



(10) **DE 10 2010 011 069 A1** 2011.09.15

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2010 011 069.8**

(22) Anmeldetag: **11.03.2010**

(43) Offenlegungstag: **15.09.2011**

(51) Int Cl.: **A61K 31/485** (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Haamann, Susanne, 63897, Miltenberg, DE;
Rippel, Harald, 63897, Miltenberg, DE**

(72) Erfinder:

**Rippel, Harald, 63897, Miltenberg, DE; Haamann,
Susanne, 63897, Miltenberg, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur gezielten pharmakologischen und co-psychotherapeutischen Behandlung der Alkoholabhängigkeit mit Baclofen und Nalmefen**

(57) Zusammenfassung: Probleme der Behandlungserfolge bei Alkoholabhängigkeit

Die vielfältigen gängigen Behandlungsmethoden seien es psychotherapeutische Interventionen in ambulanter oder stationärer Form, die Behandlung mit pharmakologisch wirksamen Substanzen und die zahlreichen Angebote von Selbsthilfegruppen haben zwar vereinzelte Erfolge gebracht, jedoch ist die Rückfallquote nach einer Therapie mit 80% noch immer erschreckend hoch. Daher werden dringend neue Verfahren und Medikamente zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit benötigt.

Ein neues Verfahren zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit

Zu Beginn der Behandlung werden die Patienten über eine standardisierte Befragung in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Auslösemechanismen und Wirkmechanismen für die Alkoholabhängigkeit aufgeteilt. In jeder Gruppe wird ein optimales Medikament und eine angepasste Psychotherapie angewendet. Für Mischformen der Alkoholabhängigkeit kommt eine Kombination der beiden gruppenspezifischen Medikamente und Psychotherapien zur Anwendung.

Anwendungsbeispiel

Das Abstinenzverhalten von schwerkranken Alkoholikern, die eindeutig einer Gruppe zugeordnet werden konnten, wurde untersucht. Alle 14 Patienten waren am Ende der Studie abstinent, wobei die mittlere Abstinenzzeit bei parallel durchgeführter Psychotherapie 90 Tage und ohne Psychotherapie 31 Tage betrug.

Beschreibung

1. Status und Probleme der Behandlung von Alkoholabhängigkeit

[0001] Alkoholabhängigkeit in seinen verschiedenen Formen wird bei ca. 5% der Bevölkerung in den westlichen Ländern diagnostiziert. Alkoholismus stellt somit ein sehr ernstes medizinisches, soziales und wirtschaftliches Problem dar. Die vielfältigen Behandlungsmethoden seien es psychotherapeutische Interventionen in ambulanter oder stationärer Form, die medikamentöse Behandlung mit pharmakologisch wirksamen Substanzen wie Naltrexon, Acamprosat, Fluoxetin, Topiramate oder GHB (Gamma-hydroxybutyric acid) und die Angebote zahlreicher Selbsthilfegruppen oder staatlich und kirchlich finanzierter Träger haben zwar vereinzelt Erfolge gezeitigt, jedoch ist die Rückfallquote nach einer Therapie mit 80% erschreckend hoch. Die Erfolge über eine Reduzierung der Trinkmenge (Kontrolliertes Trinken, Körtel J, 2001) sind ebenfalls eher als mäßig zu bezeichnen. Die pharmakologisch wirksamen Substanzen wie z. B. das Acamprosat konnten ihre Anfangserfolge in großen Studien wie z. B. die COMBINE-Studie nicht bestätigen (Anton RF, 2006) oder sind nachgewiesener Maßen hepatotoxisch wie das Naltrexon, so dass sich eine Langzeitbehandlung verbietet. GHB zeigt zwar eine hohe Wirksamkeit in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit (Caputo F, 2003), verfügt aber über ein erhebliches Suchtpotential, Aufgrund zahlreicher Untersuchungen und Veröffentlichungen (z. B. Mann K, 2009) sind die beiden Haupttypen von Alkoholabhängigkeitserkrankungen bekannt, das sog. GABA(Gamma aminobutyric acid)erge Neurotransmitter-System und das dopaminerge Neurotransmitter-System. Beide Systeme haben einen erheblichen Einfluss auf die Entstehung und Beibehaltung der Alkoholabhängigkeit. (Vengeliene V, 2008) Wissenschaftliche Studien konnten zeigen, dass eine Kombination von Acamprosat, einem Modulator des GABAergen Rezeptorsystems und Naltrexon als dopaminergem Antagonist der Behandlung mit den Einzelmedikamenten Naltrexon oder Acamprosat überlegen ist (Feeney GF, 2006 und Kiefer F, 2003). Noch viel deutlicher sind die Ergebnisse der Studie mit GHB und Naltrexon, die für GHB und Naltrexon eine Abstinenzrate von 72,2%, verglichen mit 40% für GHB alleine und 5,9% nur mit Naltrexon ermittelte (Caputo F, 2003). Es ist wesentlich zu bemerken, dass bei den durchgeführten Studien zur Wirksamkeit der Medikamente keine Unterteilung zwischen GABAergen und dopaminergen Alkoholikern getroffen wurde.

2.2 Gezielte pharmakologische und co-psychotherapeutische Behandlung der Alkoholabhängigkeit

[0002] 2.2.1 Bestimmung des für die Alkoholabhängigkeit wesentlichen Neurotransmitter-Systems Die

Wirksamkeit aller bisher bekannten und entwickelten Medikamente, die auf die Alkoholabhängigkeit wirken, beschränkt sich entweder auf das GABAerge oder das dopaminerge Neurotransmitter-System. Für eine optimale Medikation ist daher eine schwerpunktmäßige Zuordnung der Patienten in eine der beiden Gruppen entscheidend. Das gleiche ist für die Co-Psychotherapie gültig, da die Craving-Situationen spezifisch in den beiden Gruppen sind.

[0003] Im Rahmen der PREDICT-Studie (Mann K, 2009) soll versucht werden, typische Reaktionen des Gehirns auf gestellte Fragen bei sogenannten dopaminergen Trinkern mithilfe von PET (Positron emission tomography) zu ermitteln und die Antworten damit zu korrelieren. Für das GABAerge Neurotransmitter-System sind Planungen für solche Untersuchungen noch nicht bekannt. Das Vorhandensein solcher Fragenkataloge ermöglicht somit eine eindeutige oder zumindest schwerpunktmäßige Zuordnung der Patienten für eine gezielte pharmakologische und co-psychotherapeutische Behandlung. Aus der Literatur ist bekannt, dass es eine enge Verbindung zwischen Alkoholabhängigkeit und Angst gibt (Merikangas et al., 1998). Angsterkrankungen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Vorbote einer beginnenden Alkoholerkrankung (Koob, 2003). Es ist bekannt, dass die GABA-vermittelte Neurotransmission eine entscheidende Rolle bei der Angsterkrankung spielt. Auch spielen Ängste eine wesentliche Rolle bei Alkoholabhängigen, die ein starkes Alkoholentzugssymptom entwickeln. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass eine Zuordnung zur GABAergen Gruppe über die Fragen nach Angst und Depressionen möglich ist, die anderen Patienten sind mit hoher Wahrscheinlichkeit der dopaminergen Gruppe zuzuordnen. In Feldversuchen konnte gezeigt werden (Rippel H, 2010) dass schwer alkoholranke Patienten mit gleichzeitig vorhandenen Ängsten positiv auf die Medikation mit einem Agonisten für die GABA-Rezeptoren reagieren sowohl bei der Angstreduktion als auch bei der Unterdrückung der starken GABAergen Craving.

2.2.2 Medikamente für eine optimale Behandlung

2.2.2.1 Nalmefen

[0004] Bei dem Wirkstoff Nalmefen handelt es sich um einen Opioid Antagonist, der auf das dopaminerge System wirkt. D. h. er schwächt die Wirkung des Dopamin auf die Rezeptoren, so dass der beim Alkoholkonsum entstehende Effekt (Belohnung, Hochgefühl) vermindert wird. Damit wird auch das nach Beendigung des Alkoholkonsums entstehende Craving, das sog. reward craving vermindert (Mann K, 2009). Nalmefen stellt eine Weiterentwicklung des seit ca. 1980 bereits verwendeten Naltrexon dar. In vorklinischen Tests konnte gezeigt werden, dass Nalmefen keine hepatotoxische Wirkung hat und in der Behandlung von Alkoholabhängigkeit eine Wirkung aufweist,

die mit dem lange bekannten Naltrexon vergleichbar ist (Mason BJ, 1999). Das Wirkprinzip wurde in Tierstudien weiter untersucht (June HL, 2004). Phase III klinische Tests mit Nalmefen laufen seit einigen Monaten (Lundbeck Press Release, 2008). Diese Studien beinhalten auch Untersuchungen über das Langzeitverhalten von Nalmefen über ein Jahr. Wichtig ist, auch hier wird keine Unterteilungen der Wirkmechanismen zur optimierten Behandlung mit Nalmefen vorgenommen. Aufgrund seiner Charakteristik kann Nalmefen seine Wirkung nur im dopaminergen Rezeptorsystem entfalten, während eine Wirkung auf das GABAerge Rezeptorsystem bisher nicht bekannt und sehr unwahrscheinlich ist. Das bedeutet, dass bei einer Auswahl der Probanden ohne die Unterteilung in die beiden Gruppen, die Wirksamkeit des Wirkstoffs als deutlich zu niedrig ermittelt wird.

2.2.2.2 Baclofen

[0005] Bei dem Wirkstoff Baclofen handelt es sich um den bisher einzigen Agonisten für das GABAerge System (Addolorato G, 2009), der in seiner Wirkung sehr ähnlich ist dem GHB, allerdings anders als GHB kein Suchtpotential aufweist. Dieser Wirkstoff wird bereits seit mehr als 30 Jahren zur Behandlung von Spastiken eingesetzt. Das Medikament ist als Generikum von einer Vielzahl von Herstellern erhältlich. Die Wirksamkeit von Baclofen für die Erzielung einer lang-andauernden Abstinenz, einer Unterdrückung der Entzugssymptome und des Craving wurde bei einer Dosierung von 30 mg pro Tag in zahlreichen Studien belegt (Addolorato G, 2006 und 2007). Auf die Herstellung eines Medikaments welches Baclofen enthält zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit wurde ein europäisches Patent erteilt (EP 1 217 999 B1). Baclofen als GABA-Agonist stärkt die durch zunehmenden Alkoholkonsum geschwächten GABA-Rezeptoren. Die bei GABAergen Alkoholikern bekannten starken bis extremen Entzugssymptome werden deutlich reduziert ebenso das Craving in den individuell typischen Situationen. Dass Baclofen über die Stärkung der GABAergen Rezeptoren die häufig parallel zum Alkoholismus auftretenden Ängste und Depressionen dadurch deutlich reduziert, ist bekannt (Cryan JF, 2005).

[0006] Im Rahmen von noch nicht veröffentlichten Feldstudien (Rippel H, 2010) konnten deutliche Hinweise gefunden werden dass:

- Baclofen seine optimale Wirkung bei der Erhaltung der Abstinenz bei einer gemittelten Tagesdosis von 60 mg pro Tag erzielt
- Baclofen bei diesen Dosierungen das Craving maximal unterdrückt und das Interesse an Alkohol sehr stark reduziert

– gleichzeitige Medikation mit angstlösenden und antidepressiv wirksamen Medikamenten keine Verstärkung der Nebenwirkungen oder Veränderung der notwendigen Dosierung zur Erhaltung der Abstinenz erzeugt

[0007] Die durchgeführten Studien haben mit Ausnahme der Feldstudie (Rippel H, 2010) nicht berücksichtigt, dass Baclofen aufgrund seiner wirksspezifischen Eigenschaften nur auf das GABAerge System wirkt, d. h. die Mischung aus GABAerg dominierten und dopaminerg dominierten Alkoholikern führt zu einer zu geringeren Erfolgsrate als bei speziell für die Wirkweise ausgewählten Probanden.

2.2.3 Gezielte Co-Psychotherapeutische Behandlung

[0008] Die Wirkweise beider Wirkstoffe ermöglicht eine anhaltende Abstinenz und Unterdrückung des in der Regel zum Rückfall führenden Craving. Baclofen unterdrückt zusätzlich in der Medikation Angst und Depressionen.

[0009] Ohne die gezielte pharmakologische Therapie stellen die Bewältigung von Craving-Situationen ohne einen Rückfall und das Aufzeigen von rückfallvorbeugenden Maßnahmen die Schwerpunkte der Psychotherapeutischen Behandlung bei Alkoholabhängigkeit dar.

[0010] Da das Craving durch die Pharmakologie gezielt, effektiv und dauerhaft unterdrückt wird, wird sich die Psychotherapie auf die Eingangsphase, d. h. Motivation und Diagnostik und die Aufarbeitungsphase, d. h. dem Umgang mit den neuen Verhaltensweisen konzentrieren. Während die Eingangsphase für beide Gruppen ähnlich abläuft, wird sich die Aufarbeitungsphase für die beiden Gruppen unterschiedlich gestalten.

[0011] In der GABAergen Gruppe, die durch starkes Craving gekennzeichnet ist, ist eine kognitive und emotionale Vorbereitung auf die Craving-Situationen bis hin zu einem mentalen Training anfänglich essentiell (Miller R, 2009). In späteren Phasen kann der Patient die Nicht-Craving-Situationen ohne Vorbereitung bewältigen und die psychotherapeutische Arbeit konzentriert sich auf die Nachbereitung. Auch fühlen sich die Patienten stark motiviert durch die Behandlung (Rippel H, 2010). Die so freigesetzten Energien sollen auf individuell ausgerichtete Ziele gelenkt werden.

[0012] In der dopaminergen Gruppe, die sich durch ein schwaches Craving auszeichnet, steht der Umgang mit dem Belohnungssystem im Vordergrund. Im Grunde entspricht die Behandlung der dopaminergen Gruppe dem der klassischen Psychotherapie mit Alkoholabhängigen. Jedoch sind die Frustrationserleb-

nisse während der Therapie sowohl für den Therapeuten als auch für den Patienten deutlich geringer durch die Aufteilung in die Gruppen.

2.2.4 Zusammenfassung der Vorgehensweise

[0013] Während der Eingangsphase der Behandlung findet eine ausführliche Diagnostik und Problemanalyse bezüglich der Alkoholabhängigkeit und bestehender komorbider Störungen nach ICD-10 und physischer Erkrankungen statt. Parallel werden die vorhandenen Ressourcen erhoben. Dadurch wird eine Einteilung in die dopaminerge und die GABAerge Gruppe oder in die Mischgruppe mit Anteilen beider Wirkmechanismen möglich.

[0014] Die Gruppen werden mit Baclofen (GABAerge Gruppe), Nalmefen (dopaminerge Gruppe) oder einer Kombination beider Medikamente (Mischgruppe) behandelt.

[0015] Parallel dazu erfolgt eine regelmäßige auf die Anforderungen der beiden Hauptgruppen angepasste psychotherapeutische Behandlung. In der Mischgruppe ist die Behandlung schwerpunktmäßig auf den Hauptwirkmechanismus auszurichten.

2.3 Ausführungsbeispiel: Feldstudie mit einer GABAergen Alkoholikergruppe (Rippel H, 2010)

[0016] Von 31 aus einer Befragung zur Verfügung gestellten Erfahrungsberichten einer Alkoholbehandlung mit Baclofen wurden 14 Berichte ausgewählt, die schwere Alkoholiker mit starken Craving-Symptomen und erheblichen Ängsten und/oder Depressionen beschrieben. Damit waren diese Befragten im wesentlichen durch den GABAergen Wirkmechanismus bestimmt. Die Befragten waren zu Beginn der Behandlung abstinent bzw. beendeten ihren Alkoholkonsum in den ersten 2–4 Tagen der Baclofen-Medikation. Die Baclofen-Dosierung wurde langsam über einen Zeitraum von durchschnittlich 17 Tagen (minimal 7 Tage, maximal 30 Tage) auf eine Dauerdosierung von durchschnittlich 56 mg pro Tag (minimal 20 mg, maximal 80 mg) gesteigert.

[0017] Zum Erhebungstermin waren alle 14 Personen der Gruppe noch abstinent, d. h. die Abstinenzrate betrug 100%, was angesichts der Abbruchquote von 20% während einer stationären Entwöhnungsbehandlung (Dauer ca. 12 Wochen) als bemerkenswert erfolgreich gewertet werden kann. Die Gruppe teilt sich in zwei Subgruppen zu je 7 Patienten. Alle Befragten der einen Subgruppe wurden mit Anti-Depressiva und/oder angstlösenden Medikamenten behandelt. In den beiden Untergruppen lagen sowohl die Abstinenzzeiten als auch die gemittelten Tagesdosierungen eng beieinander.

Referenzliste zur Patentanmeldung

- Addolorato G et al. (2007) Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study, *Lancet* 370: 1915–1922
- Addolorato G et al. (2006) Baclofen: a new drug for the treatment of alcohol dependence, *Int J Clin Pract* 60: 1003–1008
- Addolorato et al. (2009) Role of the GABA(B) receptor system in alcoholism and stress: focus on clinical studies and treatment perspectives, *Alcohol* 43: 559–563
- Anton RF et al. (2006) Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial, *JAMA* 295: 2003–2017
- Caputo F et al. (2003) Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining abstinence: an open randomized comparative study, *Drug Alc. Dep* 70: 85–91
- Feeney GF et al. (2006) Combined acamprosate and naltrexone, with cognitive behavioral therapy is superior to either medication alone for alcohol abstinence: a single centres' experience with pharmacotherapy, *Alcohol Alcohol* 41: 321–327
- June HL et al (2004) Central opioid receptors differentially regulate the nalmefene-induced suppression of ethanol- and saccharin-reinforced behaviors in alcohol-preferring (p) rats, *Neuropsychopharm*, 29: 285–299
- Kiefer F et al. (2003) Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study, *Arch Gen Psychiatry* 60: 92–99
- Körkel J (2001) Kontrolliertes Trinken als Weg oder Ziel: Eine Behandlungsoption für die Arztpraxis, in: *Suchtmedizin im Dialog*, VWB-Verlag
- Koob GF (2003) Alcoholism: allostasis and beyond, *Alcohol Clin Exp Res* 27: 232–243
- Leggio L (2009) Understanding and Treating Alcohol Craving and Dependence: Recent Pharmacological and Neuroendocrinological Findings, *Alcohol Alcohol*, 44: 341–352
- Lundbeck (2008) Lundbeck initiates phase II clinical trials with nalmefene as a new method of treatment of alcohol dependence; Press release
- Mann K et al (2008) Acamprosate: Recent Findings and Future Research Directions. *Alcohol. Clin Exp Res*, Vol 32, No 7: 1105–1110
- Mann K et al. (2009) Searching for Responders to Acamprosate and Naltrexone in Alcoholism Treatment: Rational and Design of the PREDICT study, *Alcohol Clin Exp Res*, Vol 33, No 4: 674–683
- Mason BJ et al. (1994) A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Nalmefene HCl for Alcohol Dependence, *Alcohol Clin Exp Res*, 18, 1162–1168

- Mason BJ et al. (1999) A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Nalmefene for Alcohol Dependence, Arch Gen Psychiatry, 56: 719–724
- Merikangas KR et al. (1998) Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology, Addict Behav 23: 893–907
- Miller R et al. (2009), Motivierende Gesprächsführung, Lambertus Verlag
- Rippel H (unveröffentlicht) Einfluss von Antidepressiva und angstlösenden Medikamenten auf die Abstinenzhaltung und Abstinenzzeit mit Baclofen in der Alkoholabhängigkeitsbehandlung
- Rippel H (unpublished) Reduction of anxiety and depression using low dose baclofen
- Rippel H (unveröffentlicht) Behandlung der Alkoholabhängigkeit und von Angst und Depressionen bei Alkolikern mit GABAergen Abhängigkeitserscheinungen
- Vengeliene V et al. (2008) Neuropharmacology of Alcohol Addiction, Brit J Pharm 154: 299–315

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- EP 1217999 B1 [0005]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Kontrolliertes Trinken, Körkel J, 2001 [0001]
- Anton RF, 2006 [0001]
- Caputo F, 2003 [0001]
- Mann K, 2009 [0001]
- Vengeliene V, 2008 [0001]
- Feeney GF, 2006 [0001]
- Kiefer F, 2003 [0001]
- Mann K, 2009 [0003]
- Merikangas et al., 1998 [0003]
- Koob, 2003 [0003]
- Rippel H, 2010 [0003]
- Mann K, 2009 [0004]
- Mason BJ, 1999 [0004]
- June HL, 2004 [0004]
- Lundbeck Press Release, 2008 [0004]
- Addolorato G, 2009 [0005]
- Addolorato G, 2006 und 2007 [0005]
- Cryan JF, 2005 [0005]
- Rippel H, 2010 [0006]
- Rippel H, 2010 [0007]
- Miller R, 2009 [0011]
- Rippel H, 2010 [0011]

Patentansprüche

1. Verfahren zur gezielten pharmakologischen und co-psychotherapeutischen Behandlung der Alkoholabhängigkeit mit Baclofen und Nalmefen **dadurch gekennzeichnet**,

a) dass die Kombination aus den zwei Medikamenten Baclofen und Nalmefen für die gezielte Behandlung von Alkoholabhängigkeit benutzt wird

b) dass beide Medikamente aufgrund der geringen Nebenwirkungen für eine kontinuierliche Langzeitbehandlung geeignet sind

c) dass zur gezielten Medikation die Alkoholkranken in zwei Gruppen unterteilt werden, deren Abhängigkeit auf zwei unterschiedliche neurochemische Vorgänge zurückzuführen sind

d) dass die Unterteilung in die zwei Gruppen mithilfe von Fragebögen, die eine schwerpunktmäßige Zuordnung der Patienten in eine der beiden Gruppen erlauben, zu Beginn der Behandlung vorgenommen wird.

e) dass die begleitende psychotherapeutische Behandlung auf die Zugehörigkeit des Patienten zu einer der beiden Gruppen zugeschnitten wird

f) dass für eine optimale Behandlung der beiden Gruppen je ein Medikament verwendet werden kann. Auch kann eine Kombination beider Medikamente eingesetzt wenn die Alkoholabhängigkeit durch beide neurochemische Vorgänge verursacht wird

g) dass durch die Behandlung mit Baclofen bereits bei geringen Tagesdosen innerhalb weniger Tage Ängste und Depressionen reduziert werden

h) dass die Wirkung beider Medikamenten auch bei gleichzeitiger Medikation von angstlösenden und depressionsmindernden Medikamenten erhalten bleibt

i) dass die Behandlung mit beiden Medikamenten unterhalb der vom Hersteller angegebenen Höchstdosierungen auch bei parallelem Alkoholkonsum ohne zusätzlichen Nebenwirkungen möglich und sinnvoll ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen