

De effectiviteit van baclofen bij de stoornis in alcoholgebruik

A. NEVEN, G.J.H. DUMONT

ACHTERGROND In de afgelopen jaren zijn meerdere onderzoeken verricht naar de effectiviteit van baclofen bij de stoornis in het gebruik van alcohol. Er werden verschillende reviews gepubliceerd, maar na het verschijnen hiervan zijn inmiddels verschillende nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) verricht. Recent verschenen twee meta-analyses, die tot tegengestelde conclusies kwamen: in de ene vond men een positief effect op tijd tot terugval en abstinentie op de eindmeting; in de andere vond men geen effect op de primaire uitkomstmaten. Wij bespreken aan de hand van de oorspronkelijke RCT's deze twee meta-analyses in het licht van de klinische praktijk.

DOEL Verhelderen van de klinische relevantie van het effect van baclofen op alcoholgebruik bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol, in het licht van de positieve en de negatieve meta-analyse.

METHODE Een systematische literatuurreview conform de PRISMA-richtlijn.

RESULTATEN In totaal vonden wij 16 publicaties, waarin het effect van baclofen gerandomiseerd werd onderzocht. Eén studie was niet geblindeerd. Van de 16 studies lieten 7 een significant positief effect zien van baclofen ten opzichte van placebo op (één of meerdere van de) de primaire uitkomstmaten.

CONCLUSIE Gezien de beperkte evidentie voor effectiviteit van baclofen op de primaire uitkomstmaten concluderen wij dat er vooralsnog geen indicatie is voor het gebruik van baclofen bij de behandeling van de stoornis in het gebruik van alcohol.

TUJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)8, 544-553

TREFWOORDEN baclofen, farmacotherapie, stoornis in het gebruik van alcohol



De stoornis in het gebruik van alcohol is een veelvoorkomend probleem. In Europa voldoet ongeveer 3,5% van alle alcoholgebruikers aan de criteria voor alcoholafhankelijkheid (Rehm e.a. 2013). Daarbij kan excessief alcoholgebruik ernstige gevolgen hebben, zoals levercirrose, kanker en dementie, maar ook sociale en economische schade veroorzaken (multidisciplinaire richtlijn stoornissen in het gebruik van alcohol 2009). Naast verschillende niet-medicamenteuze behandelingen zijn naltrexon, nalmeleen, acamprosaat en disulfiram geregistreerd als medicijn tegen de stoornis in het gebruik van alcohol (Van den Brink 2012).

Baclofen kreeg wereldwijd aandacht als behandeling tegen alcoholgebruik door berichten van de cardioloog Ameisen, die naar eigen zeggen zijn alcoholverslaving bedwong

door zichzelf hoge doseringen (tot 270 mg per dag) baclofen voor te schrijven (Ameisen 2005).

Baclofen is een agonist van de GABA-b-receptor. De GABA-b-receptor is, in tegenstelling tot de GABA-a-receptor, waar alcohol en benzodiazepinen op aangrijpen, een metabotrope receptor (ook wel G-eiwit receptor genoemd) die gelinkt is aan kaliumkanalen. Deze receptoren bevinden zich onder andere in de hippocampus en de nucleus accumbens. Activatie van de GABA-b-receptor versterkt de efflux van kalium en vermindert de influx van calcium wat tot hyperpolarisatie van het neuron en daarmee een verminderde neuronale activiteit leidt (Bettler 2004).

Baclofen wordt snel opgenomen vanuit het maag-darmstelsel. Het heeft een T_{max} van 1-3 uur en een halfwaardetijd van 2-6 uur. Vanwege de korte halfwaardetijd wordt gead-

viseerd baclofen drie- tot viermaal daags in te nemen bij de behandeling van alcoholonttrekkingsverschijnselen, op geleide van de onttrekkingsverschijnselen. Baclofen wordt nauwelijks gemetaboliseerd in de lever en voornamelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden, hetgeen een voordeel kan zijn bij leverfunctiestoornissen.

Onlangs zijn bijna gelijktijdig twee meta-analyses gepubliceerd, waarin de effectiviteit van baclofen op alcoholgebruik werd onderzocht (Bschor e.a. 2018; Pierce e.a. 2018). Opmerkelijk is dat de conclusies van deze studies sterk uiteenlopen.

Bschor e.a. stellen dat er geen statistisch of klinisch relevant effect van baclofen op alcoholafhankelijkheid blijkt, terwijl Pierce e.a. op basis van grotendeels dezelfde data concluderen dat baclofen zorgt voor een lager percentage terugval in alcoholgebruik en een hoger percentage abstinentie. Deze discrepantie is te duiden door de gekozen methodologie: Bschor e.a. gebruikten voor hun meta-analyse enkel de primaire uitkomstmaten van de beschikbare onderzoeken, terwijl Pierce e.a. kozen voor een aantal verschillende uitkomstmaten, namelijk tijd tot de eerste terugval, percentage dagen abstinentie en het percentage abstinentie op de einddatum.

In dit overzichtsartikel bespreken we de oorspronkelijke studies alsook de meta-analyses, om zo de tegengestelde conclusies voor zover mogelijk te duiden. De vraagstelling hierbij is: wat is de klinische relevantie van het effect van baclofen op alcoholgebruik bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol, in het licht van de positieve en de negatieve meta-analyse. In de resultatensectie bespreken we allereerst de afzonderlijke studies, waarna we ingaan op de uitkomstmaten zoals Pierce e.a. (2018) ze beschreven (percentage dagen abstinentie, tijd tot terugval en percentage abstinentie bij de eindmeting).

METHODE

In oktober 2017 verrichtten wij een systematische literatuurstudie (conform de Prisma-richtlijn; <http://www.prisma-statement.org>) naar de effectiviteit van baclofen bij de stoornis in het gebruik van alcohol. Er werd gezocht in Medline en Embase met de zoektermen (relaps* OR recurr* OR abstin* OR remiss*) AND (alcohol* OR binge*) AND baclofen (of synoniemen voor baclofen). Beide auteurs (AN en GD) beoordeelden de studies onafhankelijk, waarbij we enkel die artikelen includeerden die een oorspronkelijk gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek naar het effect van baclofen bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol beschreven.

In de referenties van reviews en geïncludeerde artikelen vonden we zes andere artikelen die aan de inclusiecriteria van dit onderzoek voldeden (zie **FIGUUR 1**). In januari 2019 werd de zoekstrategie herhaald, maar dit leverde geen

AUTEURS

ARJEN NEVEN, psychiater, Centrum Dubbele Problematiek, Fivoor, Den Haag, opleider stage forensische psychiatrie, Fivoor, Poortugaal, en lid Landelijke Expertise- en Innovatiecentrum Dubbele Diagnose (LEDD), Trimbos-instituut.

GLENN DUMONT, PhD, klinisch farmacoloog, universitair docent Klinische farmacologie, AMC, Universiteit van Amsterdam, docent, Hogeschool Zuyd, Heerlen, en Dumont praktische psychofarmacologie, Sittard.

CORRESPONDENTIEADRES

Arjen Neven, Mangostraat 5, 2552 KS Den Haag.
E-mail: a.neven@fivoor.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-2-2019.

relevante nieuwe artikelen op. Wel werd het volledige artikel van Morley e.a. (2018) gevonden, waar eerder alleen een abstract van beschikbaar was.

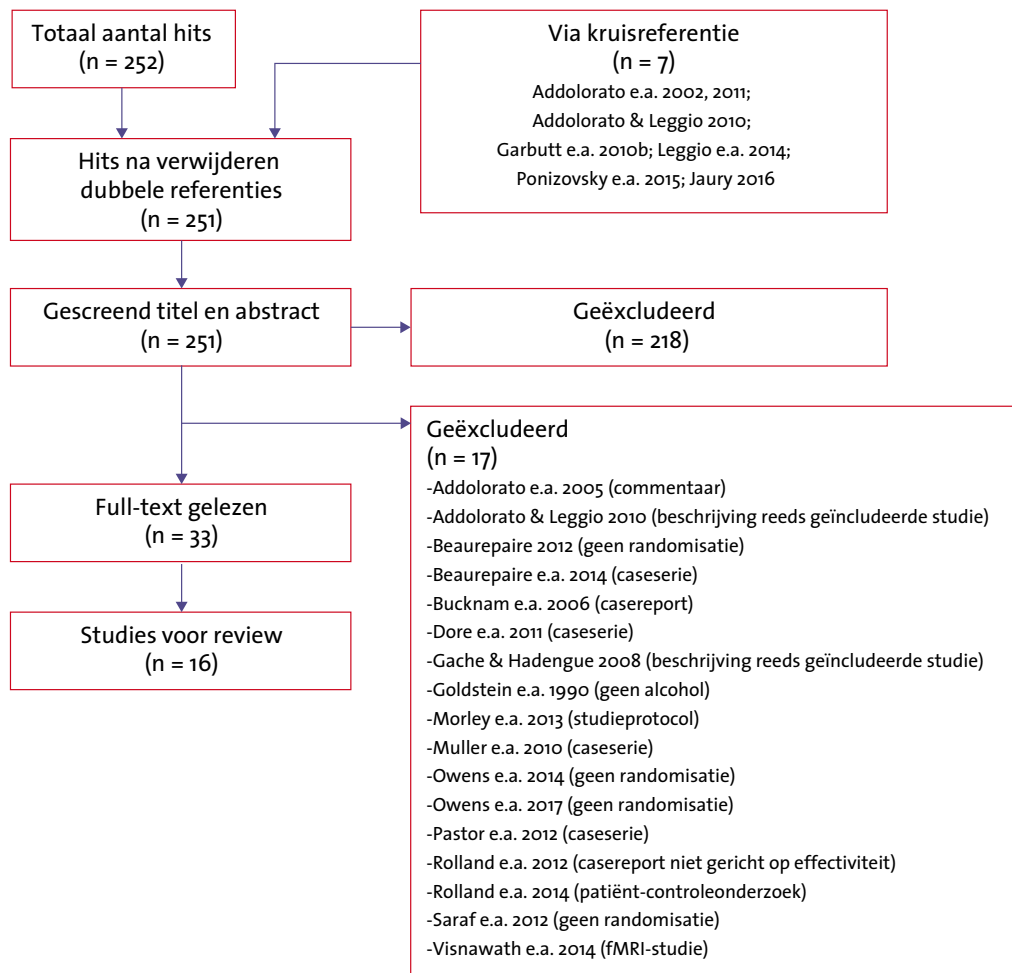
RESULTATEN

In de 16 onderzoeken werden in totaal 1686 (32-320 patiënten per studie, gemiddeld 105) patiënten onderzocht. Op één studie na (Gupta e.a. 2016) werden alle studies geblind uitgevoerd. Baclofen werd toegediend in doseringen van 30-300 mg per dag. Baclofen werd in alle studies vergeleken met placebo, behoudens in de studie van Gupta e.a. (2016), waarin de controlegroep het voedingssupplement benfothiamine kreeg. Van één studie was alleen een abstract beschikbaar (Garbutt e.a. 2010b) en van de studie van Jaury e.a. (2016) was alleen een congrespresentatie beschikbaar. In **TABEL 1** staan de kenmerken van de geïncludeerde studies en de primaire uitkomsten beschreven. Wij bespreken achtereenvolgens de verschillende primaire uitkomsten van de geïncludeerde studies en de uitkomstmaten uit de meta-analyse van Pierce e.a. (2018).

Primaire uitkomsten

In 2002 onderzochten Addolorato e.a. bij 39 patiënten met alcoholafhankelijkheid het effect van baclofen. De onderzoeksgroep kreeg driemaal daags 10 mg baclofen gedurende 4 weken. In de baclofengroep bereikte 70% abstinentie (versus 21,1% bij placebo, $p < 0,005$, vastgesteld middels anamnese en heteroanamnese bij een familielid) en was het aantal dagen abstinentie significant groter (19,6 versus 6,3 dagen).

FIGUUR 1 PRISMA-stroomschema zoekstrategie



Addolorato e.a. (2007) onderzochten bij 84 patiënten met alcoholafhankelijkheid en levercirrose het effect en de veiligheid van driemaal daags 10 mg baclofen gedurende 12 weken. Patiënten werden voorafgaand aan de studie opgenomen en de alcoholonthoudingssymptomen werden met diazepam (dosering niet vermeld) behandeld. Patiënten in de baclofengroep handhaafden gedurende de studie vaker abstinentie (71% versus 29%; $p < 0,05$) en waren meer dagen abtinent (62,8 versus 30,8 dagen, $p = 0,001$).

In de studie van Addolorato e.a. (2011) werden 42 patiënten dubbelblind gerandomiseerd en dezen kregen 30 mg of 60 mg baclofen of placebo. De primaire uitkomstmaten (overmatige alcoholconsumptie, *heavy drinking days*, dagen abstinentie en craving) werden niet gepubliceerd. Bschor e.a. (2018) vroegen de primaire uitkomsten op, maar deze data waren niet meer beschikbaar. Daarom werd deze studie door Bschor e.a. geëxcludeerd.

Beraha e.a. (2016) rapporteerden een onderzoek bij 151 patiënten die na detoxificatie met een hoge dosis baclofen

(tot 150 mg per dag, gemiddeld 94 mg per dag), een lage dosis baclofen (tot 30 mg per dag) of placebo werden behandeld gedurende in totaal 16 weken. Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen wat betreft de tijd tot de eerste terugval.

Garbutt e.a. (2010a) rapporteerden het effect van baclofen 30 mg per dag bij 80 poliklinische patiënten. Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen betreffende overmatige alcoholconsumptie en dagen abstinentie.

Van het onderzoek van Garbutt e.a. (2010b) was alleen een congressamenvatting beschikbaar. Totaal 40 patiënten werden gerandomiseerd verdeeld in vier groepen: placebo, baclofen, naltrexon en de combinatie baclofen/naltrexon. Het percentage overmatige alcoholconsumptie en het percentage dagen abstinentie was niet significant verschillend tussen de baclofen- en placebogroep.

Gupta e.a. (2016) onderzochten 122 patiënten die, ongeblindeerd, baclofen 30 mg per dag of een voedingssupplement (benfothiamine) kreeg. Na twaalf weken was er een verschil in het aantal dagen abstinentie (65,11 versus 39,66

TABEL 1 Geïnccludeerde onderzoeken met baclofen bij stoornis in alcoholgebruik

Onderzoek	Niveau van bewijskracht	N	Duur	Hoeveelheid alcoholgebruik	Interventie	Primaire uitkomstmaat	Effect op primaire uitkomstmaat
Addolorato e.a. 2002	A2	39	4 weken	Inclusie: ? Aanvang: 14,2 E/dag	– Baclofen 3 dd 10 mg – Pl.	– Craving (OCDS) – % dagen abstinentie – Cum. dagen abstinentie	– F = 5,65 (p < 0,05) – 70,0% vs. 21,2% (p < 0,005) – 19,6 vs. 6,3 (p < 0,005)
Addolorato e.a. 2007	A2	84	12 weken	Inclusie: ♂ ≥ 21 E/week ♀ ≥ 14 E/week ≥ 2 dagen overmatige alcoholconsumptie/week Aanvang: ?	– Baclofen 3 dd 10 mg – Pl.	– % dagen abstinentie – Cum. dagen abstinentie	– 71% vs. 29% (p = 0,0001) – 62,8 vs. 30,8 (p = 0,001)
Addolorato e.a. 2011	B	42	12 weken	Inclusie: ♂ ≥ 21 E/week ♀ ≥ 14 E/week ≥ 2 dagen overmatige alcoholconsumptie/week Aanvang: ?	– Baclofen 3 dd 20 mg – Pl.	– Overmatige alcoholconsumptie – % dagen abstinentie	(data niet gepubliceerd)
Beraha e.a. 2016	A2	151	16 weken	Inclusie: ♂ ≥ 21 E/week ♀ ≥ 14 E/week ≥ 2 dagen overmatige alcoholconsumptie/week Aanvang: 141,8 g alcohol/dag	– Baclofen tot 150 mg/dag – Baclofen tot 30 mg/dag – Pl.	– Tijd tot terugval	– Geen verschil (χ ² = 0,41, p = 0,813)
Garbutt e.a. 2010a	A2	80	12 weken	Inclusie: ≥ 2 dagen overmatige alcoholconsumptie/week Aanvang: Pl.: 6,9 E/dag Bacl.: 7,3 E/dag	– Baclofen 3 dd 10 mg – Pl.	– Overmatige alcoholconsumptie – % dagen abstinentie	– 19,3% vs. 24,7% (p = 0,73) – 51,7% vs. 51,6% (p = 0,61)
Garbutt 2010b	B	20	12 weken	Inclusie: ? Aanvang: ?	– Baclofen 30 mg/dag – Pl.	– % dagen overmatige alcoholconsumptie – % dagen abstinentie	– 17,9% vs. 18,2% NS – 55,4% vs. 58,9% NS
Gupta e.a. 2016	B	122	12 weken	Inclusie: ≥ 5 E/dag Aanvang: ?	– Baclofen 30 mg/dag – Benfotiamine	– Tijd tot terugval – Overmatige alcoholconsumptie – Cum. dagen abstinentie – Craving (OCDS)	– 19,9 vs. 17,39 (p = 0,229) – 7,08 vs. 16,22 (p = 0,001) – 65,11 vs. 39,66 (p = 0,001) – 16,56 vs. 7,48 (p = 0,074)

TABEL 1 Geïnccludeerde onderzoeken met baclofen bij stoornis in alcoholgebruik (vervolg)

Onderzoek	Niveau van bewijskracht	N	Duur	Hoeveelheid alcoholgebruik	Interventie	Primaire uitkomstmaat	Effect op primaire uitkomstmaat
Hauser e.a. 2016	A2	180	12 weken	Inclusie: > 7 E/week ≥ 1 dagen overmatige alcoholconsumptie/week Aanvang: Pl.: 8,22 E/dag Bacl.: 8,50 E/dag	– Bacl. 30 mg/dag – Pl.	– % dagen abstinient	Absoluut verschil 1,3% (p = 0,95)
Jaury 2016	B	320	52 weken	Inclusie: ? Aanvang: Pl.: 12,9 E/dag Bacl.: 12,9 E/dag	– Bacl. 300 mg/dag – Pl.	Abstinentie of laag alcoholgebruik (max. 20 g/dag voor ♀ en max. 40 g/dag voor ♂)	56,8% vs. 36,5% (p = 0,004)
Krupitskii e.a. 2017	A2	32	3 maanden	Inclusie: ≥ 7 dagen abstinient Aanvang: ?	– Bacl. 50 mg/dag – Pl.	– Tijd tot remissie – Craving (OCDS) – GGT	– 8,6 vs. 7,4 weken (p = 0,66) – Niet verschillend – 32,33 vs. 33,14 (p > 0,05)
Leggio e.a. 2014	A2	30	12 weken Follow-up: 4 weken	Inclusie: ♂ > 4 E/dag ♀ > 3 E/dag Aanvang: Pl.: 70,5 dagen overmatige alcoholconsumptie Bacl.: 78,0	– Bacl. 80 mg/dag – Pl.	– % dagen abstinentie van alcohol en roken	– 12,1% vs. 3,5% (p = 0,004)
Morley e.a. 2014	A2	42	12 weken	Inclusie: ? Aanvang: ?	– Pl. – Bacl. 3 dd 10 mg – Bacl. 3 dd 20 mg	– Dagen tot zware drinkdag – Tijd tot terugval – Zelf gerapporteerd alcoholgebruik/dag	– 7,07 vs. 23,79 vs. 19,17 (p = 0,08) – 3,14 vs. 13,14 vs. 17,64 (p = 0,18) – 1,36 vs. 2,07 vs. 1,89 (ns)
Morley e.a. 2018	A2	104	12 weken	Inclusie: ? Aanvang: Pl.: 14,10 E/dag Bacl.: 17,03/13,78 E/dag	– Pl. – Bacl. 30 mg/dag – Bacl. 75 mg/dag	– Tijd tot gebruik – Tijd tot terugval – Cum. dagen abstinentie	– $\chi^2 = 6,44$ (p < 0,05) – $\chi^2 = 4,62$ (p < 0,05) – $\chi^2 = 2,12$ (p > 0,05)
Muller e.a. 2015	A2	56	12 weken	Inclusie: ♂ ≥ 21 E/week ♀ ≥ 14 E/week Aanvang: Pl.: 191,6 g alcohol/dag Bacl.: 206,2 g alcohol/dag	– Bacl. 30-270 mg/dag – Pl.	– % dagen abstinentie – Cumulatieve dagen abstinentie	– 68,2% vs. 23,8% (p = 0,014) – 67,8 vs. 51,8 (p = 0,047)

TABEL 1 Geïnccludeerde onderzoeken met baclofen bij stoornis in alcoholgebruik (vervolg)

Onderzoek	Niveau van bewijskracht	N	Duur	Hoeveelheid alcoholgebruik	Interventie	Primaire uitkomstmaat	Effect op primaire uitkomstmaat
Ponizovsky e.a. 2015	A2	64	12 weken	Inclusie: ♂ ≥ 21 E/week ♀ ≥ 14 E/week Follow-up: 52 weken ≥ 2 dagen overmatige alcoholconsumptie/week Aanvang: Pl.: 8,2 E/dag Bacl.: 7,4 E/dag	- Bacl. 50 mg/dag - Pl.	- Overmatige alcoholconsumptie (12 w) - Overmatige alcoholconsumptie (52 w) - % dagen abstinentie (12 w) - % dagen abstinentie (52 w)	- 20,1% vs. 19,9% (p = 0,79) - 27,5% vs. 28,3% (p = 0,51) - 46,1% vs. 47,5% (p = 0,39) - 41,9% vs. 40,7% (p = 0,09)
Reynaud e.a. 2017	A2	320	26 weken	Inclusie: ? Aanvang: Pl.: 93,6 g alcohol/dag Bacl.: 95,5 g alcohol/dag	- Bacl. 180 mg/dag - Pl.	- % dagen abstinentie	11,9% vs. 10,5% (p = 0,618)

?: niet beschreven; ns: niet significant; ODDS: Obsessive-Compulsive Drinking Scale; RCT: gerandomiseerde gecontroleerde trial; zware drinkdag: mannen ≥ 5 eenheden (E) per dag, vrouwen ≥ 4 eenheden per dag; Cum.: cumulatieve; Bacl.: baclofen; Pl.: placebo.

dagen; $p = 0,001$) en het aantal dagen overmatige alcoholconsumptie (7,08 versus 16,22; $p = 0,001$). De tijd tot de eerste terugval en de craving (*Obsessive Compulsive Drinking Scale*), waren niet verschillend tussen beide groepen.

Hauser e.a. (2016) rapporteerden het effect van baclofen driemaal daags 10 mg gedurende 12 weken bij 180 veteranen met chronische hepatitis C. Er was geen significant verschil in abstinentie: 32,3% versus 31,1% ($p = 0,95$).

Het onderzoek van Jaury (2016) werd op een congres gepresenteerd. Alleen de presentatie hiervan was beschikbaar. Totaal 320 patiënten werden gerandomiseerd voor baclofen tot 300 mg of placebo. Onduidelijk was wat de gemiddelde dosering baclofen was. Uiteindelijk was 56,8% van de baclofengroep abstinēt na 52 weken, versus 36,5% in de placebogroep ($p = 0,004$).

Krupitskii e.a. (2015) rapporteerden het effect van baclofen 2 dd 25 mg gedurende 3 maanden bij 32 patiënten. De duur van remissie was niet verschillend van die met placebo (8,6 versus 7,4 weken; $p = 0,66$). Ook de tijd tot de eerste alcoholconsumptie (8,4 versus 6,2 weken; $p = 0,23$), het gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) en de verschillende cravingschalen lieten geen significant verschil zien.

Leggio e.a. (2014) bestudeerden 30 aan alcohol en tabak verslaafde patiënten. De behandeling werd gerandomiseerd en dubbelblind uitgevoerd in twee groepen: baclofen 80 mg per dag en placebo. Het percentage dagen abstinē-

tie van alcohol en tabak was in de baclofengroep significant lager (12,1 versus 3,5; $p = 0,004$).

Morley e.a. (2014) onderzochten gedurende 12 weken 42 patiënten die dubbelblind werden behandeld met placebo, baclofen 30 mg of baclofen 60 mg. Er waren geen significante verschillen tussen de drie groepen in terugval in alcoholgebruik of de eerste zware drinkdag.

Morley e.a. (2018) behandelden 104 patiënten met baclofen 30 mg, 75 mg of placebo gedurende 12 weken. Zowel de tijd tot het eerste gebruik als tot de eerste terugval was significant langer in de baclofengroep. Het percentage dagen abstinētie was niet verschillend tussen beide groepen.

Muller e.a. (2015) rapporteerden het effect van 30 tot 270 mg per dag (gemiddeld 180 mg/dag) bij 56 patiënten met alcoholafhankelijkheid gedurende 12 weken. Meer patiënten in de baclofengroep waren abstinēt van alcohol (68,2% versus 23,8%; $p = 0,014$).

Ponizovsky e.a. (2015) onderzochten baclofen 50 mg per dag bij 64 patiënten. Er was geen significant verschil tussen de placebo- en de baclofengroep wat betrof overmatige alcoholconsumptie en het aantal dagen abstinētie, hetgeen werd nagevraagd bij de deelnemer en de familie.

De grootste RCT betreft het onderzoek van Reynaud e.a. (2017). In dit onderzoek werden 320 patiënten na een alcohol detoxificatie behandeld met baclofen tot maximaal

180 mg (gemiddeld 153,5 mg) per dag, gedurende 26 weken. Abstinentie gedurende 20 weken (11,9% vs. 10,5% bij placebo) verschilde niet tussen de baclofen- of de placebo-groep.

PERCENTAGE DAGEN ABSTINENTIE

In de meta-analyse van Pierce e.a. (2018) werd het percentage dagen abstinentie bestudeerd als een van de uitkomstmaten. De studies van Addolorato e.a. (2002; 2011), Garbutt e.a. (2010a), Leggio e.a. (2014), Morley e.a. (2018), Muller e.a. (2015) en Ponizovsky e.a. (2014) werden geïncludeerd, in totaal 457 patiënten. Er werd geconcludeerd dat baclofen geen significant effect hierop had (standaard gemiddeld verschil (SMD): 0,205; $p = 0,368$). In al deze studies werd het percentage dagen abstinentie als primaire uitkomstmaat geanalyseerd. Ook in de studies van Garbutt e.a. (2010b) en Addolorato e.a. (2011) (die niet werden geïncludeerd in de genoemde meta-analyse) werd het percentage dagen abstinentie als primaire uitkomstmaat vermeld, zonder significante voorkeur voor baclofen.

TIJD TOT TERUGVAL

In de meta-analyse van Pierce e.a. (2018) werd ook de tijd tot de eerste terugval meegenomen als primaire uitkomstmaat. De studies van Addolorato e.a. (2002; 2007), Beraha e.a. (2017), Garbutt e.a. (2010a), Krupitsky e.a. (2015), Morley e.a. (2014; 2018) en Reynaud e.a. (2017) werden geïncludeerd, in totaal 852 patiënten. In de studies van Addolorato e.a. (2002; 2007), Garbutt e.a. (2010a) en Reynaud e.a. (2017) werd deze uitkomstmaat niet primair geanalyseerd. Er werd geconcludeerd dat baclofen de tijd tot de eerste terugval significant verlengt (SMD: 0,418; $p = 0,000$). Gupta e.a. (2016) bestudeerden ook de tijd tot terugval, die niet significant verschillend was vergeleken met die van de benfothiaminegroep, maar deze studie werd niet geïncludeerd door Pierce e.a.

PERCENTAGE ABSTINENTIE BIJ EINDMETING

In de meta-analyse van Pierce e.a. (2018) werden de onderzoeken van Addolorato e.a. (2002, 2007), Beraha e.a. (2018), Hauser e.a. (2017), Jaury e.a. (2016), Morley e.a. (2018), Muller e.a. (2015) en Reynaud e.a. (2017) meegewogen, met in totaal 1244 patiënten. Alleen in de studies van Addolorato e.a. (2002) en Jaury e.a. (2016) was dit de primaire uitkomstmaat. Er werd geconcludeerd dat er een significante verbetering was in de baclofengroep (oddsratio 1,930; $p = 0,010$). Als de groepen werden verdeeld tussen een lage dosering (tot en met 75 mg baclofen) en een hoge dosering, was er in beide groepen geen significant verschil, alhoewel er in de laag gedoseerde groep wel een trend was richting een effect van baclofen (oddsratio 2,294; $p = 0,063$).

Bijwerkingen

Baclofengeïnduceerde bijwerkingen waren conform het sedatief werkingsmechanisme: onder andere slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid en vermoeidheid, maar beperkt in ernst en omvang (Addolorato e.a. 2002; Garbutt e.a. 2010a, 2010b; Krupitskii e.a. 2015; Beraha e.a. 2016; Reynaud e.a. 2017), ook bij patiënten met een leverziekte (Addolorato e.a. 2007; Hauser e.a. 2016). Voor de bijwerkingen lijkt er wel sprake van een dosis-effectrelatie: hogere doseringen (boven 100 mg) werden vaak minder goed verdragen (moeheid, slaperigheid en een droge mond) (Muller e.a. 2015; Beraha e.a. 2016).

DISCUSSIE

Onderzoeken

In de afgelopen jaren zijn er verschillende onderzoeken gepubliceerd die het effect van baclofen bij de stoornis in het gebruik van alcohol hebben onderzocht. In totaal betreft het 16 gerandomiseerde onderzoeken. Van de 16 onderzoeken lieten er 5 een significant positief effect zien van baclofen ten opzichte van placebo op de primaire uitkomstmaat (Addolorato e.a. 2002, 2007; Leggio e.a. 2014; Muller e.a. 2015; Jaury e.a. 2016) en in twee onderzoeken waren sommige primaire uitkomstmaten positief (Gupta e.a. 2016; Morley e.a. 2018). In deze onderzoeken werden doseringen van 30 mg (Addolorato e.a. 2002; Addolorato e.a. 2007; Gupta e.a. 2016) tot 270 mg en 300 mg per dag (Muller e.a. 2015; Jaury e.a. 2016) onderzocht.

Meta-analyses

Zoals we al beschreven, werden onlangs twee meta-analyses verricht (Bschor e.a. 2018; Pierce e.a. 2018). In de meta-analyse van Bschor e.a. werden 14 RCT's geïncludeerd en werd geanalyseerd wat het effect van baclofen was op de primaire uitkomstmaat van de verschillende RCT's. Baclofen liet geen significant effect zien ten opzichte van placebo (standaard gemiddeld verschil (SMD): 0,22; 95%-betrouwbaarheidsinterval: -0,03-0,47; $p = 0,09$). Als alleen studies met de uitkomst abstinentie werden geanalyseerd, was er wederom geen significant effect van baclofen (SMD: 0,20; 95%-BI: -0,08-0,49; $p = 0,16$). De hoeveelheid alcoholgebruik was wel verminderd in de baclofengroep (SMD: 0,28 (95%-BI: 0,00-0,56; $p = 0,05$). In deze meta-analyse werd geconcludeerd dat baclofen niet duidelijk beter was dan placebo in de langetermijnbehandeling van de stoornis in het gebruik van alcohol en bij een eventueel effect, zou dit klinisch nauwelijks relevant zijn.

Overigens werd in deze meta-analyse op basis van het *Cochrane Collaboration Handbook* bekeken in hoeverre er sprake was van bias. Er waren 4 studies waarbij het risico

laag werd ingeschat. Analyse van deze 4 onderzoeken leverde geen significant voordeel voor baclofen op (SMD: 0,10; 95%-BI: -0,20-0,41; $p = 0,51$).

In de meta-analyse van Pierce e.a. (2018) werden 13 (op één na) dezelfde studies geïncludeerd, en werd juist geconcludeerd dat baclofen wel effectief is, hoewel het percentage dagen abstinentie gedurende studie ook hier niet significant verschilde tussen beide groepen (SMD: 0,21; 95%-BI: -0,24-0,66; $p = 0,368$). Wel was het percentage patiënten die abstinēt waren aan het eind van de studie hoger in de baclofengroep (oddsratio: 1,93; 95%-BI: 1,17-3,17; $p = 0,010$) en was de tijd tot terugval later in de baclofengroep (SMD: 0,42; 95%-BI: 0,19-0,64; $p = 0,000$).

Hoewel er dus aanwijzingen zijn dat baclofen een positief effect kan hebben op het verminderen van terugval in alcoholgebruik, betreft dit meestal secundaire parameters. In meerdere studies was de primaire uitkomstmaat percentage dagen abstinentie, hetgeen ook in de meta-analyse van Pierce e.a. (2018) geen effect liet zien. De positieve bevindingen van Pierce e.a. berusten gedeeltelijk op de RCT's van Adollorato e.a., die grote effecten vonden van baclofen. Deze effectgroottes zijn in latere onderzoeken niet gerepliceerd (Pierce e.a. 2018).

Ook is er een verschil in geïncludeerde onderzoeken: in hun meta-analyse includeerden Bschor e.a. (2018) wel het congresverslag van Garbutt e.a. (2010b), in tegenstelling tot Pierce e.a. (2018). Hierin werd geen effect van baclofen gevonden. Voor beide keuzes is iets te zeggen: enerzijds bevat het verslag informatie over het antwoord op de vraagstelling, anderzijds is de kwaliteit van het onderzoek minder goed te beoordelen.

Overigens werd in beide meta-analyses de studie van Gupta e.a. (2010; geen effect van baclofen) niet geïncludeerd aangezien deze niet geblindeerd werd uitgevoerd. Het moge duidelijk zijn dat de kwaliteit van deze studie lager is vanwege de afwezigheid van blinding.

In elk geval is er geen bewijs voor de effectiviteit van hoge doseringen baclofen: in beide meta-analyses wordt geen effect hiervan gevonden. Hoewel Muller e.a. (2015) (maximaal 270 mg, gemiddeld 180 mg per dag) een significant effect van baclofen rapporteerden, kon de groep van Reynaud (2017) (180 mg per dag) dit resultaat in een grotere groep patiënten die langer onderzocht werden niet repliceren. Daarnaast werden hogere doseringen ook relatief

slecht verdragen.


Pierce e.a. (2018) suggereren dat baclofen mogelijk alleen effectief is bij zwaar alcoholgebruik. Dit effect lijkt wederom gedreven door de initiële studies door Addolorato e.a.: zo gebruikten de deelnemers in de drie positieve RCT's relatief veel alcohol: gemiddeld ongeveer 200 g alcohol per dag (Muller e.a. 2015) en gemiddeld ongeveer 150 g per dag (Addolorato e.a. 2002, 2007). Echter, Beraha e.a. (2016) vonden geen significant effect van baclofen, terwijl in deze populatie ook sprake was van ernstig alcoholgebruik (141,8 g per dag). Ook hier blijkt de evidentie voor het effect van baclofen dus niet eenduidig.

CONCLUSIE

Op grond van de beschreven studies en de twee meta-analyses die hierover verschenen zijn, concluderen wij dat er vooralsnog geen éénduidige evidentie is voor de effectiviteit van baclofen bij de stoornis in het gebruik van alcohol. Hoewel er zoals gerapporteerd door Pierce e.a. (2018) aanwijzingen zijn dat baclofen een positief effect kan hebben op de tijd tot terugval en abstinentie bij de eindmeting, is dit effect klinisch van beperkte relevantie. Echter, gezien het relatief beperkte effect van de huidige beschikbare geregistreerde behandelingen kan dit resultaat ook gezien worden als een mogelijke hoopvolle uitbreiding van de behandelingsopties voor deze moeilijk te behandelen populatie. Deze conclusie wordt ondersteund door de cochrane-review, waarin wordt geconcludeerd dat geen van de primaire en secundaire uitkomstmaten een verschil liet zien tussen baclofen en placebo (Minozzi e.a. 2018).

In verder onderzoek zou men aandacht kunnen besteden aan de effectiviteit van baclofen bij subgroepen (bijvoorbeeld gebruikerspatroon en comorbiditeit), farmacogenetica en de combinatie van baclofen met psychotherapie. Mogelijk kan dit de heterogeniteit van de uitkomsten verklaren.

Gezien het gebrek aan evidentie voor effectiviteit van baclofen op de primaire uitkomstmaten concluderen wij dan ook dat er vooralsnog geen indicatie is voor het gebruik van baclofen bij de behandeling van de stoornis in het gebruik van alcohol.

 Franka Steenhuis, bibliothecaris, hielp bij de zoekstrategie.

LITERATUUR

- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, e.a. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol* 2002; 37: 504-8.
- Addolorato G, Leggio L, Agabio R, Colombo G, Gasbarrini G. Baclofen: A new drug for the treatment of alcohol dependence. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1003-8.
- Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Curr Pharm Design* 2010; 16: 2113-7.

- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, e.a. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2011; 46: 312-7.
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, e.a. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1915-22.
- 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* 2005; 40: 147-50.
- Beraha EM, Saleminck E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, e.a.. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 1950-9.
- Brennan JL, Leung JG, Gagliardi JP, Rivelli SK, Muzyk AJ. Clinical effectiveness of baclofen for the treatment of alcohol dependence: A review. *Clin Pharmacol* 2013; 5: 99-107.
- Brink van den W. Evidence-based pharmacological treatment of substance use disorders and pathological gambling. *Curr Drug Abuse Rev* 2012; 5: 3-31.
- Bschor T, Henssler J, Müller M, Baethge C. Baclofen for alcohol use disorder-a systematic meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 232-42.
- Colombo G, Maccioni P, Carai MAM, Gessa GL. Place for baclofen in treating alcoholism. *European Neuropsychopharmacology. Conference: 23rd European College of Neuropsychopharmacology, ECNP Congress 20, S184, 2010. Amsterdam; 2010.*
- 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* 2010a; 34: 1849-57.
- Garbutt J, Kalka-Juhl L, Kampov-Polevoy A, e.a. A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of baclofen combined with naltrexone for alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research International Society for Biomedical Research on Alcoholism World Congress, ISBRA 2010; 2010 August 2010; Paris, France. Conference Publication; 2010b. p. 166A.*
- Gorsane MA, Kebir O, Hache G, Blecha L, Aubin HJ, Reynaud M, e.a. Is baclofen a revolutionary medication in alcohol addiction management? Review and recent updates. *Subst Abuse* 2012; 33: 336-49.
- Gupta M, Verma P, Rastogi R, Arora S, Elwathi D. Randomized open-label trial of baclofen for relapse prevention in alcohol dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017; 43: 324-31.
- 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: 1173-83.
- Jaury P. 2016. Bacloville presentation. <https://www.recherchecliniquenpariscentre.fr/wp-content/uploads/2016/09/Pre%%81sentation-Berlin-7.pdf>
- Krupitskii EM, Rybakova KV, Kiselev AS, Alekseeva YV, Berntsev VA, Chekhlatyi EI, e.a. Efficacy and safety of the use of baclofen in the treatment of alcohol dependent (a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study). *Neurosci Behav Physiol* 2016; 47: 153-62.
- Leggio L, Zwiak WH, Edwards SM, Tidey JW, Swift RM, Kenna GA. A preliminary double-blind, placebo-controlled randomized study of baclofen effects in alcoholic smokers. *Psychopharmacol* 2014; 232: 233-43.
- Minozzi S, Saulle R, Rosner S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Syst Database Rev* 2018; 11: CD012557.
- Morley KC, Baillie A, Fraser I, Furneaux-Bate A, Dore G, Roberts M, e.a.. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2018; 212: 362-9.
- Morley KC, Baillie A, Leung S, Addolorato G, Leggio L, Haber PS. Baclofen for the treatment of alcohol dependence and possible role of comorbid anxiety. *Alcohol Alcohol* 2014; 49: 654-60.
- Muller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Kruger J, Stickel A, e.a. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1167-77.
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol. Utrecht: NVvP; 2008.
- Pierce M, Sutherland A, Beraha EM, Morley E, van den Brink W. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 28: 795-806.
- 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.
- Rehm J, Shield KD, Gmel G, Rehm MX, Frick U. Modeling the impact of alcoholdependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 89-97.
- Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, e.a. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients - the ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol* 2017; 52: 439-46.

SUMMARY

The efficacy of baclofen in alcohol dependence

A. NEVEN, G.J.H. DUMONT

BACKGROUND In the past years numerous studies have investigated the efficacy of baclofen for alcohol dependence. After publication of several reviews a number of new randomized controlled trials have been published. Two recent meta-analyses, based on largely the same studies, reported contrary results. One meta-analysis showed a positive effect on time to relapse and abstinence at endpoint. The other meta-analysis did not show an effect on the primary outcome measures.

AIM To clarify the clinical relevance of the effect of baclofen on alcohol use in patients with a disorder in the use of alcohol, in the light of the positive and the negative meta-analysis.

METHOD A systematic literature search using Medline, Embase and PsycINFO (Prisma guideline).

RESULTS We found 16 randomized controlled trials in which the effect of baclofen was studied. Seven of them showed a significant positive effect of baclofen on (one or more of the) primary outcome measures.

CONCLUSION We conclude that there is insufficient evidence for the use of baclofen for the treatment of alcohol dependence.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)8, 544-553

KEY WORDS alcohol dependence, baclofen, pharmacotherapy