwerb, Besitz und Handel in Deutschland legal ist (20, 21). Seit Beginn der Geschichtsschreibung spielt Alkohol eine Rolle in der Kultur des Menschen (22). In vielen Ländern wie auch in Deutschland ist der Konsum von Alkohol Teil der regionalen Kultur und somit nicht nur toleriert, sondern auch ritualisiert (23). Es herrscht eine Permissivkultur, in der das tägliche Trinken als normal angesehen wird (20). Bis in das 18. Jahrhundert waren alkoholische Getränke allgemein hochgeschätzt. Alkohol wurde als gesund angesehen und fand Verwendung als Tonikum, Medizin, Entspannungsmittel und Stimulanz. Der Konsum von Alkohol war allgegenwärtig und bei Männern wie Frauen üblich. Auch Kindern wurde Alkohol nicht vorenthalten. Vor allem politische wie auch wirtschaftliche Interessen haben im 19. Jahrhundert dazu geführt, den weitverbreiteten Alkoholkonsum, unter medizinischen wie sozialen Gesichtspunkten kritischer zu betrachten. Als bedeutend sind hier die Abstinenzbewegung und das Alkoholverbot in den USA (1920 – 1933) zu nennen. Die Abstinenzbewegung entwickelte sich in der Zeit der Industrialisierung, als exzessiver Alkoholkonsum in Arbeiterfamilien zunehmend zu Problemen führte. Das Erkennen und Benennen der Problematik „Alkoholabhängigkeit“ und deren Folgen ist somit eine Entwicklung der letzten 200 Jahre (24). Dr. Benjamin Rush, ein Mitbegründer der Abstinenzbewegung, beschrieb Ende des 18. Jahrhunderts Alkohol als eine „für den Körper toxische, die Moral zerstörende und Abhängigkeit erzeugende Substanz“ (25). Viele unserer heutigen Ansichten über Alkohol, wie beispielsweise seine schädigende Wirkung auf die Arbeitsfähigkeit oder das soziale Umfeld haben ihre Ursprünge in der Abstinenzbewegung. Lange hielt sich die Annahme, bei der Alkoholabhängigkeit handele es sich um eine „moralische Schwäche“. Mit der Entstehung von Selbsthilfegruppen, wie den *Anonymen Alkoholikern* in den 30er Jahren, bekamen Alkoholabhängige zunehmend Hilfe und eine erste Form der Behandlung. Somit war auch der Grundstein gelegt, die Alkoholabhängigkeit als eine Erkrankung anzunehmen (24).

Heute existiert ein multifaktorielles Krankheitskonzept der Alkoholabhängigkeit, das psychosoziale und neurobiologische Aspekte vereint. Das Erscheinungsbild und der Verlauf der Erkrankung wird bei jedem Alkoholabhängigen durch unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Aspekte bestimmt. Eine primäre Vulnerabilität des Individuums (z.B. genetische Disposition, weitere neurobiologische Faktoren, psychische Traumatisierungen etc.) kann in Kombination mit einem regelmäßigen Konsum von Alkohol zu einer Alkoholabhängigkeit führen (20, 26).

Die Wirkung von Alkohol erklärt sich nicht aus der Bindung an einen einzelnen Rezeptortyp. Alkohol interagiert mit vielen unterschiedlichen Neurotransmittersystemen, wie opioidergen, serotonergen, GABAergen, glutamatergen und dopaminergen Transmissionssystemen. Suchterzeugende Substanzen besitzen trotz unterschiedlicher pharmakologischer Eigenschaften u.a. die gemeinsame Fähigkeit die mesolimbischen dopaminergen Neurone zu aktivieren und dadurch die dopaminerge Transmission zu verstärken. Das neuroanatomische Korrelat sind dopaminerge Neurone, welche vom ventralen Tegmentum im Mittelhirn zu Regionen wie dem präfrontalen Kortex oder dem Nucleus accumbens projizieren (27-30).

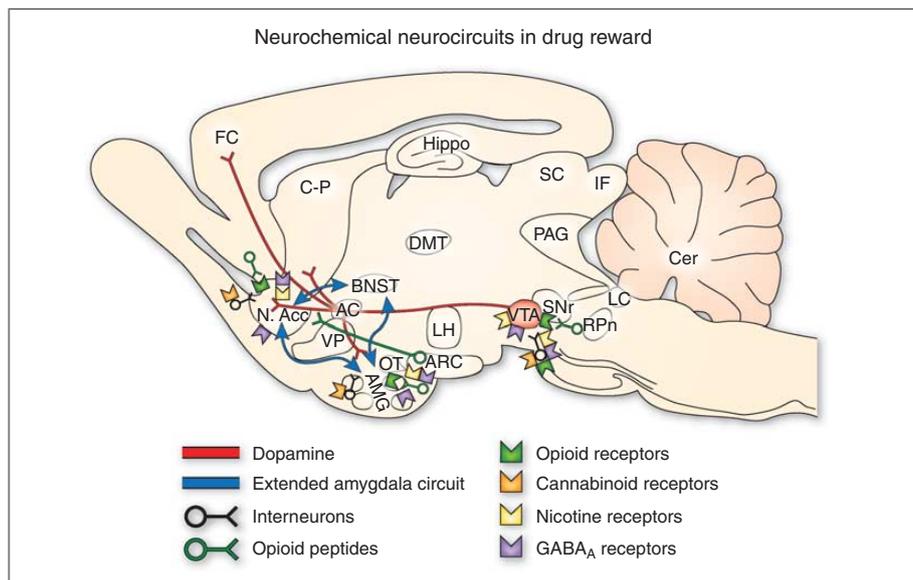


Abbildung 1: Neurochemisches Netzwerk des Belohnungssystems. Rezeptorsysteme und Signalwege bzgl. der verstärkenden Wirkung suchterzeugender Substanzen. Sagittalschnitt eines Nagetiergehirns (31). AC, Commissura anterior; AMG, Amygdala; Cer, Kleinhirn; FC, frontaler Kortex; LH, lateraler Hypothalamus; N Acc., Nucleus accumbens; VTA, ventraler tegmentaler Bereich; Hippo, Hippocampus. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.

Ein chronischer Konsum von Alkohol verändert die Gleichgewichte genannter Transmittersysteme (N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- und GABA-System, dopaminerge, serotonerge und Opiatsysteme). Die Ursache für die Rückfallproblematik vermutet man in genau diesen Adaptionsmechanismen. Es gilt zu verstehen, welche genetischen, epigenetischen, zellulären und molekularen Mechanismen dazu beitragen, dass sich aus einem gelegentlichen kontrollierten Konsum ein Konsum mit Kontrollverlust und chronischen Rückfällen entwickelt (20, 29, 31, 32).

2.1.2 Definition nach DSM-5 und ICD-10

Es existieren zwei Klassifikationssysteme anhand derer psychiatrische Erkrankungen eingeteilt werden können: Das *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Ausgabe* (ICD-10) (33) und das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5. Auflage* (DSM-5) (34). Die Neuauflage des DSM fasst nun *Missbrauch* und *Abhängigkeit* zu *Substanzgebrauchsstörungen* zusammen, die nach ihrem Schweregrad eingeteilt werden. Ein kategoriales System wurde somit durch ein dimensionales System ersetzt, das Ausprägungsgrade unterscheidet. Das ICD-10 beschreibt weiterhin, abgegrenzt von der *Alkoholabhängigkeit* (F10.2), den *schädlichen Gebrauch* (F10.1). *Tabelle 1* vergleicht die Diagnosekriterien von ICD-10 und DSM-5.

Ein *risikoarmer Konsum* von Alkohol erlaubt Frauen eine Trinkmenge von 12 Gramm reinen Alkohol pro Tag und Männern 24 Gramm pro Tag. Zudem wird an 2 Tagen pro Woche ein gänzlicher Verzicht auf Alkohol empfohlen, um eine Gewöhnung zu vermeiden (20, 35).

2.1.3 Die Krankheitslast für den Einzelnen und die Gesellschaft

Schädlicher Konsum von Alkohol stellt eine gesundheitliche und sozioökonomische Belastung für den Einzelnen wie für die gesamte Gesellschaft dar (2, 3). Der schädliche Gebrauch von Alkohol zählt weltweit zu den 5 Hauptrisikofaktoren für Erkrankung, Behinderung und Tod (36). Alkoholkonsumstörungen sind Teilursache von mehr als 200 verschiedenen Erkrankungen (Leberzirrhose, maligne Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, etc.) als auch von zahlreichen Unfällen und Verletzungen (37). Alkoholgebrauchsstörungen bringen für den Betroffenen neben negativen gesundheitlichen Konsequenzen häufig zusätzlich schwere soziale Einbußen mit sich, wie Verlust des Arbeitsplatzes, Trennung von Lebenspartner und Familie bis hin zur Obdachlosigkeit (20).

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Alkoholabhängigkeit laut ICD-10 und DSM-5 (33, 34)

<p style="text-align: center;">ICD-10 Alkoholabhängigkeit F10.2 Kapitel „Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10 - F19)“</p>	<p style="text-align: center;">DSM-5 AUD (alcohol use disorder) Alkoholgebrauchsstörung Kapitel „Sucht und zugehörige Störungen“</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren. 2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums von Alkohol. 3. Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums, nachgewiesen durch die substanzspezifischen Entzugssymptome oder durch die Aufnahme der gleichen oder einer nah verwandten Substanz, um Entzugssymptome zu mildern oder zu vermeiden. 4. Nachweis einer Toleranz. Um die ursprünglich durch niedrigere Dosen erreichten Wirkungen hervorzurufen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich. 5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums, erhöhter Zeitaufwand, um die Substanz zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen. 6. Anhaltender Substanzkonsum trotz Nachweis eindeutiger schädlicher Folgen, wie zum Beispiel Leberschädigung durch exzessives Trinken oder depressive Verstimmungen infolge starken Substanzkonsums. Es sollte dabei festgestellt werden, dass der Konsument sich tatsächlich über Art und Ausmaß der schädlichen Folgen im Klaren war oder dass zumindest davon auszugehen ist. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiederholter Alkoholkonsum, der zum Versagen bei wichtigen Verpflichtungen in der Schule, bei der Arbeit oder zu Hause führt. 2. Wiederholter Alkoholkonsum in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann. 3. Fortgesetzter Alkoholkonsum trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme 4. Toleranzentwicklung charakterisiert durch ausgeprägte Dosissteigerung oder verminderte Wirkung unter derselben Dosis 5. Entzugssymptome oder deren Linderung bzw. Vermeidung durch Alkoholkonsum 6. Einnahme von Alkohol in größeren Mengen oder länger als geplant 7. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Alkoholkonsum zu verringern oder zu kontrollieren. 8. Hoher Zeitaufwand für Beschaffung und Konsum von Alkohol oder um sich von der dessen Wirkungen zu erholen 9. Aufgabe oder Einschränkung wichtiger Aktivitäten aufgrund des Alkoholkonsums 10. Fortgesetzter Alkoholkonsum trotz körperlicher oder psychischer Probleme 11. Craving, das starke Verlangen nach Alkohol
<p>Für die Diagnose Alkoholabhängigkeitssyndrom müssen ≥ 3 Kriterien mindestens 1 Monat gemeinsam oder wenn kürzer während der letzten 12 Monate wiederholt gemeinsam bestanden haben</p>	<p>Für die Diagnose Alkoholgebrauchsstörung müssen ≥ 2 Kriterien innerhalb eines Zeitraumes von 12 Monaten bestanden haben <u>Schweregrad:</u> 2-3 Kriterien: leicht 4-5 Kriterien: mittelgradig ≥ 6 Kriterien: schwer</p>

Im globalen Vergleich sind in Europa die negativen Folgen des Alkoholkonsums am stärksten. 6.5 % aller Todesfälle und 11.6 % aller DALYs waren 2004 dem schädlichen Gebrauch von Alkohol zuzuschreiben (38). Im weltweiten Vergleich liegt Deutschland mit einem konstant hohen Pro-Kopf-Konsum von circa 10 Litern Reinalkohol pro Jahr in der Spitzengruppe (39, 40). Etwa 1.8 Mio. Menschen sind in Deutschland als alkoholabhängig zu bezeichnen. Hochgerechnet auf die Allgemeinbevölkerung sind

etwa 7.4 Millionen Erwachsene riskante Alkoholkonsumenten, d. h. sie konsumieren mehr als 12 g (Frauen) bzw. 24 g Alkohol pro Tag (Männer) (41). Deutschlandweit sind circa 5 bis 7 Mio. Menschen als Angehörige von den negativen Folgen des schädlichen Alkoholkonsums mitbetroffen (42). Jedes Jahr werden circa 2.000 Kinder mit der Diagnose einer Alkoholembryopathie geboren. Die Anzahl der Kinder, die von Geburt an durch *Fetale Alkoholeffekte* in ihrer Entwicklung beeinträchtigt sind, wird um ein Vielfaches höher eingeschätzt (43). Der volkswirtschaftliche Schaden durch alkoholbezogene Morbidität und Mortalität beläuft sich in etwa auf 26.7 Mrd. Euro jährlich (44).

2.2 Die Therapie der Alkoholabhängigkeit

Mit zunehmendem Wissen über die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Sucht wie die der Alkoholabhängigkeit, haben sich auch deren Behandlungsmethoden weiterentwickelt und schließen pharmakologische, psychosoziale wie auch psychotherapeutische Ansätze mit ein. Die Alkoholabhängigkeit zählt mit einer Lebenszeitprävalenz von 7 – 12.5 % zu den häufigsten Erkrankungen in der westlichen Welt (45), dennoch erhalten nur die wenigsten Betroffenen eine ausreichend suffiziente Therapie (weniger als 10 % in Europa) (6, 46). Die Erkrankung bleibt trotz Arztkontakt häufig „unerkannt“ oder wird ignoriert. Jedes Jahr kommt es bei circa 30 % aller Alkoholabhängigen zu einer Aufnahme in ein Allgemeinkrankenhaus, um Folgeerkrankungen oder Komplikationen der Alkoholabhängigkeit zu therapieren, während die Alkoholabhängigkeit selbst unbemerkt bleibt (47). Circa 80 % der Patienten mit alkoholbezogenen Störungen bleiben trotz Kontakten zum Gesundheitssystem bezüglich ihres schädlichen Gebrauchs oder ihrer Abhängigkeitserkrankung unbehandelt (48).

Bei einer regelrechten Versorgung untergliedert sich die Behandlung in eine Frühinterventions- und Motivationsphase, den qualifizierten Entzug, eine Entwöhnungstherapie sowie einer Stabilisierungsphase (23). Durchläuft ein Patient genannte Therapiephasen, ist mit einem Rückfallrisiko von circa 50 % zu rechnen (47). Folgen der reinen Entzugsbehandlung keine weiteren therapeutischen Maßnahmen, steigt die Rate der rückfälligen Patienten auf circa 85 % (49). Um Abstinenz von Alkohol langfristig zu erhalten sind Langzeitbehandlungen notwendig, welche pharmakologische, psycho- und soziotherapeutische Ansätze verfolgen. Erwähnt sei hier auch die Arbeit, der auf Selbsthilfe ausgelegten Gruppen, wie die *Anonymen*

Alkoholiker, das Blaue Kreuz, der Kreuzbund und die Guttempler, welche für zahlreiche Patienten eine bedeutende Hilfe darstellen.

Es besteht die Option die Langzeittherapie der Alkoholabhängigkeit medikamentös zu unterstützen. Gegenwärtig sind in Deutschland als medikamentöse Rückfallprophylaxe der Opioid-Antagonist Naltrexon und Acamprosat, dessen Wirkmechanismus unbekannt ist, zugelassen. Acamprosat und Naltrexon sind sogenannte *Anticraving*-Medikamente, welche zur Abstinenzhaltung eingesetzt werden können (23). Die *number needed to treat* (NNT) wird für Acamprosat mit 7 - 9 und für Naltrexon mit 9 angegeben. Metaanalysen beschreiben beide Substanzen als wirksame Rückfallprophylaxe (50-52). Seit 2014 besitzt zudem Nalmefen, ein sog. Opioidsystem-Modulator (antagonistische Aktivität am μ - und δ -Rezeptor und partiell agonistische Aktivität am κ -Rezeptor) eine Zulassung in Deutschland. Nalmefen kann zur Unterstützung einer Trinkmengenreduktion eingesetzt werden. Das seit Jahrzehnten verwendete Aversionstherapeutikum Disulfiram besitzt in Deutschland keine Zulassung mehr und kann nur noch als off-label-Behandlung angewendet werden. Darüber hinaus haben in den letzten Jahren weitere Medikamente trinkmengenreduzierende Eigenschaften in präklinischen und/oder klinischen Studien gezeigt, darunter Antikonvulsiva (Topiramat, Gabapentin und Pregabalin) sowie Ondansetron und Prazosin (53, 54). Diese können jedoch nur Off-label verordnet werden. Insgesamt ist die Zahl der Patienten, welche eine medikamentöse Rückfallprophylaxe erhalten, gering (6, 47).

Zusammengefasst besteht in der Therapie der Alkoholabhängigkeit ein großes Behandlungsdefizit. Dies ergibt sich zum einen daraus, dass die Alkoholabhängigkeit in vielen Fällen nicht diagnostiziert wird und zum anderen selbst bei Diagnosestellung nur einem geringen Prozentsatz auch eine Therapie zukommt. Weiterhin stehen nur begrenzt Therapieoptionen zur Auswahl. Die pharmakologischen Therapieansätze sind bis zum heutigen Zeitpunkt sehr limitiert und die zugelassenen Substanzen zeigen nur moderate Effekte (55).

2.3 Baclofen

Es besteht ein großes Interesse die Therapie der Alkoholabhängigkeit weiter zu optimieren und um neue, wirksame und zugleich gut verträgliche Medikamente zu erweitern (56). Mit zunehmendem Verständnis für die neurobiologischen Prozesse, welche einer Alkoholabhängigkeit zugrunde liegen, wurden auch neue Ansatzpunkte für

deren medikamentöse Therapie sichtbar. Zahlreiche Neurotransmittersysteme sind beteiligt beim Erlernen und Beibehalten süchtigen Verhaltens. Eine zentrale Rolle wird der dopaminergen Transmission im mesolimbischen Belohnungssystem zugeschrieben, welche durch zahlreiche weitere Transmitter wie Glutamat, Opiode, Cannabinoide, Serotonin, etc., wie auch durch GABA beeinflusst wird (57-59). Als Agonist greift Baclofen am GABA_B-Rezeptor möglicherweise modulierend in dieses System ein, genauer in Form einer direkten wie indirekten Inhibierung der dopaminergen Transmission (60, 61). Präklinische wie auch klinische Studien lieferten erste Hinweise einer möglichen Wirksamkeit GABA-B agonistischer Substanzen, wie Baclofen, in der Therapie der Alkoholabhängigkeit (8, 11, 62). 2008 veröffentlichte der französische Kardiologe Olivier Ameisen sein Buch „*Das Ende meiner Sucht*“. In diesem beschreibt er die erfolgreiche Selbsttherapie seiner schweren Alkoholabhängigkeit mit Baclofen, basierend auf den Erkenntnissen genannter Studien (7, 16). Die Folge war eine zunehmende Nachfrage von Seiten der Patienten und deren Angehörigen bzgl. einer medikamentösen Behandlung ihrer Alkoholabhängigkeit mit Baclofen, sowie die Notwendigkeit durch präklinische wie klinische Studien eine mögliche Wirksamkeit von Baclofen nachzuweisen, seinen Wirkmechanismus unter dieser Indikation zu verstehen und die Sicherheit des Medikamentes in diesem Patientenkollektiv zu untersuchen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist Baclofen in Deutschland in der Indikation der Alkoholabhängigkeit nicht zugelassen und somit eine Verschreibung nur *Off-Label* möglich (63). 2014 erhielt Baclofen in Frankreich für 3 Jahre die vorübergehende Zulassung zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit in einer Dosierung bis zu 300 mg/d. 2018 erfolgte die dauerhafte Zulassung von Baclofen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit in einer Dosierung bis zu 80 mg/d unter der Indikation Trinkmengenreduktion und Abstinenzhaltung (64, 65).

2.3.1 Pharmakologische Charakteristika und Wirkungsweise von Baclofen

Baclofen ist ein selektiver γ – Aminobuttersäure (GABA)_B – Rezeptor Agonist und stellt ein lipophiles Derivat des im Körper natürlich vorkommenden GABA dar. GABA besitzt eine sehr kurze Halbwertszeit und ist daher grundsätzlich für den klinischen Gebrauch ungeeignet (66, 67).

GABA ist der vorherrschende inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn von Säugern und spielt somit eine bedeutende Rolle bei der Modulation neuronaler Aktivität (68). Bisher wurden der ionotrope $GABA_A$ -Rezeptor und der metabotrope G-Proteingekoppelte $GABA_B$ -Rezeptor identifiziert. Sie befinden sich zentral sowohl prä- wie auch postsynaptisch. $GABA_B$ -Rezeptoren regulieren die Leitfähigkeit von K^+ und Ca^{++} in der Zellmembran. Eine Aktivierung der $GABA_B$ -Rezeptoren erhöht die Leitfähigkeit für K^+ und senkt die Leitfähigkeit für Ca^{++} . Eine zentral hemmende Wirkung ist die Folge. Eine verminderte präsynaptische Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter, sowie eine postsynaptische Hyperpolarisation ist die Folge. Aktivierung der $GABA_B$ -Rezeptoren durch Baclofen hat somit eine zentral hemmende Wirkung (69-71).

Baclofen wurde 1962 synthetisiert und 1972 unter dem Handelsnamen Lioresal[®] zur Therapie der Spastizität zugelassen. Es besitzt eine höhere Lipophilie als das natürlich vorkommende GABA und somit auch eine größere Fähigkeit die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (68, 72). Baclofen zählt zu der Gruppe der Muskelrelaxanzien. Es verringert den Muskeltonus zentral durch Hemmung polysynaptischer wie auch monosynaptischer Reflexe. Seine spinale Wirkung entfaltet Baclofen als selektiver Agonist an $GABA_B$ -Rezeptoren, die im Rückenmark vor allem präsynaptisch lokalisiert sind. Dort wird durch Aktivierung der $GABA_B$ -Rezeptoren der spannungsabhängige Calciumeinstrom in das betroffene Neuron und damit die Freisetzung des erregenden Neurotransmitters Glutamat verhindert. Die Erregung der postsynaptischen Glutamatrezeptoren auf den Motoneuronen des Vorderhorns ist dadurch in der Folge geringer. Im Rückenmark überwiegen ohne ständige Kontrolle aus dem Gehirn spastische Reflexmechanismen. Diese Kontrolle kann bei Patienten mit ausgeprägten zerebralen und/oder spinalen Schädigungen fehlen und eine teils sehr schmerzhaft Spastik ist die Folge (67, 73-76).

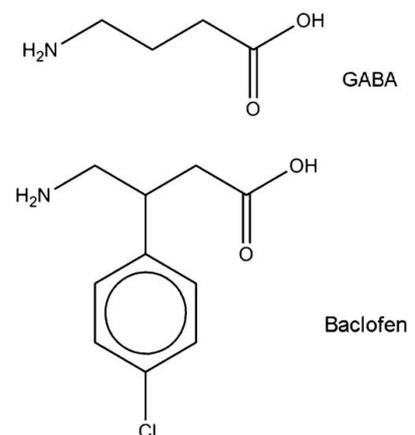


Abbildung 2: Chemische Struktur von Baclofen und GABA (67). Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Baclofen ist aktuell als Tablette zur oralen Applikation sowie als Lösung zur intrathekalen Injektion erhältlich (63). Baclofen wird rasch resorbiert und zu 85 % unverändert renal ausgeschieden. Die hepatische Metabolisierung ist gering und beläuft sich auf circa 15 %. Die Plasmahalbwertszeit beträgt circa 2–6 Stunden. Da die Fähigkeit von Baclofen die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden eher gering ist (dennoch höher als die von GABA, siehe oben), liegen bei oraler Einnahme die im Liquor vorhandenen Medikamentenspiegel deutlich unter den zeitgleich gemessenen Werten im Plasma. Die Proteinbindung im Plasma ist mit 30 % gering (77-80). In Deutschland liegt die empfohlene Tagesdosis zur Behandlung der Spastizität bei 30 – 80 mg/d, verteilt auf mehrere Einzeldosen. Die zugelassene Höchstdosis ist bei 120 mg/d angesetzt (81). Um bei oraler Therapie eine ausreichende Wirkung zu erzielen, muss häufig die empfohlene Tagesdosis von 80 mg überschritten werden. Dies hat teils Nebenwirkungen (NW) wie Müdigkeit und Muskelschwäche zur Folge. Bei schweren Formen der Spastizität hat sich daher auch die intrathekale Verabreichung von Dosen im Mikrogrammbereich etabliert, welche dennoch als sicher und effektiv zu beurteilen ist (67, 82). Insgesamt werden die NW von Baclofen als mild und kurzweilig beschrieben. Zu den gängigsten NW von Baclofen zählen Schwäche, Müdigkeit, Schwindel und Sedierung. Diese zeigen sich dosisabhängig. Baclofen muss langsam auf- und abdosiert werden, um Nebenwirkungen oder Entzugserscheinungen bzw. Absetzsymptome zu vermeiden. Eine Toleranzentwicklung gegenüber Baclofen ist gering und wurde bisher nur bei intrathekaler Anwendung über mehrere Monate beschrieben (81, 83, 84).

Den positiven Effekt von Baclofen auf die Abstinenzhaltung alkoholabhängiger Patienten erklärt man sich ggw. durch eine mögliche Modulation der dopaminergen Transmission im mesolimbischen Belohnungssystem. Die Wirkung von Baclofen an dort befindlichen GABA_B-Rezeptoren ist möglicherweise eine direkte und indirekte Inhibierung dopaminergener Neurone (60, 61). Mit der Fähigkeit, durch Alkohol ausgelöste Belohnungs- und Verstärkungsmechanismen zu vermindern, könnte Baclofen in der Lage sein eine Abstinenz unterstützend aufrechtzuerhalten (62, 85, 86).

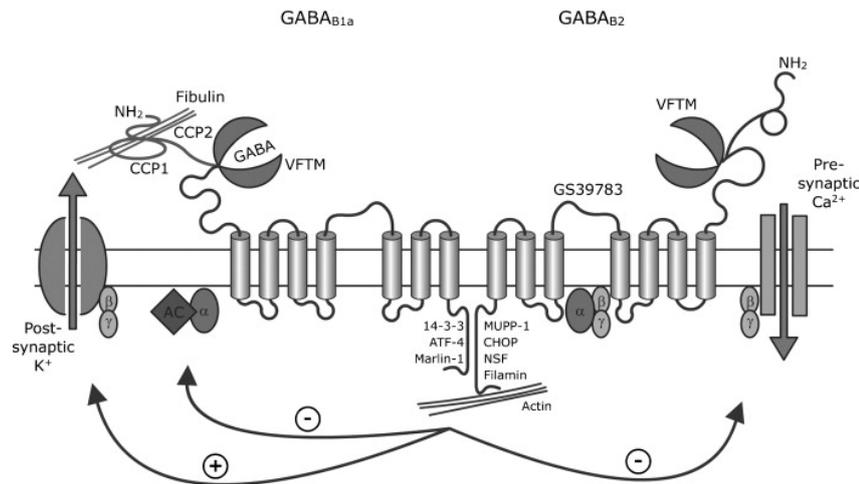


Abbildung 3: Die molekulare Struktur des GABA_B-Rezeptors. GABA_B-Rezeptor-Komplex bestehend aus 2 Untereinheiten GABA_{B1} und GABA_{B2} (69). Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

2.3.2 Präklinische Studien mit Baclofen

Baclofen zeigte sich in verschiedenen präklinischen Studien mit Nagetieren wirksam Alkohol-bezogene Verhaltensweisen zu reduzieren (8, 18, 62, 87-89), sowie die Symptomatik eines Alkoholentzugssyndroms abzumildern (90, 91). Im Tiermodell ergaben sich folgende Befunde:

Modell: Erlernen von Alkoholkonsum

Baclofen wirkte bei „mit Alkohol unerfahrenen“ Versuchstieren dosisabhängig einer ansteigenden Alkoholaufnahme entgegen, welche bei den Placebo-kontrollierten Tieren zu beobachten war (10).

Modell: Aktiver Trinker

Baclofen reduzierte bei „mit Alkohol erfahrenen“ Versuchstieren dosisabhängig die zuvor bereits konsumierte Menge Alkohol (87, 90).

Modell: Rückfalltrinker

Baclofen unterdrückte bei „mit Alkohol erfahrenen“ Versuchstieren einen Anstieg des Alkoholkonsums (konsumierte Menge und Präferenz zu Flasche mit höchster Alkoholkonzentration) nach einer Phase der Abstinenz (Deprivations-Modell) (88, 92).

Modell: Motivation zu trinken

Durch Baclofen konnte der *breakpoint* (Punkt an welchem das Versuchstier nicht mehr bereit ist, das konditionierte Verhalten zu zeigen, um an Alkohol zu gelangen) herabgesetzt werden. Auch das *extinction responding* ließ sich reduzieren. Das heißt

unter Baclofen waren die Versuchstiere bei Wegnahme des Verstärkers *Alkohol* kaum bis gar nicht mehr motiviert das zuvor konditionierte Verhalten zu zeigen. Des Weiteren konnte Baclofen eine konditionierte *Platzpräferenz* unterdrücken (8, 18, 89, 93, 94).

2.3.3 Fallberichte und klinische Studien mit Baclofen

Krupitsky et al. beschrieben bereits in den 90er Jahren positive Effekte von Baclofen auf die ängstliche und depressive Symptomatik alkoholabhängiger Patienten (95). Im Verlauf folgten weitere Fallberichte, welche eine Wirksamkeit von Baclofen in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit nahelegten. Neben der Abstinenzhaltung zeigten sich teils anxiolytische Effekte, eine Reduktion von Craving und Hinweise auf einen dosisabhängigen Effekt von Baclofen (15, 16, 96-98). Die verwendeten Dosierungen variierten von 30 mg/d – über 300 mg/d. Klinische Studien deuteten weiter eine Trinkmengenreduktion, eine Zunahme der abstinenten Tage, sowie eine positive Beeinflussung der Symptome Angst und Craving an (14, 99-101).

Die der BACLAD-Studie vorangegangenen RCTs, mit Dosierungen bis max. 60 mg/d, erbrachten, bzgl. der Wirksamkeit eine Abstinenz zu unterstützen, jedoch divergente Ergebnisse. Zwei in Italien durchgeführte Studien zeigten eine Überlegenheit von Baclofen gegenüber Placebo eine Abstinenz zu erreichen und zu erhalten (11, 13). Die in den USA durchgeführte Studie unter *Garbutt et al.* konnte diesen Befund jedoch nicht reproduzieren (17). *Tabelle 2* gibt einen Überblick über die bis zu Beginn der BACLAD-Studie veröffentlichten RCTs (11-13, 17).

Tabelle 2: Vor Beginn der BACLAD-Studie veröffentlichte RCTs im Vergleich (11-13, 17)

	Addolorato et al. Italien (2002)	Addolorato et al. Italien (2007)	Garbutt J.C. et al. USA (2010)	Addolorato et al. Italien (2011)	
Studiendesign	Patienten (n)	39	84 (mit Leberzirrhose)	80	42
	Max. Dosis /d	30 mg Baclofen	30 mg Baclofen	30 mg Baclofen	30 mg Baclofen 60 mg Baclofen
	Dauer	30 Tage	12 Wochen	12 Wochen	12 Wochen
	Primäre und sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Totale und kumulative Abstinenz • Trinkmenge/d • Craving • Depression • Angst 	<ul style="list-style-type: none"> • Totale und kumulative Abstinenz • Craving 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Trinktage • Abstinente Tage • Zeit bis zu erstem Drink • Zeit bis zu Rückfall • Angst • Craving 	<p>Erste Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Trinktage • Abstinente Tage • Craving • Zeit bis zum ersten Drink • Zeit bis zu Rückfall <p>Zweite Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trinkmengenreduktion (Drinks/d)
Ergebnisse	<p>Totale Abstinenz: Baclofen: 14/20 (70 %) Placebo: 4/19 (21 %)</p> <p>Kumulative Abstinenz: Baclofen: 19.6 ±2.6 d Placebo: 6.3 ±2.4 d</p> <p>Trinkmenge/d: Signifikant reduziert in Baclofen Gruppe (von ~18 auf <0.5 Getränke/d)</p> <p>Craving: Signifikant geringer im Vergleich zu Placebo zudem Effekt von Behandlung und Zeit</p> <p>Angst: Signifikant geringer im Vergleich zu Placebo; zudem Effekt von Behandlung und Zeit</p> <p>Depression: Kein signifikanter Unterschied zu Placebo</p>	<p>Totale Abstinenz: Baclofen: 30/42 (71 %) Placebo: 12/42 (29 %)</p> <p>Kumulative Abstinenz: Baclofen: 62.8 ±5.4 d Placebo: 30.8 ±5.5 d</p> <p>Craving: OCDS Score: Signifikant geringer im Vergleich zu Placebo zudem Effekt von Behandlung und Zeit</p>	<p>Heftige Trinktage: Kein signifikanter Unterschied bzgl. % heftiger Trinktage Baclofen 25.5 % (± 23.6 %) vs. Placebo 25.9 % (±23.2 %)</p> <p>Abstinente Tage: Kein signifikanter Unterschied bzgl. % abstinente Tage Baclofen 50.6 % (±25.9 %) vs. 49.9 % (±27.9 %)</p> <p>Totale Abstinenz: Baclofen: 4/40 (10 %) Placebo: 1/40 (2 %)</p> <p>Craving: Kein signifikanter Effekt</p> <p>Angst: Signifikanter Unterschied (mäßig)</p> <p>Depression: Kein signifikanter Effekt</p>	<p>Erste Analyse</p> <p>Totale Abstinenz: B 30mg: 11/14 (78.6 %) B 60mg: 11/14 (78.6 %) Placebo: 6/14 (42.9 %)</p> <p>Kumulative Abstinenz: B 30mg/d: 78.3 ±3.5 B 60mg/d: 79.3 ±3.6 Placebo: 63.9 ±7.8</p> <p>Zweite Analyse</p> <p>Trinkmenge/d: B 30 mg/d: 53 % weniger Drinks/Tag B 60 mg/d: 68 % weniger Drinks /Tag (2. Analyse der Daten)</p>	
	NW	<p>Insgesamt gute Verträglichkeit NW: mild - moderat Keine schweren unerwünschten Ereignisse Häufigste NW: Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Schwäche, Kopfschmerz Kein Auftreten von Euphorie während Einnahme Kein Auftreten von Craving oder Entzugssymptomen nach Absetzen</p>			
Resümee	Baclofen scheint wirksam zu sein, Abstinenz bei Alkoholabhängigen zu erreichen und diese beizubehalten; es vermindert Craving und senkt den Alkoholkonsum	Baclofen scheint wirksam zu sein, Alkoholabstinenz zu erreichen und beizubehalten; zudem ist Baclofen auch bei alkoholabhängigen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung gut verträglich	Baclofen ist Placebo nicht überlegen Baclofen und Placebo unterscheidet sich nicht in Anbetracht von Alkoholkonsum und Craving	Studie erreichte nicht geplante Fallzahl; die 2. Analyse ergab eine signifikante Reduktion der pro Tag getrunkenen Menge Alkohol; zudem Nachweis für dosisabhängigen Effekt von Baclofen	

3. Methodik

3.1 Studiendesign

3.1.1 Studientyp

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Interventionsstudie. Sie ist einzuordnen als eine doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Arzneimittelgesetz-Studie der Phase II/III in monozentrischer Durchführung.

3.1.2 Örtliche Rahmenbedingungen

Die Durchführung der Studie erfolgte in der Suchtambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Charité Mitte - Universitätsmedizin Berlin.

3.1.3 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte sowohl in den stationären wie auch ambulanten Abteilungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Charité Mitte – Universitätsmedizin Berlin. Auch Patienten, die sich selbstständig im Studienzentrum vorstellten, wurden bei Eignung in die Studie miteingeschlossen.

Einschlusskriterien für Frauen und Männer waren:

- Alter: ≥ 18 und < 65 Jahren
- Diagnose der Alkoholabhängigkeit gemäß den Kriterien der Klassifikationssysteme ICD-10 (102) und DSM-IV-TR (103)
- Alkoholkonsum:
 - durchschnittlich mindestens 2 *schwere Trinktage* pro Woche
Ein *schwerer Trinktag* ist definiert als ≥ 5 alkoholische Getränke pro Tag bei Männern und ≥ 4 alkoholische Getränke pro Tag bei Frauen (1 Standardgetränk ist gleichzusetzen mit 12 Gramm reinem Alkohol)
 - durchschnittlich ein Konsum von ≥ 21 alkoholischen Getränken pro Woche bei Männern und ≥ 14 alkoholischen Getränken pro Woche bei Frauen, während der letzten 4 Wochen vor der Entzugsbehandlung
- erfolgreich abgeschlossene stationäre oder ambulante Entzugsbehandlung vor der Randomisierung
- letzter Alkoholkonsum innerhalb der letzten 7 bis 21 Tage vor der Randomisierung
- ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache

Ausschlusskriterien für Frauen und Männer waren:

- klinisch relevante internistische, psychiatrische (Achse-I-Störungen bis auf Nikotin- oder Alkoholabhängigkeit) oder neurologische Erkrankungen
- derzeitige Behandlung mit Psychopharmaka, welche die Studienergebnisse beeinflussen könnten (d.h. Sedativa, medikamentöse Alkoholrückfallprophylaxe wie Acamprosat, Disulfiram oder Naltrexon, Antidepressiva, Antipsychotika und Antikonvulsiva)
- Epilepsie oder epileptiforme Anfälle
- Schwangerschaft oder/und derzeitiges Stillen
- Unverträglichkeit von Baclofen
- terminale Niereninsuffizienz
- Werte der Alanin-Aminotransferase (ALAT) oder Aspartat-Aminotransferase (ASAT) fünffach über der Norm, Bilirubin > 1.9 mg/dl, sowie *International Normalized Ratio* (INR) > 1.6
- gastrointestinale Ulzera
- eine durch die Justizbehörde angeordnete Behandlung der Alkoholabhängigkeit

3.1.4 Zeitlicher Rahmen

Der Beginn der Studie erfolgte mit Rekrutierung des ersten Patienten im März 2011. Beendet wurde die Studie mit der letzten Studienvisite eines Patienten im Mai 2014. Pro Patient war jeweils eine Studiendauer von 24 Wochen geplant bei Einhalten aller Visiten und einem Studienablauf mit regulären Dosierungsschritten.

Der Studienablauf beinhaltete 4 Intervalle:

- Titrationsphase: ≤ 4 Wochen (abh. von der individuellen tolerierten Höchstdosis (itHD))
- Hochdosisphase: 12 Wochen
- Reduktionsphase: ≤ 4 Wochen (abhängig von der itHD)
- *Follow-up*: 4 Wochen (nach Beendigung der Studienmedikation)

Der Studienablauf beinhaltete pro Patient 13 bis 17 Visiten (abhängig von der itHD):

1 *Screening-Visite*, 1 *Baseline-Visite* (diese beiden Visiten konnten bei Bedarf an einem Tag erfolgen), 1 bis 3 Visiten während der Titrationsphase, 1 Visite nach Erreichen der itHD, 6 Visiten während der Hochdosisphase (14-tägig), 1 bis 3 Visiten während der

Reduktionsphase, 1 Visite nach Beendigung der Studienmedikation und 1 *Folge-Visite* 4 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation. Zusätzlich wurden während der Titrations- und Reduktionsphase nach jedem Dosierungsschritt Telefonvisiten durchgeführt. Hierbei wurden die Patienten bzgl. ihrer Therapieadhärenz, dem Auftreten von Rückfällen oder unerwünschten Ereignissen/Nebenwirkungen befragt. Zur weiteren Beurteilung der Patientencompliance wurde ein *pill count* durchgeführt.

3.1.5 Randomisierung

Patienten, die sich im Rahmen der *Screening-Visite* als für die Studie geeignet zeigten, unterzeichneten nach ausführlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung. Anschließend erfolgte die computergenerierte Randomisierung im Verhältnis 1:1 bzgl. der Zuteilung Verum oder Placebo. Die somit erzeugte Randomisierungsliste wurde sowohl bei dem Biometriker als auch dem Pharmazeuten der Studie hinterlegt. Der Pharmazeut hatte innerhalb der Studie ausschließlich die Aufgabe die Medikamentenpakete der einzelnen Patienten zusammenzustellen. Von jedem Patienten wurde in der Suchtambulanz ein verschlossener Briefumschlag mit den Details zu der jeweils eingenommenen Studienmedikation aufbewahrt. Dadurch war eine schnelle Entblindung, im Falle eines Notfalls, jederzeit möglich. Während der Durchführung der gesamten Studie war keine Entblindung notwendig.

3.1.6 Prüfmedikation und Vergleichsmedikation

Bei der Prüfmedikation handelt es sich um Baclofen.

Nebenwirkungen von Baclofen:

> 10 %:	Schläfrigkeit, Tagessedation, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Muskelschwächung
1- 10 %:	Mundtrockenheit, Hypotonie, Palpitationen, Akkomodationsstörungen, Sehstörungen, Erschöpfung, Atemdepression, Depression, Euphorie, Halluzinationen, Albträume, Lethargie, Verwirrtheit, Muskelschmerzen, Schlafstörungen, Tremor, Diarrhoe, Obstipation, Schwindel, Ataxie, Nystagmus, Parästhesien u.a. (81)

Bei der Vergleichsmedikation handelt es sich um ein Placebo.

3.1.7 Abbruchkriterien

Abbruchkriterien für den einzelnen Patienten:

Wunsch des Patienten, nachträgliches Auftreten eines Ausschlusskriteriums im Studienverlauf (s.o.), jeglicher Alkoholkonsum, notwendige Behandlung mit psychotropen Substanzen im Studienverlauf

Abbruchkriterien für die gesamte Studie:

Gehäuftes Auftreten von SAEs und/oder Studienabbrüchen

3.1.8 Formelle Rahmenbedingungen

Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß den Grundsätzen der *Deklaration von Helsinki* und der *Guten wissenschaftlichen Praxis*. Die Studie wurde durch die *Ethik-Kommission des Landes Berlin* (Geschäftsstelle: Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin) und dem *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* genehmigt. Von allen Patienten wurde vor Beginn der Studie nach ausführlicher Aufklärung die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

3.2 Studienablauf

3.2.1 Dosierungsschema der Prüfmedikation

Jeder Patient erhielt einen genauen Medikationsplan sowie eine Medikamentenpackung mit 11 bis 50 Kapseln in Dosierungen von 5, 10 oder 30 mg Baclofen/Placebo, abhängig von der jeweiligen Visite. In den ersten 3 Tagen erhielten die Patienten Baclofen/Placebo Kapseln von gleicher Dosierung (5 mg 3x/d). Im Verlauf erfolgte innerhalb von 4 Wochen die Aufdosierung auf ein Maximum von bis zu 90 mg 3x/d Baclofen/Placebo. Bei Unverträglichkeit konnte die Dosis auf ein Minimum von 10 mg 3x/d Tag reduziert werden. Die Patienten erhielten die itHD von Baclofen/Placebo für die weiteren 12 Wochen der Hochdosisphase. Im Anschluss wurde die Medikation schrittweise über einen Zeitraum von maximal 4 Wochen reduziert. Bei Eintreten eines Trinkrückfalls wurde gemäß der Vorgabe der zuständigen Behörde, die Studienmedikation nach einem angepassten Medikationsplan schrittweise reduziert. Das Dosierungsschema ist abgebildet in *Tabelle 3*.

3.2.2 Therapeutische Interventionen

Jeder Patient erhielt eine standardisierte unterstützende Therapie (Medical Management), welche bereits in der COMBINE Studie (104) Anwendung fand. Hierbei wird der Schwerpunkt auf Psychoedukation sowie die Verstärkung von Motivation und Therapieadhärenz gelegt. Die erste Therapieeinheit erfolgte im Rahmen der *Baseline-Visite*, gefolgt von maximal 9 weiteren innerhalb der fortlaufenden Studienvisiten.

3.2.3 Untersuchungen

Während der Studie wurden folgende Untersuchungen und Messungen durchgeführt:

- Körperliche Untersuchung (psychiatrisch, neurologisch, internistisch):
Im Rahmen der *Screening-Visite*, nach Erreichen der itHD, nach Beendigung der Studienmedikation, sowie 4 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation
- Klinische Visite:
Bis zu Erreichen der itHD: wöchentlich
Hochdosisphase: 14-tägig
Ab Reduktionsphase bis zu Beendigung der Studienmedikation: wöchentlich
Letzte klinische Visite 4 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation
Die klinischen Visiten beinhalteten:
 - Beurteilung und Befragung des Patienten bezüglich Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen
 - Untersuchung der Vitalparameter
 - Messung der Atemalkoholkonzentration mittels Atemmessgerät
 - Psychologische Testverfahren: *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) (105), *Hamilton Depression Scale* (HAM-D-21) (106), *Visual Analogue Scale of Craving* (VASC) (107), *Obsessive Compulsive Drinking Scale* (OCDS-G) (108), *Timeline Follow-back* (TLFB) (109);
Im Rahmen der *Baseline-Visite* zusätzlich: *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) (110) und *Alcohol Dependence Scale* (ADS) (111)
- Kontrolle von Laborparametern: Blutbild, Bilirubin, ALAT, ASAT, Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), Natrium, Kalium, Kreatinin, Quick, INR, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)
Kontrolle im Rahmen der *Screening-Visite*, anschließend monatlich bis zu der Beendigung der Studienmedikation; zudem Bestimmung des Serumspiegels der

Prüfmedikation 2 Wochen nach Erreichen der itHD

- EKG: Im Rahmen der *Screening-Visite* und nach Beendigung der Studienmedikation
- Telefon-Visiten: Nach jeder Dosiserhöhung bzw. -reduktion (mit einer zeitlichen Kulanz von + 2 Tagen)

3.3 Studienziel

3.3.1 Hauptzielparameter

Die primären multiplen Endpunkte waren:

(1) *totale Abstinenz*

(2) *kumulative Abstinenzdauer*

während der 12-wöchigen Hochdosisphase.

Abstinenz war definiert:

- als ein subjektiver negativer Bericht des Patienten in Bezug auf den Konsum von Alkohol
- ein negativer Atemalkoholtest
- ein im Rahmen der Blutkontrolle nachgewiesener CDT-Wert innerhalb des Normbereiches oder, wenn erhöht, niedriger als zum Zeitpunkt der *Baseline-Visite*

Wie in ähnlichen bereits publizierten Studien (13, 112) wurde bezüglich der Datenanalyse ein konservativer Ansatz gewählt. Hierbei wird vorausgesetzt, dass jeder Patient, der vorzeitig aus der Studie ausscheidet (*Drop-out*), als rückfällig zu bezeichnen ist.

3.3.2 Nebenzielparameter

Sekundäre Endpunkte waren:

- Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation
- *Drop-out Rate*
- Veränderungen der psychiatrischen Testergebnisse (HAM-A, HAM-D-21, VASC, OCDS-G) im Studienverlauf

Tabelle 3: Dosierungsschema der Prüfmedikation und Placebo (116)

Behandlungstage	Gesamtdosis pro Tag	Kapsel 5 mg	Kapsel 10 mg	Kapsel 30 mg
Tag 1 – 3	15 mg	1-1-1	-	-
Tag 4 – 6	30 mg	-	1-1-1	-
Tag 7 – 9	60 mg	-	2-2-2	-
Tag 10 – 12	90 mg	-	-	1-1-1
Tag 13 – 15	120 mg	-	1-1-1	1-1-1
Tag 16 – 18	150 mg	-	2-2-2	1-1-1
Tag 19 – 21	180 mg	-	-	2-2-2
Tag 22 – 24	210 mg	-	1-1-1	2-2-2
Tag 25 – 27	240 mg	-	2-2-2	2-2-2
Tag 28 – 114	270 mg	-	-	3-3-3
Tag 115 – 117	240 mg	-	2-2-2	2-2-2
Tag 118 – 120	210 mg	-	1-1-1	2-2-2
Tag 121 – 123	180 mg	-	-	2-2-2
Tag 124 – 126	150 mg	-	2-2-2	1-1-1
Tag 127 – 129	120 mg	-	1-1-1	1-1-1
Tag 130 – 132	90 mg	-	-	1-1-1
Tag 133 – 135	60 mg	-	2-2-2	-
Tag 136 – 138	30 mg	-	1-1-1	-
Tag 139 - 141	15 mg	1-1-1	-	-

3.4 Statistische Methoden

3.4.1 Kalkulation der Stichprobengröße

Die Berechnung der Stichprobengröße erfolgte in Bezug auf die beiden primären Endpunkte *totale Abstinenz* und *kumulative Abstinenzdauer* während der Hochdosisphase. Dies geschah gemäß dem Grundsatz *geordneter Hypothesen*, der erlaubt beide Endpunkt mit dem vollen Signifikanzniveau (= α -Level) zu testen (113).

Basierend auf:

- einer beschriebenen Abstinenzrate von 71.4 % für eine Behandlung mit Baclofen,
- einer beschriebenen Abstinenzrate von 28.6 % für die Behandlung mit Placebo,
- einer Effektgröße von 0.906 für die kumulative Abstinenzdauer (13),

- einem angenommenen α -Fehler von 5 % (zweiseitig),
- einer Teststärke von 80 %
- und einer *Drop-out* Rate von über 20 %

ergab sich ein benötigter Stichprobenumfang von 56 Patienten (nQuery Advisor® Release 7.0, Stat. Solutions Ltd. & South Bank, Crosse's Green, Cork, Ireland).

3.4.2 Ergebnisanalyse

Die Ergebnisse wurden jeweils als arithmetische Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD), als Mediane mit Quartilen oder in ihrer relativen Häufigkeit (%) wiedergegeben. Auf Grund der geringen Zahl der Studienteilnehmer und/oder nicht normalverteilten Daten, kamen nur nichtparametrische Tests zur Anwendung. Die beiden Behandlungsgruppen (Verum/Placebo) wurden auf Unterschiede bzgl. wichtiger klinischer Parameter mit Hilfe zweier nicht-parametrischer Tests, dem *Mann-Whitney-U-Test* und dem *Chi-Quadrat-Test*, überprüft. Die Ereigniszeitanalyse erfolgte mit dem *Kaplan-Meier-Verfahren*. Die Ereigniszeiten beider Gruppen wurden anschließend anhand des *Logrank-Tests* verglichen und mit Hilfe der *Cox-Regressionsanalyse* zusätzlich der Einfluss mehrerer Variablen auf selbige geprüft. Als Variablen wurden die Behandlungsgruppe, das Alter und die Anzahl der bisherigen Entzugsbehandlungen mitaufgenommen. Die beiden letztgenannten Variablen wurden in vorherigen Studien als Risikofaktoren für einen Trinkrückfall identifiziert (114, 115). Für die *Hazard Ratio* (HR) wurden ein Konfidenzniveau von 95 % festgelegt. Die Sicherheit von Baclofen betreffend, wurden in einer Kontingenztafel die beobachteten unerwünschten Ereignisse der jeweiligen Behandlungsgruppe dargestellt. Im Studienverlauf mehrfach gemessene Daten, wie Ergebnisse des HAM-A, HAM-D-21, VASC, OCDS-G wie auch die Laborparameter, wurden mit Hilfe einer nichtparametrischen multivariaten Varianzanalyse (nichtparametrische MANOVA) untersucht. Es wurde ein zweifaktorielles Design, 1. Faktor: Behandlung und 2. Faktor: Zeit, in Bezug auf die Messung zu *Baseline* verwendet. Ein p-Wert (zweiseitiger Test) von < 0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet, ein p-Wert > 0.05 als statistisch nicht signifikant (n.s.). Alle numerischen Berechnungen wurden mit dem Programm IBM® SPSS® (Statistics, Version 22, © Copyright 1989, 2010 SPSS Inc., an IBM Company, and SAS, Version 9.1, © Copyright by SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Studienteilnehmer

4.1.1 Rekrutierung und Randomisierung

Insgesamt wurden im Rahmen der Rekrutierung 93 Patienten zu einer *Screening-Visite* eingeladen und sorgfältig bezüglich der genannten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. In der Folge mussten 37 Patienten von der Studie ausgeschlossen werden. 17 Patienten erfüllten nicht die geforderten Einschlusskriterien und weitere 20 Patienten lehnten eine Studienteilnahme von sich aus ab. Der benötigte Stichprobenumfang von 56 Patienten wurde erreicht. Mittels oben beschriebenen Randomisierungsverfahren wurden jeweils 28 Patienten den beiden Behandlungsarmen, Verum (Versuchsgruppe) oder Placebo (Kontrollgruppe), zugeteilt. Das *Consolidated Statement of Reporting Trials* (CONSORT)-Flussdiagramm der Studie ist dargestellt in *Abbildung 4*.

4.1.2 Soziodemographische Daten

Alter

Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 29 und 64 Jahren. In der Kontrollgruppe lag das Alter der Probanden im Mittel bei 45.6 (SD \pm 7) Jahren und in der Versuchsgruppe bei 47.4 (SD \pm 7) Jahren. Die Daten sind dargestellt in *Tabelle 4*.

Geschlecht

Insgesamt nahmen 39 Männer und 17 Frauen an der Studie teil. 20 Männer und 8 Frauen erhielten eine Behandlung mit Baclofen, 19 Männer und 9 Frauen eine Behandlung mit Placebo. Die Daten sind dargestellt in *Tabelle 4*.

Tabelle 4: Alters- und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer der BACLAD-Studie (116)

Probandencharakteristika	Placebo [n = 28]	Baclofen [n = 28]	p-Wert
Geschlecht [n (%)]			
Männlich	19 (67.9)	20 (71.4)	n.s. ^a
Weiblich	9 (32.1)	8 (28.6)	
Alter [Mittelwert \pm SD (Wertebereich)]	45.6 \pm 7 (29–64)	47.4 \pm 7 (32–59)	n.s. ^b
			^a Chi-Quadrat-Test ^b Mann-Whitney-U-Test

Weitere soziodemographische Daten

Es wurden zudem Daten zum aktuellen Familienstand, dem höchst erreichten Schulabschluss, sowie zum momentanen Beschäftigungsstatus erhoben. Die Daten sind dargestellt in *Tabelle 5*.

Tabelle 5: Weitere soziodemographische Daten der Studienteilnehmer der BACLAD-Studie (116)

Probandencharakteristika	Placebo [n = 28]	Baclofen [n = 28]	p-Wert
Höchster Schulabschluss [n (%)]			n.s. [*]
Hauptschulabschluss (5. - 9. Schuljahr)	1 (3.6)	0 (0)	
Mittlerer Schulabschluss (5. – 10. Schuljahr)	1 (3.6)	1 (3.6)	
Allgemeine Hochschulreife	1 (3.6)	2 (7.1)	
Fachhochschulabschluss	15 (53.6)	21 (75)	
Hochschulabschluss	10 (35.7)	4 (14.3)	
Beschäftigungsstatus [n (%)]			n.s. [*]
Berufstätig	15 (53.6)	17 (60.7)	
Arbeitslos	13 (46.4)	11 (39.3)	
Familienstand [n (%)]			n.s. [*]
Verheiratet	11 (39.3)	5 (17.9)	
Getrennt lebend	0 (0)	3 (10.7)	
Geschieden	4 (14.3)	8 (28.6)	
Unverheiratet	13 (46.4)	12 (42.9)	
			* Chi-Quadrat-Test

4.1.3 Suchtspezifische Probandencharakteristika

Alkoholkonsum und Erkrankungsvorgeschichte

Tabelle 6 zeigt die suchtspezifischen Charakteristika der Studienprobanden. Bei den Teilnehmern der Kontrollgruppe lag der tägliche Alkoholkonsum vor Studieneinschluss im Mittel bei 191.6 Gramm/d (reiner Alkohol), in der Versuchsgruppe bei 206.2 Gramm/d (reiner Alkohol). Ein *riskanter Konsum* von Alkohol wurde in beiden Behandlungsgruppen im Durchschnitt seit > 10 Jahren praktiziert. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein *riskanter Konsum* im Mittel seit 11.5 Jahren, in der Versuchsgruppe seit 13.9 Jahren. In der Kontrollgruppe hatten 75 % der Studienteilnehmer bisher mehr als eine Entzugsbehandlung absolviert, was in der Versuchsgruppe auf 60.8 % zutraf.

Tabelle 6: Alkoholkonsum und Erkrankungsvorgeschichte der Studienteilnehmer der BACLAD-Studie (116)

Probandencharakteristika	Placebo [n = 28]	Baclofen [n = 28]	p-Wert
Alkoholkonsum vor Studieneinschluss in Gramm/d [Mittelwert (SD)]	191.6 (94.8)	206.2 (94.1)	n.s. ^b
Abstinente Tage direkt vor Studienbeginn [Mittelwert (SD)]	12 (4.9)	12.4 (4.6)	n.s. ^b
Riskanter Alkoholkonsum in Jahren [Mittelwert (SD)]	11.5 (7.3)	13.9 (10.1)	n.s. ^b
Anzahl vorheriger Entzugsbehandlungen [n (%)]			n.s. ^a
1	7 (25)	11 (39.3)	
2 - 5	16 (57.1)	12 (42.9)	
> 5	5 (17.9)	5 (17.9)	
Positive Familienanamnese bzgl. einer Alkoholabhängigkeit (Verwandte 1.Grades) [n (%)]	15 (53.6)	18 (64.3)	n.s. ^a
Alcohol Dependence Scale (ADS) [Mittelwert (SD)]	15.8 (5.1)	16.6 (6.2)	n.s. ^b
			^a Chi-Quadrat-Test ^b Mann-Whitney-U-Test

In der Kontrollgruppe wiesen 53.6 % der Patienten eine positive Familienanamnese bzgl. einer Alkoholabhängigkeit auf. In der Versuchsgruppe galt dies für 64.3 %. In beiden Behandlungsgruppen betrug die Anzahl der abstinenten Tage direkt vor Studienbeginn im Mittel 12 Tage. 4 Patienten hatten geringfügige Abweichungen bezüglich ihrer Abstinenzdauer vor der Randomisierung. In ihrem Fall lag die Anzahl der abstinenten Tage nicht wie angedacht zwischen 7 und 21 Tage, sondern zwischen 0 und 23 Tagen. Um einen schweren Trinkrückfall bis zum regulären Beginn der Studie zu vermeiden, wurden sie dennoch auf eigenen Wunsch in die Studie miteingeschlossen.

Nikotinkonsum

In beiden Behandlungsgruppen lag der Raucheranteil bei > 60 %. In der Kontrollgruppe waren 64.3 % der Studienteilnehmer aktive Raucher, in der Versuchsgruppe 60.7 %.

4.2 Datenanalyse

Der Studienverlauf der BACLAD-Studie ist dargestellt in einem CONSORT-Flussdiagramm, siehe *Abbildung 4*. Es zeigt den Studienablauf, von der Rekrutierung der Studienteilnehmer, über die Zuteilung der Probanden in beide Behandlungsgruppen, sowie die Abschnitte Hochdosisphase und gesamte Medikationsphase.

Insgesamt wurden 93 Patienten mit der Diagnose einer Alkoholabhängigkeit bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie geprüft. Nach Ausschluss von 37 Patienten wurden 56 Patienten durch Randomisierung einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Somit befanden sich 28 Probanden in der Kontrollgruppe und 28 Patienten in der Versuchsgruppe. Insgesamt erreichten 43 Patienten im weiteren Studienverlauf die Hochdosisphase. In der Versuchsgruppe traf dies für 22 und in der Kontrollgruppe für 21 Studienteilnehmer zu. 13 Patienten erreichten auf Grund eines Trinkrückfalls bzw. *Drop-Outs* nicht die Hochdosisphase. Dies betraf in der Versuchsgruppe 6 und in der Kontrollgruppe 7 Probanden. Gemäß dem *Intention-to-treat-Prinzip* wurden alle randomisierten Patienten (n=56) in die Ergebnisauswertung der gesamten Medikationsphase miteinbezogen. Im CONSORT-Flussdiagramm ist nicht die Follow-up Phase mit aufgezeigt. Nach Beendigung der Studienmedikation kam es bei 2 Patienten der Versuchsgruppe und einem Patienten der Kontrollgruppe zu einem Trinkrückfall.

CONSORT - Flussdiagramm

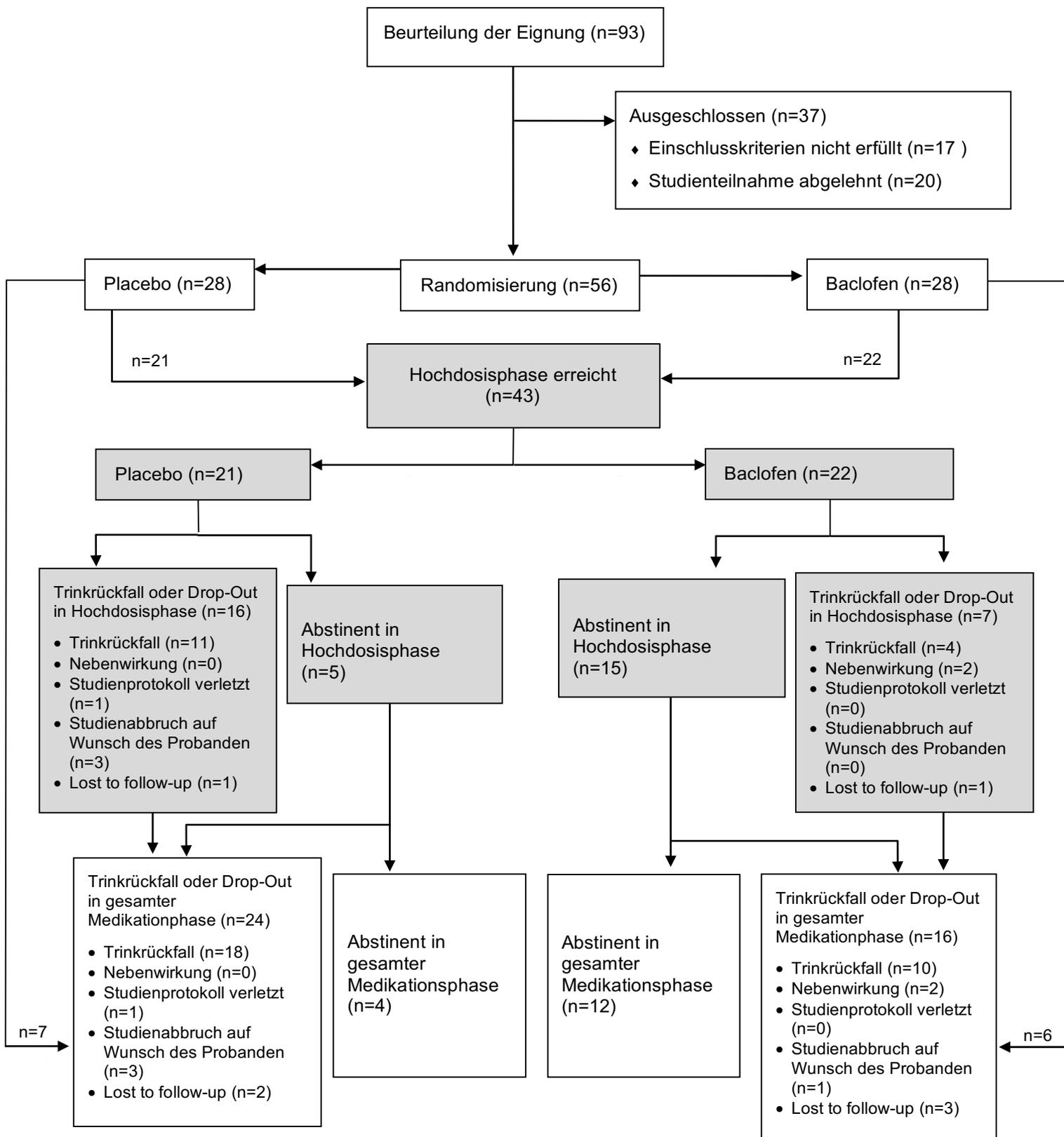


Abbildung 4: CONSORT-Flussdiagramm der BACLAD-Studie.
Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier (116).

4.2.1 Medikamentöse Adhärenz

Die medikamentöse Adhärenz wurde folgendermaßen definiert:

$$\text{Quotient aus } \frac{\text{Anzahl der Tabletten, welche eingenommen wurden}}{\text{Anzahl der Tabletten, welche verordnet wurden}}$$

Die medikamentöse Adhärenz belief sich während der Hochdosisphase in der Versuchsgruppe im Mittel auf 85,8 % und in der Kontrollgruppe auf 85,9 % ($U=172$, $p=0.325$). Die Ergebnisse sind dargestellt in *Abbildung 5*.

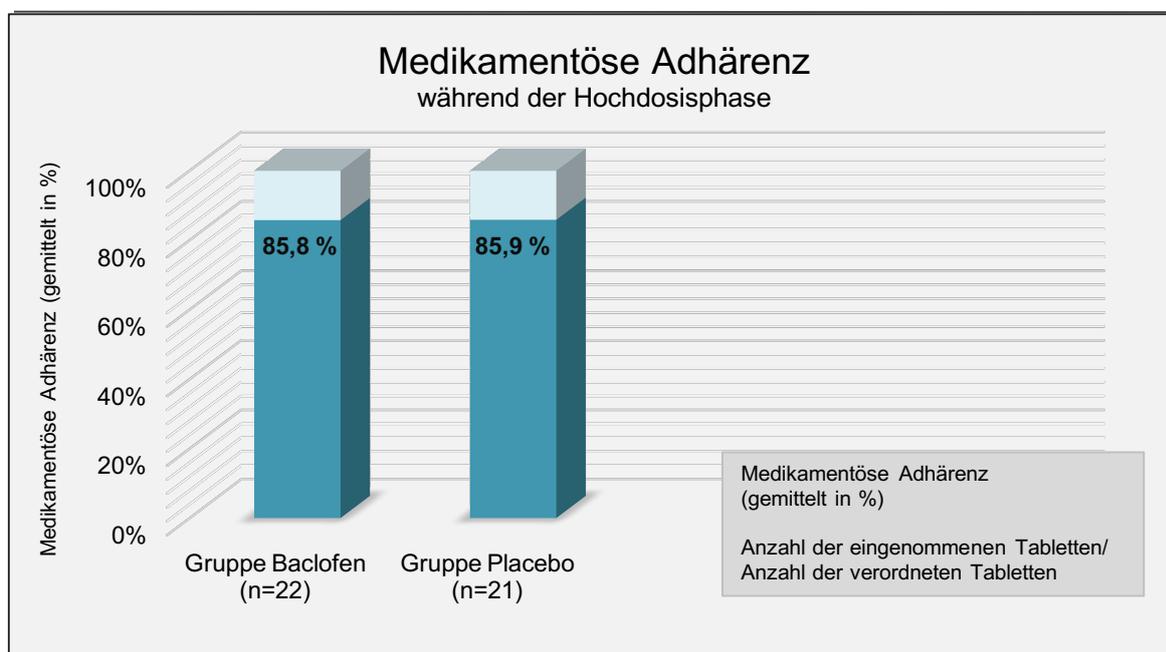


Abbildung 5: Medikamentöse Adhärenz während der Hochdosisphase

4.2.2 Individuelle Dosierung und Serumspiegel der Prüfmedikation

Individuelle Dosierung

Insgesamt erreichten 10 Patienten (35,7 %) der Versuchsgruppe die angestrebte Maximaldosis von 270 mg/d, verglichen zu 19 Patienten (67,9 %) der Kontrollgruppe ($\chi^2=15.37$, $df=7$, $p=0.013$). Im Durchschnitt erreichten die Probanden der Versuchsgruppe maximal eine Dosis von 191,8 mg/d (SD 69), die Probanden der Kontrollgruppe 240 mg/d (SD 54,8), ($U=239.5$, $p=0.007$). Während der Hochdosisphase nahmen Patienten, die mit Baclofen behandelt wurden, durchschnittlich 180 mg/d (SD 86,9) der Prüfmedikation ein. Bei den Patienten, die das Placebo erhielten, belief sich

die eingenommene Dosis im Mittel auf 257.1 mg/d (SD 33.6), ($U=114.5$, $p=0.001$). Die *Abbildung 6* zeigt die Verteilung der individuell titrierten Dosierungen in der Versuchsgruppe zugeteilt den Gruppen *Abstinente Probanden* und *Probanden mit Trinkrückfall oder Drop-out*. Die *Abbildung* bezieht sich auf die Hochdosisphase. Für Baclofen konnte kein unmittelbarer Effekt der individuellen Dosierungen auf die Abstinenzhaltung gezeigt werden ($U=35$, $p=0.212$).

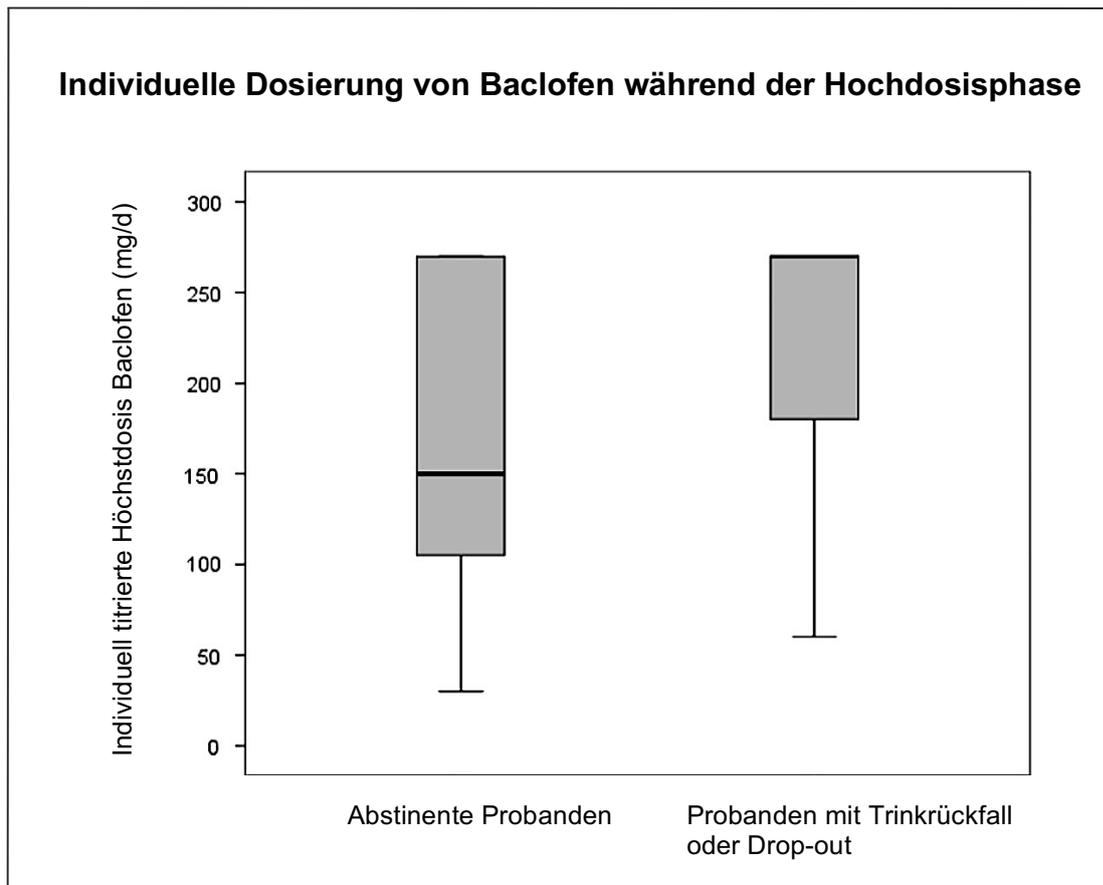


Abbildung 6: Verteilung der individuell titrierten Dosis von Baclofen zugeteilt den Gruppen *Abstinente Probanden* und *Probanden mit Trinkrückfall oder Drop-out*. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier (116).

Serumspiegel der Prüfmedikation

Die mittleren Serumspiegel des Wirkstoffes Baclofen lagen bei 747.41 ng/ml (SD 354.09).

Einem Patienten wurde unbeabsichtigt die Studienmedikation eines anderen Patienten ausgehändigt. Dieser Patient entschied sich infolgedessen, die Studienteilnahme zu beenden.

4.2.3 Primäre und sekundäre Endpunkte

4.2.3.1 Absolute und kumulative Abstinenz

Absolute Abstinenz

Hochdosisphase

In der Versuchsgruppe blieben in der 12-wöchigen Hochdosisphase 15 von 22 Probanden abstinent. In der Kontrollgruppe traf dies auf 5 von 21 Probanden zu. Der Anteil abstinenter Patienten, die Hochdosisphase betreffend, war somit in der Versuchsgruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe (15/22, 68.2 % vs. 5/21, 23.8 %; $\chi^2=8.6$, $df=2$, $p=0.014$).

Gesamte Medikationsphase

In der Versuchsgruppe blieben in der gesamten Medikationsphase, d.h. Titrations-, Hochdosis- und Reduktionsphase, 12 von 28 Probanden abstinent. In der Kontrollgruppe traf dies auf 4 von 28 Probanden zu. Der Anteil abstinenter Patienten, die gesamte Medikationsphase betreffend, war somit in der Versuchsgruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe (12/28, 42.9 % vs. 4/28, 14.3 %; $\chi^2=5.6$, $df=1$, $p=0.037$).

Kumulative Abstinenz

Hochdosisphase

Im Mittel belief sich die kumulative Abstinenzdauer, die Hochdosisphase betreffend, in der Versuchsgruppe auf 67.8 Tage (SD 30). In der Kontrollgruppe blieben die Probanden im Durchschnitt 51.8 Tage (SD 29.6) abstinent. Die kumulative Abstinenzdauer, die Hochdosisphase betreffend, war somit in der Versuchsgruppe signifikant länger als in der Kontrollgruppe ($U=150$, $p=0.047$). In der Versuchsgruppe zeigte sich eine Steigerung der abstinenten Tage um 30.9 % im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Gesamte Medikationsphase

Im Mittel belief sich die kumulative Abstinenzdauer, die gesamte Medikationsphase betreffend, in der Versuchsgruppe auf 82.9 Tage (SD 49). In der Kontrollgruppe blieben die Probanden im Durchschnitt 66.8 Tage (SD 41.9) abstinent. Die kumulative Abstinenzdauer, die gesamte Medikationsphase betreffend, war somit in der

Versuchsgruppe länger, der Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant ($U=320.5$, $p=0.241$).

4.2.3.2 Kaplan-Meier-Verfahren und Cox-Regressionsanalyse

Hochdosisphase

Die Ereigniszeitanalyse mittels *Kaplan-Meier-Verfahren* zeigte für die Versuchsgruppe eine signifikant größere Chance abstinent zu bleiben, im Vergleich zur Kontrollgruppe ($\chi^2=6.5$, $df=1$, $p=0.011$). Die multivariate Cox-Regressionsanalyse berücksichtigte die Faktoren *Behandlungsgruppe*, *Alter* und *Anzahl der bisherigen Entzugsbehandlungen*. Durch eine Behandlung mit Baclofen verringerte sich das Risiko eines Trinkrückfalls oder *Drop-outs*, die Hochdosisphase betreffend, um 70 % (*Hazard Ratio* von 0.3; 95 % CI 0.1-0.7; $p=0.009$).

Gesamte Medikationsphase

Die Ereigniszeitanalyse mittels *Kaplan-Meier-Verfahren* zeigte für die Versuchsgruppe eine signifikant größere Chance abstinent zu bleiben, im Vergleich zur Kontrollgruppe ($\chi^2=3.98$, $df=1$, $p=0.046$). Die multivariate Cox-Regressionsanalyse berücksichtigte die Faktoren *Behandlungsgruppe*, *Alter* und *Anzahl der bisherigen Entzugsbehandlungen*. Durch eine Behandlung mit Baclofen verringerte sich das Risiko eines Trinkrückfalls oder *Drop-outs*, die gesamte Medikationsphase betreffend, um 50 % (*Hazard Ratio* 0.5; 95 % CI 0.2-0.9; $p=0.022$). Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse wie auch der Cox-Regressionsanalyse sind dargestellt in *Abbildung 7*.

4.2.3.3 Sicherheit und Verträglichkeit der Prüfmedikation

Die Studienmedikation zeigte sich bei allen Studienteilnehmern gut verträglich. Im gesamten Studienverlauf ereignete sich kein Todesfall und kein medikationsbedingtes *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*. *Tabelle 7* zeigt die *unerwünschten Ereignisse* beider Behandlungsgruppen. In der Versuchsgruppe beendeten 2 Patienten die Einnahme der Medikation aufgrund von Nebenwirkungen, in beiden Fällen *Müdigkeit*.

In der Versuchsgruppe berichtete keiner der Probanden von einer euphorisierenden oder stimulierenden Wirkung der Prüfmedikation. Ein Auftreten von *Craving* nach Beendigung der Studienmedikation wurde von keinem Patienten angegeben.

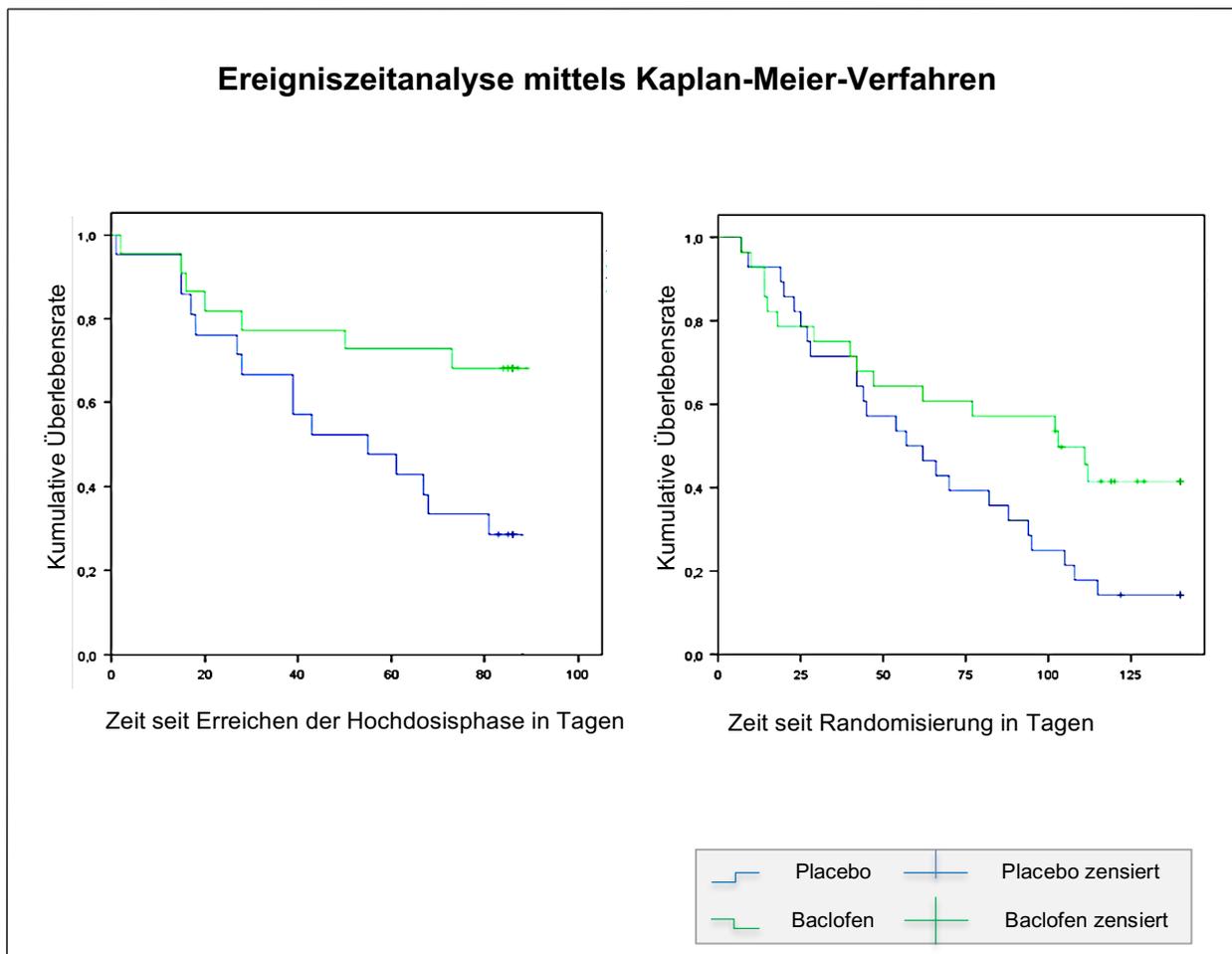


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit der Abstinenz in Hochdosisphase und gesamter Medikationsphase. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier (116).

4.2.3.4 Drop-out-Rate

Die Drop-out Rate bezieht sich auf vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie aufgrund von Nebenwirkung, Verletzung des Studienprotokolls, Wunsch des Patienten und *Lost to follow-up*. Nicht mit einbezogen sind Studienabbrüche aufgrund eines Trinkrückfalles.

Hochdosisphase

In der Hochdosisphase schieden in der Versuchsgruppe 3 von 22 Patienten vorzeitig aus der Studie aus. Die Zahl der *Drop-outs* belief sich in der Kontrollgruppe auf 5 von 21 Probanden. Die *Drop-out-Rate* unterschied sich somit, die Hochdosisphase betreffend, nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen (3/22, 13.6 % vs. 5/21 23.8 %; $\chi^2=0.83$, $df=2$, $p=0.743$).

Die jeweiligen Drop-out Ursachen (Nebenwirkung, Verletzung des Studienprotokolls, Wunsch des Patienten und *Lost to follow-up*) sind aufgeführt im CONSORT-Flussdiagramm in *Abbildung 4*.

Gesamte Medikationsphase

In der gesamten Medikationsphase schieden in beiden Behandlungsgruppen jeweils 6 von jeweils 28 Probanden vorzeitig aus der Studie aus. Die *Drop-out-Rate* unterschied sich somit, die gesamte Medikationsphase betreffend, nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 7: Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ im Verlauf der BACLAD-Studie (116)

Unerwünschte Ereignisse [n (%)]	Placebo [n= 28]	Baclofen [n=28]	Gesamt [n=56]	p-Wert ^a
Kopfschmerzen	7 (25.0)	4 (14.3)	11 (19.6)	0.503
Müdigkeit	7 (25.0)	13 (46.4)	20 (35.7)	0.162
Schlafstörungen	4 (14.3)	9 (32.1)	13 (23.2)	0.205
Muskelschwäche	3 (10.7)	6 (21.4)	9 (16.1)	0.469
Muskelschmerzen	3 (10.7)	0 (0.0)	3 (5.3)	0.236
Faszikulationen	1 (3.6)	4 (14.3)	5 (8.9)	0.352
Erkältung/Infektion	11 (39.3)	1 (3.6)	12 (21.4)	0.002
Sehstörungen	2 (7.1)	5 (17.9)	7 (12.5)	0.422
Schwindel/Benommenheitsgefühl	0 (0)	5 (17.9)	5 (8.9)	0.051
Depressive Stimmung/Ängstlichkeit	2 (7.1)	3 (10.7)	5 (8.9)	1.00
Gastrointestinale Symptome	3 (10.7)	1 (3.6)	4 (7.1)	0.611
Harndrang	0 (0.0)	4 (14.3)	4 (7.1)	0.111
Bluthochdruck	2 (7.1)	3 (10.7)	5 (8.9)	1.00
Kribbelparästhesien	0 (0.0)	3 (10.7)	3 (5.3)	0.236
Schmerz (verschiedenartig)	8 (28.6)	4 (14.3)	12 (21.4)	0.329

^a Chi-Quadrat Test

4.2.3.5 Psychologische Testergebnisse im Studienverlauf: HAM-A, HAM-D, VASC und OCDS-G

Die nichtparametrische zweifaktorielle Varianzanalyse der Längsschnittdaten, beinhaltete die Faktoren *Zeit* und *Behandlung*.

HAM-A und HAM-D-21

Die durchschnittlichen Gesamtwerte der beiden Fremdbeurteilungsskalen, HAM-A und HAM-D-21, blieben von den Faktoren *Behandlung* und *Zeit* unbeeinflusst, sowohl einzeln (*Zeit* oder *Behandlung*) als auch in Kombination (*Zeit* und *Behandlung*). Dies traf sowohl für die Hochdosisphase als auch gesamte Medikationsdauer zu. Die Ergebnisse sind dargestellt in *Tabelle 8*.

Tabelle 8: Testergebnisse des HAM-A und HAM-D-21 im Studienverlauf der BACLAD-Studie (116)

Hamilton-Skala		Baclofen	Placebo	p-Wert*	MANOVA	
					DF	p
					Pharmakon 1.00	0.961
Angst HAM-A [Mittelwert (SD)]	Studienbeginn	3 (3.5)	2.1 (2.3)	0.536	Zeit 3.05	0.114
	Ende der Studie	0 (0)	1.9 (5)	1.00	Pharmakon x Zeit 3.05	0.669
Depression HAM-D-21 [Mittelwert (SD)]					Pharmakon 1.00	0.925
	Studienbeginn	3.1 (3.2)	2.6 (2.6)	0.506	Zeit 2.81	0.126
	Ende der Studie	0 (0)	2.1 (5.4)	1.00	Pharmakon x Zeit 2.81	0.676

* Mann-Whitney U Test

OCDS-G und VASC

Die durchschnittlichen Gesamtwerte der beiden *Craving-Scores*, OCDS-G und VASC, blieben von den Faktoren *Behandlung* und *Zeit* unbeeinflusst, sowohl die Faktoren einzeln betreffend (*Zeit* oder/und *Behandlung*) als auch die Kombination (*Zeit* und *Behandlung*). Dies traf sowohl für die Hochdosisphase als auch gesamte Medikationsdauer zu. Es konnte einzig ein Effekt der *Zeit* auf die Subskala *Impuls* des OCDS-G bezüglich der Hochdosisphase nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sind dargestellt in *Tabelle 9*.

Tabelle 9: Testergebnisse der Craving-Scores OCDS-G und VASC im Studienverlauf (116)

Craving			Placebo	Baclofen	p-Wert*	MANOVA		
						DF	p	
Gesamte Studiendauer	OCDS Gesamtscore [Mittelwert (SD)]					Pharmakon 1.00	0.856	
		Studienbeginn	21.9 (8)	20 (9)	0.479	Zeit 3.18	0.260	
		Ende der Studie	2.3 (3.2)	9.3 (8.8)	0.294	Pharmakon x Zeit 3.18	0.830	
	OCDS Zwang [Mittelwert (SD)]					Pharmakon 1.00	0.872	
		Studienbeginn	10.9 (4.3)	9.3 (4.9)	0.144	Zeit 3.36	0.429	
		Ende der Studie	1.7 (2.1)	5.3 (4.5)	0.336	Pharmakon x Zeit 3.36	0.719	
	OCDS Impuls [Mittelwert (SD)]				0.269	Pharmakon 1.00	0.441	
		Studienbeginn	11.1 (4.6)	10.7 (4.5)	0.917	Zeit 3.46	0.110	
		Ende der Studie	0.7 (1.2)	4 (4.6)	0.301	Pharmakon x Zeit 3.46	0.859	
	VASC [Mittelwert (SD)]					Pharmakon 1.00	0.796	
		Studienbeginn	10.3 (16.9)	7.9 (12.7)	0.413	Zeit 3.88	0.202	
		Ende der Studie	7 (6.6)	6.7 (9.2)	0.773	Pharmakon x Zeit 3.88	0.512	
	Hochdosisphase	OCDS Gesamtscore [Mittelwert (SD)]					Pharmakon 1.00	0.711
			Erreichen der Hochdosisphase	13.6 (12.1)	10 (9.3)	0.394	Zeit 3.32	0.918
			Ende der Hochdosisphase	8.8 (17.5)	10.5 (11)	0.402	Pharmakon x Zeit 3.32	0.498
OCDS Zwang [Mittelwert (SD)]						Pharmakon 1.00	0.978	
		Erreichen der Hochdosisphase	6.3 (6.1)	4.6 (5)	0.221	Zeit 3.43	0.315	
		Ende der Hochdosisphase	5 (9)	5.9 (5.8)	0.475	Pharmakon x Zeit 3.43	0.228	
OCDS Impuls [Mittelwert (SD)]						Pharmakon 1.00	0.295	
		Erreichen der Hochdosisphase	7 (6.8)	5.4 (5.1)	0.598	Zeit 3.41	0.043	
		Ende der Hochdosisphase	3.8 (8.5)	4.6 (5.6)	0.391	Pharmakon x Zeit 3.41	0.627	
VASC [Mittelwert (SD)]						Pharmakon 1.00	0.603	
		Erreichen der Hochdosisphase	2.6 (3.1)	4.4 (4.7)	0.265	Zeit 4.22	0.288	
		Ende der Hochdosisphase	2.4 (3.4)	6.3 (13.1)	0.757	Pharmakon x Zeit 4.22	0.300	
* Mann-Whitney U Test								

4.2.4 Laborparameter im Studienverlauf

Die Laborwerte ALT, AST, GGT und CDT blieben von den Faktoren *Behandlung* und *Zeit* unbeeinflusst, sowohl die Faktoren einzeln betreffend (*Zeit* oder/und *Behandlung*) als auch die Kombination (*Zeit* und *Behandlung*). Dies traf sowohl für die Hochdosisphase als auch gesamte Medikationsdauer zu. Es konnte einzig ein signifikanter Effekt bezüglich dem Faktor *Behandlung* als auch *Zeit* auf den Laborparameter mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (MCV) nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sind dargestellt in *Tabelle 10*.

Tabelle 10: Laborwerte ASAT, ALAT, GGT, MCV und CDT im Studienverlauf der BACLAD-Studie (116)

Laborwerte		Placebo	Baclofen	p-Wert*	MANOVA	
					DF	p
ASAT Aspartat- Aminotransferase					Pharmakon 1.00	0.292
	Studienbeginn	34.2 (18.4)	38.0 (21.1)	0.269	Zeit 2.45	0.471
	Nach Beendigung der Studienmedikation	25.7 (0.6)	22.5 (5.8)	0.304	Pharmakon x Zeit 2.45	0.069
ALAT Alanin- Aminotransferase					Pharmakon 1.00	0.150
	Studienbeginn	42.8 (37.1)	43.1 (28)	0.486	Zeit 2.26	0.439
	Nach Beendigung der Studienmedikation	18.7 (2.5)	21.1 (8.3)	1.00	Pharmakon x Zeit 2.26	0.143
GGT γ-Glutamyl- Transferase					Pharmakon 1.00	0.266
	Studienbeginn	123.8 (125.2)	104.8 (100)	0.926	Zeit 1.69	0.419
	Nach Beendigung der Studienmedikation	39.0 (23.6)	21.8 (14.7)	0.094	Pharmakon x Zeit 1.69	0.508
MCV Mittleres Erythrozyteneinzel- volumen					Pharmakon 1.00	0.026
	Studienbeginn	96.8 (5.3)	96.4 (4.9)	0.857	Zeit 2.53	0.000
	Nach Beendigung der Studienmedikation	89.0 (2.6)	90.7 (2.8)	0.556	Pharmakon x Zeit 2.53	0.152
CDT Carbohydrat- defizientes Transferrin/ Desialotransferrin					Pharmakon 1.00	0.215
	Studienbeginn	2.3 (0.9)	2.6 (0.9)	0.075	Zeit 1.68	0.427
	Nach Beendigung der Studienmedikation	1.6 (0.2)	1.5 (0.2)	0.598	Pharmakon x Zeit 1.68	0.445
* Mann-Whitney U Test						

5. Diskussion

Die BACLAD-Studie untersuchte erstmalig unter doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten Bedingungen die Wirksamkeit und Sicherheit von Baclofen im individuell titrierten HDB von bis zu 270 mg/d. Bis zu Beginn der BACLAD-Studie lagen nur Daten aus RCTs im Niedrig- und Mitteldosisbereich (30 mg/d – 60 mg/d) vor (11-13, 17), bzgl. der Therapie im HDB nur einige Fallberichte (15, 16, 96) und Ergebnisse aus offenen bzw. Beobachtungsstudien (100, 101). Nach Beendigung der BACLAD-Studie folgten Veröffentlichungen weiterer RCTs im Niedrig-, Mittel- und HDB (117-121). Die endgültigen Ergebnisse einer französischen RCT mit großer Probandenzahl (BACLOVILLE; Studiennr.: NCT01604330) waren zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Dissertation noch ausstehend.

5.1 Die BACLAD-Studie im Vergleich zu anderen RCTs

Die der BACLAD-Studie vorangegangenen RCTs, mit Dosierungen bis max. 60 mg/d erbrachten, bzgl. der Wirksamkeit in der Abstinenzhaltung, divergente Ergebnisse. Zwei in Italien unter *Addolorato et al.* durchgeführte Studien zeigten wie die BACLAD-Studie eine Überlegenheit von Baclofen gegenüber Placebo bei der Abstinenzreichung bzw. -erhaltung (11, 13). Die in den USA durchgeführte Studie unter *Garbutt et al.* konnte diesen Effekt nicht zeigen (17). Die nach der Durchführung der BACLAD-Studie veröffentlichten RCTs im Niedrig- und Mitteldosisbereich (119-121) sowie im HDB von *Beraha et al.* und *Reynaud et al.* konnten keine signifikante Wirksamkeit bzgl. der Abstinenzhaltung durch Baclofen nachweisen (117, 118).

5.1.1 Unterschiede im Studiendesign

Patientenkollektiv

Die Studien mit dem Nachweis einer Überlegenheit von Baclofen gegenüber Placebo (11, 13) wiesen im Vergleich zu genannten Studien mit negativem Outcome (17, 118) gehäuft ein Patientenkollektiv mit einer durchschnittlich höheren Trinkmenge/d vor Studienbeginn auf (z.B.: ~140 g/d *Beraha et al.* vs. ~200 mg/d BACLAD-Studie; ~7 Drinks/d *Garbutt et al.* vs. ~14 Drinks/d *Addolorato et al.*). Die Patienten sind daher als unterschiedlich schwer alkoholabhängig einzustufen. Dies unterstützt die von einigen Autoren bereits genannte Annahme, dass Patienten mit einer hohen täglichen Trinkmenge möglicherweise mehr von einer Behandlung mit Baclofen profitieren könnten (17, 122). Auch in der Studie unter *Reynaud et al.* ergab sich in der Post-hoc-

Analyse der größte Benefit von Baclofen für die Subgruppe der *heaviest drinkers* (117). *De Beaupaire et al.* wie auch *Rigal et al.* verwiesen in ihren Studien zudem auf einen Zusammenhang zwischen der vor Studienbeginn durchschnittlich konsumierten Menge Alkohol und der sich in der Studie als wirksam erweisenden Menge Baclofen (100, 101). Eine höhere tägliche Trinkmenge vor Studienbeginn, erforderte höhere Dosierungen von Baclofen, um einen Effekt zu erzielen. In einer präklinischen Studie wurde bereits eine mögliche „Kreuztoleranz“ von Alkohol und Baclofen beschrieben (89). *Heavy drinkers* unterscheiden sich von moderateren Konsumenten möglicherweise in den neuroadaptiven Veränderungen durch ihren ausgeprägten Konsum, woraus eine höhere Wirksamkeit aber auch höher benötigte Dosierungen von Baclofen resultieren könnten.

Die Probanden bei *Garbutt et al.* wiesen nicht nur eine geringere tägliche Trinkmenge vor Studienbeginn auf, sondern hatten im Vorfeld auch weniger therapeutische Massnahmen erhalten. Alle Patienten der BACLAD-Studie hatten ≥ 1 Entzugsbehandlung absolviert, während mehr als 50 % der Probanden bei *Garbutt et al.* keine solche Therapieform bisher erhalten hatten (17). Dies bestärkt die Annahme einer möglicherweise „milder“ alkoholabhängigen Patientengruppe. Allgemein ist das Kollektiv „alkoholabhängige Patienten“ trotz gleicher Diagnose nach ICD-10 oder DSM-V grundsätzlich als äußerst heterogen einzustufen und somit auch die Divergenz der Studien untereinander hiermit teils erklärbar. Dieses Phänomen wurde bereits im Zusammenhang mit den großen klinischen Studien zu Naltrexon und Acamprosat mit ebenfalls divergenten Ergebnissen benannt (17).

Rekrutierung

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer fand bei der BACLAD-Studie/*Addolorato et al.* hauptsächlich in einer auf Alkoholabhängigkeit spezialisierten Sprechstunde/Suchtambulanz statt. Die Patienten der Studie unter *Garbutt et al.* wurden durch Werbung rekrutiert und erhielten im Studienverlauf pro Studienvisite 10 \$ Reisekosten. Es handelt sich somit in der BACLAD-Studie/*Addolorato et al.* um Patienten, welche unabhängig von der Studie bereits selbstständig Kontakt zum Suchthilfesystem aufgenommen hatten und dies meist bereits seit längerer Zeit. Dies bestärkt erneut die Annahme einer schwerer erkrankten und therapieerfahreneren Patientengruppe in der BACLAD-Studie/*Addolorato et al.*, als auch einen möglichen Unterschied in der Therapiemotivation und den Therapiezielen der Probanden. Dies

zeigte sich auch in den Angaben der Patienten bei *Garbutt et al.*, die in der Versuchsgruppe zu 68 % nicht Abstinenz, sondern einen gelegentlichen oder einen reduzierten, aber regelmäßigen Konsum als Therapieziel nannten (11-13, 17).

Dosierung der Prüfmedikation

Die in der BACLAD-Studie verwendete max. Tagesdosis von 270 mg/d lag über den Maximaldosierungen aller genannten RCTs. Auch die im Mittel eingenommene Dosis von 180 mg/d während der Hochdosisphase, lag über den durchschnittlich eingenommenen Dosierungen der RCTs im Niedrig- bis Mitteldosisbereich (11-13, 17, 119-121), als auch der beiden RCTs im HDB (*Beraha et al.* 93.6 mg/d (Hochdosisgruppe), *Reynaud et al.* 153.5 mg/d). Überraschenderweise erreichten in der BACLAD-Studie nur 35.7 % der Versuchsgruppe die angestrebte Maximaldosis von 270 mg/d, verglichen zu 67.9 % der Kontrollgruppe ($\chi^2=15.37$, $df=7$, $p=0.013$). Bei *Beraha et al.* erreichten, trotz niedrigerer Maximaldosis (150 mg/d) ebenso nur 15.5 % der Hochdosisgruppe vs. 40.3 % der Kontrollgruppe die angestrebte Maximaldosis (jedoch auch in der Niedrigdosisgruppe nur 22.6 %). Bei *Reynaud et al.* erlangten 65.6 % der Versuchsgruppe und 88.8 % der Kontrollgruppe die angestrebte Maximaldosis von 180 mg/d (117, 118). Da es in den RCTs teils signifikant mehr Patienten der Kontrollgruppen gelang die Maximaldosis zu erreichen, lässt sich trotz wiederholt beschriebener guter Verträglichkeit von Baclofen möglicherweise eine gewisse Schwierigkeit in der Aufdosierung, vermutlich auf Grund von Nebenwirkungen, erkennen.

Die BACLAD-Studie untersuchte mitunter einen möglichen dosisabhängigen Effekt von Baclofen. *Ameisen* beschrieb in seinem Selbstversuch eine Dosis von 270 mg/d (~4 mg/kg), abgeleitet aus Tiermodellen, als gut verträglich und wirksam, um Craving zu unterdrücken und Abstinenz zu erreichen (16). Weitere Fallberichte wie auch klinische Studien folgerten ebenso, dass sich eine Wirkung von Baclofen erst bei höheren Dosierungen verzeichnen lässt (12, 15, 96, 101). In der BACLAD-Studie konnte kein unmittelbarer Effekt der individuellen Dosierungen auf die Abstinenzhaltung gezeigt werden, zudem ließ sich keine konkrete *Cut-off Dosis* eruieren. Bei *Beraha et al.* zeigte sich eine insgesamt höhere Durchschnittsdosis in der Gruppe der abstinenten Patienten, sowie eine signifikant längere Zeit bis zum ersten Rückfall bei Patienten mit höheren Dosierungen (118). Anhand der aktuellen noch recht divergenten Datenlage lässt sich die Frage nach einem dosisabhängigen Effekt von Baclofen nicht eindeutig

beantworten und bedarf weiterer Untersuchungen. Weiterhin scheint eine individuelle Titration bei jedem einzelnen Patienten am sinnvollsten. Im Verlauf einer Therapie ist auch eine reduzierte Erhaltungsdosis, wie schon bereits von *Ameisen* angemerkt, denkbar (16). Während *Beraha et al.* zu dem Schluss kommen, dass Patienten Dosierungen über 100 mg/d kaum tolerieren und die Verschreibung im HDB kritisch betrachtet werden muss, fordert *de Beaurepaire et al.* eine mögliche Verordnung von Baclofen ohne festgesetztes Limit. Er sieht mit einer festgesetzten Maximaldosis von beispielsweise 300 mg/d, zahlreichen Patienten eine Heilung vorenthalten (118, 123).

Setting

Der Großteil der Studienteilnehmer (119 von 151) bei *Beraha et al.* befand sich zu Beginn der Studie für mindestens 28 Tage in stationärer Behandlung mit dementsprechend intensiver Betreuung. Die Autoren selbst sehen darin eine mögliche Ursache für den geringen Anteil an Patienten, welche die Maximaldosis erreichen konnte, da ein schnelles und sensibles Reagieren auf NW in diesem Setting gegeben war. Die intensive psychosoziale Unterstützung im Gegensatz zu wöchentlichen bis 14-tägigen Visiten in der BACLAD-Studie könnte auch die geringe Rückfallrate der Placebogruppe bei *Beraha et al.* erklären (~ 25 % bei *Beraha et al.* vs. ~ 70 % in der BACLAD-Studie). In der Folge war eine Differenz im Vergleich zur Verumgruppe schwerer nachzuweisen. Die Rückfallraten in den Hochdosisgruppen der beiden Studien waren vergleichbar (~ 25 % in der Hochdosisphase und ~ 55 % in der gesamten Medikationsphase) (118).

5.1.2 Hauptzielparameter

Totale Abstinenz:

In der vorliegenden Studie blieben in der 12-wöchigen Hochdosisphase signifikant mehr Probanden der Kontrollgruppe als in der Versuchsgruppe abstinent (68.2 % vs. 23.8 %). Die absolute Abstinenz war auch die gesamte Medikationsphase betrachtet in der Versuchsgruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe (42.9 % vs. 14.3 %). Auch *Addolorato et al.* zeigte eine signifikant höhere Zahl abstinenten Patienten in der Versuchsgruppe (2002: Baclofen 70 % vs. Placebo 21 %, 2007: 71 % vs. Placebo 29 %) (11, 13). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der Studien von *Beraha et al.* (Hochdosisphase: Hochdosisgruppe 62.5 %; Niedrigdosisgruppe 65 %; Placebogruppe: 65.9 %) und *Reynaud et al.* mit 11.9 % abstinenten Probanden in der Versuchsgruppe

und 10.5 % in der Kontrollgruppe. Bei *Reynaud et al.* zeigte sich jedoch in 2 Subgruppen eine signifikante Wirksamkeit von Baclofen die absolute Abstinenz betreffend: Frauen und Probanden mit einer Abstinenzphase ≤ 7 Tage vor Studienbeginn (117, 118).

Kumulative Abstinenz:

In der BACLAD-Studie war die kumulative Abstinenzdauer, die Hochdosisphase betreffend, in der Versuchsgruppe signifikant länger als in der Kontrollgruppe (67.8 Tage vs. 51.8 Tage). Die kumulative Abstinenzdauer, die gesamte Medikationsphase betreffend, war in der Versuchsgruppe länger, der Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant (82.9 Tage vs. 66.8 Tage). Auch *Addolorato et al.* zeigte eine signifikant längere kumulative Abstinenzdauer in der Versuchsgruppe (2002: Baclofen 19.6 Tage vs. Placebo 6.3 Tage; 2007: 62.8 Tage vs. Placebo: 30.8 Tage) (11, 13). Im Gegensatz dazu konnte *Beraha et al.* keinen signifikanten Unterschied bzgl. der kumulativen Abstinenz in der Hochdosisphase (Hochdosisgruppe 61.8 Tage, Niedrigdosisgruppe 65.0 Tage, Placebogruppe 62.1 Tage) wie auch der gesamten Medikationsphase nachweisen (Hochdosisgruppe 79.5 Tage, Niedrigdosisgruppe 75.8 Tage, Placebo 78.2 Tage) (118).

5.1.3 Nebenzielparameter

Sicherheit und Verträglichkeit

Baclofen zeigte sich in der BACLAD-Studie als eine sichere und gut verträgliche Substanz. In der Verumgruppe beendeten nur 2 Patienten die Medikation auf Grund von NW (Müdigkeit). Im gesamten Studienverlauf ereignete sich kein Todesfall und kein medikationsbedingtes *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*. Alle genannten RCTs stuften Baclofen, bei Einnahme nach vorgegebenem Schema, als eine sichere Substanz ein mit nur milden und vorübergehenden NW (11-13, 17, 118). *Beraha et al.* beobachteten eine Zunahme von NW bei ansteigender Dosierung und bezeichneten daher das Auftreten von Nebenwirkungen als dosisabhängig (118). Für eine sichere und gut verträgliche Einnahme von Baclofen scheint eine langsame und individuelle Titration des Medikaments notwendig, bei der auf NW frühzeitig reagiert werden kann.

In der BACLAD-Studie zeigte sich Baclofen auch bei Trinkrückfällen gut verträglich. Bereits *Evans et al.* dokumentierten in einer Placebo-kontrollierten Studie eine relativ komplikationslose Einmalgabe von Baclofen im Niedrig- und Mitteldosisbereich (40

mg/80 mg) und höheren Dosen Alkohol (124). Baclofen besitzt jedoch als GABAerge Substanz u.a. sedierendes und die Motorik beeinträchtigendes Potential, das abhängig von der Dosis zu Atemdepression und Koma führen kann (81). Diese Eigenschaften treffen ebenso auf Alkohol zu und beide Substanzen in Kombination potenzieren sich in ihrer sedierenden Wirkung (89). Baclofen erreicht aktuell hauptsächlich die Gruppe der Patienten mit langer Krankheitsgeschichte und meist schwerer Abhängigkeit, häufig verknüpft mit einer geringen Adhärenz und einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Beikonsums von (großen Mengen) Alkohol. Dies stellt ein Sicherheitsrisiko bei der Verordnung von Baclofen dar (125). Auch eine häufig zu findende zusätzliche Einnahme weiterer sedierender Psychopharmaka, auf Grund psychiatrischer Komorbiditäten, kann die sedierende Wirkung von Baclofen verstärken (126). Seit der vor allem in Frankreich zunehmenden Verordnung von Baclofen im HDB werden auch Bedenken über die gehäuft auftretenden Selbstintoxikationen mit Baclofen laut. In den letzten Jahren zeigte sich demnach eine Zunahme der Selbstintoxikationen um den Faktor 11. Eine Selbstintoxikation mit Baclofen, häufig kombiniert mit Benzodiazepinen, aber auch Alkohol und anderen Substanzen, stellt eine Situation mit reichlich Komplikationen dar, welche auch letal enden kann (127, 128). Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit stellen bezüglich Suizidalität eine Hochrisikogruppe dar. Circa 40 % der alkoholabhängigen Patienten unternehmen in ihrem Leben einen Suizidversuch (129). Zudem leiden Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit häufig an einer weiteren psychiatrischen Erkrankung, meist aus dem Spektrum der affektiven und/oder Angststörungen, welche das Suizidrisiko weiter erhöhen (130, 131). Die Verschreibung von Baclofen bei Patienten mit einer psychiatrischen Komorbidität, fehlender Therapieadhärenz oder einem Suizidversuch in der Vergangenheit muss kritisch betrachtet und möglicherweise sogar ausgeschlossen werden.

Gefahr des schädlichen Gebrauchs von Baclofen und mögliche Entzugssymptomatik

In der BACLAD-Studie wie auch allen weiteren genannten RCTs zeigten sich keine stimulierenden oder euphorisierenden Eigenschaften von Baclofen. In der Literatur ist ein möglicher schädlicher Gebrauch von Baclofen nur vereinzelt beschrieben (132, 133). In der BACLAD-Studie wie auch allen weiteren genannten RCTs zeigte sich nach Absetzen der Studienmedikation bei keinem der Patienten Craving oder eine sonstige Entzugssymptomatik (11-13, 17, 117, 118). Es existieren jedoch Berichte von Entzugssymptomen bis hin zu -delirien nach abruptem Absetzen von Baclofen (134).

Dies unterstreicht erneut die Wichtigkeit der langsamen Titration. Die BACLAD-Studie wie auch die anderen RCTs können auf Grund der doch begrenzten Studienlänge kaum eine Aussage zu einer möglichen Toleranzentwicklung bzgl. Baclofen treffen. Daten aus der Neurologie beschreiben eine zu vernachlässigend geringe Toleranzentwicklung, die bisher nur bei intrathekalen Anwendung über mehrere Monate beobachtet wurde (83, 84).

Psychologische Testergebnisse

Craving

Die durchschnittlichen Gesamtwerte der beiden *Craving-Scores*, OCDS und VASC, blieben von den Faktoren *Behandlung* und *Zeit* unbeeinflusst, sowohl die Faktoren einzeln betreffend als auch die Kombination. Dies traf sowohl für die Hochdosisphase als auch die gesamte Medikationsdauer zu. Es konnte einzig ein Effekt der *Zeit* auf die Subskala *Impuls* des OCDS bezüglich der Hochdosisphase nachgewiesen werden. Einige Autoren sehen eine Reduktion von Craving als möglichen Wirkmechanismus von Baclofen. In einer Beobachtungsstudie von *de Beaurepaire et al.* mit Baclofen im HDB gaben 92 % der Probanden eine deutliche Reduktion von Craving an (101). Weitere Fallberichte beschrieben selbigen Effekt (16, 96). Klinische Studien zeigten diesen Teilaspekt betreffend inkonsistente Ergebnisse. Während einige klinische Studien, mitunter auch RCTs, eine teils signifikante Wirkung auf das Craving belegen konnten (11, 14, 99, 117), blieb dieser Nachweis in der BACLAD-Studie und weiteren aus (17, 118).

Ängstlichkeit

Der durchschnittliche Gesamtwert der Fremdbeurteilungsskala HAM-A blieb in der BACLAD-Studie in der Hochdosisphase wie auch in der gesamten Medikationsphase von den Faktoren *Behandlung* und *Zeit* unbeeinflusst, sowohl einzeln als auch in Kombination. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von *Beraha et al.* und *Reynaud et al.*, die diesen Teilaspekt betreffend ebenfalls keinen Effekt nachweisen konnten (117, 118). Dies steht jedoch im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Studien mit einer Reduktion der Angstsymptomatik unter der Therapie mit Baclofen (11, 14, 17).

Depressivität

Der durchschnittliche Gesamtwert der Fremdbeurteilungsskala HAM-D-21 blieb in der BACLAD-Studie in der Hochdosisphase wie auch in der gesamten Medikationsphase

von den Faktoren *Behandlung* und *Zeit* unbeeinflusst, sowohl einzeln als auch in Kombination. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von weiteren Studien, die diesen Teilaspekt ebenso mit untersuchten (11, 117, 118).

5.2 Baclofen im Vergleich zu anderen Substanzen

In Deutschland sind zur Therapie der Alkoholabhängigkeit aktuell Acamprosat und Naltrexon als Rückfallprophylaxe sowie Nalmefen zur Trinkmengenreduktion bei Hochrisikotrinkern zugelassen. Naltrexon und Acamprosat wurden bzgl. ihrer Wirksamkeit und Sicherheit in zahlreichen klinischen Studien getestet und stellen eine evidenzbasierte Therapie dar. Der Gebrauch von Nalmefen wird zum jetzigen Zeitpunkt noch kontrovers diskutiert, auf Grund seiner nicht eindeutig nachgewiesenen Wirksamkeit (135). Baclofen muss auch im Vergleich mit den bereits zugelassenen Substanzen beurteilt werden, d.h. eine vergleichbare bis größere Wirksamkeit aufweisen oder Nutzen für eine Patientengruppe bieten, die bisher nicht (suffizient) behandelt werden konnte, beispielsweise auf Grund von Kontraindikationen. Klinische Studien, die Baclofen in der Therapie der Alkoholabhängigkeit mit genannten Substanzen vergleichen, sind dafür notwendig. Mehrfach gezeigt ist die Verträglichkeit von Baclofen bei Patienten mit bestehender Lebererkrankung (13, 121, 136). Eine eingeschränkte Leberfunktion stellt, wie auch in der BACLAD-Studie, meist ein Ausschlusskriterium in klinischen Studien bzgl. der pharmakologischen Behandlung der Alkoholabhängigkeit dar. Die Datenlage ist daher zu diesem Teilaspekt begrenzt. In der BACLAD-Studie ergaben sich anhand der aufgetretenen AEs und fortlaufenden Laborkontrollen keine Hinweise auf leberschädigende Eigenschaften von Baclofen. Von den aktuell zugelassenen Substanzen besitzt Acamprosat bzgl. der Therapie alkoholabhängiger Patienten mit milder Lebererkrankung das günstigste Sicherheitsprofil, da die Substanz keinen Lebermetabolismus aufweist (137). Baclofen ist die einzige Substanz für die Daten aus klinischen Studien mit alkoholabhängigen Patienten und fortgeschrittener Lebererkrankung vorliegen. Wiederholt konnte der Nutzen und die Sicherheit von Baclofen in dieser Patientengruppe, auch unter randomisierten Placebo-kontrollierten Bedingungen, nachgewiesen werden (13, 136, 138, 139) und stellt für selbige eine hoffnungsvolle Therapieoption dar.

5.3 Der Wirkmechanismus von Baclofen

Der Wirkmechanismus von Baclofen in der Therapie der Alkoholabhängigkeit ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht gänzlich verstanden. Folgende Modelle werden als möglich angesehen.

Reduktion von Craving

Hypothese: Baclofen bewirkt eine Reduktion von Craving, dem Drang Alkohol zu konsumieren. Dies ermöglicht dem Patienten abstinent zu bleiben. Eine Reduktion des Craving durch Baclofen konnte wiederholt in Fallberichten und klinischen Studien nachgewiesen werden (11, 14, 16, 96, 99, 101, 117). In der BACLAD-Studie ließ sich dieser Effekt nicht reproduzieren.

Reduktion von Angst

Hypothese: Baclofen bewirkt eine Reduktion von Angst. Dies ermöglicht dem Patienten auf Alkohol, möglicherweise bisher als „Selbstmedikation“ verwendet, zu verzichten und abstinent zu bleiben.

Präklinische Studien zeigten eine Mitbeteiligung des GABA_B-Rezeptors und einen möglichen anxiolytischen Effekt von Baclofen an selbigem (140, 141). Eine Reduktion von Angst konnte ebenso bei Patienten mit Panikstörungen (142), bei alkoholabhängigen Patienten mit affektiven Störungen (95) und in weiteren klinischen Studien (11, 14, 17) beschrieben werden. In der BACLAD-Studie konnte kein anxiolytischer Effekt von Baclofen nachgewiesen werden.

Substitution

Hypothese: Baclofen ähnelt in seinem pharmakologischen Profil und somit seiner Wirkung der Substanz Alkohol und kann diese dadurch partiell substituieren.

Baclofen besitzt wie Alkohol eine sedierende Komponente (81). In der Literatur wurde vereinzelt ein schädlicher Gebrauch von Baclofen beschrieben, wie auch Entzugssymptome mit teils deliranten Verläufen nach abruptem Absetzen der Substanz (132-134). Dies lässt möglicherweise eine Ähnlichkeit zu Alkohol vermuten. In der BACLAD-Studie gab es wie auch in allen genannten RCTs keine Berichte von Craving, weiteren Absetzphänomenen, einem euphorisierenden Effekt oder schädlichen Gebrauch (11-13, 17, 117, 118). Auf neurobiologischer Ebene stellt Baclofen mit seiner selektiven Bindung an GABA_B-Rezeptoren kein direktes Substitut für Alkohol dar (81). Man geht davon aus, dass Alkohol über zahlreiche unterschiedliche Bindungsstellen

wie Enzyme, Ionenkanäle und weitere Proteine seine Wirkung ausübt, jedoch nicht vorwiegend über den GABA_B-Rezeptor (143).

Beeinflussung der dopaminergen Transmission

Hypothese: Baclofen besitzt die Fähigkeit die dopaminerge Transmission im mesolimbischen System zu inhibieren und ermöglicht den Patienten hierdurch abstinent zu bleiben.

Baclofen bewirkt vermutlich eine Modulation der dopaminergen Transmission im mesolimbischen System. Die Wirkung von Baclofen an dort befindlichen GABA_B-Rezeptoren scheint eine direkte und indirekte Inhibierung dopaminerger Neurone zu sein (60, 61). Mit der Fähigkeit, durch Alkohol ausgelöste Verstärkungsmechanismen zu vermindern, könnte Baclofen in der Lage sein, spezifische Effekte von Alkohol zu unterdrücken (62, 85, 86). Möglicherweise ist auch ein durch sogenannte *cues* induzierter Anstieg der dopaminergen Transmission innerhalb des mesolimbischen Systems durch Baclofen inhibierbar und somit der antizipatorische Zustand, der dem Konsum von Alkohol möglicherweise vorausgeht, beeinflussbar (18).

Zum weiteren Verständnis der Wirkungsweise von Baclofen sind künftig u.a. weitere Studien in der Grundlagenforschung notwendig.

5.4 Die Indikation von Baclofen

Medikamente in der Therapie der Alkoholabhängigkeit können mitunter eingeteilt werden in Gruppen: sog. Anticravingsubstanzen (Naltrexon und Acamprosat), Aversionstherapeutika (Disulfiram) und Medikamente zur Trinkmengenreduktion (Nalmefen). Anhand der aktuellen Datenlage, mit divergenten Ergebnissen zu zahlreichen Teilaspekten, ist Baclofen bisher keiner Gruppe eindeutig zuzuordnen. Hierfür ist ein weiteres Verstehen der Wirkungsweise der Substanz erforderlich, sowie eine genauere Eingrenzung der Patientengruppe, die von Baclofen profitiert und eine weitere Diskussion über die möglichen Therapieziele in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit, beispielsweise *reduziertes Trinken* vs. *Abstinenz*.

Ein weiterer Therapieansatz besteht auch in der Verwendung von Baclofen als Bedarfsmedikation zusätzlich zur kontinuierlichen Gabe. In der Studie unter *de Beaurepaire* wurden die Probanden dazu angehalten, in Momenten starken Cravings oder zu Tageszeiten, in denen gewöhnlich verstärkt Alkohol konsumiert wird eine zusätzliche Bedarfsdosis einzunehmen, wie auch schon von *Ameisen* praktiziert (16,

101). Baclofen ist eine relativ schnell- und kurzwirksame Substanz (81). Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Baclofen einen vornehmlich hemmenden Effekt auf die Initiation des Trinkens oder das zeitlich erste Segment einer Trinkphase besitzt (18). Eigenschaften, die eine gute Voraussetzung für eine mögliche Verwendung als Bedarfsmedikation darstellen.

5.5 Limitationen

Die größte Einschränkung der BACLAD-Studie ist in der begrenzten Studienteilnehmerzahl (56 Probanden) zu sehen, mit einer Power von 81 % die absolute Abstinenz und nur 48 % die kumulative Abstinenz betreffend. Die RCTs im HDB unter *Reynaud et al.* (320 Probanden) und *Beraha et al.* (151 Probanden) konnten weitaus größere Probandenzahlen aufweisen und besitzen dadurch möglicherweise eine größere Aussagekraft (117, 118).

Die Durchführung der Studie an einem Standort ist als Vor- und Nachteil zugleich anzusehen. Dieses Vorgehen vermeidet Unterschiede in den Ergebnissen bedingt durch verschiedene Untersuchungsstandorte, kann andererseits jedoch durch fehlende Variabilität in *Stichprobe* und *Setting* dennoch eine Verzerrung in den Ergebnissen zur Folge haben.

Die Möglichkeiten, einen stattgehabten Alkoholkonsum anhand des Atemalkohol-Tests und dem TLFB sicher auszuschließen, waren in der BACLAD-Studie, wie auch in vielen anderen RCTs, begrenzt. Vereinzelt mögen daher von den Studienmitarbeitern unbemerkt geblieben sein.

Die BACLAD-Studie hatte als Ziel erstmalig unter doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten Bedingungen die Wirksamkeit von Baclofen im individuell titrierten HDB, anhand der absoluten und kumulativen Abstinenz, zu prüfen. Eine mögliche Fähigkeit von Baclofen, die Trinkmenge der Probanden zu reduzieren war nicht Gegenstand der Untersuchung, ebenso nicht ein Vergleich des Hochdosisbereiches mit dem Niedrigdosisbereich oder mit anderen Substanzen. Diese Fragestellungen sind von großem Interesse und sollten Gegenstand zukünftiger klinischer Studien sein.

5.6 Ausblick

Seit der Veröffentlichung des Buches *The End of my Addiction* (2008) von Olivier Ameisen ist das Interesse an der Substanz Baclofen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit groß (7). Auf Grund der enormen Nachfrage von Seiten der

Patienten expandierte die Off-Label Verschreibung des Präparates europaweit, vor allem in Frankreich. Zwischen 2007 und 2013 haben in Frankreich circa 100.000 Patienten Baclofen zur Therapie ihrer Alkoholabhängigkeit eingenommen (144). Mit der vorübergehende Zulassung in Frankreich 2014 in einer Dosierung von bis zu 300 mg/d kam es zu einer weiteren Zunahme der Verordnungen (64). Mit der Genehmigung versprach man sich mehr Kontrolle in der Verschreibung und eine Möglichkeit durch begleitende Studien Daten zur Behandlung mit Baclofen zu zahlreichen Teilspekten zu akquirieren (128, 145). Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen bezüglich der Wirksamkeit von Baclofen, Abstinenz zu fördern und zu erhalten, divergente Ergebnisse vor (11-13, 17). Mit der Durchführung von 2 großen RCTs in Frankreich erhoffte man sich eine weitere Klärung. Die Studien unter *Beraha et al.* und *Reynaud et al.* konnten eine Überlegenheit von Baclofen gegenüber Placebo in der Abstinenzhaltung nicht zeigen (117, 118). Die endgültigen Ergebnisse einer französischen RCT mit großer Probandenzahl (BACLOVILLE; Studienr.: NCT01604330) waren zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Dissertation noch ausstehend.

Einige Autoren beurteilen nun rückblickend die großzügige Verschreibung von Baclofen in den letzten Jahren als verfrüht und dringend als neu zu überdenken. Die wiederholt negativen Ergebnisse bzgl. einer Wirksamkeit von Baclofen ließen die Diskussion aufkommen wie sinnvoll weitere klinische Studien zu Baclofen in der Therapie der Alkoholabhängigkeit künftig überhaupt noch sein können (146, 147).

Eine Weiterentwicklung der pharmakologischen Therapieoptionen am GABA_B-Rezeptor stellen die sogenannten positiven allosterischen Modulatoren (PAMs) dar (z.B.: GS39783). PAMs binden an einer anderen (allosterischen) Bindungsstelle als der Agonistenbindungsstelle. Sie modulieren den Effekt des orthosterischen Liganden (z.B.: GABA) am Rezeptor, beispielsweise in Form einer Potenzierung der Wirksamkeit des Liganden (148-150).

Grundlegend ist weiterhin, das moderne Krankheitskonzept von Sucht oder im speziellen der Abhängigkeit von Alkohol, durch immer weitere Erkenntnisse zu vervollständigen, um daraus neue Therapieansätze ableiten und noch spezifischere Therapien entwickeln zu können. Die Alkoholabhängigkeit ist eine multifaktorielle Erkrankung mit unterschiedlichem Verlauf und Schweregrad bei jedem einzelnen Betroffenen. Auch das Konsummuster jedes Patienten ist individuell. Die häufig divergenten Ergebnisse klinischer Studien bzgl. der Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit verdeutlichen, dass nicht eine Medikation bei jedem

alkoholabhängigen Patienten die gleiche oder überhaupt eine Wirksamkeit zeigen kann (151). Eine Gruppe von Patienten ausfindig zu machen und zu charakterisieren, die einen relevanten Nutzen durch Baclofen erfährt, könnte Hauptziel weiterer Studien zu Baclofen sein. Die letzten Jahre verzeichnen einen Trend hin zur individualisierten Medizin. Die Pharamkogenomik verfolgt das Ziel eine für den einzelnen Patienten maßgeschneiderte Therapie zu finden, unter Berücksichtigung des genetischen Profils eines Patienten. Für die bereits zugelassenen Medikamente in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit (z.B.: Naltrexon) existieren beispielsweise Untersuchungen bezüglich Polymorphismen einzelner Rezeptoren (z.B.: μ -Opioid-Rezeptor), die eine unterschiedliche Response in der Therapie zur Folge haben können (152). Gibt es einen spezifischen Responder auf Baclofen und wenn ja wie lässt er sich charakterisieren? Diese Frage wird zu beantworten sein.

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. WHO. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
2. Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe – A public health perspective. A report for the European Commission. England: Institute of Alcohol Studies; 2006.
3. Sacks JJ, Roeber J, Bouchery EE, Gonzales K, Chaloupka FJ, Brewer RD. State costs of excessive alcohol consumption, 2006. *Am J Prev Med.* 2013;45(4):474-85.
4. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):CD001867.
5. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprostate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(9):CD004332.
6. Soyka M, Rosner S. Nalmefene for treatment of alcohol dependence. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19(11):1451-9.
7. Ameisen, Olivier: The End Of My Addiction: How one man cured himself of alcoholism. London: Hachette UK, 2010.
8. Colombo G, Vacca G, Serra S, Brunetti G, Carai MA, Gessa GL. Baclofen suppresses motivation to consume alcohol in rats. *Psychopharmacology.* 2003;167(3):221-4.
9. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Vacca G, Carai MA, Gessa GL. Suppression by baclofen of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70(1):105-8.
10. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Atzori G, Pani M, Vacca G, Addolorato G, Froestl W, Carai MA, Gessa GL. The GABA(B) receptor agonists baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol.* 2002;37(5):499-503.
11. 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(5):504-8.
12. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, Gasbarrini G, Landolfi R, Baclofen Study G. 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(3):312-7.
13. 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(9603):1915-22.

14. Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, Crosby K, Morreale M, Trivette A. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2004;28(10):1517-23.
15. Pastor A, Jones DM, Currie J. High-Dose Baclofen for Treatment-Resistant Alcohol Dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012;32(2):266.
16. 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(2):147-50.
17. 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(11):1849-57.
18. Anstrom KK, Cromwell HC, Markowski T, Woodward DJ. Effect of baclofen on alcohol and sucrose self-administration in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(6):900-8.
19. „Ethanol“. In: Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. Bearbeitungsstand: 20. März 2018. URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Ethanol&oldid=175224451> (Abgerufen: 25. November 2019).
20. DHS, Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen. Suchtmedizinische Reihe. *Alkoholabhängigkeit*. Band 1, 5. Auflage. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e. V., 2013.
21. "Alkohol". In: DHS, Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. URL: <https://www.dhs.de/suchtstoffe-verhalten/alkohol.html> (Abgerufen: 19. März 2018).
22. Hanson, David J.: *Preventing alcohol abuse: alcohol, culture and control*. Westport Conn.: Praeger; 1995.
23. Batra A, Muller CA, Mann K, Heinz A. Alcohol Dependence and Harmful Use of Alcohol. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(17):301-10.
24. Levine HG. *The alcohol problem in America: From temperance to alcoholism*. British Journal of Addiction. 1984.
25. Rush, Benjamin: *An inquiry into the effects of ardent spirits upon the human body and mind: with an account of the means of preventing, and of the remedies for curing them*. Eighth edition, with additions. Boston: Published by James Loring, 1823.
26. Pabst A. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen. *Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2009*. *SUCHT*. 2009;56(5):327-36.
27. Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends in neurosciences*. 1999;22(11):521-7.
28. Spanagel R. Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behavior. *Physiol Rev*. 2009;89(2):649-705.

29. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in pharmacological sciences*. 1992;13(5):177-84.
30. Di Chiara G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and alcohol dependence*. 1995;38(2):95-137.
31. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2010;35(1):217-38.
32. Johnson B, Ruiz P, Galanter M. *Handbook of Clinical Alcoholism Treatment*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
33. DIMDI, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2019, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision. Stand: 01. November 2019. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/>. (Abgerufen: 27.11.2019).
34. APA. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth ed. Arlington, VA: APA; 2013.
35. Kraus L, Pabst, A, Piontek, D, Müller, S. Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey. Tabellenband: Trends der Prävalenz von Alkoholkonsum, episodischem Rauschtrinken und problematischem Alkoholkonsum nach Geschlecht und Alter 1995-2009. URL: https://www.ift.de/fileadmin/user_upload/Literatur/Berichte/ESA_2009_Trends_Alkohol_101205.pdf. (Abgerufen: 27.11.2019).
36. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang Y-HH, Khatibzadeh S, Khoo J-PP, Kok C, Laden F. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
37. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th revision, 2nd edition. ed. Geneva: World Health Organization; 1992.
38. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373(9682):2223-33.

39. DHS. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen. Jahrbuch Sucht 2015. Lengerich: Pabst Science Publishers, 2015.
40. Shield KD. Global and country specific adult per capita consumption of alcohol, 2008. *Sucht*. 2011;57:99-117.
41. Pabst A, Kraus L, Matos E, Piontek D. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *Sucht*, 59 (6), 2013. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Drogen_und_Sucht/Berichte/Forschungsbericht/Substanzkonsum_und_Substanzbezogene_Stoerungen_SUCHT59_6.pdf. (Abgerufen: 27.11.2019).
42. DHS. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen. Kinder suchtkrankter Eltern. URL: https://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/Arbeitsfeld_Kinder_aus_Suchtfamilien/Kinder_suchtkrankter_Eltern_2006.pdf. (Abgerufen: 27.11.2019).
43. Merzenich H, Lang P. Alkohol in der Schwangerschaft – Ein kritisches Resümee. *Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung*; 2002. URL: <https://www.fachdialognetz.de/fileadmin/pfm/formUploads/files/60617000.pdf> (Abgerufen: 27.11.2019).
44. Adams M, Effertz T. Volkswirtschaftliche Kosten des Alkohol- und Tabakkonsums. In: Singer. Manfred V.; Batra, Anil.; Mann, Karl. (Hrsg.) (2011): *Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen*. Stuttgart, New York: Thieme; 2011. p. 57-62.
45. Rehm J, Room R, van den Brink W, Jacobi F. Alcohol use disorders in EU countries and Norway: an overview of the epidemiology. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2005;15(4):377-88.
46. Goh ET, Morgan MY. Review article: pharmacotherapy for alcohol dependence - the why, the what and the wherefore. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):865-82.
47. Heinz A, Wilwer M, Mann K. Therapy and supportive care of alcoholics: guidelines for practitioners. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(4):695-708.
48. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373(9662):492-501.
49. Boothby LA, Doering PL. Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Clin Ther*. 2005;27(6):695-714.
50. Mann K, Lehert P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(1):51-63.
51. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD004332.

52. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD001867.
53. Haass-Koffler CL, Goodyear K, Zywiak WH, Magill M, Eltinge SE, Wallace PM, Long VM, Jayaram-Lindstrom N, Swift RM, Kenna GA, Leggio L. Higher pretreatment blood pressure is associated with greater alcohol drinking reduction in alcohol-dependent individuals treated with doxazosin. *Drug Alcohol Depend.* 2017;177:23-8.
54. Winslow BT, Onysko M, Hebert M. Medications for Alcohol Use Disorder. *Am Fam Physician.* 2016;93(6):457-65.
55. Jupp B, Lawrence AJ. New horizons for therapeutics in drug and alcohol abuse. *Pharmacol Ther.* 2010;125(1):138-68.
56. Mann K, Hermann D, Heinz A. One hundred years of alcoholism: the Twentieth Century. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire).* 2000;35(1):10-5.
57. Heinz, Andreas; Batra, Anil. *Neurobiologie der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit.* Stuttgart: Kohlhammer, 2003.
58. Deutschenbaur L, Walter M. Neurobiologische Effekte von Alkohol. Fortbildung. In: *Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie & Neurologie* 01/2014. URL: <https://www.rosenfluh.ch/psychiatrie-neurologie-2014-01/neurobiologische-effekte-von-alkohol>. (Abgerufen: 27.11.2019).
59. Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. *N Engl J Med.* 1999;340(19):1482-90.
60. Westerink BH, Kwint HF, deVries JB. The pharmacology of mesolimbic dopamine neurons: a dual-probe microdialysis study in the ventral tegmental area and nucleus accumbens of the rat brain. *J Neurosci.* 1996;16(8):2605-11.
61. Yoshida M, Yokoo H, Tanaka T, Emoto H, Tanaka M. Opposite changes in the mesolimbic dopamine metabolism in the nerve terminal and cell body sites induced by locally infused baclofen in the rat. *Brain Res.* 1994;636(1):111-4.
62. Colombo G, Addolorato G, Agabio R, Carai MA, Pibiri F, Serra S, Vacca G, Gessa GL. Role of GABA(B) receptor in alcohol dependence: reducing effect of baclofen on alcohol intake and alcohol motivational properties in rats and amelioration of alcohol withdrawal syndrome and alcohol craving in human alcoholics. *Neurotox Res.* 2004;6(5):403-14.
63. Müller AC, Volkmar K, Hein J. Baclofen zu Behandlung der Alkoholabhängigkeit. *Sucht* 2010; 56: 167-174
64. ANSM. L'ANSM octroie une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance - Communiqué. 2018. URL: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/L-ANSM-octroie-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-une-utilisation-du-baclofene-dans-l-alcool-dépendance-Communiqué>. (Abgerufen: 27.11.2019)

65. ANSM. Décision du 16/09/2019 portant renouvellement de la RTU du Baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance. 2019. URL: <https://ansm.sante.fr/Decisions/Autorisations-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Decision-du-16-09-2019-portant-renouvellement-de-la-RTU-du-Baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcool-dependance> (Abgerufen: 27.11.2019).
66. Bowery NG. GABAB receptor: a site of therapeutic benefit. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(1):37-43.
67. Taira T. Intrathecal administration of GABA agonists in the vegetative state. 2009;177:317-28.
68. Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiological reviews*. 2004;84(3):835-67.
69. Emson PC. GABA(B) receptors: structure and function. *Prog Brain Res*. 2007;160:43-57.
70. Bormann J. The 'ABC' of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21(1):16-9.
71. Bowery NG, Hudson AL, Price GW. GABAA and GABAB receptor site distribution in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 1987;20(2):365-83.
72. Froestl W. Chemistry and pharmacology of GABAB receptor ligands. *Adv Pharmacol*. 2010;58:19-62.
73. Davidoff RA. Antispasticity drugs: mechanisms of action. *Annals of neurology*. 1985;17(2):107-16.
74. Noth J. [Pharmacology of spasticity. Does therapy remain in deep sleep?]. *Nervenarzt*. 2000;71(12):927-8.
75. Bowery NG. Historical perspective and emergence of the GABAB receptor. *Adv Pharmacol*. 2010;58:1-18.
76. Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. *Drugs*. 2000;59(3):487-95.
77. Faigle JW, Keberle H. The chemistry and kinetics of Lioresal. *Postgrad Med J*. 1972;48:Suppl 5:9-13.
78. Wuis EW, Dirks MJ, Vree TB, Van der Kleijn E. Pharmacokinetics of baclofen in spastic patients receiving multiple oral doses. *Pharm Weekbl Sci*. 1990;12(2):71-4.
79. Kochak GM, Rakhit A, Wagner WE, Honc F, Waldes L, Kershaw RA. The pharmacokinetics of baclofen derived from intestinal infusion. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;38(3):251-7.
80. Wuis EW, Dirks MJ, Termond EF, Vree TB, Van der Kleijn E. Plasma and urinary excretion kinetics of oral baclofen in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37(2):181-4.
81. Schneider, Detlev; Richling, Frank: Checkliste Arzneimittel A - Z. 7. Aufl.. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2017.

82. Smith CR, LaRocca NG, Giesser BS, Scheinberg LC. High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 1991;41(11):1829-31.
83. Nielsen JF, Hansen HJ, Sunde N, Christensen JJ. Evidence of tolerance to baclofen in treatment of severe spasticity with intrathecal baclofen. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(2):142-5.
84. Roussan M, Terrence C, Fromm G. Baclofen versus diazepam for the treatment of spasticity and long-term follow-up of baclofen therapy. *Pharmatherapeutica*. 1985;4(5):278-84.
85. Ariwodola OJ, Weiner JL. Ethanol potentiation of GABAergic synaptic transmission may be self-limiting: role of presynaptic GABA(B) receptors. *J Neurosci*. 2004;24(47):10679-86.
86. Misgeld U, Bijak M, Jarolimek W. A physiological role for GABAB receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol*. 1995;46(4):423-62.
87. Daoust M, Saligaut C, Lhuintre JP, Moore N, Flipo JL, Boismare F. GABA transmission, but not benzodiazepine receptor stimulation, modulates ethanol intake by rats. *Alcohol (Fayetteville, NY)*. 1987;4(6):469-72.
88. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Vacca G, Carai MAM, Gessa GL. Suppression by baclofen of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. *Drug and Alcohol Dependence*. 2003;70(1):105-8.
89. Besheer J, Lepoutre V, Hodge CW. GABA(B) receptor agonists reduce operant ethanol self-administration and enhance ethanol sedation in C57BL/6J mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174(3):358-66.
90. Colombo G, Agabio R, Carai MA, Lobina C, Pani M, Reali R, Addolorato G, Gessa GL. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I--Preclinical evidence. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2000;24(1):58-66.
91. Knapp DJ, Overstreet DH, Breese GR. Baclofen blocks expression and sensitization of anxiety-like behavior in an animal model of repeated stress and ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(4):582-95.
92. Colombo G, Serra S, Vacca G, Carai MA, Gessa GL. Baclofen-induced suppression of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats exposed to different alcohol concentrations. *Eur J Pharmacol*. 2006;550(1-3):123-6.
93. Maccioni P, Fantini N, Froestl W, Carai MA, Gessa GL, Colombo G. Specific reduction of alcohol's motivational properties by the positive allosteric modulator of the GABAB receptor, GS39783--comparison with the effect of the GABAB receptor direct agonist, baclofen. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(9):1558-64.
94. Bechtholt AJ, Cunningham CL. Ethanol-induced conditioned place preference is expressed through a ventral tegmental area dependent mechanism. *Behav Neurosci*. 2005;119(1):213-23.

95. Krupitsky EM, Burakov AM, Ivanov VB, Krandashova GF, Lapin IP, Grinenko A, Borodkin Yu S. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend.* 1993;33(2):157-63.
96. Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol.* 2007;42(2):158-60.
97. Agabio R, Marras P, Addolorato G, Carpiniello B, Gessa GL. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(3):319-20.
98. Dore GM, Lo K, Juckes L, Bezyan S, Latt N. Clinical experience with baclofen in the management of alcohol-dependent patients with psychiatric comorbidity: a selected case series. *Alcohol Alcohol.* 2011;46(6):714-20.
99. 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. *Alcoholism, clinical and experimental research.* 2000;24(1):67-71.
100. Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R, Le Jeunne C, Jaury P. Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers. *Alcohol Alcohol.* 2012;47(4):439-42.
101. de Beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. *Front Psychiatry.* 2012;3:103.
102. Dilling, H.; Mombour, W.; Schmidt, M. H.: Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber, 2014.
103. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision (DSM-IV-TR). Fourth Revision.* Washington, DC; 2000.
104. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, Gastfriend DR, Hosking JD, Johnson BA, LoCastro JS, Longabaugh R, Mason BJ, Mattson ME, Miller WR, Pettinati HM, Randall CL, Swift R, Weiss RD, Williams LD, Zweben A, Group CSR. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295(17):2003-17.
105. Hamilton M. *HAMA-Hamilton Anxiety Scale.* National Institute of Mental Health. Rockville, 1976.
106. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
107. Mottola CA. Measurement strategies: the visual analogue scale. *Decubitus.* 1993;6(5):56-8.

108. Nakovics H, Diehl A, Croissant B, Mann K. Modifications of the Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS-G) for use in longitudinal studies. *Addictive behaviors*. 2008;33(10):1276-81.
109. Sobell LC, Sobell MB. *Timeline Follow-back: A Technique for Assessing Self-reported Ethanol Consumption*. Humana Press. Totowa, NJ, 1992.
110. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
111. Skinner HA, Horn JL. *Alcohol Dependence Scale: Users Guide*. Addiction Research Foundation. Toronto, 1984.
112. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, McKay A, Ait-Daoud N, Anton RF, Ciraulo DA, Kranzler HR, Mann K, O'Malley SS, Swift RM, Topiramate for Alcoholism Advisory B, Topiramate for Alcoholism Study G. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(14):1641-51.
113. Maurer W, Hothorn L, Lehmacher W. *Multiple Comparisons in Drug Clinical Trials and Preclinical Assays: A-priori Ordered Hypotheses*. Stuttgart: Fischer; 1995.
114. Beck A, Wustenberg T, Genauck A, Wrase J, Schlagenhauf F, Smolka MN, Mann K, Heinz A. Effect of brain structure, brain function, and brain connectivity on relapse in alcohol-dependent patients. *Archives of general psychiatry*. 2012;69(8):842-52.
115. Muller CA, Schafer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Forg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43(5):184-9.
116. Muller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Kruger 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. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2015;25(8):1167-77.
117. Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, Trojak B, Paille F, Detilleux M. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol*. 2017;52(4):439-46.
118. Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, Zwart JW, Geest DV, Bodewits P, Schiphof T, Defourny H, van Tricht M, van den Brink W, Wiers RW. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2016;26(12):1950-9.
119. Krupitsky EM, Rybakova KV, Kiselev AS, Alexeeva YV, Berntsev VA, Chekhlaty EI, Zubova EY, Popov YV, Neznanov NG. [Double blind placebo controlled randomized pilot clinical trial of

- baclofen (Baclosan(R)) for alcohol dependence]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015;115(6):53-62.
120. Ponizovsky AM, Rosca P, Aronovich E, Weizman A, Grinshpoon A. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up. *J Subst Abuse Treat*. 2015;52:24-30.
121. Hauser P, Fuller B, Ho SB, Thuras P, Kern S, Dieperink E. The safety and efficacy of baclofen to reduce alcohol use in veterans with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2017;112(7):1173-83.
122. Leggio L, Garbutt JC, Addolorato G. Effectiveness and safety of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2010;9(1):33-44.
123. de Beaurepaire R. The use of very high-doses of baclofen for the treatment of alcohol-dependence: a case series. *Front Psychiatry*. 2014;5:143.
124. Evans SM, Bisaga A. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(1):19-30.
125. Rolland B, Bordet R, Cottencin O. Alcohol-dependence: the current French craze for baclofen. *Addiction*. 2012;107(4):848-9.
126. Perogamvros L, Pepin JL, Thorens G, Megevand P, Claudel E, Espa F, Besson M, Cervena K, Janssens JP, Lador F. Baclofen-Associated Onset of Central Sleep Apnea in Alcohol Use Disorder: A Case Report. *Respiration*. 2015;90(6):507-11.
127. Franchitto N, Pelissier F, Lauque D, Simon N, Lancon C. Self-intoxication with baclofen in alcohol-dependent patients with co-existing psychiatric illness: an emergency department case series. *Alcohol Alcohol*. 2014;49(1):79-83.
128. Leger M, Brunet M, Le Roux G, Lerolle N, Boels D. Baclofen Self-Poisoning in the Era of Changing Indication: Multicentric Reports to a French Poison Control Centre. *Alcohol Alcohol*. 2017;52(6):665-70.
129. Roy A, Linnoila M. Alcoholism and suicide. *Suicide Life Threat Behav*. 1986;16(2):244-73.
130. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511-8.
131. Schuckit MA, Monteiro MG. Alcoholism, anxiety and depression. *Br J Addict*. 1988;83(12):1373-80.
132. Nasti JJ, Brakoulias V. Chronic baclofen abuse and withdrawal delirium. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(1):86-7.
133. Weisshaar GF, Hoemberg M, Bender K, Bangen U, Herkenrath P, Eifinger F, Rothschild M, Roth B, Oberthuer A. Baclofen intoxication: a "fun drug" causing deep coma and

nonconvulsive status epilepticus--a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2012;171(10):1541-7.

134. Leo RJ, Baer D. Delirium associated with baclofen withdrawal: a review of common presentations and management strategies. *Psychosomatics.* 2005;46(6):503-7.

135. Soyka M, Muller CA. Pharmacotherapy of alcoholism - an update on approved and off-label medications. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(12):1187-99.

136. Barrault C, Lison H, Roudot-Thoraval F, Garioud A, Costentin C, Behar V, Medmoun M, Pulwermacher G, Hagege H, Cadranet JF. One year of baclofen in 100 patients with or without cirrhosis: a French real-life experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(10):1155-60.

137. Delgrange T, Khater J, Capron D, Duron B, Capron JP. [Effect of acute administration of acamprosate on the risk of encephalopathy and on arterial pressure in patients with alcoholic cirrhosis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1992;16(8-9):687-91.

138. Owens L, Thompson A, Rose A, Gilmore I, Pirmohamed M, Richardson P. A prospective cohort study examining the effectiveness of baclofen in the maintenance of abstinence in alcohol use disorder patients attending a joint liver and alcohol treatment clinic. *Alcohol.* 2017;62:11-5.

139. Antonelli M, Ferrulli A, Sestito L, Vassallo GA, Tarli C, Mosoni C, Rando MM, Mirijello A, Gasbarrini A, Addolorato G. Alcohol addiction - the safety of available approved treatment options. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(2):169-77.

140. Shephard RA, Wedlock P, Wilson NE. Direct evidence for mediation of an anticonflict effect of baclofen by GABA_B receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992;41(3):651-3.

141. Ketelaars CE, Bollen EL, Rigter H, Bruinvels J. GABA-B receptor activation and conflict behaviour. *Life Sci.* 1988;42(8):933-42.

142. Breslow MF, Fankhauser MP, Potter RL, Meredith KE, Misiaszek J, Hope DG, Jr. Role of gamma-aminobutyric acid in antipanic drug efficacy. *The American journal of psychiatry.* 1989;146(3):353-6.

143. Harris RA, Trudell JR, Mihic SJ. Ethanol's molecular targets. *Sci Signal.* 2008;1(28):re7.

144. Chaignot C, Weill A, Ricordeau P, Alla F. [Use in France of Baclofen for Alcohol Dependence from 2007 to 2013: Cohort Study Based on the Databases SNIIRAM and PMSI]. *Therapie.* 2015;70(5):443-53.

145. Rolland B, Auffret M, Labreuche J, Lapeyre-Mestre M, Dib M, Kemkem A, Grit I, Drelon M, Duhamel A, Cabe N, Vabret F, Guillin O, Baguet A, Masquelier C, Dervaux A, Deheul S, Bordet R, Carton L, Cottencin O, Jardri R, Gautier S. Phone-based safety monitoring of the first year of baclofen treatment for alcohol use disorder: the BACLOPHONE cohort study protocol. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(2):125-32.

146. Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, van den Brink W, Wiers RW. Response to "Baclofen and alcohol use disorders: From miracle to mirage". *European*

neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2017;27(7):693-4.

147. Brailon A, Naudet F. Baclofen and alcohol use disorders: From miracle to mirage. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2017;27(7):691-2.

148. Agabio R, Maccioni P, Carai MA, Gessa GL, Froestl W, Colombo G. The development of medications for alcohol-use disorders targeting the GABAB receptor system. Recent Pat CNS Drug Discov. 2012;7(2):113-28.

149. Urwyler S. Allosteric modulation of family C G-protein-coupled receptors: from molecular insights to therapeutic perspectives. Pharmacol Rev. 2011;63(1):59-126.

150. Christopoulos A, Kenakin T. G protein-coupled receptor allosterism and complexing. Pharmacol Rev. 2002;54(2):323-74.

151. Litten RZ, Egli M, Heilig M, Cui C, Fertig JB, Ryan ML, Falk DE, Moss H, Huebner R, Noronha A. Medications development to treat alcohol dependence: a vision for the next decade. Addiction biology. 2012;17(3):513-27.

152. Oroszi G, Anton RF, O'Malley S, Swift R, Pettinati H, Couper D, Yuan Q, Goldman D. OPRM1 Asn40Asp predicts response to naltrexone treatment: a haplotype-based approach. Alcohol Clin Exp Res. 2009;33(3):383-93.

6.2 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Verena Higl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Hochdosis-Baclofen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit (BACLAD-Studie): Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, engl. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Hamburg, den 08.07.2020

Verena Higl

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Muller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Kruger 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. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2015;25(8):1167-77

Verena Higl hatte folgenden Anteil an der genannten Publikation im Einzelnen:

- Mitwirkung bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer*innen
- Mitbetreuung der Patient*innen bei Studienvisiten in Form von Unterstützung beim Beantworten von Studienfragebögen
- Mitarbeit bei der Durchführung von Blutentnahmen im Rahmen der Studienvisiten
- Wesentliche Mitarbeit bei dem Datenmanagement (Datenakquise, Dateneingabe und Datenbankpflege) sowie Mitarbeit bei der Datenanalyse
- Mitarbeit bei der Anfertigung des Manuskripts, insbesondere Mitwirkung bei der Darstellung der Ergebnisse in Form von Tabellen:
 - *Tabelle 2 (Demographic and clinical characteristics of the study participants by treatment group)*
 - *Tabelle 4 (Adverse events with an occurrence of $\geq 10\%$)*

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

6.3 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6.4 Publikationsliste

Muller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Kruger 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. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2015;25(8):1167-77

6.5 Danksagung

Für die Bereitstellung aller zur Durchführung meiner Promotion erforderlichen Daten und materiellen Voraussetzungen danke ich dem Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Charité – Universitätsmedizin Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Heinz.

Dank gilt ebenso meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Rainer Hellweg, Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Charité – Universitätsmedizin, für die Überlassung des Dissertationsthemas und die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt dem gesamten Team der Suchtambulanz - Charite Mitte, allen voran dem Leiter der BACLAD-Studie PD Dr. med. Christian Müller.

Mein ganz persönlicher Dank geht an meine Eltern Christine und Peter, die mir das Studium der Medizin ermöglicht und mich auch bei der Promotion weiter unterstützt haben. Besonders möchte ich meinem Vater danken, der durch seine eigene Arbeit früh das Interesse für die Psychologie bei mir geweckt hat und mir dadurch auf meinem Berufsweg immer Vorbild und Gesprächspartner war und ist.

Johannes und Valentina möchte ich Danke sagen für Geduld und Verständnis, vorallem aber für die Kraft durch ein erfülltes Privatleben.