

Positionspapier

Können Alkoholabhängige ihre Trinkmengen durch eine Kombination von Medikamenten und Kurzinterventionen dauerhaft reduzieren?

Karl Mann

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim, Baden-Württemberg

Zusammenfassung: *Hintergrund:* Die traditionelle Behandlung von Alkoholabhängigen in Deutschland ist erfolgreich, allerdings nehmen sie nur rund 10 Prozent der Betroffenen wahr. Ein Grund hierfür liegt in der Forderung nach lebenslanger Abstinenz. *Fragestellung:* Es fragt sich daher, ob eine Erniedrigung dieser sehr hohen Eingangsschwelle zu einer stärkeren Nachfrage führt. Weiter ist zu fragen, ob alternative Angebote zum Beispiel mit dem Therapieziel der Konsumreduktion empirisch hinreichend belegt sind, um auch für den Bereich der Alkoholtherapie einen Schaden minimierenden Ansatz in Deutschland einzuführen. *Ergebnisse:* Eine amerikanische und eine englische Studie (Project MATCH und UKATT) belegen, dass mittels Psychotherapie eine Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigen über längere Zeiträume möglich ist. Gleichermaßen gilt für Medikamente wie zum Beispiel den Opioidmodulator Nalmefen. Bei rund 2400 in Europa behandelten Patienten zeigte sich ein stabiler Rückgang des Konsums bereits in der Kontrollgruppe (Kurzintervention plus Plazebo). Dieser Rückgang war signifikant stärker in der Gruppe ‚Nalmefen plus Kurzintervention‘. Die Substanz wurde von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) 2013 zugelassen und wurde 2014 in Deutschland eingeführt. *Schlussfolgerungen:* Im vorliegenden Positionspapier wird skizziert wie Alkoholabhängigen wesentlich schneller und in größerem Umfang als bisher Hilfen angeboten werden können. Damit ist die Hoffnung verbunden, dass sich Hausärzte zu einem stärkeren Engagement für Alkoholpatienten entschließen und so mehr Patienten für das Hilfesystem gewonnen werden.

Schlüsselwörter: Alkoholabhängigkeit, Abstinenz, Reduktion der Trinkmengen, Therapieziele, Nalmefen

The potential of brief interventions and medication in reducing alcohol consumption in alcohol dependent individuals

Abstract: *Background:* The traditional methods of treatment of alcoholism in Germany are successful but reach only about 10% of the alcohol-dependent patients. One reason seems to lie in the treatment goal of obtaining total abstinence, a rather high threshold especially for treatment-naïve patients in the early phases of their addiction. *Aims:* This article reviews the evidence for a reduction of alcohol consumption as a new treatment paradigm that could represent a strategy of harm-reduction in alcoholism. *Results:* Two large psychotherapy trials in the United States (Project MATCH) and in the UK (UKATT) showed that alcohol reduction can be achieved and maintained in patients carrying a dependence diagnosis. Medications such as the opioid modulator Nalmefene have been tested and in some 2400 patients proved to provide a stable reduction even in the control group with placebo plus brief intervention. This effect was significantly stronger in the patients randomized to Nalmefene plus brief intervention. On this basis the European Medicines Agency approved Nalmefene for the treatment of alcohol-dependent patients, and it was introduced into the German market in 2014. *Conclusions:* With this new option available general practitioners can become more engaged in the treatment of alcoholism, especially in patients in the early phases of dependence.

Keywords: alcohol dependence, abstinence, reduced drinking, treatment goals, Nalmefene

1. Artikel der Serie: Konsumreduktion psychoaktiver Substanzen als Therapieoption

Die abstinenzorientierte Behandlung erreicht zu wenig Betroffene – welche Konsequenzen sind möglich?

Nach dem neuesten Suchtsurvey gibt es in Deutschland ca. 1.9 Millionen Alkoholabhängige und rund 1.6 Millionen Menschen mit „schädlichem Gebrauch“ von Alkohol (Pabst, Kraus, Gomes de Matos & Piontek, 2013). Alkoholabhängigen wird traditionell eine Therapie mit körperlicher Entgiftung, qualifizierter Entzugsbehandlung und medizinischer Rehabilitation angeboten. Diese Behandlungen sind zwar „erfolgreich“, werden aber zu wenig wahrgenommen (Wienberg, 2002): die stationäre und ambulante Rehabilitation erreicht zusammen etwa 35.000 Patienten, in den Suchtmedizinischen Abteilungen der Psychiatrischen Kliniken werden etwa 200.000 „Fälle“ pro Jahr mit Alkoholdiagnose (darunter auch Wiederaufnahmen) behandelt. Dagegen finden sich in den somatischen Abteilungen der Krankenhäuser rund 1,59 Millionen Patienten (Fleischmann, persönliche Mitteilung, 2014) mit einer ihren Beschwerden zugrunde liegenden Alkoholproblematik. Diesen Betroffenen wird in der Regel für die zugrundeliegende Alkoholabhängigkeit keine „spezialisierte“ Behandlung angeboten. Ähnliche Zahlenverhältnisse werden aus einer europäischen Erhebung der WHO berichtet, danach kommen weniger als 10% der Alkoholabhängigen in spezifische Behandlung (Kohn, Saxena, Levav & Sarceno, 2004). Damit haben Alkoholpatienten mit Abstand den niedrigsten Erreichungsgrad im Bereich der Behandlung seelischer Störungen (siehe Tab. 1). Diese Versorgungslücke ist nur zum Teil systemischen Ursachen auf der Angebotsseite geschuldet: in den USA wurden Menschen mit einer behandlungsbedürftigen und von den Betroffenen anerkannten Alkoholstörung befragt, warum sie keine Behandlung in Anspruch nahmen. An der Spitze der Antworten (49% aller Betroffenen) stand die Aussage, sie seien nicht bereit, vollständig auf Alkoholkonsum zu verzichten (SAMHSA, 2013). Damit wird bestätigt, dass das alleinige Therapieziel der absoluten lebenslangen Abstinenz überdacht werden muss, da es für viele Alkoholabhängige eine zu hohe Hürde zum Eintritt in eine Behandlung bedeutet.

Vor diesem Hintergrund plädiert das vorliegende Positionspapier dafür, ergebnisoffen nach Erweiterungen unserer therapeutischen Angebote zu suchen. Gestützt auf eine Reihe empirischer Studien (siehe Mann & Körkel, 2013) und einschlägiger Therapieleitlinien (NICE 2011) wird in vielen europäischen Ländern inzwischen auch die Reduktion der Trinkmengen als zumindest intermediäres Therapieziel für Alkoholabhängige anerkannt (Rosenberg, Melville, Levell & Hodge, 1992). Diesen Standpunkt vertritt seit 2010 auch die European Medicines Agency (EMA, 2010). In Deutschland hat sich der Gemeinsame Bundesausschuss der Krankenkassen und der Krankenhausgesellschaft (GBA) bei der Prüfung der Frage nach Erstattungsfähigkeit von Nalmefen kürzlich diesem Standpunkt

angeschlossen und die Reduktion von Trinkmengen als intermediäres Therapieziel anerkannt (GBA, 2014). Eine Übersicht über die internationale Datenlage ist somit hochaktuell: auch in Deutschland muss eine kritische Diskussion auf der Basis der neuen Studien geführt werden. Hierzu will dieses Positionspapier einen Beitrag leisten.

Zur Wirksamkeit von Kurzinterventionen

Wir verstehen unter Kurzintervention eine einzelne oder wiederholte Beratung zur Veränderung der Trinkgewohnheiten (Abstinenz oder Reduktion). Sie wird durch medizinisches Fachpersonal (Ärzte, Krankenschwestern, Arzthelfer/Innen), Psycholog/Innen oder andere in Suchtfragen geschulte Berufsgruppen (z. B. Sozialarbeiter/Innen, Sozialpädagog/Innen) gegeben. Psychotherapien im engeren Sinn fallen nicht unter diesen Begriff.

Derzeit gibt es vier Cochrane Reviews und drei allgemeine Reviews, in denen diese Fragen behandelt werden. Danach sind Kurzinterventionen im Allgemeinen wirksam (Kaner et al., 2007; McQueen, Howe, Allan & Mains, 2009; Moreira, Smith & Foxcroft, 2009; Smedslund et al., 2011; Khadjesari, Murray, Hewitt, Hartley & Godfrey, 2011; Lundahl & Burke, 2009; Rooke, Thorsteinsson, Karpin, Copeland & Allsop, 2010). Die NICE-Guidelines (NICE, 2011) empfehlen, dass professionelle Mitarbeiter flächendeckend Kurzinterventionen durchführen. Die Leitlinie belegt dies mit einer Fülle von Studien (Jackson et al., 2010). Vor dem Hintergrund dieser überzeugenden Datenlage wurde in praktisch allen randomisierten, plazebo-kontrollierten Medikamentenstudien der letzten Jahrzehnte eine in der Regel manualisierte und zeitlich limitierte Kurzintervention durchgeführt (Rösner et al., 2010a). Dies gilt auch für die weiter unten referierten drei Studien zur Reduktion des Alkoholkonsums mit Hilfe von Nalmefen.

Sollten Alkoholabhängige Patienten stärkeren Einfluss auf die Wahl des Therapieziels haben?

Eine englische und eine kanadische Studie sind dieser Frage nachgegangen (Adamson, Heather, Mortan & Raitstrick, 2010; Hodgins, Leigh, Milne & Gerrish, 1997). Dabei gaben jeweils knapp die Hälfte der befragten Patienten mit diagnostizierter Alkoholabhängigkeit an, eine Reduktion der Trinkmengen sei von ihnen gewünscht, die andere Hälfte wollte das Ziel der absoluten Abstinenz verfolgen. Bei der kanadischen Studie gab es zudem eine sehr kleine Gruppe (9%) ohne klare Präferenz. Die Ergebnisse der Behandlung in der englischen Studie werden weiter unten dargestellt. Die kanadische Studie stellte die Frage nach dem Therapieziel vier Wochen nach Beginn der ambulan-

ten Behandlung erneut. Zu diesem Zeitpunkt hatten sich 49% der ursprünglich eine Reduktion verfolgenden Gruppe entschieden, doch abstinenter werden zu wollen. Vierzehn Prozent äußerten sich umgekehrt und favorisierten nun statt Abstinenz die Trinkmengenreduktion. Eine ältere Studie (Orford & Keddie, 1986) verglich den Erfolg der Behandlung (Abstinenz oder Reduktion) in Abhängigkeit zum selbst gewählten Ziel. Wenn dies in Übereinstimmung zu den eigenen Vorstellungen war, zeigte sich ein erfolgreicher Verlauf bei 68 Prozent der Patienten. Wurde eine primär nicht gewünschte Therapie durchgeführt, lag der Erfolg bei 31 Prozent, ein Ergebnis, das durch die UK Studie bestätigt wurde (Adamson et al. 2010).

Reduktion der Trinkmengen für Alkoholabhängige – eine alternative Therapiestrategie?

Eine ausführliche Beschreibung des Themas findet sich in Mann & Körkel (2013). Aus dieser Arbeit wird hier auszugsweise zitiert.

„Das Therapieziel einer reduzierten Trinkmenge wurde schon seit den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts immer wieder in kleinen Studien und Fallbeobachtungen verfolgt (Ambrogne, 2002; Körkel, 2010). Kein Versuch wurde aber so heftig diskutiert wie die Arbeiten von Sobell & Sobell (1973, 1976). Dieses Autorenehepaar untersuchte unter kontrollierten Bedingungen, ob ein traditionelles Therapieangebot zur Erreichung der Abstinenz einer verhaltenstherapeutischen Behandlung mit dem Ziel des selbst-kontrollierten Trinkens tatsächlich überlegen ist. Sie fanden vergleichbare Ergebnisse in beiden Gruppen. In der Folge wurde den Autoren vorgeworfen, die von ihnen behandelten Patienten seien keine wirklich Alkoholabhängigen gewesen. Verschiedene Kritiker gingen sogar bis zum Vorwurf der Datenfälschung, der sodann durch zwei Ausschüsse – einer durch den US-Senat eingesetzt („Dickens-Report“) – entkräftet wurde. Diese außerordentlich hehemente Diskussion ist wohl am ehesten zu verstehen, wenn man die im Zuge der Bewegung der Anonymen Alkoholiker entstandene „religiöse Überhöhung“ des Abstinenzgebots bedenkt. Im Rückblick meinte Mark Sobell, die besonders heftigen Aspekte der Diskussion seinerzeit hätten vermieden werden können, wenn der Begriff der Trinkmengenreduktion anstelle des „kontrollierten“ Konsums gewählt worden wäre (Sobell & Sobell, 1995). In der Folgezeit wurden weitere Vergleichsstudien mit Patienten, die entweder das Abstinenzziel oder das Ziel des kontrollierten Konsums verfolgten, durchgeführt. Walters (2000) kommt in einer Meta-Analyse aller dieser Studien zu dem Ergebnis, dass Programme zum kontrollierten Trinken – auch langfristig und auch bei Alkoholabhängigen – mindestens so erfolgreich sind wie Abstinenzprogramme und das Reduktionsziel für 10–30% der Behandelten die Brücke zur Abstinenz darstellt (vgl. auch Saladin & Santa Ana,

2004). Oftmals reichen Selbsthilfemanuale aus, um eine klinisch bedeutsame Reduktion zu erzielen (Apodaca & Miller, 2003)“.

Eine bedeutende europäische Studie sei an dieser Stelle besonders erwähnt. Der United Kingdom Alcohol Treatment Trial (UKATT, 2005) verglich zwei Formen von Psychotherapie (Motivational Enhancement Therapy – MET und Social Behaviour Network Therapy – SCNP). Als gleichrangige Therapieziele waren Abstinenz oder eine Reduktion der Trinkmengen möglich. Es zeigte sich eine erhebliche Reduktion des Alkoholkonsums in beiden Therapiegruppen. Wiederum trugen hierzu nur in geringem Umfang Patienten bei, die über längere Zeit durchgängig Abstinenz einhalten konnten (Adamson et al., 2010; Heather, Adamson, Raistrick & Sleg, 2010). Bei Betrachtung der reinen Abstinenzquoten war die Gruppe mit dem selbst gewählten Abstinenzziel jedoch überlegen, nicht aber, wenn als Behandlungserfolg „Abstinenz“ und „Besserung“ zusammengefasst wurden. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Patienten mit Abstinenzziel eine höhere Änderungsmotivation aufwiesen und deshalb die Ergebnisunterschiede der Gruppen mit Abstinenzziel versus Nicht-Abstinenzziel auch durch die unterschiedlich ausgeprägte Änderungsbereitschaft bedingt sein könnten.

Zur medikamentös gestützten Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigen

Topiramat

Seit 1990 untersuchten zahlreiche Studien Acamprosat und Naltrexon gegen Plazebo. Die weitaus meisten prüften auf eine Aufrechterhaltung der durch Entgiftung erzielten Abstinenz (Übersicht bei Mann, 2004; Rösner et al., 2010a; Rösner et al., 2010b). Auf der Basis dieser Studien wurden Acamprosat und Naltrexon für die Behandlung von Alkoholabhängigen mit dem Ziel einer Abstinenzhaltung zugelassen. Die Verordnung von Naltrexon zur Trinkmengenreduktion ist nicht hinreichend geprüft und findet sich daher nicht in der offiziellen Zulassung. Eine Verordnung zur Reduktion ist zwar möglich, würde aber einer eigens zu begründenden Off-label-Verordnung entsprechen. Eine prospektiv geplante Prüfung der medikamentösen Reduktion von Trinkmengen bei Alkoholabhängigen erfolgte in größerem Stil erst durch Bankole Johnson in den USA. Er untersuchte zunächst in einer monozentrischen (Johnson et al., 2003/N = 150 Patienten) und dann in einer multizentrischen Studie (Johnson et al., 2007/N = 371 Patienten) das für die Behandlung von zerebralen Krampfanfällen zugelassene Topiramat. Die doppelblind gegen Plazebo getestete Substanz führte bei in der überwiegenden Mehrzahl weiter trinkenden Patienten zu einer signifikanten Reduktion der Alkoholmengen. Aller-

dings wurden erhebliche Nebenwirkungen festgestellt (zum Beispiel Wortfindungsstörungen und Parästhesien), die ein Aufdosieren des Medikaments über mehrere Wochen erfordern.

Pharmakologie und Pharmakodynamik von Nalmefen

Nalmefen bindet selektiv an Opioidrezeptoren, Affinitäten zu anderen Rezeptorsystemen wurden nicht beschrieben. In vivo konnten starke antagonistische Wirkungen am μ -Opioidrezeptor, ein mäßig potenter Antagonismus am δ -Rezeptor und eine partiell agonistische Aktivität am κ -Rezeptor gezeigt werden (Bart et al., 2005). Eine annähernd vollständige Rezeptorbesetzung erfolgt nach zwei bis drei Stunden und ist nach 26 Stunden mit mindestens 83% Bindung weiterhin nachweisbar. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 40–50%, die pharmakodynamische Halbwertszeit bei acht bis zehn Stunden. Lebertoxische Wirkungen konnten in den entsprechenden Studien nicht gezeigt werden. Es fanden sich keine relevanten Interaktionen zwischen Nalmefen und Alkohol (EMA Assessment Report, 2012).

Erste klinische Prüfungen von Nalmefen

In einer Pilotstudie untersuchten Mason, Ritvo, Morgan & Salvato (1994) 21 Patienten, die randomisiert über 12 Wochen 40 oder 10 mg Nalmefen bzw. Plazebo erhielten. Die Hochdosisgruppe hatte signifikant niedrigere Rückfallraten, beide Verumgruppen zeigten signifikante Abnahmen in der Anzahl der Trinktage. Trotz der geringen Fallzahl weisen diese Befunde bereits in die Richtung späterer umfangreicherer Studien. Die Arbeitsgruppe um Barbara Mason (Mason, Salvato, Williams & Ritvo, 1999) unternahm eine weitere doppelblinde, plazebokontrollierte Studie über 12 Wochen an 105 Alkohol abhängigen Patienten (80 mg Nalmefen, 20 mg Nalmefen und Plazebo). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Nalmefen-Gruppen: beide wiesen signifikante Verminderungen der Rückfälle gegen Plazebo auf. Eine dritte Studie ebenfalls über 12 Wochen wurde von Anton et al. (2006) publiziert, wobei kein signifikanter Effekt zwischen Nalmefen und Plazebo festgestellt wurde.

Von Karhuvaara, Simojoki, Virta & Rosberg (2007) in Finnland wurde Nalmefen gegen Plazebo über 28 Wochen zur Reduktion von Alkoholkonsum geprüft. Dabei wurde die Medikation bei Bedarf eingenommen. Von insgesamt 403 Patienten erhielten 242 Nalmefen und 161 Plazebo. In der Nalmefen-Gruppe zeigte sich ein signifikant stärkerer Rückgang der schweren Trinktage. Dieser Unterschied in den selbstberichteten Trinkmengen wurde durch den im Vergleich zur Plazebo-Gruppe signifikant stärkeren Rückgang der Leberenzyme in der Nalmefen-Gruppe bestätigt.

Das neue Studienprogramm zur Trinkmengenreduktion mit Nalmefen

Die Firma Lundbeck erwarb von der finnischen Firma Biotie die Rechte zur Prüfung und Vermarktung von Nalmefen bei Alkoholabhängigen. Es wurde ein Phase-III-Studienprogramm aufgelegt, das knapp 2.000 Patienten umfasste. Alle drei Studien (Mann, Bladstrom, Torup, Gual & Brink, 2013; Gual, He, Torup & van den Brink, 2013; van den Brink, Sørensen, Torup, Mann & Gual, 2014) sind inzwischen publiziert. Diese beiden ersten Studien dauerten sechs Monate und prüften die Wirksamkeit der Substanz gegen Plazebo. Die dritte Studie wurde primär zu Fragen der Sicherheit von Nalmefen geplant und lief über 12 Monate. Im Folgenden sollen die beiden ersten Studien hier skizziert werden, wobei auch auf die Safety-Studie Bezug genommen wird (Einzelheiten siehe die Originalpublikation Mann et al., 2013; Gual et al. 2013 und van den Brink et al., 2014).

Studie I

Es wurden insgesamt 604 Patienten zur Behandlung mit Nalmefen ($N = 306$) oder Plazebo ($N = 298$) randomisiert. Hauptzielkriterien waren die von der europäischen Zulassungsbehörde EMA vorgeschlagenen „Heavy Drinking Days“ (HDD) und die „Total Alcohol Consumption“ (TAC). Sekundäre Zielparameter waren Fremdratings, z. B. die Clinical Global Impression Scale (CGI) und die Veränderung der Leberenzyme. Alle Patienten wurden mit Hilfe des Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan, Lecrubier & Sheehan, 1998) als Alkoholabhängige diagnostiziert. Es wurden Frauen und Männer zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. Sie mussten im Vorfeld eine Mindestmenge Alkohol konsumiert haben, durften andererseits aber keine Leberwerte (Gamma-GT, GPT) haben, die das normale Limit um mehr als das Dreifache überstiegen

Das Screening, die Diagnosestellung und die Einwilligung (informed consent) wurden an einem Tag durchgeführt. Dabei wurden auch die Trinkmengen in den zurückliegenden vier Wochen mittels der „Timeline follow-back Methode“ (Sobell & Sobell, 1992) erhoben. Ein bis zwei Wochen später erfolgte in der zweiten Visite die Randomisierung auf 18 mg Nalmefen oder Plazebo. Anschließend folgten zunächst zwei Visiten in wöchentlichem Abstand, danach weitere Sitzungen mit jeweils vier Wochen Abstand. Neben der Medikation erhielten alle Patienten eine psychosoziale Beratung von jeweils bis zu 30 Minuten Dauer. Die Beratung durch trainierte Betreuer (Ärzte, Psychologen, Study Nurses) folgte einem Manual (Starosta, Leeman & Volpicelli, 2006).

In den soziografischen Daten und den Angaben zur Krankheitsvorgeschichte fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Plazebo- und der Nalmefen-Gruppe. Überraschenderweise war es für mehr als 70% der

Tabelle 1

Nalmefen bei Alkoholabhängigkeit: Vergleich der Wirksamkeit zwischen Plazebo und Nalmefen im „vollständigen Analysekollektiv“ der 1. Studie (n = 578)

| Wirksamkeitsvariable | n | Ausgangswert | | Differenz vom Ausgangswert | | Unterschied | | | | |
|------------------------------|-----|--------------|-----------|----------------------------|-----------|------------------|-----|---------------|-----------------------|-------|
| | | Plazebo | Nalmefene | Plazebo | Nalmefene | Nalmefen/Plazebo | p | | | |
| Anzahl der schweren Trintage | 289 | 19,6 ± 6,9 | 290 | 19,4 ± 7,3 | 213 | "-8,9 ± 0,6," | 152 | "-11,2 ± .6," | "-2,3[-3,8 to -.8] | .0021 |
| Gesamtalkoholkonsum (g/Tag) | | 85 ± 42 | | 84 ± 42 | | "-39,7 ± 2,2 | | "-50,7 ± 2,4 | -11,0 [-16,8 to -5,1] | .0003 |

Anmerkung: Adaptiert nach Mann et al. (2013) und Mann & Körkel (2013).

Patientinnen und Patienten die überhaupt erste therapeutische Maßnahme bezogen auf die Alkoholproblematik.

Als erstes wesentliches Ergebnis ist festzuhalten, dass in der Gruppe mit Plazebo plus Beratung eine deutliche, signifikante Reduktion sowohl der schweren Trintage wie auch der absoluten Alkoholmengen zu verzeichnen war. Damit ist ein weiterer Beleg geliefert, dass Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigen über längere Zeit (6 Monate) möglich ist. Zweitens wurde gefunden, dass die Reduktion unter Nalmefen signifikant stärker ausgeprägt war ($p = 0,0021$ für HDD und $p = 0,0003$ für TAC) als in der Plazebo-Gruppe. Auch die Reduktion der Leberwerte und das Fremdrating der Clinical Global Impression (CGI) waren signifikant günstiger in der Nalmefen-Gruppe (Mann et al., 2013).

Sicherheit und Verträglichkeit: Während der sechsmonatigen Behandlungsphase wurden von 67% der Patienten in der Plazebo-Gruppe und bei 81% der Patienten in der Nalmefen-Gruppe unerwünschte Wirkungen berichtet. Signifikant häufiger in der Nalmefen-Gruppe waren Schwindel, Unwohlsein, Müdigkeit, Schlafstörungen, und Kopfschmerzen (für die genaue Aufstellung siehe Tab. 2 und Mann et al., 2013). Diese Ereignisse waren mild bis mäßig ausgeprägt und transient, führten aber zu signifikant unterschiedlichen Dropout-Raten. Vor diesem Hintergrund wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Originalpublikation). Es zeigte sich, dass die signifikanten Hauptergebnisse zugunsten von Nalmefen erhalten blieben, unabhängig vom angewandten statistischen Modell der Berechnung fehlender Daten.

Studie II

Die zweite Effektivitätsstudie wurde überwiegend in Südeuropa durchgeführt und war hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien, Untersuchungsinstrumenten und -design mit der ersten Studie identisch (Gual et al., 2013). Insgesamt wurden 718 Patienten randomisiert, davon 360 auf Plazebo und 358 auf Nalmefen. Ähnlich wie in Studie I zeigten sich keine Unterschiede in den soziodemografischen und trinkanamnestischen Daten zwischen beiden Gruppen. Auch in dieser Studie gab es einen relativ hohen Anteil an Patientinnen und Patienten, die erstmals mit dem Behandlungssystem in Berührung kamen.

In dem Artikel von Gual et al. (2013) finden sich auch Hinweise auf die Akzeptanz der Medikation bei Bedarf. So nahmen die Plazebo-Patienten im Mittel in 65,2% der Tage ihre Medikation ein, während Nalmefen im Mittel an 57% der Tage eingenommen wurde. Es gab den erwarteten, positiven Zusammenhang zwischen der Tabletteneinnahme und dem Schweregrad der Abhängigkeit, sowie auch mit den initialen Trinkmengen, d. h. schwerer Abhängige mit höheren Trinkmengen nahmen auch häufiger Tabletten ein. Die geringere Einnahme bei den Nalmefen-Patienten kann als weiterer Wirksamkeitshinweis gewertet werden: bei spürbarer Wirkung waren weniger Einnahmen nötig.

Ähnlich wie in Studie I fanden sich in beiden Gruppen signifikante Reduktionen der Total Alcohol Consumption (TAC) und der Heavy Drinking Days (HDD) über die Zeit. Zum vordefinierten Endpunkt nach sechs Monaten war der Unterschied zwischen Plazebo und Nalmefen signifikant für HDD, nicht jedoch für TAC.

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Studie II war ähnlich wie in Studie I. Allerdings fand sich hier kein signifikanter Unterschied bei der Anzahl der drop outs zwischen Plazebo und Verum. Erneut zeigte sich auch in der Studie II eine signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Plazebo beim Expertenrating des Clinical Global Impression-Severity Scores.

Erstmals wurden in dieser Publikation auch Sekundäranalysen zur Frage der klinischen Bedeutung und zu möglicherweise besonders geeigneten Patienten berichtet. Es wurden zwei Gruppen unterschieden je nach bereits eingetretener Trinkmengenreduktion zwischen dem Zeitpunkt des Screenings und der ein bis zwei Wochen späteren Randomisierung mit der ersten Medikamenteneinnahme. Es zeigte sich, dass 33% der Patientinnen und Patienten bereits ihren Alkoholkonsum signifikant reduziert hatten noch bevor die erste Medikation eingenommen wurde. In der Studie I lag der Prozentsatz der „early reducers“ bei 18%. Betrachtet man den weiteren Therapieverlauf für die Gruppen der „early reducers“ und der „early non-reducers“ so wird deutlich, dass in der ersten Gruppe kein weiterer Therapieeffekt durch Nalmefen oder durch Plazebo erzielt werden konnte. Entsprechend robuster war der Effekt zugunsten von Nalmefen über Plazebo in der Gruppe der nicht a priori bereits reduzierenden Patientinnen und Patienten.

Tabelle 2

Nalmefen bei Alkoholabhängigkeit: Unerwünschte Ereignisse (UE) (Vorkommen $\geq 5\%$) – Zusammengefasste Daten aus allen drei Studien

| | Plazebo (n = 797) | | Nalmefene (n = 1,144) | |
|-------------------|-------------------|------|-----------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Patienten mit Ues | 500 | 62,7 | 855 | 74,7 |
| Übelkeit | 47 | 5,9 | 253 | 22,1 |
| Schwindel | 44 | 5,5 | 208 | 18,2 |
| Schlaflosigkeit | 43 | 5,4 | 153 | 13,4 |
| Kopfschmerzen | 66 | 8,3 | 141 | 12,3 |
| Nasopharyngitis | 73 | 9,2 | 107 | 9,4 |
| Erbrechen | 18 | 2,3 | 100 | 8,7 |
| Müdigkeit | 37 | 4,6 | 95 | 8,3 |
| Schläfrigkeit | 23 | 2,9 | 59 | 5,2 |

Anmerkung: Adaptiert nach Mann et al. (2013), Gual et al. (2013), van den Brink et al. (2014) und Mann & Körkel (2013).

Studie III: Ergebnisse der Zwölfmonatsstudie zur Sicherheit von Nalmefen

Diese Studie soll hier nur kuriosisch dargestellt werden (Details siehe van den Brink et al., 2014). Es wurden insgesamt 675 Patienten behandelt wobei in einem Verhältnis von 3:1 randomisiert wurde (Nalmefen N = 509/Plazebo N = 166). Erneut waren die schweren Trintage und der absolute Alkoholkonsum Hauptkriterien. In Ergänzung zu den oben skizzierten Studien konnte aufgrund der einjährigen Laufzeit auch die unterschiedliche Wirksamkeit im zweiten Halbjahr bestimmt werden. Es zeigte sich, dass gerade bei längerer Laufzeit die Unterschiede zwischen Nalmefen und Plazebo bedeutsam sind (Survivalanalysen mit p-Werten $< 0,05$). Erneut fand sich das oben bereits beschriebene Nebenwirkungsprofil mit leichten bis mittelschweren transienten Symptomen.

Diskussion

Deutschland hat gerade auch im Vergleich zu den USA ein gut ausgebautes duales Behandlungssystem für Alkoholabhängige (Mann et al., 2012 und 2013; Günthner et al., 2015 im Druck). Der Erfolg für die zur Behandlung bereiten Patienten ist beträchtlich. Auf der Negativseite muss allerdings die eingangs geschilderte Behandlungslücke von annähernd 90% genannt werden. Als Grund hierfür ist u.a. die relativ hohe Schwelle zum Eintritt in eine Reha-Behandlung und die als Voraussetzung geltende Akzeptanz einer vollständigen Abstinenz zu nennen. Auch wenn es für Abstinenz sehr gute Gründe gibt, weshalb die Teilnehmer an Selbsthilfegruppen sich diesem Ziel oft aus eigener leidvoller Erfahrung besonders verpflichtet fühlen, stellt sie andererseits eine sehr hohe, für viele zu hohe Eingangsvoraussetzung dar.

Auch aus einer anderen Perspektive erfordert Abstinenz als Voraussetzung einer Therapie eine Erweiterung:

das neue diagnostische System DSM-5 fasst die bisher getrennten Diagnosen Abhängigkeit und Abusus („schädlicher Gebrauch“) zu „alcohol use disorders“ zusammen. Auch wenn noch nicht entschieden ist, ob die für Deutschland verbindliche Diagnostik nach ICD 11 diesem Beispiel folgt, wird die neue Einteilung weitreichende Folgen haben. Schon bisher war bei schädlichem Gebrauch („Abusus“) Abstinenz keine Voraussetzung für die Behandlung.

Als wichtigste Erkenntnis erscheint dem Autor der empirische Nachweis, dass Konsumreduktion bei Alkoholabhängigen über zumindest ein Jahr tatsächlich nachgewiesen werden konnte und zwar nicht nur durch ein aktiv wirksames Medikament wie Nalmefen, sondern, wenn auch in signifikant geringerem Ausmaß, auch durch Plazebo plus Kurintervention. Dies bestätigt ältere Verhaltenstherapiestudien, die UKATT Studie und eine Reanalyse der amerikanischen MATCH-Studie (Witkiewitz 2008). Wie Gastfriend et al (2007) zeigen konnten, führt die Reduktion zu positiven Veränderungen in Befinden und Gesundheit der Betroffenen. Auf der Basis neuer Modellrechnungen könnten durch Einschluss von mehr Patienten in das Hilfesystem jährlich auch in Deutschland Leben gerettet werden (Rehm et al., 2014 in SUCHT).

Vor diesem Hintergrund ergibt sich künftig die Chance, Patienten ergebnisoffen zu beraten. Gerade in der Frühphase einer Abhängigkeit und natürlich auch bei schädlichem Gebrauch könnte ein Reduktionsversuch sinnvoll sein, sofern der Empfehlung zur Abstinenz nicht oder noch nicht gefolgt wird. Damit könnte ein therapeutisches Bündnis geschlossen werden, das sich im Laufe der Behandlung so festigt, dass auch zunächst nicht gewünschte Optionen wie Abstinenz akzeptabel werden. Zudem könnte deutlich mehr Patienten eine Hilfe angeboten werden, gerade auch im Bereich der somatischen Abteilungen der Krankenhäuser und von niedergelassenen Ärzten. Ein solcher Schaden minimierender und möglicherweise gestufter Ansatz wäre eine aussichtsreiche Weiterentwicklung, welche die bestehenden Angebote insbesondere der medizini-

schen Rehabilitationsbehandlung nicht gefährden sondern ergänzen würden, möglicherweise mit einem sekundär sogar höheren Aufkommen an therapiewilligen Patienten für eine Reha-Behandlung.

Deklaration konkurrierender Interessen

K Mann ist Berater der Firmen Pfizer und Lundbeck. Von Lundbeck erhielt er Vortragshonorare

Literatur

- Adamson, S.J., Heather, N., Mortan, V. & Raistrick, D. (2010). Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: II. Treatment outcomes. *Alcohol and alcoholism*, 45 (2), 136–142.
- Ambrogne, J.A. (2002). Reduced-risk drinking as a treatment goal: what clinicians need to know. *Journal of substance abuse treatment*, 22, 45–53.
- Anton, R.F., O'Malley, S.S., Ciraulo, D.A., Cisler, R.A., Couper, D., Donovan, D.M. et al. (2006). Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295, 2003–2017.
- Apodaca, T.R. & Miller, W.R. (2003). A meta-analysis of the effectiveness of bibliotherapy for alcohol problems. *Journal of clinical psychology*, 59, 289–304.
- Bart, G., Schluger, J.H., Borg, L., Ho, A., Bidlak, J.M. & Kreek, M.M. (2005). Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? *Neuropsychopharmacology*, 30, 2254–2262.
- EMA (European Medicines Agency). (2011). *Annual report 2010* (adopted by the management board June 28, 2011). EMA/306870/2011. Zugriff am 05.12.2014. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/>
- EMA (European Medicines Agency). (2013). *Assessment report 2012*. <http://www.ema.europa.eu/>
- Gastfriend, D.R., Garbutt, J.C., Pettinati, H.M. & Forman, R.F. (2007). Reduction in heavy drinking as a treatment outcome in alcohol dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 33, 71–80.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). (2014). Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit unter bestimmten Voraussetzungen künftig zugelassen der GKV verordnungsfähig. Pressemitteilung, 20.02.2014. Zugriff am 05.12.2014. Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/519/>
- Gual, A., He, Y., Torup, L., van den Brink, W., et al. (2013). A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *European neuropsychopharmacology*, 23, 1432–1442.
- Günthner, A., Weissinger, V., Fleischmann, H., Veltrup, C., Jäpel, B., Längle, G. et al. (2015). Versorgungsorganisation. In Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie & Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (Hrsg.) *S3-Leitlinie*. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien.html>, im Druck.
- Heather, N., Adason, S.J., Raistrick, D. & Sleg, G.P. (2010). Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: I. Baseline differences between abstinence and nonabstinence groups. *Alcohol and alcoholism*, 45, 128–135.
- Hodgins, D.C., Leigh, G., Milne, R. & Gerrish, R. (1997). Drinking goal selection in behavioral self-management treatment of chronic alcoholics. *Addictive Behaviors*, 22, 247–255.
- Jackson, R., Johnson, M., Campbell, F., Messina, J., Guillaume, L., Meier, P., et al. (2010). *Screening and brief interventions for prevention and early identification of alcohol use disorders in adults and young people*. Sheffield: University of Sheffield, School of Health and Related Research (ScHARR), Public Health Collaborating Centre.
- Johnson, B.A., Rosenthal, N., Capece, J.A., Wiegand, F., Mao, L., Beyers, K., et al. (2007). Topiramate for treating alcohol dependence: A randomized controlled trial. *JAMA*, 298, 1641–1651.
- Johnson, B.A., Ait-Daoud, N., Bowden, C.L., DiClemente, C.C., Roache, J.D., Lawson, K. et al. (2003). Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet*, 361, 1677–1685.
- Kaner, E.F., Beyer, F., Dickinson, H.O., Pienaar, E., Campbell, F., Schlesinger, C., et al. (2007). Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, DOI: 10.1002/14651858.CD004148.pub3.
- Karhuvaara, S., Simojoki, K., Virta, A., Rosberg, M., et al (2007). Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 31, 1179–1187.
- Khadjesari, Z., Murray, E., Hewitt, C., Hartley, S., & Godfrey, C. (2011). Can stand-alone computer-based interventions reduce alcohol consumption? A systematic review. *Addiction*, 106, 267–282.
- Körkel, J. (2010). Kontrolliertes Trinken: Wissenschaftliche Fakten versus Mystizismus. In K. Wassenberg & S. Schaller (Hrsg.). *Der Geist der Deutschen Mäßigungsbewegung: Debatten um Alkohol und Trinken in Vergangenheit und Gegenwart* (S. 166–179). Halle: Mitteldeutscher Verlag.
- Kohn, R., Saxena, S., Levav, I. & Sarceno, B. (2004). The treatment gap in mental health care. *Bulletin of the World Health Organization*, 82, 858–866.
- Lundahl, B. & Burke, B.L. (2009). The effectiveness and applicability of motivational interviewing: a practice-friendly review of four meta-analyses. *Journal of Clinical Psychology*, 65, 1232–1245.
- Mann, K. (2004) Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. *CNS Drugs* 18, 485–504.
- Mann, K., Leménager, T., Hoffmann, S., Reinhard, I., Hermann, D., Batra, A. et al. (2012). Results of a double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy trial in alcoholism conducted in Germany and comparison with the US COMBINE study. *Addiction biology*, 18, 937–946.
- Mann, K. & Körkel, J. (2013). Trinkmengenreduktion: ein ergänzendes Therapieziel bei Alkoholabhängigen? *Psychopharmacotherapie*, (5), 193–198.
- Mann, K., Bladstrom, A., Torup, L., Gual, A. & v.d. Brink, W. (2013). Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biological Psychiatry*, 73, 706–713.
- Mason, B., J., Ritvo, E., C., Morgan, R., O., Salvato, F., R., et al. (1994). A double-blind, placebo-controlled Pilot study to

- evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 1162–1167.
- Mason, B. J., Salvato, F. R., Williams, L. D., Ritvo, E. C., et al. (1999). A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Archives of general psychiatry*, 56(8), 719–724.
- McQueen, J., Howe, T. E., Allan, L. & Mains, D. (2009). Brief interventions for heavy alcohol users admitted to general hospital wards. Cochrane Database of Systematic Reviews. DOI: 10.1002/14651858.CD005191.pub3.
- Moreira, M. T., Smith, L. A. & Foxcroft, D. (2009). Social norms interventions to reduce alcohol misuse in university or college students. Cochrane Database of Systematic Reviews. DOI: 10.1002/14651858.CD006748.pub2.
- NICE National Institute for Health and Clinical Excellence. (2011). Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence (CG 115). London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- Orford, J. & Keddie, A. (1986). Abstinence or controlled drinking in clinical practice: a test of the dependence and persuasion hypotheses. *British Journal of Addiction*, 81, 495–504.
- Pabst, A., Kraus, L., Gomes de Matos, E., & Piontek, D. (2013). Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *Sucht*, 59, 321–331.
- Rehm, J., Rehm, M., Shield, K. V., Gmel, G., Frick, U. & Mann, K. (2014) Reduzierung alkoholbedingter Mortalität durch Behandlung der Alkoholabhängigkeit. *SUCHT*, 60, 93–105.
- Rösner, S., Hackl-Herrwerth, A., Leucht, S., Lehert, P., Vecchi, S. & Soyka, M. (2010a). Acamprosate for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews. DOI: 10.1002/14651858.CD004332.pub2.
- Rösner, S., Hackl-Herrwerth, A., Leucht, S., Vecchi, S., Srisurapanont, M. & Soyka, M. (2010b). Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews. DOI: 10.1002/14651858.CD001867.pub3.
- Rooke, S., Thorsteinsson, E., Karpin, A., Copeland, J. & Allsop, D. (2010). Computer-delivered interventions for alcohol and tobacco use: a meta-analysis. *Addiction*, 105, 1381–1390.
- Rosenberg, H., Melville, J., Levell, D. & Hodge, J. E. (1992). A 10-year follow-up survey of acceptability of controlled drinking in Britain. *Journal of Studies on Alcohol*, 53, 441–446.
- Saladin, M., Santa Ana, E. (2004). Controlled drinking: More than just a controversy. *Current Opinion in Psychiatry*, 17, 175–87.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). (2014). *Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, NSDUH Series H-48, HHS Publication No. (SMA) 14-4863. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Zugriff am 05.06.2014 unter <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHResultsPDFWHTML2013/Web/NSDUHresults2013.pdf>
- Sheehan, D. V., Lecribier, Y., Sheehan, K. H., et al. (1998). „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“. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, Suppl 20, 22–33.
- Smedslund, G., Berg, R. C., Hammerstrom, K. T., Steiro, A., Leiknes, K. A., Dahl, H. M. et al. (2011). Motivational interviewing for substance abuse. Cochrane Database of Systematic Reviews. DOI: 10.1002/14651858.CD008063.pub2. Review.
- Sobell, M. B. & Sobell, L. C. (1973). Alcoholics treated by individualized behavior therapy: one year treatment outcome. *Behaviour research and therapy*, 11, 599–618.
- Sobell, M. B. & Sobell, L. C. (1976). Second year treatment outcome of alcoholics treated by individualized behaviour therapy: results. *Behaviour research and therapy*, 14, 195–215.
- Sobell, L. C. & Sobell, M. B. (1992). Timeline follow-back: A technique for assessing self-reported ethanol consumption. In R. Z. Litten, R. Z. & J. P. Allen (Eds.). *Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biological Methods* (S. 41–72). Totowa, New Jersey: Humana Press.
- Sobell, M. B. & Sobell, L. C. (1995). Controlled drinking after 25 years: how important was the great debate? *Addiction*, 90, 1149–53; discussion 57–77.
- Starosta, A., Leeman, R. F. & Volpicelli, J. (2006). The BRENDa model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *Journal of psychiatric practice*, 12, 80–89.
- UKATT (2005). Cost effectiveness of treatment for alcohol problems: findings of the randomised UK alcohol treatment trial (UKATT). *BMJ (Clinical research ed)*, 331(7516), 544.
- van den Brink, W., Sørensen, P., Torup, L., Mann, K., Gual, A.; for the SENSE Study Group (2014). Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 26, 733–744.
- Walters, G. (2000). Behavioral self-control training for problem drinkers: A meta-analysis of randomized control studies. *Behavior Therapy*, 31, 135–149.
- Wienberg, G. (2002). Systems of care for persons with alcohol problems in Germany – an analysis from a public health perspective. In K. Mann (Hrsg.). *Neue Therapieansätze bei Alkoholproblemen* (S. 17–46). Lengerich: Pabst.
- Witkiewitz, K. (2008). *Lapses following alcohol treatment: modeling the falls from the wagon*. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 69, 594–604.

Prof. Dr. Karl Mann

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
J 5
68159 Mannheim
Deutschland
Karl.Mann@zi-mannheim.de

Eingereicht: 16.07.2014
Angenommen nach Revision: 16.12.2014