

Aus der Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Möller

**Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Acamprosat und Naltrexon
in der Entwöhnungsbehandlung
alkoholabhängiger Patienten**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Susanne Rösner

aus Landshut

2006

Mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Soyka
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. P. Eyer Priv. Doz. Dr. med. K. Jahn
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	01. 12. 2006

Inhaltsverzeichnis

0	Einleitung	5
1	Theoretische Grundlagen	9
1.1	Theoretische Grundlagen der Alkoholabhängigkeit	9
1.1.1	Diagnostische Kriterien der Alkoholabhängigkeit	9
1.1.2	Erklärungsmodelle der Alkoholabhängigkeit	11
1.1.3	Therapie der Alkoholabhängigkeit	23
1.2	Moderatoren des Behandlungserfolgs	35
1.2.1	Vorbemerkungen zum Validitätsbegriff	35
1.2.2	Unsystematische und systematische Moderator-Wirkungen	36
1.2.3	Beschreibung potentieller Moderatorvariablen	37
1.3	Theoretische Grundlagen der Meta-Analyse	44
1.3.1	Ablauf und Methoden der Befundintegration	45
1.3.2	Kritikpunkte meta-analytischer Verfahren	52
1.3.3	Schlussfolgerungen für die Methodik von Meta-Analysen	56
1.3.4	Meta-Analysen zur Pharmakotherapie des Alkoholismus	58
2	Fragestellung und Hypothesen der Meta-Analyse	65
3	Methodik der Meta-Analyse	67
3.1	Studienauswahl	67
3.2	Zielkriterien und Moderatoren	68
3.3	Suchstrategie	69
3.3.1	Identifikation der Primärstudien	69
3.3.2	Rückmeldung unpublizierter Einzelergebnisse	71
3.4	Merkmals- und Ergebniskodierung	73
3.5	Datensynthese	74
3.6	Publikationsverzerrung	75
3.7	Dropot-Analyse	75
3.8	Heterogenität	76
3.9	Moderatoranalyse	76
3.10	Software	77
4	Ergebnisse der Meta-Analyse	79
4.1	Beschreibung der Primärstudien	79
4.2	Hauptkriterien der Meta-Analyse	84
4.2.1	Konsumrisiko	85
4.2.2	Rückfallrisiko	87
4.2.3	Rückfallrisiko nicht-abstinenter Patienten	89
4.3	Nebenkriterien der Wirksamkeitsbewertung	91

4.3.1	Trinktage pro Woche	91
4.3.2	Konsummenge pro Tag	93
4.3.3	Zeit bis zum ersten Konsum	95
4.3.4	Zeit bis zum ersten Rückfall	96
4.3.5	Gamma-Glutamyl-Transferase	97
4.4	Weitere Ergebnisse	98
4.4.1	Vergleichende Bewertung der Substanzen	98
4.4.2	Konsumrisiken im zeitlichen Verlauf	99
4.4.3	Rückfallrisiko bei kognitiver Rückfallprophylaxe	100
4.4.4	Follow-up	101
4.4.5	Prüfung von Publikationsverzerrungen	106
4.5	Ergebnisse der Meta-Regression	108
5	Diskussion	113
6	Zusammenfassung	137
7	Literatur	141
8	Anhang	176
9	Danksagung	228
10	Lebenslauf	229

0 Einleitung

Die Zahl der Alkoholabhängigen in Deutschland wird auf 1,6 Millionen (Bühringer et al., 2000) geschätzt; die durch übermäßigen Alkoholkonsum entstandenen Folgekosten belaufen sich Schätzungen zufolge auf mehr als 20 Milliarden Euro (Bergman & Horch, 2000).

Während die Entzugsbehandlung alkoholabhängiger Patienten vorwiegend durch pharmakotherapeutische Maßnahmen unterstützt wird, stehen psychosoziale Behandlungsformen im Vordergrund der Entwöhnungstherapie. Unter Anwendung unterstützender, motivierender und verhaltenstherapeutischer Maßnahmen können dabei je nach therapeutischen Rahmenbedingungen und behandeltem Patientenkollektiv moderate bis gute Erfolge erzielt werden. Problematisch bleibt jedoch die oftmals unzureichende Stabilisierung abstinenter Verhaltens im langfristigen Verlauf sowie die geringe therapeutische Ansprechbarkeit bestimmter Patientengruppen.

Die zunehmende Erforschung neurobiologischer Regulationsmechanismen hat nicht nur wesentlich zum Verständnis der Abhängigkeitserkrankungen beigetragen; deren Kenntnis konnte darüber hinaus zur Ableitung pharmakologischer Strategien der Rückfallprophylaxe bei alkoholabhängigen Patienten genutzt werden. Dabei basieren die als adjuvante Behandlungsmaßnahmen eingesetzten Verfahren zumeist auf unterschiedlichen Wirkmechanismen: Während Disulfiram (Antabus®) das Rückfallrisiko durch Potenzierung aversiver Konsequenzen mindert und klassische Psychopharmaka primär über eine Beeinflussung psychiatrischer Komorbidität wirken, modulieren sogenannte *Antidipsotropika* selektiv neuronale Systeme, die an der Entwicklung und Aufrechterhaltung abhängigen Verhaltens beteiligt sind. Ein relativ konsistenter Nachweis konsumreduzierender Eigenschaften ist bislang für zwei Wirkstoffe gelungen: für den Glutamat-Antagonisten *Acamprosate* (Campral®) und den Opioid-Antagonisten *Naltrexone* (Nemexin®; ReVia®). Die Ergebnisse klinischer Studien werden zudem durch die Evidenz meta-analytischer Befunde gestützt, welche die Wirksamkeit der Substanzen übereinstimmend bestätigen (Schöchlin & Engel, 2000; Kranzler & Van Kirk, 2001; Streeton & Whelan, 2001; Hopkins et al., 2002; Srisurapanont & Jarusuraisin, 2002; Berglund et al., 2003; Chick et al., 2003; Slattery et al., 2003; Mann et al., 2004; Bouza et al., 2004; Srisurapanont & Jarusuraisin, 2005).

Trotz mehrfacher Prüfung der Befundlage durch Meta-Analysen konnte eine Reihe von Fragestellungen bislang nicht ausreichend geklärt werden. Diese betreffen zum einen die nachgewiesene Heterogenität der Effekte, die für den Einfluss von Patienten-, Design-, und Behandlungsmerkmalen spricht. Solange die Quellen dieser Varianzheterogenität nicht aufgeklärt sind, bleibt die Evidenz meta-analytischer Befunde mit einer gewissen Unsicherheit belegt. Schließlich wäre denkbar, dass Störfaktoren eine systematische Unter- bzw. Überschätzung der tatsächlichen Effekte bedingen und die Behandlungswirkung durch die Gesamteffekte verzerrt abgebildet wird. Allerdings ist die nachgewiesene Heterogenität nicht notwendigerweise durch methodische Mängel verursacht; denkbar wäre auch, dass die Wirksamkeit der Behandlung in Abhängigkeit von Behandlungs- und Patientenmerkmalen

variiert und aus den identifizierten Varianzquellen Hinweise für eine Optimierung therapeutischer Rahmenbedingungen ableitbar sind.

Eine Aufklärung der Varianzquellen, die sich aus den genannten Gründen als dringend erforderlich erweist, ist bislang jedoch nur ansatzweise gelungen. Dabei besteht eine der wesentlichen Leistungen meta-analytischer Verfahren gerade in der Identifikation potentieller Effektmoderatoren. Inwieweit diese gelingt, hängt von der theoretischen Elaboriertheit der Modellprüfung, aber auch von Umfang und Qualität der empirischen Datengrundlage ab (DerSimonian & Laird, 1986). Vor allem unvollständige Angaben in den Primärstudien und ungünstige Verteilungseigenschaften geprüfter Variablen haben eine meta-analytische Prüfung potentieller Moderatoren bislang erschwert (Srisurapanont & Jarusuraisin, 2005).

Weitgehend ungeklärt ist bislang auch die Frage, inwieweit die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Antidipsotropika mit Publikationsverzerrungen (*Publication Bias*) belegt sind. Repräsentieren publizierte Befunde einen in Richtung Signifikanz verzerrten Teilbereich empirischer Forschung, gelangen folglich auch meta-analytische Bewertungen zu überhöhten Schätzungen der Gesamteffekte (Kleist, 2001). Eine Prüfung des Problembereichs erweist sich vor dem Hintergrund des hohen Bias-Risikos industriegeförderter Forschungsbereiche als in besonderer Weise erforderlich (Davidson, 1986; Rochon et al., 1994; Shear, 1993; Lexchin et al., 2003; Melander et al., 2003). Neben Verzerrungen auf Ebene der Studienpublikation ist auch die Gefahr einer selektiven Präsentation einzelner Ergebnisse innerhalb publizierter Primärstudien zu prüfen (*Reporting Bias*).

Ein weiterer Problembereich resultiert aus der Fokussierung ausgewählter Zielkriterien im Rahmen der klinischen Prüfung beider Substanzen. Während sich der Wirksamkeitsnachweis für Acamprosat meist auf abstinenzunterstützende Effekte der Substanz bezieht, wird der Effizienzbeleg für Naltrexon überwiegend durch Befunde zur rückfallprophylaktischen Eigenschaft des Opioid-Antagonisten gestützt. Dies gilt sowohl für die Ergebnisse der Primär- als auch der Sekundärforschung, deren Bewertungsgrundlage durch die publizierte Datengrundlage singulärer Ergebnisse vorgegeben ist. So liegen bislang nur wenige und zum Teil kontroverse Befunde zur Frage vor, inwieweit Acamprosat geeignet ist, neben einem Abstinenzverstoß auch unkontrolliertem Trinken vorzubeugen, und Naltrexon umgekehrt neben seinen rückfallprophylaktischen Eigenschaften auch eine abstinenzunterstützende Wirkkomponente aufweist. Bislang wird die Charakterisierung der Wirkprofile beider Substanzen zumeist aus präklinischen Befunden abgeleitet. So erweisen sich beide Wirkstoffe im Tiermodell sowohl unter Deprivations- als auch unter freien Zugangsbedingungen als wirksam, wobei eine Optimierung der Substanzwirkungen unter differierenden Rahmenbedingungen beobachtet wurde: Während sich Acamprosat nach Phasen der Alkoholdeprivation als besonders effizient erweist, kann Naltrexon seine optimale Wirkung vor allem unter freien Zugangsbedingungen nicht-deprivierter Versuchstiere entfalten. Für eine äquivalente Charakterisierung der Wirkprofile auf der Ebene klinischer Befunde sind abstinenzunterstützende und rückfallprophylaktische Effekte beider Substanzen meta-analytisch zu prüfen und vergleichend gegenüberzustellen. Da systematische Unterschiede

zwischen den Acamprosat- und Naltrexon-Studien neben der Wahl der Zielkriterien auch Merkmale der Behandlung und des Studiendesigns betreffen, sollte eine Gegenüberstellung im optimalen Fall unter Konstanthaltung ergebnisrelevanter Faktoren erfolgen.

Aus den dargestellten Fragestellungen zur klinischen Wirksamkeit von Antidipsotropika ist auch die zentrale Zielsetzung der vorliegenden Meta-Analyse ableitbar: Diese besteht in der integrativen und aktualisierten Bewertung randomisiert-kontrollierter Studien zu Acamprosat und Naltrexon unter Einbeziehung unpublizierten Datenmaterials, das von den Autoren der Primärstudien und vom Acamprosat-Hersteller für die meta-analytische Bewertung bereitgestellt wurde. Aus der Verfügbarkeit unveröffentlichter Befunde ergeben sich gegenüber ausschließlich auf publizierten Primärstudien basierenden Meta-Analysen eine Reihe von Vorteilen:

- So garantiert die durch zusätzliche Daten erzielte Steigerung des Stichprobenumfangs eine verbesserte Präzision der Effektberechnung.
- Durch Gegenüberstellung publizierter und unpublizierter Ergebnisse kann zudem das Vorliegen von Publikationsverzerrungen geprüft und ggf. korrigiert werden. Neben Verzerrungen auf Ebene der Studienpublikation können dabei Effekte eines Reporting Bias berücksichtigt werden.
- Eine hypothesengeleitete Erweiterung der Datengrundlage ermöglicht zudem die Prüfung bislang ungeklärter Fragestellungen und Hypothesen. Diese betreffen unter anderem die vollständige Charakterisierung der Wirkprofile von Acamprosat und Naltrexon bei gleichzeitiger Kontrolle relevanter Design- und Behandlungsmerkmale.
- Die durch Einbeziehung unpublizierter Befunde erzielte Reduktion des Anteils fehlender Daten erhöht die Teststärke der Meta-Regression und verbessert somit die Voraussetzungen einer weiteren Aufklärung der nachgewiesenen Befundheterogenität. Neben der Ableitung von Maßnahmen zur Optimierung der klinischen Wirksamkeit ist von der Varianzaufklärung zudem eine Evidenzsteigerung zu erwarten.

Daneben erhebt die Meta-Analyse den allgemeinen Anspruch der evidenzbasierten Integrationsforschung, sowohl dem behandelnden Arzt als auch dem betroffenen Patienten die Einschätzung zu erwartender Behandlungserfolge durch Bereitstellung leicht interpretierbarer Maßzahlen zu erleichtern. Eine Verbesserung der Bewertungsgrundlage therapeutischer Entscheidungsprozesse ist vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten und Vorbehalte gegenüber einer Behandlung mit Antidipsotropika bei Arzt und Patient in besonderer Weise erforderlich (Mark et al., 2003).

1 Theoretische Grundlagen

Das vorliegende Kapitel gibt einen Überblick über theoretische Grundlagen der Alkoholabhängigkeit, wobei besonderer Wert auf die Darstellung neurobiologischer Mechanismen der Abhängigkeitsentwicklung sowie pharmakologischer Strategien der Rückfallprophylaxe gelegt wird. Darüber hinaus gibt das Kapitel einen Überblick über Ergebnisse der präklinischen, klinischen und meta-analytischen Forschung zur Wirksamkeit von Antidipsotropika. Abschließend werden Methoden der systematischen Integrationsforschung sowie Leistungen und Grenzen meta-analytischer Verfahren dargestellt und diskutiert.

1.1 Theoretische Grundlagen der Alkoholabhängigkeit

An der Entwicklung und Aufrechterhaltung abhängigen Verhaltens sind neben psychologischen und sozialen Faktoren neurobiologische Prozesse beteiligt, die unter anderem für das Verständnis der Wirkmechanismen pharmakologischer Behandlungsstrategien wesentlich sind. Der Darstellung tierexperimenteller und klinischer Befunde zur Wirksamkeit von Antidipsotropika wird daher im Folgenden ein Überblick über Symptome sowie neurobiologische und lerntheoretischen Erklärungsmodelle der Alkoholabhängigkeit vorangestellt.

1.1.1 Diagnostische Kriterien der Alkoholabhängigkeit

Abhängigkeit äußert sich in einer Vielzahl psychischer, körperlicher und verhaltensbezogener Störungen. Die international etablierten Diagnosesysteme DSM-IV-TR¹ (Saß et al., 2003) und ICD-10² (Dilling et al., 1991) leisten eine standardisierte und systematisierte Zuordnung einzelner Symptome zu diagnostischen Kategorien alkoholbezogener Störungen. Dabei differenziert die ICD-10 nach dem biaxialen Konzept der Störungen durch Alkohol (Edwards & Gross, 1977) zwischen einem *schädlichen Gebrauch* und einem *Abhängigkeitssyndrom*. Während der schädliche Gebrauch über negative Konsumfolgen definiert wird, liegt beim Abhängigkeitssyndrom ein Muster körperlicher, kognitiver und verhaltensbezogener Störungen mit folgenden Symptomen vor (vgl. Soyka, 1999a):

- (1) Starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren,
- (2) Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich Beginn, Beendigung und Konsummenge,
- (3) Körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums,
- (4) Nachweis einer Toleranz,
- (5) Fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen zugunsten des Alkoholkonsums, erhöhter Zeitaufwand, um Alkohol zu konsumieren oder sich von den Folgen des Konsums zu erholen,
- (6) Anhaltender Alkoholkonsum trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen.

¹ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

² International Classification of Diseases

Wie die dargestellten Kriterien verdeutlichen, sind qualitative Merkmale für die Definition der Abhängigkeit entscheidend, wogegen quantitativen Aspekten des Konsums (wie Konsummenge und -häufigkeit) für die Diagnose keine wesentliche Bedeutung zukommt. Der starke, gelegentlich übermächtige Wunsch Alkohol zu konsumieren (1) sowie der Verlust der Kontrolle über den Konsum (2) sind Merkmale psychischer Abhängigkeit, die sich auf Verhaltensebene z. B. durch eine Vernachlässigung weiterer Interessen (5) und durch die Fortsetzung des Konsums trotz negativer Konsequenzen (6) äußern. Entzugerscheinungen (3) und Toleranzentwicklung (4) sind dagegen eine Folge biologischer Anpassungsprozesse und daher als Symptome physischer Abhängigkeit zu klassifizieren (Rommelspacher, 2003).

Im Rahmen von Erklärungsmodellen der Alkoholabhängigkeit kommt dem als *Craving* bezeichneten Symptom eines übermäßigen Alkoholverlangens besondere Bedeutung zu (Soyka, 1999a). Trotz der Relevanz des Kriteriums liegt bislang keine eindeutige Definition und Konzeptualisierung des Begriffs vor: So wird Craving unter anderem als kognitives Korrelat des konditionierten Entzugssyndroms (Ludwig, 1974; Siegel, 1975; MacRae et al., 1987), als konditioniertes "High" (Childress et al., 1987), als antizipierte Verstärkung (Marlatt & Gordon, 1985) oder als reizassoziierter, automatisierter Prozess (Tiffany, 1990) umschrieben.

Auf lerntheoretischer Ebene lassen sich die entwickelten Craving-Konzepte zwei Kategorien zuordnen: Den positiven Anreiz-Modellen und den negativen, entzugsbasierten Modellen (Richter et al., 1989; Pickens & Johanson, 1992). Erstere stellen die positiv verstärkende Alkoholwirkung in den Vordergrund der Konzeptualisierung, während letztere die Entzugsvermeidung als wesentliche Craving-Komponente betrachten.

Als hypothetisches Konstrukt soll Craving eine konzeptuelle Verbindung zwischen Prozessen der Abhängigkeitsentwicklung auf der einen Seite und Symptomen abhängigen Verhaltens auf der anderen Seite herstellen. Dementsprechend wird dessen therapeutische Beeinflussbarkeit mitunter als vermittelnder Faktor einer Verhaltensmodifikation interpretiert, weshalb zur Rückfallprophylaxe eingesetzte Wirkstoffe auch als *Anti-Craving-Substanzen* bezeichnet werden. Die dabei implizierte Verhaltensrelevanz des Konstrukts ist jedoch nicht durchgängig nachweisbar: So geht einem Rückfall nicht immer ein wahrgenommener Anstieg des Cravings voraus (z. B. Heinz et al., 1996a; Potgieter et al., 1999), und umgekehrt ist bei Reduktion des Rückfallrisikos nicht immer eine Minderung des Cravings nachweisbar (Sass et al., 1996; Withworth et al., 1996; Poldrugo et al., 1997; Geerlings et al., 1997; Pelc et al., 1997). Offen bleibt, inwieweit die oftmals nicht nachweisbare Korrelation zwischen Craving und Konsum auf einen tatsächlich nicht gegebenen Zusammenhang oder auf eine unzureichende Reflexion des Alkoholverlangens beim Patienten zurückzuführen ist (Tiffany, 1990). Die empirische Prüfung des Konstrukts und seiner verhaltensmoderierenden Wirkung erweist sich nicht zuletzt wegen der mangelnden Validität bislang vorliegender Operationalisierungen als problematisch. Soyka (1999b) empfiehlt daher, Substanzen mit rückfallprophylaktischer Wirkung als *Antidipsotropika* zu bezeichnen, da der Begriff im Gegensatz zur *Anti-Craving-Substanz* keinen spezifischen Wirkmechanismus impliziert.

1.1.2 Erklärungsmodelle der Alkoholabhängigkeit

An der Entwicklung und Aufrechterhaltung abhängigen Verhaltens sind biologische, psychologische und soziale Faktoren beteiligt, wobei neben Interaktionen zwischen den genannten Bedingungssebenen auch Wechselwirkungen mit pharmakologischen Substanzeneigenschaften zu berücksichtigen sind. Aufgrund der Vielschichtigkeit und Komplexität der Prozesse können im Rahmen theoretischer Modelle zur Abhängigkeitsentwicklung nur ausgewählte Aspekte erfasst werden. Dementsprechend beschränkt sich die folgende Darstellung auf Erklärungsansätze, die für das Verständnis pharmakologischer Strategien der Rückfallprophylaxe von zentraler Bedeutung sind.

Neurobiologische Grundlagen der Abhängigkeitsentwicklung

Alkohol beeinflusst eine Vielzahl unterschiedlicher Neurotransmittersysteme (Julien, 1997). So verstärkt Alkohol akut die inhibitorische Funktion von α_2 -Rezeptoren im Locus Coeruleus, im limbischen System und im Kortex (Heinz & Batra, 2003). Alkoholinduzierte Veränderungen im gabaergen und glutamatergen System vermitteln in bestimmten Dosisbereichen vor allem beruhigende und sedierende Effekte (Julien, 1997), durch gleichzeitige Beeinflussung endorphiner und dopaminerger Bahnen induziert Alkohol dagegen euphorisierende und lerntheoretisch verstärkende Wirkungen (O'Malley & Froehlich, 2003). Langfristig kommt es in den Systemen zu einer Anpassung bzw. Gegenregulierung, die sich auf körperlicher Ebene als Entzugssyndrom (Tsai et al., 1995), auf subjektiver und verhaltensbezogener Ebene unter anderem durch Craving, Kontrollverlust und Anreizbetonung äußert (Heinz & Batra, 2003). Die Bedeutung der wichtigsten Neurotransmittersysteme für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit wird im Folgenden dargestellt.

Gabaerge und glutamaterge Mechanismen

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) gilt als wichtigster inhibitorischer Transmitter im Zentralnervensystem (Kandel et al., 1995), von dem ca. 70% der Nervenzellen im Gehirn und Rückenmark gehemmt werden (Tabakoff & Hoffman, 1995). Unter dem Einfluss gabaerger Neurone werden zentraldämpfende Effekte wie z. B. Beruhigung, Sedierung, Anxiolyse vermittelt (Charney et al., 2001). Während GABA_B-Rezeptoren als metabotrope Rezeptoren an G-Proteine gekoppelt sind und über Second-Messenger auf die Genexpressivität der nachgeschalteten Zelle einwirken, beeinflussen GABA_A- und GABA_C-Rezeptoren als ionotrope Ionenkanäle die Aktionspotential-Frequenz über De- und Hyperpolarisation der Zellmembran.

Alkohol bindet an den GABA_A-Rezeptor und erhöht die Chlorid-Leitfähigkeit der Zellmembran (Julien, 1997; Tabakoff & Hoffman, 1995). Dadurch kommt es zum vermehrten Einstrom von Chlorid-Ionen und zur Zunahme der Ladungstrennung (Hyperpolarisation), wodurch der Effekt depolarisierender Transmitter vermindert und die Aktionspotential-Frequenz reduziert wird. Alkohol verstärkt somit die Wirkung des wichtigsten inhibitorischen Systems und vermittelt deshalb in bestimmten Dosisbereichen ähnliche Effekte wie Barbiturate und Benzodiazepine (Mann & Rommelspacher, 1999). Blednov et al. (2003) finden Hinweise, wonach Veränderungen an den α_1 - und β_2 -Untereinheiten des GABA-Rezeptors vor allem

an der Vermittlung sedierender Effekte, Veränderungen an den $\alpha 5$ -Untereinheiten dagegen an der Ausbildung psychomotorischer Alkoholwirkungen beteiligt sind (Boehm et al., 2004). Die spezifische Zusammensetzung des GABA_A-Rezeptors aus seinen Untereinheiten wird zudem mit interindividuellen Unterschieden der Alkoholsensitivität in Verbindung gebracht (Wallner, 2003; Harris & Mihic, 2004).

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter des Zentralnervensystems und integraler Bestandteil aller zentralnervösen Schaltkreise (Kandel et al., 1995). Auch an der glutamatergen Transmission sind metabotrope (mGluR1 - 8) und ionotrope Rezeptoren (NMDA-, Kainat- und AMPA-Rezeptor) beteiligt. Dabei kommt dem N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor) im Rahmen von Lern- und Gedächtnisprozessen und bei der Ausbildung synaptischer Plastizität eine zentrale Bedeutung zu (Olney, 1990; Bliss & Collingridge, 1993).

Alkohol vermindert am NMDA-Rezeptor den Kalziumeinstrom in die Zelle und somit die Frequenz exzitatorischer Potentiale. Als Bindungsstelle des Alkohols wird die NR2B-Untereinheit des Rezeptors vermutet (Follesa & Ticku, 1996; Hu et al., 1996; Lovinger, 1996). Darüber hinaus liegen Hinweise vor, wonach Alkohol auch mit der Glyzin-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor interferiert und durch Blockade des Kotransmitters eine indirekte Hemmung am NMDA-Rezeptor bewirkt (Mihic et al., 1997; Lobo et al., 2004). Mitunter wurden aber auch alkoholbedingte Veränderungen an metabotropen Glutamatrezeptoren nachgewiesen (Übersicht bei Zornoza et al., 2003).

NMDA-Rezeptoren im Bereich des Hippocampus und des Neocortex sind an der Langzeitpotenzierung assoziativer Verknüpfungen und daher vermutlich auch an der Entstehung abhängigkeitsrelevanter Gedächtnisprozesse (Suchtgedächtnis) beteiligt (Heinz & Batra, 2003). Umgekehrt werden Gedächtnisstörungen nach exzessivem Alkoholkonsum (Black-outs) mit der alkoholinduzierten Blockade des NMDA-Rezeptors in Verbindung gebracht (Heinz & Batra, 2003). Aber auch alkoholspezifische bzw. diskriminative Wirkungen werden durch den Rezeptor vermittelt. Wie Diskriminations-Studien mit Ratten und Primaten zeigen, kann Alkohol durch nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonisten substituiert werden (Shelton & Balster, 1994; Vivian et al., 2002) und in Humanstudien wird nach Einnahme von Ketamin und Dextromethorphan von alkoholähnlichen Wirkungen der beiden nicht-kompetitiven Antagonisten berichtet (Krystal et al., 1998; Soyka et al., 2000).

Somit verstärkt Alkohol die Funktion des wichtigsten inhibitorischen Systems (GABA) und reduziert gleichzeitig die Wirkung des wichtigsten exzitatorischen Systems (Glutamat), woraus eine Imbalance exzitatorischer und inhibitorischer Potentiale zugunsten der inhibitorischen Wirkung resultiert. Wie eine Vielzahl anderer Körperfunktionen und Organsysteme verteidigt auch das Zentrale Nervensystem die Aufrechterhaltung eines homöostatischen Gleichgewichts, d. h. Veränderungen einer oder mehrerer Zustandsgrößen werden durch Gegenregulation anderer Größen kompensiert.

So ist die nach chronischem Alkoholkonsum beobachtete Down-Regulierung an der Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors (Abi-Dargham et al. 1998; Mehta & Ticku, 2005) und die nachgewiesene Verminderung des alkoholinduzierten Chlorid-Ionen-Einstroms am GABA_A-Rezeptor (Tabakoff et al., 1996) als Folge gegenregulierender Maßnahmen zu verstehen.

Umgekehrt wird die alkoholbedingte Reduktion des Kalziumeinstroms am NMDA-Rezeptor nach chronischem Konsum durch eine Up-Regulierung im glutamatergen System kompensiert: So finden Tabakoff & Hoffman (1995) nach übermäßigem, langfristigem Alkoholkonsum Hinweise auf eine erhöhte NMDA-Rezeptoren-Anzahl und eine gleichzeitige Zunahme des Kalziumeinstroms. Welche Untereinheiten jedoch im Einzelnen von der Gegenregulation betroffen sind, ist bislang nicht vollständig geklärt. So wurde bei alkoholgewöhnten Ratten eine erhöhte Expression der NR1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors sowie der Glutamat- und Glyzin-Bindungsproteine beobachtet (Trevisan et al., 1994; Chen et al., 1997). Snell et al. (1996) berichten ebenfalls von einer erhöhten Expression der NR1-Untereinheit sowie der NR2A-Untereinheit im Hippocampus und im Kortex, während Hu et al. (1996) und Follesa & Ticku (1996) im Mausmodell einen erhöhten mRNA-Gehalt der NR2B-, nicht aber der NR1-Untereinheit nachweisen.

Auf symptomatischer Ebene äußern sich die gegenregulierenden Prozesse in Form von Alkoholtoleranz und Entzugserscheinungen. So nimmt unter Beibehaltung der anfänglichen Dosis die Alkoholwirkungen im Laufe der Zeit ab, wogegen anfangs erzielte Alkoholeffekte nur noch unter Dosissteigerung induziert werden können (Toleranzentwicklung). Bei Dosisreduktion oder vollständigem Alkoholentzug trifft der exzitatorische Botenstoff Glutamat dagegen auf hochregulierte Rezeptoren, GABA auf eine verminderte Rezeptorfunktion. Das Resultat ist ein erneutes Ungleichgewicht zwischen gabaerger Inhibition und glutamaterger Exzitation. Im Gegensatz zum inhibitorischen Effekt der akuten Alkoholwirkung überwiegen im Entzug jedoch exzitatorische Potentiale, weshalb die Entzugsphase von Symptomen wie Unruhe, Angst und Schlaflosigkeit sowie einem erhöhten Risiko für zerebrale Krampfanfälle begleitet wird (Tsai et al., 1995). Somit wird die Gegenregulierung im Alkoholentzug durch Symptome "demaskiert" (Heinz & Batra, 2003), die der akuten Alkoholwirkung entgegengesetzt sind. Toleranzentwicklung und Entzugssymptome sind somit Ausdruck desselben Grundgeschehens, nämlich einer Gegenregulierung der akuten Alkoholwirkung mit dem Ziel der Aufrechterhaltung eines homöostatischen Gleichgewichtszustands.

Der verstärkte Kalziumeinstrom am NMDA-Rezeptor wird darüber hinaus mit neurotoxischen Effekten während des Alkoholentzugs in Verbindung gebracht. Dabei spielt vermutlich die Beseitigung des Magnesium-Blocks eine wichtige Rolle (Heinz & Batra, 2003). Normalerweise blockiert dieser spannungsabhängig den NMDA-Ionenkanal und schützt die Zelle so vor neurotoxischen Effekten. Unter bestimmten Umständen jedoch, z. B. bei starker oder langanhaltender Depolarisation während des Alkoholentzugs, wird die Blockade aufgehoben, es kommt zum verstärkten Einstrom von Kalzium-Ionen und folglich zur neurotoxischen Schädigung der Zelle. Auf diese Weise können bereits kurze Abstinenzphasen (z. B.

während des Nachtschlafs) neurotoxische Schädigungen auslösen (Spanagel & Mann, 2003). Die so entstandenen zelltoxischen Wirkungen werden mit Alkohol-Folgeerkrankungen wie dem Wernicke-Korsakow-Syndrom, der Kleinhirn-Atrophie oder zerebralen epileptischen Anfällen in Verbindung gebracht (Tsai et al., 1995). Sekundär kommt es durch die Hochregulierung des glutamatergen Systems zu einer Stimulierung noradrenerger Nervenzellen im Locus coeruleus des Hirnstamms, die zur Entstehung vegetativer Symptomen des Alkoholentzugs beiträgt (Kiefer, 2003; Heinz & Batra, 2003).

Selbst nach Abklingen der akuten Entzugserscheinungen können gegenregulierende Prozesse im gabaergen und glutamatergen System weiter bestehen, da diese durch Mechanismen der klassischen Konditionierung assoziativ mit Umgebungsreizen verknüpft und folglich durch diese ausgelöst werden (vgl. 1.1.2).

Das mesolimbische Dopamin-System

Olds & Milner identifizierten 1954 durch Experimente zur intracranialen Selbststimulation das *mesolimbische Dopamin-System* als neurobiologisches Substrat lebens- und arterhaltender Verstärkungsprozesse (Birbaumer & Schmidt, 1996). Neuroanatomisch umfasst das System dopaminerge Neurone, die vom ventralen Tegmentum in den Nucleus Accumbens projizieren (Pinel, 1997). Ein Bündel der dopaminergen A10-Fasern führt zu Teilen des limbischen Systems und zum medialen präfrontalen Kortex, weshalb das System auch als *mesocortico-limbisches System* bezeichnet wird.

Aktiviert wird das mesolimbische Dopamin-System durch primäre Verstärker wie Nahrungsaufnahme, sexuelle Aktivität und elterliches Fürsorgeverhalten (Nesse & Berridge, 1997). Eine Aktivierung des Systems erhöht wiederum die Auftretenswahrscheinlichkeit all jener Verhaltensweisen, die den Zugang zum Verstärker begünstigen und so zur erneuten Stimulation des Systems beitragen (Soyka & Zieglgänsberger, 1999). Das sich auf diese Weise selbst verstärkende System dient evolutionsbiologisch betrachtet der Aufrechterhaltung und Förderung lebensnotwendiger sowie arterhaltender Vorgänge (Koob & Le Moal, 1997; Ploog, 1990).

An der Vermittlung der Verstärkung sind Prozesse der Aufmerksamkeitssteuerung, der Anreizzuschreibung und der motorischen Regulation zielgerichteten Verhaltens beteiligt. Bei Aktivierung des mesolimbischen Dopamin-Systems wird die Aufmerksamkeit selektiv auf verstärkende und verstärkerassoziierte Reize gerichtet; die Ausbildung assoziativer Verknüpfungen zwischen dem Verstärker und seinen Umgebungsreizen wird forciert, in Folge motivieren neben den Verstärkern auch verstärkerassoziierte Reize aufsuchendes Verhalten. Über eine Aktivierung motorischer Schleifen erfolgt die Umsetzung der Motivation in zielgerichtete motorische Aktionen, die der Beschaffung und Konsumption des Verstärkers dienen.

Neben primären Verstärkern besitzen auch Alkohol und Drogen verstärkende Eigenschaften. Elektrophysiologische Untersuchungen, die dosisabhängig eine Aktivierung dopaminerger

Neurone im Ventralen Tegmentum und im Nucleus Accumbens nachweisen (Yoshimoto et al., 1992, 2000), belegen die dopaminerge Vermittlung alkohol- und drogeninduzierter Verstärkung. Allerdings läuft die Aktivierung des Dopamin-Systems durch Alkohol und Drogen im Vergleich zur natürlichen Verstärkung schneller und intensiver ab (Wise, 2002). Hinzu kommt, dass die Aktivierung nicht vom Deprivationszustand des Organismus abhängt und darüber hinaus keiner Reizhabituation unterliegt, wodurch jegliche Form der Regulierung verstärkender Prozesse außer Kraft gesetzt wird (Kratzer & Schmidt, 2003). Die Qualität der Verstärkung wurde im Tiermodell eindrucksvoll belegt: Werden Kokain, Psychostimulantien oder Opioide per Hebeldruck freiwillig intravenös appliziert, ist die dadurch erzeugte Verstärkung so ausgeprägt, dass Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr zugunsten der Drogenapplikation mitunter vollständig unterdrückt werden (Spanagel, 1997).

Zugleich ist eine Intensivierung abhängigen Verhaltens im zeitlichen Verlauf zu beobachten. Robinson & Berridge (1993) finden bei Versuchstieren nach wiederholter Drogeneinnahme eine Steigerung der dopaminergen Transmission im mesolimbischen System und vermuten, dass die nachgewiesenen Sensibilisierungsprozesse für die Entwicklung und Aufrechterhaltung abhängigen Verhaltens entscheidend sind. Die zunehmende Ansprechbarkeit des Dopamin-Systems konnte mittels Mikrodialyse-Technik für Kokain (z. B. Lett, 1989; Akimoto et al., 1998; Kalivas & Duffy, 1990; Keller et al., 1992), Methylphenidat (Kolta et al., 1985), für Opioide (Kalivas et al., 1985) und für Alkohol (Benjamin et al., 1992) nachgewiesen werden.

Zudem sprechen auch quantitative und qualitative Veränderungen auf psychomotorischer Ebene für die Gültigkeit der Sensitivierungstheorie: So ist nach wiederholter Drogenapplikation eine zunehmende psychomotorische Aktivierung der Versuchstiere zu beobachten; darüber hinaus lösen bei kokaingewöhnten Ratten bereits geringe Dosen ein sogenanntes *High-Dose-Verhalten* aus - ein Verhalten, das bei drogenunerfahrenen Versuchstieren anfänglich nur im hohen Dosisbereich beobachtet werden kann (Goldstein et al., 1992; Kalivas & Stewart, 1991; Grahame et al., 2000). Motorische Hyperaktivität und High-Dose-Verhalten konnten im Tiermodell auch nach wiederholter Alkoholgabe beobachtet werden (Masur et al., 1986; Cunningham & Noble 1992; Itzhak & Martin, 1999; Brodie, 2002; Correa et al., 2003).

Wesentlich am *Incentive-Modell* der Abhängigkeitsentwicklung von Robinson & Berridge (1993) ist die gegenläufige Entwicklung von Anreizmotivation (im Sinne des Wollens) und Belohnung (im Sinne des Mögens). Nach Robinson & Berridge (1993) werden beide Prozesse durch unterschiedliche neuronale Systeme vermittelt. Während es nach wiederholter Drogeneinnahme zu einer exponentiellen Zunahme der Anreizmotivation kommt, nehmen die belohnenden Effekte kontinuierlich ab. Die bis dahin angenommene positive Beziehung zwischen "Mögen" und "Wollen" wird mit der Incentive-Theorie aufgehoben. Das Modell leistet mitunter auch eine Erklärung des Phänomens, wonach ein starkes Verlangen nach Reizen besteht, die gleichzeitig als aversiv erlebt werden.

Cloninger (1987) vermutet, dass die Hypersensitivität des mesolimbischen Dopamin-Systems bereits vor Beginn der Abhängigkeitsentwicklung besteht und eine mesolimbische Aktivierung bei Personen mit hoher Rezeptorsensitivität einen vergleichsweise hohen Anreizwert vermittelt. Folge der erhöhten Ansprechbarkeit dopamingerer Neurone ist ein gesteigertes Appetenzverhalten (Novelty Seeking). Der Nachweis einer postsynaptisch gesteigerten Sensitivität bei Personen mit erhöhtem Risiko einer Alkoholabhängigkeit (Schuckit, et al., 1983; Cloninger, 1987) veranlasste Cloninger zur Formulierung der Hypothese, wonach eine gesteigerte Rezeptorsensitivität im mesolimbischen Dopamin-System zur Abhängigkeitsentwicklung prädispositioniert.

Balldin et al. (1985) postulieren umgekehrt eine dopaminerge Hyposensitivität als prädisponierenden Faktor einer Abhängigkeitsentwicklung. Exzessiver Konsum alkoholabhängiger Patienten ist demnach als Kompensationsversuch einer bereits bestehenden Unteraktivierung des Belohnungssystems zu verstehen (Balldin et al., 1992). Unterstützt wird diese Annahme durch Befunde des Drug-Challenge-Paradigmas, das die Stimulierbarkeit von Dopaminrezeptoren mittels der apomorphin-induzierten Sekretion des Wachstumshormons (HGH³) misst. So finden Heinz et al. (1995, 1996b), Schmidt et al. (1996) sowie Noble et al. (1991) bei alkoholabhängigen Patienten Hinweise auf eine verminderte Sensitivität postsynaptischer D₂-Rezeptoren.

Heinz (2000) versucht die als widersprüchlich ausgewiesenen Befunde einer dopaminergen Hypo- bzw. Hypersensitivität in ein zeitliches Schema abhängigen Verhaltens einzufügen und verweist darauf, dass die postsynaptisch erhöhte Sensitivität abhängigkeitsgefährdeter Personen meist *vor* Beginn des chronischem Konsums nachgewiesen wurde, die reduzierte Sensitivität dagegen *nach* chronischem Alkoholkonsum. Der durch Hypersensitivität postsynaptischer D₂-Rezeptoren gesteigerte Verstärkungswert erhöht demnach das Risiko einer Alkoholabhängigkeit, wogegen es im Laufe der Abhängigkeitsentwicklung zu einer kompensatorischen Subsensitivität durch Gegenregulierung kommt. Langfristig könnte eine Verschiebung der Aktivierungsschwelle des Belohnungssystems die Folge sein, so dass zusätzlich auch natürliche Verstärker von der Subsensitivität postsynaptischer D₂-Rezeptoren betroffen sein können und dadurch nach und nach ihren Verstärkungswert verlieren (Volkow et al., 1997; Heinz, 1999)

Bildgebende Verfahren belegen die Abnahme postsynaptischer D₂-Rezeptoren bei gleichzeitiger Dysregulation handlungsplanender Strukturen im präfrontalen Cortex (Volkow et al., 2002). Die Anreizwertverschiebung sowie die Einschränkung handlungskontrollierender Fähigkeiten sind dabei als Komponenten sich selbst verstärkender positiver Feedback-Prozesse zu verstehen, die wesentlich zur Entstehung und Aufrechterhaltung abhängigen Verhaltens beitragen (Heinz, 2000; Volkow et al., 2002).

³ Human Growth Hormone

Das endorphinerge System

Die lange Zeit vermutete Annahme eines gemeinsamen neurobiologischen Substrats motivierender und euphorisierender Effekte gilt aufgrund empirischer Befunde mittlerweile als weitgehend widerlegt (Robinson & Berridge, 1993; Di Chiara et al., 1993; Spanagel, 1996a; Heinz, 2000). So bleiben Verstärkerwirkungen im Tiermodell nach bilateraler Amygdalektomie trotz des Verlusts emotionaler Begleitreaktionen erhalten (Ploog, 1990) und umgekehrt sind konsumptive, hedonistische Reaktionen auch nach Zerstörung aufsteigender dopaminergere Bahnsysteme weiter zu beobachten (Robinson & Berridge, 1993). Es wird daher vermutet, dass das dopaminerge Verstärkersystem Umweltreize als potentiell belohnend kodiert, aber nicht selbst Träger der Lustempfindung ist (Schultz, 1992; Schultz et al., 1993, 1995; Heinz & Batra, 2003).

Belohnende bzw. hedonistische Reaktionen werden dagegen überwiegend durch das endorphinerge System vermittelt (Mucha & Herz, 1985). Auch euphorisierende Effekte des Alkohols dürften überwiegend endorphinerg vermittelt sein (O'Malley & Froehlich, 2003). So wurde in einer Reihe tier- und humanexperimenteller Studien ein Anstieg des β -Endorphins nach Alkoholkonsum nachgewiesen (z. B. Froehlich et al., 1991; Gianoulakis & de Waele, 1994; Krishnan-Sarin et al., 1998). Umgekehrt wird von Probanden nach kombinierter Einnahme des Opioid-Antagonisten und Alkohol von einer deutlichen Reduktion euphorisierender Alkoholeffekte berichtet (Volpicelli et al., 1995). Auch die zum Teil ähnlichen Wirkungen und Eigenschaften von Alkohol und Opiaten (z. B. Sedierung, Euphorisierung, Toleranzentwicklung) legen eine endorphinerge Vermittlung dieser Alkoholwirkungen nahe (Soyka, 1996).

Für das Verständnis abhängigen Verhaltens ist die anatomische Verteilung von Opioid-Peptiden und Opiatrezeptoren innerhalb dopaminergere Systeme im Mittelhirn von besonderem Interesse. Der genaue Mechanismus, über den Alkohol die Freisetzung der Opioid-Peptide steuert, ist nicht vollständig geklärt. Neben einer direkten Stimulierung des Systems wird eine indirekte Aktivierung durch Kondensationsprodukte des Alkohols (Tetrahydroisochinoline und β -Carboline) diskutiert (Myers, 1996). Aktuelle Befunde lassen zudem eine Beteiligung des endogenen Cannabinoid-Systems an der alkoholbedingten Freisetzung von Opioid-Peptiden vermuten (Manzanares et al., 2005).

Analog der Hypo- und Hypersensitivitäts-Hypothese dopaminergere Neurone werden interindividuelle Sensitivitätsunterschiede des endogenen Opioidsystems als disponierende Faktoren der Alkoholabhängigkeit diskutiert. Befunde, wonach alkoholpräferierende Mäuse im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrt Sigma-Rezeptoren im Nucleus Caudatus und im frontalen Kortex aufweisen und auf Alkoholkonsum mit einem verstärkten Endorphin-Anstieg reagieren, sprechen für die Gültigkeit der Hypersensitivitäts-Hypothese (De Waele et al., 1992; Li et al., 1998; Fröhlich et al., 2000). Analog der dopaminergen Kompensations-Hypothese ist auch vorstellbar, dass eine prädispositionierende Übersensitivität des endorphinergere Systems das Risiko eines abhängigen Konsums erhöht, eine Gegenregulie-

rung nach chronischem Konsum die Sensitivität des Systems wiederum vermindert und so im Sinne einer Kompensations-Hypothese zur Aufrechterhaltung des Konsums beiträgt.

Interaktionen abhängigkeitsrelevanter Neurotransmitter

Die Befunde zu neurobiologischen Prozessen der Abhängigkeitsentwicklung verdeutlichen die interaktive Beziehung verschiedener Systeme auf funktioneller, neuroanatomischer und neurochemischer Ebene. So sind die dopaminergen Bahnen des mesolimbischen Systems zentraler Bestandteil neuronaler Schaltkreise, die an der Pathogenese von Abhängigkeitserkrankungen beteiligt sind (Volkow et al., 2002). Bildgebende Verfahren verweisen auf die Bedeutung dopaminergener Projektionen in den orbitofrontalen und präfrontalen Kortex sowie zum Hippocampus und Amygdala. Während über Verbindungen zum orbitofrontalen Kortex eine deprivationsabhängige Gewichtung von Anreizwerten erfolgt, sind Projektionen zum präfrontalen Kortex vermutlich an Auswahlprozessen konkurrierender Anreize beteiligt. Dopaminerge Projektionen zum Hippocampus und zur Amygdala sind dagegen für die Erinnerung und Antizipation des Verstärkungswerts wesentlich. Eine Beteiligung an der Abhängigkeitsentwicklung wird darüber hinaus für glutamaterge Projektionen vermutet, die jedoch mangels verfügbarer Radioliganden schwer durch Bildgebung nachzuweisen sind (vgl. Volkow et al., 2002). Gleichzeitig wird die Aktivität dopaminergener Projektionen des mesolimbischen Verstärkungssystems wiederum durch weitere Transmittersysteme (vgl. Abbildung 1).

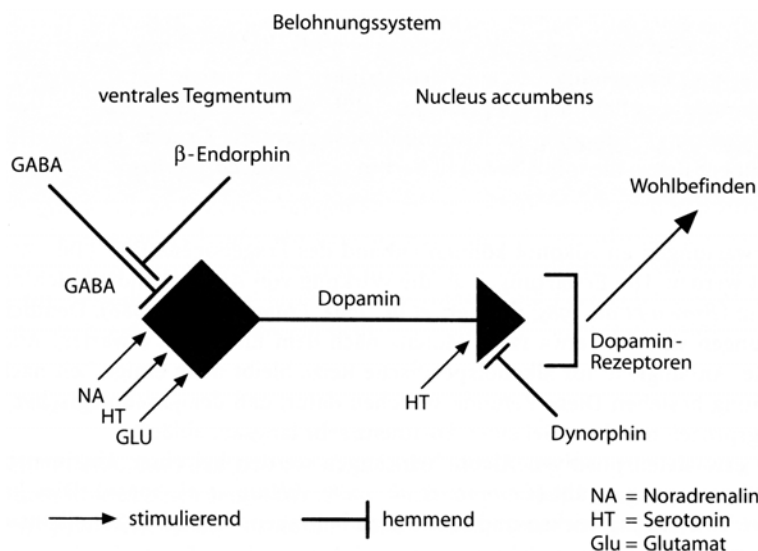


Abbildung 1:

Schematisierte Darstellung der Modulation der mesolimbischen Dopaminfreisetzung durch Transmittersysteme des Zentralen Nervensystems (Wetterling & Veltrup, 1997, S. 97)

Wie Abbildung 1 verdeutlicht, wird die basale Dopaminfreisetzung im Nucleus Accumbens bidirektional über das tonisch erregende β-Endorphin-System im Ventralen Tegmentum und das tonisch hemmende Dynorphin-System im Nucleus Accumbens moduliert (Spanagel, 1997). Die Aktivierung der μ-Opioid-Rezeptoren im Bereich des ventralen Tegmentums bewirkt eine Reduktion der hemmenden Wirkung gabaerger Projektionsneurone auf die dopaminergen A10-Neurone, was wiederum eine erhöhte Dopamin-Ausschüttung im Nucleus Accumbens zur Folge hat (Spanagel et al., 1992; Benjamin et al., 1993). Diese

unterliegt gleichzeitig der gegenregulierenden Funktion des anatomisch nachgeschalteten Dynorphin-Systems. Aufgrund der interaktiven Vernetzung des endorphinergen und des dopaminergen Systems bedingt eine alkoholinduzierte Aktivierung der μ -Opioid-Rezeptoren indirekt eine Aktivitätssteigerung im mesolimbischen Dopamin-System (Kalivas et al., 1985; Robinson & Berridge, 1993; Di Chiara et al., 1993; Spanagel, 1997; Heinz, 2000). Dadurch werden euphorisierende und hedonistische Wirkungen des Alkoholkonsums mit motivationalen Prozessen verknüpft (Fröhlich, 1994). Eine enge Verzahnung hedonistischer und verstärkender Prozesse erscheint auch aus evolutionsbiologischer Sicht wahrscheinlich (Koob, 1997).

Auch das glutamaterge System ist an der Modulation der mesolimbischen Dopaminfreisetzung beteiligt. Diese erfolgt vermutlich wiederum indirekt über gabaerge Neurone im Ventralen Tegmentum (Spanagel & Mann, 2003). Akute Alkoholgabe hemmt NMDA-Rezeptoren, wodurch der hemmende Einfluss des gabaergen auf das dopaminerge System abgeschwächt wird und die Dopaminfreisetzung im Nucleus Accumbens zunimmt; die verstärkende Wirkung von Alkohol ist demnach mitunter glutamaterg moduliert. Die nach chronischem Konsum zu beobachtende Zunahme der NMDA-Rezeptorzahl und –effizienz bewirkt dagegen eine Verstärkung des hemmenden Einflusses gabaerger Neurone auf das mesolimbische Dopamin-System. Folge ist eine dopaminerge Unterfunktion nach chronischem Alkoholkonsum, die das Rückfallrisiko nach Abstinenz erhöht (Balldin et al., 1992). Darüber hinaus gibt es Hinweise, wonach Glutamat an Sensitivierungsprozessen innerhalb des mesolimbischen Dopamin-Systems beteiligt ist (Kalivas, 1995). Die Verbindung zwischen glutamatergem und dopaminergem System dürfte daher auch wesentlich an der Vermittlung abhängigkeitsrelevanter Konditionierungsprozesse beteiligt sein.

Lerntheoretische Erklärungsansätze

Abhängiges Verhalten ist als Modell erworbener Motivation zu verstehen (Birbaumer & Schmidt, 1996), in dessen Verlauf Mechanismen der klassischen und operanten Konditionierung zur Entwicklung und Aufrechterhaltung abhängigen Verhaltens beitragen. Während Frequenz und Intensität des Konsums anfangs überwiegend durch operante Mechanismen determiniert sind, werden im Laufe der Abhängigkeitsentwicklung zunehmend Mechanismen des klassischen Konditionierens wirksam. Dabei sind lerntheoretische Modelle nicht als konkurrierende Erklärungsansätze neurobiologischer Theorien zu verstehen. Vielmehr ergänzen sich beide Ansätze, indem

- a) neurobiologische und physiologische Veränderungen das biologische Substrat unkonditionierter Reaktionen und operanter Prozesse bilden und
- b) operante und klassische Konditionierungsprozesse eine assoziative Verknüpfung zwischen neurobiologischen Prozessen und Umgebungsreizen herstellen und Lernprozesse somit die Aufrechterhaltung abhängigkeitsrelevanter Mechanismen auch nach Abklingen körperlicher Entzugssymptome erklären.

Operante Mechanismen der Abhängigkeitsentwicklung

Nach den Grundsätzen der operanten Konditionierung wird die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Verhaltens durch dessen Konsequenzen determiniert: Folgt einem Verhalten eine angenehme Konsequenz im Sinne einer hedonistischen Wirkung oder bleiben unangenehme Reaktionen aus, so wird die Auftretenswahrscheinlichkeit des Verhaltens erhöht (= positive und negative Verstärkung); folgt eine aversive Konsequenz (= Bestrafung), wird die Auftretenswahrscheinlichkeit des Verhaltens reduziert.

Neben primären Verstärkern besitzen auch Drogen und Alkohol verstärkende Wirkungen, wobei die Aktivierung des mesolimbischen Dopamin-Systems das neurobiologische Substrat dieser Verstärkung bildet. Die verstärkende Wirkung von Alkohol kann auch indirekt durch Beeinflussung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozessen oder durch Provokation neuer Wahrnehmungsphänomene wirksam werden (Rist & Watzl, 1999). Alkohol besitzt in bestimmten Dosisbereichen unter anderem anxiolytische, sedierende und muskelrelaxierende Wirkungen (Rommelspacher, 2000) und damit neben seinen *positiv* verstärkenden auch *negativ* verstärkende Eigenschaften.

Allerdings ist nach Abklingen verstärkender Effekte auch mit aversiven Folgen (z. B. Hang-Over-Symptome) zu rechnen, die im Sinne bestrafender Reize auf das zukünftige Verhalten wirken. Je stärker die Ausprägung aversiver Konsequenzen, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit eines erneuten übermäßigen Konsums (Fromme et al., 2004). In diesem Zusammenhang ist auf individuelle Unterschiede in der Alkohol-Metabolisierung zu verweisen, die als zentraler Schutz- bzw. Risikofaktor für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit gelten (Heinz & Mann, 2001).

Unmittelbar positive und negative Konsequenzen des Alkoholkonsums können demnach als Komponenten des Gegensatz-Prozess-Modells von Solomon (1980) verstanden werden, aus deren Summe der resultierende Verstärkungswert resultiert (vgl. Abbildung 2).

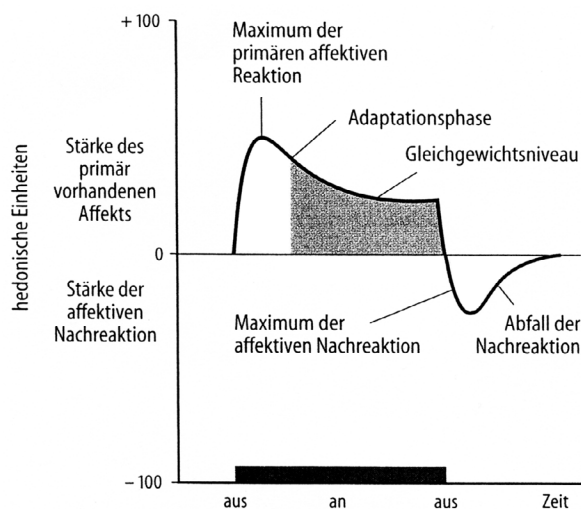


Abbildung 2:

Graphische Darstellung des Standardmusters der affektiven Dynamik nach Darbietung eines emotionalen Reizes (Birbaumer & Schmidt, 1996, S. 632).

Abbildung 2 verdeutlicht die hypothetischen Prozesse bei Darbietung eines Reizes mit emotional positiven und negativen Qualitäten. Der einen Affekt auslösende Input aktiviert eine primäre affektive Reaktion (z. B. alkoholinduzierte Euphorisierung und Verstärkung), die nach Erreichen des Maximalwerts in eine Adaptionphase übergeht und schließlich zeitverzögert eine entgegengesetzte Nachreaktion erzeugt (z. B. Hang-Over-Symptome). Der resultierende Verstärkerwert ergibt sich aus der Summe der beiden Prozesse, d. h. umso ausgeprägter die verstärkenden und belohnenden Effekte erlebt werden und umso schwächer Hang-Over-Symptome im Sinne einer Nachreaktion ausgeprägt sind, desto höher ist die letztendlich verhaltenswirksame Verstärkerintensität.

Nach chronischem Konsum kommt es zu neuroadaptiven Veränderungen, die sich bei Dosisreduktion als Entzugsserscheinungen äußern. Diese besitzen als aversiver Stimulus direkt strafende Qualitäten, die durch erneute Substanzeinnahme abgeschwächt bzw. beseitigt werden können. Damit sind Entzugssymptome eine zusätzliche Nachreaktion im Gegensatz-Prozess-Modell (b-Prozess), die dem primären affektiven Effekt (a-Prozess) affektiv und physiologisch entgegengesetzt sind und mit wiederholtem Konsum an Intensität gewinnen. Positive und negative Reaktionen unterliegen damit dem Standardmuster affektiver Dynamik, d. h. mit zunehmender Wiederholung motivationaler Prozesse kommt es zu einer kontinuierlichen Zunahme des b-Prozesses, der durch erneute Wiederholung des regulativen Verhaltens kompensiert wird (Abbildung 3).

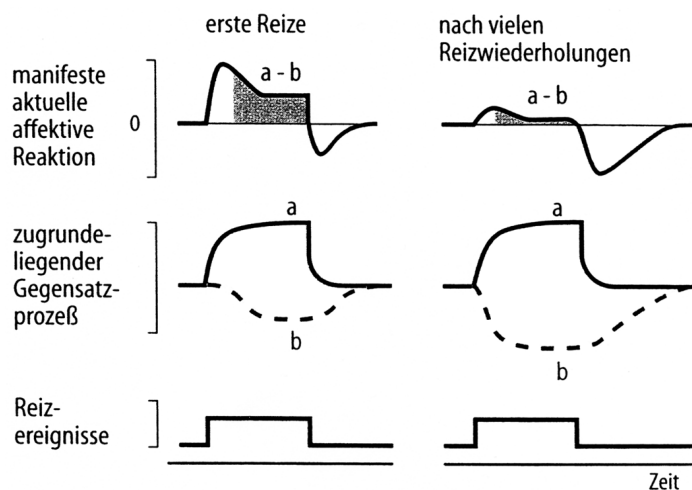


Abbildung 3:

Graphische Abbildung der Standardmuster affektiver Dynamik nach Darbietung eines neuen Reizes und nach zunehmender Reizwiederholung (Birbaumer & Schmidt, 1996, S. 632)

Klassische Konditionierung verstärkender und adaptiver Prozesse

Im Rahmen des klassischen Konditionierens erhält ein unkonditionierter Reiz durch wiederholte zeitlich-räumliche Kontingenz mit einem bislang neutralen Reiz die Eigenschaft, eine konditionierte Reaktion auszulösen, die der unkonditionierten Reaktion ähnlich ist. So konnten in tierexperimentellen Studien morphinähnliche Reaktionen von Reizen ausgelöst werden, die zuvor in räumlich-zeitlicher Kontingenz zu einer Morphininjektion dargeboten wurden. Neben externen Stimuli (z. B. Anblick oder Geruch alkoholischer Getränke) können auch endogene Reize (wie z. B. Dysphorie, Angst) zum konditionierten Reiz werden, der

auch unter Abstinenzbedingung alkoholähnliche Wirkungen hervorruft. Externe und interozeptive Reize, welche mit der Substanzeinnahme und -wirkung assoziiert sind, werden so zu diskriminativen Hinweisreizen für den Alkoholkonsum. Im Rahmen anreizorientierter Craving-Modelle wird Alkoholverlangen als Korrelat konditionierter Alkoholwirkungen beschrieben. So bezeichnen Childress et al. (1986) Craving als konditioniertes "High" und Vogel-Sprott et al. (1995) vermuten, dass neuronale Strukturen, welche die verstärkende Wirkung von Alkohol vermitteln, durch konditionierte Prozesse aktiviert und auf subjektiver Ebene als Craving erlebt werden. Eine Aktivierung des mesolimbischen Dopamin-Systems kann demnach nicht nur durch den Konsum von Alkohol, sondern darüber hinaus durch konsumassoziierte Reize ausgelöst werden.

Neben verstärkenden Wirkungen können auch Entzugssymptome durch klassische Konditionierung ausgelöst werden (O'Brien et al., 1986). So zeigten morphinabhängige Ratten selbst nach langen Abstinenzphasen noch Symptome eines akuten Opiatentzugs, sobald sie der Entzugsumgebung ausgesetzt wurden (Wikler & Pescor, 1967; Goldberg & Schuster, 1967). Childress (1988) spricht aufgrund der abgeschwächten Ausprägung auch vom *subklinischen* oder *milden* Entzugssyndrom. Craving wird dementsprechend als psychologisches bzw. kognitives Korrelat des subklinischen Entzugssyndroms definiert (Ludwig, Wikler & Stark, 1974).

Eine präzise Konzeption des Cravings gelingt Siegel (1975, 1979) mit seiner Theorie der *konditionierten Gegenregulation*. Gegenregulation bezeichnet dabei kompensierende Prozesse, die den Organismus auf die Drogen- bzw. Alkoholwirkung vorbereiten, indem sie die Wirkungen antizipatorisch ausgleichen. Siegel postuliert, dass neben adaptiven Veränderungen auf Ebene der Neurotransmission auch Prozesse der klassischen Konditionierung an der alkoholinduzierten Gegenregulation beteiligt sind. Demnach werden gegenregulierende Prozesse über klassische Konditionierung assoziativ mit Umgebungsreizen der Substanzeinnahme verknüpft. Siegel (1983) bezeichnet die Konditionierung adaptiver Mechanismen als *konditionierte Kompensationsreaktionen* bzw. als *Drug Preparation Symptoms*. Toleranz kann sich demnach maximal entwickeln, wenn die Droge bzw. Alkohol immer unter gleichen Reizbedingungen verabreicht wird. Neue, unbekannte Reize, welche die Drogenapplikation begleiten, lösen dagegen keine vorbereitende Gegenregulierung aus und die Substanz wirkt stärker als in gewohnter Umgebung. So erklären konditionierte Toleranzeffekte das Phänomen einer erhöhten Letalität unter veränderten Kontextbedingungen. Eine umgebungsabhängige Letalität ist unter anderem für Pentobarbital, Morphin und Alkohol tierexperimentell belegt (Hinson & Siegel, 1982; Altman et al, 1996).

Konditionierte Alkoholwirkungen sowie konditionierte Symptome des Entzugs und der Gegenregulation erklären, weshalb abhängiges Verhalten selbst nach längeren Abstinenzphasen weiter besteht. Die Wirksamkeit pharmakologischer Strategien der Rückfallprophylaxe ist daher in besonderem Maße davon abhängig, inwieweit eine pharmakologische Modulation konditionierter Abhängigkeitsmechanismen gelingt.

1.1.3 Therapie der Alkoholabhängigkeit

Im vorliegenden Kapitel werden pharmakokinetische Eigenschaften, Wirkmechanismen sowie tierexperimentelle und klinische Befunde zu Acamprosat und Naltrexon dargestellt. Ergänzend werden weitere Methoden der pharmakologischen und psychosozialen Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten erläutert.

Pharmakotherapeutische Rückfallprophylaxe

Aus den in Kapitel 1.1.2 dargestellten Erklärungsmodellen der Alkoholabhängigkeit ergeben sich gleichzeitig eine Reihe von Ansatzpunkten pharmakotherapeutisch gestützter Behandlungsmethoden. So besteht zum einen die Möglichkeit, positive Alkoholwirkungen durch eine Blockade dopaminerg und endorphinerg vermittelter Verstärkungsprozesse zu reduzieren oder umgekehrt einem weiteren Konsum durch Potenzierung unangenehmer Konsequenzen (z. B. Flush-Reaktionen) vorzubeugen. Neben einer Reduktion bzw. Potenzierung unmittelbarer Alkoholwirkungen ist eine Modifikation abhängigen Verhaltens durch die Beeinflussung konditionierter Reaktionen möglich, wie etwa durch Abschwächung konditionierter Entzugssymptome oder durch Blockade reizassoziierter Verstärkungsprozesse.

Lange Zeit stand in der Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten Disulfiram (Antabus®) als einzige pharmakotherapeutische Behandlungsoption zur Auswahl. Die Anwendung des Aversiv-Therapeutikums, das nach Alkoholkonsum sogenannte Flush-Reaktionen (z. B. Gefäßerweiterung, Benommenheit, Kopfschmerzen, Tachykardie, Übelkeit) provoziert, wird mittlerweile nur noch bei Patienten mit hoher und stabiler Abstinenzmotivation empfohlen (Soyka, 1999b).

Erste erfolgversprechende Versuche, abhängiges Verhalten durch dopaminerge und serotonerge Substanzen zu beeinflussen, konnten im Rahmen gut kontrollierter Studien nicht repliziert werden. Vereinzelt konnte mit Hilfe Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) ein Rückgang des Konsums bei alkoholabhängigen Patienten mit komorbider Depression nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zur pharmakologischen Aversivtherapie mit Disulfiram und der Behandlung psychiatrischer Komorbidität mittels klassischer Psychopharmaka modulieren sogenannte *Antidipsotropika* selektiv jene neuronalen Systeme, die an der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen beteiligt sind. Antidipsotropika sollten neben einer Reduktion der Rückfallraten bzw. einer Erhöhung der Abstinenzquoten folgende Anforderungen erfüllen (Soyka, 1999b):

- keine psychotropen Effekte bzw. Nebenwirkungen,
- kein Suchtpotential,
- keine Interaktion mit Alkohol,
- günstiges Nebenwirkungsprofil (insbesondere nicht hepatotoxisch),
- Einsatz bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand möglich.

In der klinischen Prüfung haben sich bislang zwei Substanzen bewährt: Der Glutamat-Antagonist *Acamprosat* (Campral®) und der Opioid-Antagonist *Naltrexon* (Nemexin®; ReVia®).

Acamprosat

Der Glutamat-Antagonist Acamprosat ist ein Derivat des Neuromodulators Homotaurin und weist strukturelle Ähnlichkeiten mit GABA, Glutamat und Taurin auf (Durbin et al., 1996). In Deutschland ist Acamprosat seit 1995 für den Indikationsbereich *Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz* bei alkoholabhängigen Patienten als adjuvante Therapie zugelassen. Daneben wurde der Substanz die Zulassung in den meisten europäischen und lateinamerikanischen Ländern, darüber hinaus in Australien, Hong Kong, Südafrika und seit August 2004 auch in den USA erteilt.

Pharmakokinetik

Die empfohlene Tagesdosis für Acamprosat liegt zwischen 1,3 und 2,0 Gramm. Die mittlere biologische Verfügbarkeit ist mit 11% vergleichsweise gering (Salvin et al., 1998), wodurch klinisch bedeutsame Wirkungen nur unter vergleichsweise hoher Wirkstoffdosierung zu erzielen sind (Soyka, 1999b). Nach Verabreichung einer Einzeldosis werden nach 3,5 bis 9,5 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht; die Plasmahalbwertszeit nach oraler Einnahme variiert zwischen 18 und 33 Stunden (Zornoza et al., 2003). Acamprosat wird nicht metabolisiert und der größte Teil ($\approx 90\%$) unverändert ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, weshalb die Einnahme von Acamprosat bei bestehender Niereninsuffizienz kontraindiziert ist (Salvin et al., 1998). Bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist die Behandlungsdosis auf 1000 mg pro Tag zu beschränken (vgl. Scott et al., 2005).

Wirkungen im zentralen Nervensystem

Der genaue Wirkmechanismus von Acamprosat ist bis heute nicht vollständig geklärt (vgl. Soyka & Chick, 2003; Zornoza et al., 2003; Scott et al., 2005; Spanagel et al., 2005). Während man anfangs aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit GABA einen gabaergen Mechanismus vermutete, weiß man heute, dass die konsum- und rückfallprophylaktischen Effekte der Substanz vor allem durch antagonistische Wirkungen am NMDA-Glutamatrezeptor vermittelt sind.

Vor allem die Eigenschaft der Substanz, die glutamat-vermittelte Übererregung im Alkoholentzug durch Reduktion des Kalziumeinstroms am NMDA-Rezeptor abzuschwächen, erklärt die Wirksamkeit der Substanz innerhalb des vorgesehenen Indikationsbereichs (Spanagel et al., 1996b; Zeise et al., 1993). Mitunter konnten auch agonistische Eigenschaften am Glutamat-Rezeptor nachgewiesen werden (Berton et al., 1998; Allgaier et al., 2000), wobei Effekte endogener Polyamide als Ursache gemischt agonistischer/antagonistischer Substanzeigenschaften diskutiert werden (Naassila et al., 1998; Mayer et al., 2002).

Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* liegen Hinweise vor, wonach Acamprosat die glutamaterge Aktivität vor allem im Hippocampus und in Regionen des Neokortex reduziert (Übersicht bei Soyka & Preuss, 2003). Rammes et al. (2001) weisen unter Acamprosat eine Modulation der Expressionsrate an den NR1a/2A- und NR1a/2B-Untereinheiten des NMDA-Rezeptors im Hippocampus nach. Gleichzeitig finden sich Hinweise, wonach Acamprosat die mit der neuronalen Übererregung im Alkoholentzug einhergehende Expressionserhöhung von c-fos im Hippocampus und im Nucleus Accumbens mindert (Putzke et al., 1996). Neben einer Modulation ionotroper Ionenkanäle konnten zudem antagonistische Eigenschaften der Substanz am mGluR5-Rezeptor nachgewiesen werden (Harris et al., 2002, 2003).

Verhaltenspharmakologische Befunde

Nach forcierter Abstinenz reduziert Acamprosat dosisabhängig aufsuchendes und rückfälliges Verhalten alkoholabhängiger Versuchstiere (Le Magnen et al., 1987; Heyser et al., 1998; Czachowski et al., 2001; Olive et al., 2002). Unter hoher Dosierung ist sogar eine Reduktion des Alkohol-Deprivationseffekts bis unter das Baseline-Niveau zu beobachten (Spanagel et al., 1996a). Cole et al. (2000) belegen mit der Versuchsanordnung des Plus-Maze-Test, dass auch konditionierte Symptome eines Alkoholentzugs durch Acamprosat unterdrückt werden. Für eine Beeinflussung konditionierter Reaktionen spricht auch die Beobachtung von Quermont et al. (2002), wonach Acamprosat die Effekte einer konditionierten Gegenregulierung nach Präsentation konsumassoziiertes Reize abschwächt. Die nachgewiesene Beeinflussung konditionierter Reaktionen erklärt die rückfallprophylaktische Eigenschaft der Substanz auch nach Abklingen körperlicher Entzugssymptome.

Die Substanzeigenschaft, den verstärkten Kalziumeinstrom am NMDA-Rezeptor während des Alkoholentzugs zu regulieren, erklärt auch neuroprotektive Substanzwirkungen, die zumindest *in vitro* nachgewiesen wurden. Eine therapeutische Anwendung der Substanz zur Vorbeugung neurotoxischer Folgeschäden bei alkoholabhängigen Patienten wird deshalb diskutiert (Spanagel & Mann, 2003). Darüber hinaus schwächt Acamprosat antagonistische Wirkungen des Alkohols am NMDA-Rezeptor ab, was unter anderem die beobachtete Verzögerung der Toleranzentwicklung bei gleichzeitiger Gabe von Acamprosat erklärt (Baretto et al., 1998).

Die Modulation unkonditionierter und konditionierter Entzugserscheinungen durch Acamprosat wird durch Abbildung 4 verdeutlicht. Demnach verhindert die Einnahme des Glutamat-Antagonisten eine Gegenregulierung der NMDA-Rezeptorfunktionalität nach akutem und chronischem Konsum. Zudem werden sowohl Symptome eines unmittelbaren als auch eines konditionierten Alkoholentzugs, die als Folge einer hochregulierten Rezeptorfunktion zu verstehen sind, durch Acamprosat gedämpft.

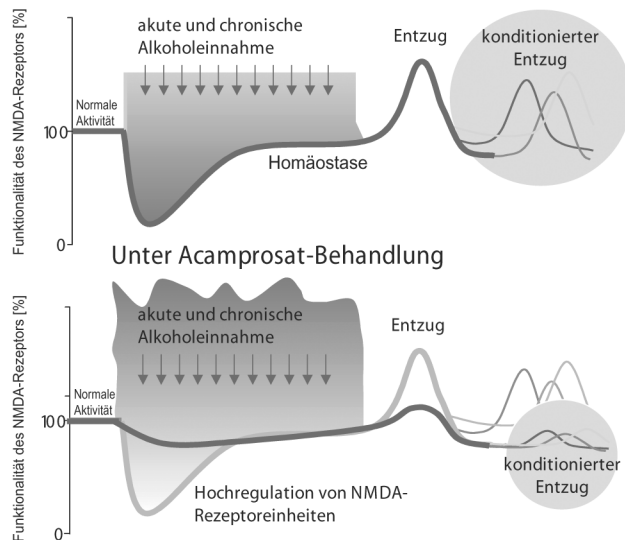


Abbildung 4:

Graphische Darstellung der NMDA-Rezeptorfunktionalität nach akutem und chronischem Alkoholkonsum und deren Modulation durch Acamprosat (Spanagel & Mann, 2003, S. 63)

Acamprosat moduliert neben konditionierten Entzugserscheinungen auch positiv verstärkende Alkoholwirkungen (Littleton, 1995). Die Befunde von Boismare und Mitarbeitern, die 1984 erstmals über die konsumreduzierende Wirkung von Acamprosat bei freiwillig Alkohol trinkenden Ratten berichten, wurden mittlerweile mehrfach repliziert (vgl. Spanagel & Mann, 2003). Darüber hinaus unterbindet Acamprosat die Ausbildung einer konditionierten Platzpräferenz für Alkohol und Kokain (McGeehan & Olive, 2003) und verhindert gleichzeitig die Entwicklung von Sensitivierungsprozessen im mesolimbischen Dopamin-System (Spanagel et al., 1998).

Weitere antidipsotrope Substanzeigenschaften

Die Substanz selbst weist im Tiermodell keine verstärkenden Eigenschaften auf: So wird Acamprosat im Selbstapplikations-Experiment nicht gegenüber einer Kochsalzlösung bevorzugt (Grant & Woolverton, 1989; Spanagel et al., 1996b) und Versuchstiere entwickeln keine Platzpräferenz für den Glutamat-Antagonisten (Kratzer & Schmidt, 2003; McGeehan & Olive, 2003). Selbst nach langfristiger Acamprosat-Gabe konnte keine Toleranzentwicklung beobachtet werden. Auch Interaktionen zwischen Acamprosat und Alkohol oder dessen Metaboliten wurden bislang nicht nachgewiesen (Wilde & Wagstaff, 1997).

Wenig wahrscheinlich ist zudem eine indirekte Vermittlung der Substanzwirkung durch Aversion oder Substitution: Acamprosat induziert keine Alkohol-Aversion (LeMagnen et al., 1987a; McGeehan & Olive, 2003) und im Diskriminations-Experiment wird Alkohol nicht durch den Glutamat-Antagonist substituiert (Shelton & Balster, 1994; Spanagel, 1997b). Acamprosat beeinflusst zudem selektiv die Alkoholaufnahme, d. h. eine indirekte Vermittlung der Substanzwirkung über die Flüssigkeitsaufnahme ist auszuschließen (Wilde & Wagstaff, 1997). Damit erfüllt die Substanz auf Ebene präklinischer Befunde die von Soyka (1999b) formulierten Anforderungen an das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Antidipsotropika.

Klinische Befunde zur Wirksamkeit

Die rückfallprophylaktische Wirkung von Acamprosat wurde in einer Reihe klinischer Studien geprüft. Die Dauer der überwiegend in europäischen Ländern durchgeführten Studien mit randomisiertem und placebokontrolliertem Design variiert zwischen zwei Monaten und einem Jahr, wobei der pharmakologischen Behandlung meist eine stationäre oder ambulante Entzugsbehandlung vorausgeht. Üblich ist eine Dosierung mit 1332 mg bzw. 1998 mg pro Tag. Die Therapie mit Acamprosat wird dabei als unterstützende Behandlung psycho- und soziotherapeutischer Maßnahmen durchgeführt, wobei die Aufrechterhaltung der Abstinenz als primäre Zielsetzung der Behandlung gilt. Dementsprechend erfolgt auch die Bewertung des Behandlungserfolgs vorwiegend anhand abstinenzorientierter Zielkriterien.

In 13 der vorliegenden 21 Studien werden unter Acamprosat bis zum Behandlungsende signifikant höhere Abstinenzquoten als in der Kontrollgruppe erzielt. In drei Studien können im Verlauf der Studie, nicht aber zu Behandlungsende signifikante Effekte einer Acamprosat-Behandlung nachgewiesen werden (Besson et al., 1998; Ladewig et al., 1993; Paille et al., 1995). Mit Ausnahme der US-amerikanischen Studie von Mason (1999) und der belgischen Studie von Rousseaux et al. (1996) ist die Überlegenheit von Acamprosat zumindest tendenziell nachweisbar. Ein Rückfall zu übermäßigem Alkoholkonsum wird in fünf Studien als Zielkriterium berücksichtigt (Chick et al., 2000a; Kiefer et al., 2003; Mason, 2001; Namkoong et al., 2003; Sass et al., 1996), wobei ausschließlich in der Studie von Kiefer et al. (2003) signifikante Unterschiede zwischen der mit Acamprosat behandelten Gruppe und der placebobehandelten Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnten. Eine ausführliche Darstellung des Studiendesigns und der Ergebnisse dieser Studien erfolgt im Ergebnisteil der Meta-Analyse (vgl. Kapitel 4).

Klinische Befunde zu Nebenwirkungen

Acamprosat ist im allgemeinen gut verträglich (Soyka, 1997a). Daten von über 7000 Patienten belegen, dass die Nebenwirkungen der Substanz von leichter und meist vorübergehender Natur sind (Übersicht bei Scott et al., 2005). Häufigste Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome, vor allem Diarrhoe, die mit einer Auftretenshäufigkeit von 16% in der Interventionsgruppe (N = 2019) etwas häufiger als in der Placebogruppe mit 10% (N = 1706) auftritt. Seltener berichten mit Acamprosat bzw. Placebo behandelte Patienten von Asthenie (6% vs. 5%), Übelkeit (4% vs. 3%) und Juckreiz (4% vs. 3%).

Naltrexon

Naltrexon (Nemexin®; ReVia®) ist ein kompetitiver Opioid-Rezeptor-Antagonist, der Ende der 70er Jahre in den USA zur medikamentösen Therapie opiatabhängiger Patienten zugelassen wurde. 1994 wurde der Indikationsbereich auf die Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten erweitert, worauf auch in vielen Ländern Lateinamerikas, Asiens und Europas eine entsprechende Zulassung folgte. In Deutschland wurde 2004 ein Antrag des Herstellers (Bristol-Myers Squibb) auf Erweiterung des Indikationsbereichs vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgelehnt.

Pharmakokinetik

Die empfohlene Tagesdosis von Naltrexon beträgt 50 mg, bereits nach 60 Minuten werden maximale Plasmakonzentrationen erreicht; die Resorptionsrate liegt bei 99%. Die mittlere biologische Verfügbarkeit variiert zwischen 5% und 60% (Gonzalez & Brodgen, 1988). Nach Einnahme von 50 mg Naltrexon werden sämtliche Opioid-Wirkungen über 24 Stunden blockiert (Verebey et al., 1976). An der lang anhaltenden Wirkung ist der Metabolit 6- β -Naltrexol beteiligt, der zehnmal höhere Plasmakonzentrationen als Naltrexon erreicht (Meyer et al., 1984). Die Halbwertszeit der Opiatrezeptor-Blockade durch Naltrexon liegt zwischen 72 und 108 Stunden (Krausz et al., 2003).

Wirkungen im zentralen Nervensystem

Die konsumreduzierende Wirkung von Naltrexon ist auf dessen antagonistische Eigenschaft an μ -Opioid-Rezeptoren im Bereich des ventralen Tegmentums zurückzuführen. Zugleich werden κ -Rezeptoren durch Naltrexon blockiert (Preston & Bigelow, 1993), jedoch wesentlich schwächer, so dass ausschließlich die Affinität zum μ -Rezeptor klinisch relevant ist (Littleton & Zieglängsberger, 2003).

Die antagonistischen Eigenschaften der Substanz an μ -Opioid-Rezeptoren bedingen wiederum eine Zunahme der hemmenden Wirkung gabaerger Projektionsneurone auf das mesolimbische Dopamin-System und somit eine Reduktion verstärkender Alkoholwirkungen. So können Benjamin & Pohorecky (1993) unter Naltrexon dosisabhängig eine Verminderung der alkoholinduzierten Dopaminfreisetzung im Nucleus Accumbens nachweisen. Auch die Beobachtung von Hummel et al. (2004), wonach Naltrexon bei Mäusen die Ausbildung kokaininduzierter Sensitivierungsprozesse schwächt, spricht für eine Beeinflussung des mesolimbischen Dopamin-Systems durch Naltrexon. Dabei zeigt der Opioid-Antagonist selektiv modulierende Eigenschaften, die ausschließlich die endorphininduzierte Aktivierung des mesolimbischen Dopamin-Systems betreffen; die allgemeine Stimmungslage bleibt durch die endorphinerge Modulation des Verstärkungssystems daher unbeeinflusst (Gonzalez & Brodgen, 1988).

Verhaltenspharmakologische Befunde

Die Reduktion der freiwilligen Alkoholaufnahme wird durch eine Vielzahl tierexperimenteller Befunde belegt (z. B. Altshuler et al., 1980; Sinden et al., 1983; Ulm & Volpicelli, 1995; Holter & Spanagel, 1999; Middaugh et al., 2000; Sharpe & Samson, 2001). Der Hersteller erklärt die konsumreduzierende Wirkung der Substanz folgendermaßen:

How does ReVia™ (Naltrexon) work? It is believed that alcohol causes the release of endogenous opioids. The binding of these opioids to the receptors in the brain may be responsible for the positive reinforcing effects of alcohol. ReVia™, an opioid-receptor-antagonist, competitively binds to these receptors, blocking the endogenous opioids at these sites (Clintron, 1995).

Die selektive Affinität von Naltrexon am Opioid-Rezeptor vereinfacht das Verständnis seines Wirkmechanismus (Clintron, 1995): Naltrexon blockiert durch seine antagonistischen

Eigenschaften am μ -Opioid-Rezeptor die verstärkenden Effekte von Alkohol und mindert dadurch die Auftretensfrequenz und -intensität eines weiteren Konsums (Froehlich et al., 1990). So werden durch Alkoholkonsum ausgelöste Priming-Effekte unterdrückt und so einem exzessivem Konsum vorgebeugt. Zudem verhindert Naltrexon die Ausbildung einer konditionierten Platzpräferenz für Alkohol (Matsuzawa et al., 1999; Middaugh & Bandy, 2000). O'Malley et al. (1996) vermuten, dass Naltrexon die Ausbildung einer reizassoziierten Aktivierung des Opioid-Systems verhindert und somit neben unmittelbaren auch konditionierte Verstärkungsprozesse blockiert. Sinclair (1990) dagegen vermutet, dass es durch die Blockade verstärkender Wirkungen zu einer zunehmenden Löschung abhängigkeitsrelevanter Prozesse kommt und der Alkoholkonsum auf diese Weise nach und nach seinen Anreizwert verliert.

Weniger konsistent sind Befunde zur Wirksamkeit der Substanz unter Deprivationsbedingungen. Während in der Untersuchung von Heyser et al. (2003) nach Gabe von Naltrexon an deprivierte Versuchstiere ein reduzierter Konsum unter freien Zugangsbedingungen nachgewiesen wurde, findet Sinclair (2001) sogar Hinweise auf eine konsumsteigernde Wirkung des Opioid-Antagonisten nach forcierter Abstinenz. Holter & Spanagel (1999) können dagegen zeigen, dass nur eine intermittierende Gabe von Naltrexon den Alkohol-Deprivationseffekt (ADE) unterdrückt, während die Dauergabe von Naltrexon die Alkoholpräferenz nach forcierter Abstinenz steigert. Die Autoren vermuten, dass die chronische Blockade am Opioid-Rezeptor dessen Up-Regulierung und somit eine Steigerung des Anreizwerts bedingt, während bei intermittierender Wirkung der Substanz am Rezeptor keine adaptiven Prozesse initiiert werden.

Weitere antidipsotrope Substanzeigenschaften

Verstärkende Eigenschaften der Substanz sind schon aufgrund der opioid-antagonistischen Wirkung auszuschließen. Im Tiermodell finden sich vielmehr Hinweise auf aversive Eigenschaften: So erzeugt eine wiederholte Naltrexon-Gabe bei Wildtyp-Mäusen eine konditionierte Platzaversion, wogegen eine Aversion bei μ -Rezeptor-Knockout-Mäusen nicht konditionierbar ist (Skoubis et al., 2001). Es liegen auch Hinweise vor, wonach Naltrexon bei Rhesusaffen eine konditionierte Geschmacksaversion induziert. Diese trägt möglicherweise zum Persistieren unerwünschter Substanzwirkungen (z. B. Übelkeit, Appetitminderung) im Laufe der Einnahme bei (Froehlich et al., 1998; Williams & Woods, 1999).

Naltrexon beeinflusst in niedrigen Dosen selektiv die Alkoholaufnahme, wogegen unter hohen Naltrexon-Dosen gleichzeitig eine verminderte Flüssigkeitsaufnahme beobachtet werden konnte (Holter & Spanagel, 1997). Motorische und kognitive Alkoholwirkungen bleiben von Naltrexon dagegen unbeeinflusst (Swift et al., 1994).

Damit werden die von Soyka (1999b) für Antidipsotropika geforderten Kriterien weitgehend erfüllt, wobei nicht auszuschließen ist, dass auch aversive Substanzeffekte an der konsumreduzierenden Wirkung beteiligt sind. Diese können die therapeutische Wirkung der

Substanzen jedoch nicht vollständig erklären, so dass auch von einer direkten Beeinflussung abhängigkeitsrelevanter Prozesse auszugehen ist.

Klinische Befunde zur Wirksamkeit

Die rückfallprophylaktische Wirkung von Naltrexon wird durch eine Reihe klinischer Studien belegt. 12 der insgesamt 20 vorliegenden Naltrexon-Studien mit randomisiert-kontrolliertem Design wurden in den USA, acht Studien in Europa und jeweils zwei Studien in Australien und Asien durchgeführt. Üblich ist eine Tagesdosis von 50 mg bei einer Behandlungsdauer von drei Monaten, wobei der Behandlungsphase meist eine Entzugsbehandlung vorausgeht. Neben der pharmakologischen Behandlung kommen im überwiegenden Teil der Studien verhaltenstherapeutische Maßnahmen zur Anwendung, die neben der Aufrechterhaltung der Abstinenz in einigen Studien auch primär eine Reduktion unkontrollierten Trinkens anstreben (z. B. Anton et al., 1999; Hersh et al., 1998; Morris et al., 2001; Volpicelli et al., 1997).

In Übereinstimmung mit der Zielsetzung schadensbegrenzender Maßnahmen werden neben abstinenzorientierten Zielkriterien vor allem Unterschiede in den Rückfallquoten in die Wirksamkeitsbewertung einbezogen. In 10 der 20 Studien ist eine signifikante Reduktion des Rückfallrisikos in der Gesamtstichprobe behandelter Patienten nachweisbar, in drei weiteren Studien (Chick et al., 2000b; Monti et al., 2001; Volpicelli et al., 1997) ergeben sich ausschließlich für die Subgruppe complianter Patienten signifikante Effekte. O'Malley et al. (1992) finden Hinweise auf eine Interaktion zwischen Pharmako- und Psychotherapie: So konnte bei gleichzeitiger Vermittlung kognitiver Strategien der Rückfallprophylaxe und Naltrexon eine signifikante Reduktion des Rückfallrisikos nachgewiesen werden, unter abstinenzorientierter Psychotherapie dagegen eine Reduktion des Konsumrisikos, wogegen die psychotherapeutische Behandlung in der placebobehandelten Gruppe keine differentielle Wirkung zeigte. Eine Überlegenheit von Naltrexon in Kombination mit kognitiver Rückfallprophylaxe wurde zudem in der finnischen Studie von Heinälä et al. (2001) nachgewiesen.

Kiefer et al. (2003) vergleichen in einer randomisiert-kontrollierten Studie die klinische Wirksamkeit von Naltrexon und Acamprosat sowie einer Kombinationstherapie beider Substanzen mit Placebo. Während die Autoren eine optimale Wirksamkeit bei kombinierter Gabe beider Antidipsotropika nachweisen konnten, zeigt sich für die Monotherapie eine tendenzielle Überlegenheit von Naltrexon gegenüber Acamprosat, die sowohl die Aufrechterhaltung der Abstinenz (Zeit bis zum ersten Konsum) als auch die Konsumkontrolle (Zeit bis zum ersten Rückfall) betrifft. Die Befunde von Kiefer et al. (2003) bestätigen damit die Ergebnisse eines randomisierten, unkontrollierten Vergleichs beider Substanzen von Rubio et al. (2001), bei dem sich Naltrexon sowohl in seiner abstinenzunterstützenden als auch in seiner rückfallprophylaktischen Wirkung dem Glutamat-Antagonisten Acamprosat als überlegen zeigte. Das Studiendesign und die Ergebnisse der Primärstudien zu Naltrexon werden im Ergebnisteil (vgl. Kapitel 4) der Meta-Analyse detailliert beschrieben.

Klinische Befunde zu Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Naltrexon wurde vor allem an umfangreichen Stichproben opioidabhängiger Patienten geprüft. Insbesondere zu Beginn der Behandlung werden gastrointestinale Beschwerden, Appetitminderung, seltener allergische Reaktionen beschrieben. Unerwünschte Wirkungen auf Stimmung und kognitive Leistungsfähigkeit wurden nicht beobachtet (Übersicht bei Gonzalez & Brogden, 1988). Ähnlich stellt sich das Nebenwirkungsprofil in einer Stichprobe alkoholabhängiger Patienten dar (Croop et al., 1997). Neben gastrointestinalen Beschwerden (9,8%) wurden in der Studie Kopfschmerzen (6,6%) als häufigste Nebenwirkungen einer Naltrexon-Therapie genannt. Leberfunktionswerte werden von Naltrexon nicht beeinflusst (Croop et al., 1997).

Weitere Substanzen

An der Entstehung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen sind eine Vielzahl unterschiedlicher Transmittersysteme beteiligt. Entsprechend vielfältig sind die theoretischen Möglichkeiten einer pharmakologischen Beeinflussung abhängigkeitsrelevanter Prozesse. So wurden neben dem Glutamat-Antagonisten Acamprosat und dem Opioid-Antagonisten Naltrexon unter anderem verschiedene Dopamin-Agonisten (z. B. Apomorphin, Bromocriptin, Lisurid), Dopamin-Antagonisten (Haloperidol, Tiaprid), Serotonin-Antagonisten (z. B. Risperidon, Ritanserin, Ondansetron) und Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Desipramin und Sertralin in ihrer rückfallprophylaktischen Wirkung geprüft.

Aufgrund der zentralen Bedeutung, die dem mesolimbischen Dopamin-System bei der Vermittlung verstärkender Alkoholwirkungen zukommt, wurde versucht, diese mit Hilfe von *D₂-Rezeptor-Antagonisten* (z. B. Tiaprid, Flupentixol) zu reduzieren. In einer gut kontrollierten Studie zur rückfallprophylaktischen Wirkung von Flupentixol (Wiesbeck et al., 1999) wurden jedoch hypothesenkonträre Effekte erzielt. Während sich Tiaprid in Kombination mit Carbamazepin zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms als gut wirksam und verträglich erweist (Soyka et al., 2002b), wird die Anwendung der Substanz im Rahmen der Entwöhnungsbehandlung aufgrund negativer Studienbefunde nicht empfohlen (Schäfer et al., 2004). Heinz & Batra (2003) vermuten, dass die zum Teil gegenläufigen Befunde darauf zurückzuführen sind, dass Dopamin-Antagonisten mitunter auch die verstärkende Wirkung alternativer Handlungen blockieren, wodurch die Etablierung konkurrierender Handlungsstrategien im Rahmen der Entwöhnungsphase erschwert wird. Auch Versuche, die kompensativ verminderte Sensitivität der dopaminergen Neurotransmission durch Dopamin-Agonisten zu steigern, haben sich als nicht wirksam erwiesen. So konnten positive Ergebnisse zu Bromocriptin (Borg, 1983) nicht durch Folgestudien repliziert werden (Dongier et al., 1991; Naranjo et al., 1997).

Die Annahme, die verminderte Serotonin-Aktivität alkoholabhängiger Patienten durch *serotonerge Substanzen* auszugleichen, bildet die theoretische Grundlage klinischer Studien zur Entwöhnungsbehandlung mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (Übersicht bei Soyka, 1997a). Der Nachweis konsumreduzierender Wirkungen bei alkohol-

abhängigen Patienten ohne psychiatrische Komorbidität (Naranjo, 1987; Kranzler et al., 1993; Pettinati et al., 2001; Gorelick & Parades, 1992) konnte durch spätere Studien mit erweitertem Stichprobenumfang und längerer Beobachtungsdauer nicht bestätigt werden (vgl. z. B. Balldin, 1994; Kranzler et al., 1995). Während SSRI bei alkoholabhängigen Patienten ohne psychiatrische Begleiterkrankung keine langfristigen Erfolge erwarten lassen (Berglund et al., 2003), kann sich eine Behandlung von Patienten mit gesichert affektiver Komorbidität als durchaus sinnvoll erweisen (Soyka, 1997a). So finden sich neben einer Verbesserung der depressiven Symptomatik in einigen Studien (Cornelius et al., 1997; Nunes et al., 1993) auch Hinweise auf eine Reduktion des Alkoholkonsums.

Disulfiram war über lange Zeit als einzige pharmakologische Behandlungsmöglichkeit verfügbar (Lingford-Hughes et al., 2004). Der Wirkstoff erzeugt eine Hemmung der *Aldehyddehydrogenase*, wodurch der toxische Ethanol-Metabolit *Acetyldehyd* nicht abgebaut werden kann und aversive Folgen des Alkoholkonsums durch Provokation sogenannter Flush-Reaktionen intensiviert werden. In Anlehnung an die kognitiven Lerntheorien soll die Antizipation der aversiven Konsequenzen im Sinne eines kognitiv repräsentierten Strafreizes das Rückfallrisiko mindern. Fuller (1986) fand in einer breit angelegten Studie mit über 600 Patienten keine Behandlungsvorteile von Disulfiram gegenüber der Kontrollgruppe. Dagegen konnten Chick et al. (1992) in einer Studie mit guter Compliance-Überwachung in der aversiv behandelten Gruppe höhere Abstinenzquoten als in der placebobehandelten Kontrollgruppe nachweisen. Auch wenn eine gute Compliance das Behandlungsergebnis verbessert, fehlt bislang ein überzeugender Wirkungsnachweis für Disulfiram (Berglund et al., 2003).

Psychosoziale Behandlungsmethoden

Antidipsotropika sind ausschließlich als unterstützende Maßnahme psychosozialer Behandlungsmethoden zugelassen. Häufig werden im Rahmen der Alkoholismustherapie unterschiedliche psychotherapeutische und -soziale Interventionsmethoden in ein therapeutisches Gesamtkonzept integriert, wobei je nach Phase des therapeutischen Prozesses unterschiedliche Methoden und Schwerpunkte der psychosozialen Behandlung zur Anwendung kommen.

Für eine integrative Bewertung der Wirksamkeit psycho- und soziotherapeutischer Intervention liegen eine Vielzahl von Meta-Analysen vor (z. B. Costello et al., 1977; Miller & Hester, 1986; Grawe et al., 1994; Süß, 1995; Monahan & Finney, 1996; Miller & Wilbourne, 2002; Berglund et al., 2002; Slattery et al., 2003). Insgesamt lassen die Befunde der Primärstudien je nach Behandlungsdauer, Katamnesezeitraum und -standard, Stichprobe, Herkunftsland, Methode und Intensität therapeutischer Maßnahme eine erhebliche Variation der Erfolgsquoten erkennen.

In einer umfangreichen Meta-Analyse von Monahan & Finney (1996) mit mehr als 100 Studien betrug die mittlere Abstinenzdauer nach einer durchschnittlichen Katamnesezeitraum von 10,6 Monaten (SD = 12,4) knapp 43% (SD = 22,6%). Allerdings bleibt unklar, auf welchen Auswertungsmodi die integrierten Befunde basieren; vermutlich wurden sowohl

Intention-to-Treat⁴- als auch According-to-Protocol-Analysen⁵ in die meta-analytische Integration einbezogen (vgl. Süß, 2004).

Süß (1995) ermittelt auf der Grundlage von 44 Einzelstudien nach einer durchschnittlichen Katamnesedauer von 14 Monaten eine mittlere Abstinenzquote von 34% und wertet das Ergebnis als Bestätigung der von Emrick (1974) vorgeschlagenen "Ein-Drittel-Regel". In einer späteren Übersichtsarbeit bewertet Süß (2004) eine generelle Quantifizierung des Behandlungserfolgs jedoch als wenig sinnvoll; vor allem die Abhängigkeit der ermittelten Erfolgsquoten von der Dauer des Katamnese-Intervalls lässt generelle Aussagen zur Wirksamkeit psychosozialer Behandlungsmaßnahmen nach Ansicht des Autors als problematisch erscheinen. So ermittelt Süß (2004) nach einem Katamnese-Zeitraum von sechs Monaten eine Abstinenzquote von 50%, die sich nach einem Jahr auf 38% und nach zwei Jahren auf 30% reduziert. Vier Jahre nach Abschluss der psychosozialen Behandlung ist durchschnittlich nur noch jeder vierte Patient abstinent. Ähnlich stellt sich die Entwicklung der Besserungsraten dar, die im Durchschnitt 6% über den Abstinenzquoten liegt.

Bemerkenswert ist dabei, dass Therapiestudien aus Deutschland tendenziell höhere Effektstärken aufweisen als Studien aus anderen Ländern. Süß (1995) vermutet, dass die Unterschiede möglicherweise durch die höhere Behandlungsdauer und das weniger gut kontrollierte Design deutscher Studien bedingt sein könnten.

Als aussagekräftiger erweisen sich Studien, in denen der Behandlungseffekt unter Berücksichtigung unbehandelter oder minimal behandelter Kontrollgruppen erfolgt. Immerhin werden in Behandlungsgruppen ohne formalisierte Behandlung Abstinenzquoten zwischen 10% und 20% erreicht (John, 1982; Slattery et al., 2003). Für den Vergleich zwischen eklektischer Standardtherapie (Unterstützung, Gruppentherapie, Einzelgespräche, Aufklärung) und Minimaltherapie ergibt sich nach Süß (1995) eine Effektstärke von $d = 0,17$. Deutlich höhere Effekte ($d = 0,59$) werden dagegen unter Anwendung verhaltenstherapeutischer Methoden erzielt.

Berglund et al. (2003) ermitteln in ihrer Übersichtsarbeit über verschiedene Katamnese-Intervalle und Therapiemethoden eine mittlere Effektstärke von $d = 0,37$, für verhaltenstherapeutische Methoden eine Effektstärke von $d = 0,73$, wobei die Überlegenheit verhaltenstherapeutischer Interventionen durch weitere Meta-Analysen belegt wird (Miller & Hester, 1986; Miller & Wilbourne, 2002; Slattery et al., 2003).

Unabhängig von der therapeutischen Ausrichtung erweisen sich manualisierte Psychotherapien gegenüber gering strukturierten Interventionen generell als überlegen (Süß, 1995; Monahan & Finney, 1996; Berglund et al., 2003). Monahan & Finney (1996) können darüber hinaus einen positiven Zusammenhang zwischen Behandlungsintensität und -erfolg

⁴ Patienten werden in der Gruppe analysiert, der sie durch Randomisierung zugeteilt wurden

⁵ vorzeitige Beender werden aus der Analyse ausgeschlossen

nachweisen. Berglund et al. (2003) kommen zu dem Schluss, dass sich intensive und längerfristige Therapien vor allem bei Patienten mit schwerer Abhängigkeitssymptomatik und psychiatrischer Komorbidität als sinnvoll erweisen, wogegen Patienten mit weniger stark ausgeprägter Symptomatik bereits von kurzen Interventionen profitieren können.

Auch die Befunde zum Einfluss der Therapiedauer auf den Behandlungserfolg lassen keine pauschale Bewertung zu. Süß (1995) findet in seiner Meta-Analyse zwar Hinweise auf einen positiven Zusammenhang zwischen der Dauer einer Behandlung und dem Behandlungseffekt; signifikante Korrelationen konnten jedoch nur für Studien aus Deutschland und dabei wiederum nur innerhalb der ersten vier Behandlungswochen nachgewiesen werden. Für Studien, die nicht in Deutschland durchgeführt wurden, finden Miller & Hester (1986) sowie Süß (1995) Hinweise auf eine umgekehrt U-förmige Beziehung zwischen Behandlungszeitpunkt und –erfolg mit einem Optimum nach vier Wochen. Süß (1995) schließt nicht aus, dass der nachgewiesene Zusammenhang durch den Einfluss unkontrollierter Variablen (z. B. Variation der Patientenselektion im Behandlungsverlauf) moderiert wird.

Mitunter werden auch interaktive Effekte zwischen psychosozialer und pharmakologischer Behandlung diskutiert. Dabei ist nach Körkel und Schindler (2003) zwischen *primären* und *sekundären* Methoden der Rückfallprophylaxe zu differenzieren. Zu den primären Strategien, welche die Aufrechterhaltung der Abstinenz als therapeutische Zielsetzung fokussieren, gehören unter anderem die Identifikation und Vermeidung von Risikosituation, die Steigerung der allgemeinen Problemlösekompetenz, die Entwicklung alternativer Lösungs- und Verhaltensstrategien sowie ein veränderter Umgang mit übermäßigem Alkoholverlangen. Methoden der sekundären Rückfallprophylaxe sind dagegen auf eine Schadensminimierung ausgelegt, wobei der kognitiven Umdeutung eines „Ausrutschers“ sowie einer Modifikation rückfallbegleitender Kognitionen und Emotionen zentrale Bedeutung zukommt. Exemplarisch ist in diesem Zusammenhang auf die Strategien der Rückfallprophylaxe nach Marlatt (1978) sowie Marlatt & Gordon (1985) zu verweisen.

1.2 Moderatoren des Behandlungserfolgs

Variablen, welche die Wirkbeziehung zwischen Behandlungsbedingungen und abhängiger Variable beeinflussen, sind nach Sanders (1956) als *Moderatorvariablen* zu klassifizieren. Dementsprechend spezifizieren Moderatoren klinischer Studien, unter welchen Rahmenbedingungen der Behandlung und in welchen Patientengruppen therapeutische Interventionen ihre optimale Wirksamkeit entfalten (Baron & Kenny, 1986; Kraemer et al., 2002). Darüber hinaus können effektmoderierende Wirkungen jedoch auch von Merkmalen des Studiendesigns sowie des Forschungsumfelds ausgehen.

Während Patientenmerkmale meist innerhalb einer Studie variieren und deren effektdeterminierender Einfluss somit bereits auf Ebene der Primärstudien prüfbar ist, liegen Designmerkmale in der Primärforschung meist in konstanter Ausprägung vor. In der Analyse effektmoderierender Wirkungen von Merkmalen des Designs, des Behandlungs- und Forschungsumfelds liegt somit eine besondere Leistung meta-analytischer Methoden.

Im vorliegenden Kapitel werden potentielle Einflussfaktoren in der Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten dargestellt und erläutert. Unter Berücksichtigung meta-analytischer Fragestellungen wird besonderer Wert auf die Darstellung von Merkmalen des Studiendesigns sowie des Behandlungs- und Forschungsumfeldes gelegt. Dabei wird der methodischen Einordnung einzelner Moderatoren eine Beschreibung wissenschaftstheoretischer Validitätskonzepte vorangestellt.

1.2.1 Vorbemerkungen zum Validitätsbegriff

Grundlage der folgenden Darstellungen bildet das von Cook & Campbell (1979) entwickelte Validitätskonzept, das für den Bereich der experimentellen Forschung nahezu ausschließliche Verbindlichkeit erlangt hat. Darüber hinaus wird auf die Weiterentwicklung des Konzepts durch Hager und Westermann (1983) sowie die dabei vorgenommene Integration der von Popper (1976) definierten Begriffe der *Strenge* und *Fairness* eines Prüfversuchs Bezug genommen.

Interne Validität wird nach Cook & Campbell (1979) als Ausmaß definiert, indem es gelingt, die Variation der abhängigen Variable auf die Manipulation der unabhängigen Variable zurückzuführen. Dabei sind sowohl *Strenge* als auch *Fairness* des Prüfversuchs zu wahren, wobei die Prüfung einer wissenschaftlichen Hypothese als *streng* gilt, wenn das vorhergesagte Ergebnis nicht durch andere Theorien und Störungshypothesen begründet werden kann. Gleichzeitig sollte die *Fairness* eines Prüfversuchs gewahrt bleiben, d. h. die Wahrscheinlichkeit, einen wirklich vorhandenen Unterschied empirisch nachweisen zu können, sollte möglichst hoch sein (Hager & Westermann, 1983).

Eng verbunden mit dem Begriff der internen Validität ist die *Konstruktvalidität*, welche die Güte der Zuordnung empirischer Beobachtungen zu theoretischen Konstrukten beschreibt.

Zuordnungsregeln bzw. Operationalisierungen tragen dabei umso mehr zur Sicherung der internen Validität bei, umso mehr sie die Repräsentativität und Konsistenz empirischer und theoretischer Begriffe gewährleisten (Hager & Westermann, 1983). Sind in einer empirischen Variable verschiedene theoretische Begriffe konfundiert, können die beobachteten Variationen nicht eindeutig auf die Manipulation der unabhängigen Variable zurückgeführt werden. Umgekehrt muss die Zuordnung theoretischer Begriffe zu empirischen Variablen nicht immer eindeutig sein (Hager & Westermann, 1983). So können Konstrukte durch verschiedene Operationalisierungen spezifiziert werden, ohne dass sich eine der Zuordnungen notwendigerweise als überlegen erweisen muss; gleichwertig valide Operationalisierungen tragen sogar zu einer Erhöhung der konzeptuellen Replikation einer Hypothesentestung bei (Carlsmith et al., 1976; Bredenkamp, 1979; Hager & Westermann, 1983), wobei die Testung einer Hypothese als konzeptuell repliziert gilt, wenn sie sich für unterschiedliche Zuordnungen theoretischer Begriffe zu empirischen Variablen bestätigt. Eine konzeptuelle Replikation ist wiederum als umso stärker zu bezeichnen, desto größer die Anzahl der empirischen Variablen ist und je unterschiedlicher die Bereiche sind, aus denen die Realisierungen stammen.

Konzeptuelle Replikationen erhöhen zudem die *Populations-* und *Situationsvalidität* einer experimentellen Prüfung (Hager & Westermann, 1983). Gebräuchlich ist in diesem Zusammenhang der von Cook & Campbell (1979) verwendete Begriff der *externen Validität*. Diese gilt als umso höher, je weniger sich die experimentelle Prüfung auf selektierte Untermengen der Population oder auf spezifische Interventionsbedingungen beschränkt.

Die *statistische Validität* bezeichnet nach Cook & Campbell (1979) die Sensitivität und Angemessenheit der statistischen Analyse. Unter Störfaktoren der *statistischen Validität* sind damit alle Fehler bei der Planung, Auswahl, Durchführung und Interpretation statistischer Tests zu verstehen, die entweder zu einer Erhöhung des α - oder β -Fehlers beitragen (Hager & Westermann, 1983).

1.2.2 Unsystematische und systematische Moderator-Wirkungen

Umso stärker Patienten- und Behandlungsmerkmale einer Studie variieren, desto höher ist in der Regel die externe Validität der Ergebnisse (Messerer et al., 1987). Sind die in variabler Ausprägung vorliegenden Merkmale jedoch mit der abhängigen Variable konfundiert, wird eine zufällige Fehlerstreuung erzeugt, die neben der systematischen Behandlungswirkung auf die abhängige Variable einwirkt. Unterschiede zwischen den Gruppen "verrauschen", der Nachweis vorhandener Behandlungseffekte wird folglich erschwert. Solange sich Ausmaß und Richtung dieser Konfundierungen nicht systematisch zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden, ist zwar mit Einbußen der Teststärke zu rechnen, gruppenspezifische Erwartungswerte bleiben von der zufälligen Variation jedoch unbeeinflusst.

Sind Moderatoren dagegen in systematischer Weise mit den Behandlungsbedingungen konfundiert, wird eine *systematische Verzerrung* (Bias) erzeugt, die eine Unter- bzw. Überschätzung des wahren Effekts bedingt. Hypothesenkonträre Variationen der Störfakto-

ren mindern die Teststärke, aus der gleichsinnigen Variation resultiert eine Zunahme des α -Fehlers. Um das Risiko systematischer Konfundierungen zwischen Patientenmerkmalen und Behandlungsbedingungen bereits vor Beginn einer Intervention möglichst gering zu halten, ist die Probandenzuteilung zu den Behandlungsbedingungen randomisiert durchzuführen. Unter Randomisierung, die als effektivste Kontrollmaßnahme der internen Validität gilt (Campbell & Stanley, 1966; Winer, 1971; Carlsmith et al., 1976; Cook & Campbell, 1979; Hager & Westerman, 1983), ist unter Annahme des zentralen Grenzwerttheorems eine Gleichverteilung der Patientenmerkmale zu erwarten (Sarris, 1992). Störfaktoren werden auf diese Weise zufällig verteilt, das Risiko systematischer Zuteilungsfehler (*Selection Bias*) minimiert (Hölzel & Überla, 1978). Inwieweit die angestrebte Gleichverteilung personaler Merkmale auch tatsächlich realisiert wird, hängt unter anderem vom Umfang der Randomisierungsstichprobe ab; schließlich ist das Risiko systematischer Gruppenunterschiede nur im theoretischen Fall unendlich großer Stichproben gleich Null. Darüber hinaus ist zu gewährleisten, dass die durch Randomisierung erzeugte Gleichheit zwischen den Gruppen bis zum Ende der Behandlung aufrechterhalten wird. So gefährden systematische Ausfallquoten und differentielle Wirkungen behandlungs-begleitender Maßnahmen die Äquivalenz der Treatmentbedingungen im Behandlungsverlauf und erschweren folglich eine kausale Interpretation nachgewiesener Gruppenunterschiede.

1.2.3 Beschreibung potentieller Moderatorvariablen

Im Folgenden werden potentielle Einflussfaktoren des Behandlungserfolgs dargestellt und deren Bedeutung für die methodische Qualität primärer und sekundärer Forschungsergebnisse diskutiert.

Studienanlage

Multicenter-Studien zeichnen sich aufgrund ihres hohen Stichprobenumfangs durch eine hohe Teststärke aus. Zudem garantiert die durch Einbeziehung unterschiedlicher Kliniken erzeugte Varianz von Stichproben- und Behandlungsmerkmalen eine hohe Populations- und Situationsvalidität. Andererseits werden durch interaktive Effekte zwischen dem klinikspezifischem Setting und der Behandlungswirkung zusätzliche Varianzquellen erzeugt, die im Rahmen der statistischen Analyse entsprechend zu berücksichtigen sind (Localio et al., 2001). Auch Feinn & Kranzler (2005), die im Rahmen eines meta-analytischen Vergleichs von Single Center und Multicenter-Studien zu Naltrexon höhere Effekte für Studien mit nur einem Behandlungszentrum nachweisen können, betrachten den Befund als Hinweis dafür, dass die Teilnahme unterschiedlicher Kliniken die unsystematische Varianz erhöht und folglich den Nachweis der Behandlungswirkung erschwert.

Soziale Erwünschtheit und Verleugnung

Die Tendenz von Patienten, Angaben zum eigenen Gesundheitsverhalten der sozialen Norm anzupassen und im Sinne der *sozialen Erwünschtheit* zu beantworten, wurde für verschiedene Bereiche gesundheitlichen Verhaltens nachgewiesen (Fisher, 1993). Folglich können auch Selbstauskünfte alkoholabhängiger Patienten zu ihrem Alkoholkonsum mitunter ein

verzerrtes Bild vermitteln (Polich, 1982; Yoshino & Kato, 1995). Neben Effekten der sozialen Erwünschtheit tragen in dieser Patientengruppe auch Verleugnungstendenzen zur Verfälschung der Selbstauskunft bei. Als besonders unzuverlässig haben sich dabei Angaben zu Phasen exzessiven Trinkens erwiesen (Maisto & Connors, 1992). In der Suchtforschung wird deshalb eine Validierung der Selbstauskunft durch zusätzliche Informationsquellen (Fremdbeobachtungen, Laborkontrollen) empfohlen, wobei die Ergebnisse objektiver Verfahren stärker als die anderer Erhebungsmethoden zu gewichten sind (Cushman, 1992). Die Gefahr einer Verzerrung durch soziale Erwünschtheit wird zudem reduziert, indem die Befragung durch Personen außerhalb des Studien- bzw. Behandlungs-Teams durchgeführt wird.

Suggestions- und Erwartungseffekte

Die Elimination systematischer Erwartungs- und Suggestionseffekte gilt als eine der grundlegenden Voraussetzungen behandlungsspezifischer Interpretationen (Hager & Westermann, 1983). In der pharmakologischen Forschung ist diese, soweit möglich, durch doppelte Blindung zu realisieren. Ist neben dem behandelnden Arzt und dem Patienten auch der Auswertende nicht über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten informiert, wird auch von dreifacher Blindung gesprochen (Hölzel & Überla, 1978). Zu berücksichtigen ist, dass Abweichungen in der Beschaffenheit zwischen Placebo und Verum sowie Unterschiede im Wirkungs- bzw. Nebenwirkungsprofil das Risiko einer Dekodierung erhöhen. Generell sollte die Blindungsqualität durch Befragung der Patienten und des Behandlungsteams nach vermuteter Gruppenzuteilung grundsätzlich geprüft werden (Rickels et al., 1970).

Differentielle Wirkung begleitender Maßnahmen

Aufgrund interindividueller Variationen der therapeutischen Ansprechbarkeit führt jede Form begleitender Maßnahmen zu einer zusätzlichen Erhöhung der Effektvarianz. Unterscheiden sich die Behandlungsgruppen durch Art oder Umfang kotherapeutischer Maßnahmen, sind neben unsystematischen Wirkungen begleitender Maßnahmen auch systematische Verzerrungen zu erwarten (*Performance Bias*). So besteht beispielsweise Gefahr, dass Patienten der Kontrollgruppe die fehlende Treatmentwirkung durch zusätzliche Behandlungsmaßnahmen kompensieren und so differentielle Effekte begleitender Maßnahmen die Fairness des Wirksamkeitsnachweises gefährden.

Vorzeitiger Behandlungsabbruch

Der hohe Anteil vorzeitiger Behandlungsabbrecher (Dropouts) gilt sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht als zentraler Problembereich der Suchtforschung. Je nach Patientenkollektiv und Behandlungsdauer kann ein vorzeitiger Abbruch bis zu zwei Drittel der Stichprobe betreffen (vgl. z. B. Pelc et al., 1992; Lee et al., 2001; Kiefer et al., 2003). Informationen zum Abstinenz- bzw. Konsumstatus nach vorzeitigem Abbruch liegen häufig nicht vor, so dass der Anteil verfügbarer Daten zum regulären Behandlungsende oft erheblich reduziert ist. Die einfachste Methode, dem Problem fehlender Daten zu begegnen, besteht darin, vorzeitige Abbrecher aus der Analyse auszuschließen (*According-to-Protocol*). Allerdings führt die Ausschlussmethode nur dann zu unverzerrten Schlussfolgerungen, wenn

sich vorzeitige und regelmäßige Beender nicht systematisch im Behandlungserfolg unterscheiden – eine Voraussetzung, die in der Alkoholismusforschung zumeist nicht gegeben ist (Lehert, 1993). Daher gilt die Analyse nach dem *Intention-to-Treat-Prinzip*, bei der die Patienten in der Gruppe analysiert werden, der sie zu Beginn der Behandlung zugeordnet wurden, nicht nur in der Suchtforschung als Methode der Wahl (Sackett et al., 1998). Regressionsverfahren, die eine Vorhersage des Konsumstatus auf der Grundlage verfügbarer Patientencharakteristika und vorliegender Ergebniswerte (*Last observation carried forward*) leisten, gelten als elaborierteste Lösungsmethode des Missing Data-Problems (Rustenbach, 2003). Allerdings setzt die Methode sowohl die Kenntnis als auch die Verfügbarkeit ergebnisrelevanter Prädiktoren voraus. Unter Anwendung substituierender Methoden werden fehlende Angaben durch Mittel- oder Extremwerte ersetzt. Dabei hat sich in der klinischen Suchtforschung die Substitution durch den schlimmstmöglichen Fall (*Worst Case-Szenario*) etabliert, bei der vorzeitige Behandlungsabbrucher generell als nicht-erfolgreich eingestuft werden. Obwohl das Vorgehen in der Mehrzahl der Fälle gerechtfertigt ist (Schuckit & Smith, 2001), bedingt die Annahme im Einzelfall fehlerhafte Klassifikationen und im Mittel eine konservative Schätzung der Abstinenzquoten.

Dropout- bzw. Haltequoten fließen in der Suchtforschung häufig als Erfolgskriterium in die Bewertung der Behandlungswirkung ein, wobei das Vorgehen auf der Annahme basiert, dass Patienten der Interventionsgruppe bei gegebener Wirksamkeit seltener rückfällig werden und daher ein geringeres Abbruchrisiko als Patienten der Kontrollgruppe aufweisen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass von systematischen Unterschieden der Abbruchquoten immer eine potentielle Gefährdung der internen Validität ausgeht (vgl. Sackett et al., 1998). Soweit die unter Annahme des Worst Case-Szenario vorgenommene Klassifikation auch tatsächlich zutrifft, wird durch differentielle Ausfallquoten kein Biaseffekt erzeugt. Ein sogenannter *Attrition Bias* ist dagegen zu erwarten, wenn die Ursachen systematischer Dropout-Differenzen nicht von der Behandlungswirkung ausgehen. So wäre beispielsweise denkbar, dass Patienten der Kontrollgruppe die Behandlungszuweisung dekodieren und die Behandlung aus diesem Grund häufiger abbrechen als Patienten der Interventionsgruppe. Unter Annahme des Worst Case-Szenario würden vorzeitige Abbrucher der Kontrollgruppe dann überzufällig häufig als nicht-erfolgreich bewertet werden, woraus eine Überschätzung der tatsächlichen Behandlungswirkung resultieren würde.

Dosierung

Eine adäquate Dosierung der zu prüfenden Substanz gilt als eine der wesentlichen Voraussetzungen einer erfolgreichen Treatment-Realisierung. Dosis-Wirkungsbeziehungen, die nicht der Linearitätseigenschaft folgen, erschweren die Ermittlung eines therapeutisch effizienten Dosierschemas (Kojda et al., 2002). Daneben gelten interindividuelle Variationen pharmakokinetischer Parameter als häufigste Ursache differentieller Unterschiede der therapeutischen Ansprechbarkeit von Patienten (Koch-Weser, 1975; Gram, 1990). Bleibt die Dosierung unter der therapeutisch wirksamen Dosis oder bedingen Nebenwirkungen bei zu hoher Dosierung eine Abnahme der Compliance, ist von einer eingeschränkten Fairness der Prüfung auszugehen.

Compliance

Darüber hinaus ist ein Nachweis der Behandlungswirkung selbst bei optimalem Dosierungsplan schwierig, wenn das Einnahmeverhalten des Patienten nicht ausreichend mit der im Behandlungsplan vorgesehenen Dosierung korrespondiert. Der Grad der Übereinstimmung zwischen Patientenverhalten und ärztlicher Verordnung wird auch als *Compliance* bezeichnet (Düsing, 2001). Es liegen Hinweise vor, wonach durchschnittlich nur zwei Drittel der ärztlich verordneten Dosen von den Patienten auch tatsächlich eingenommen werden (Cramer et al., 1989; Cramer, 1995). Psychiatrische Patienten (Haynes et al., 1996), insbesondere Patienten mit Alkohol- und Drogenproblemen (Fuller et al., 1986; Cox et al., 1996) weisen mitunter ein besonders problematisches Compliance-Verhalten auf. Die Bedeutung der Patienten-Compliance für den Bereich der pharmakologischen Rückfallprophylaxe wird durch Studien belegt, in denen ausschließlich in Subgruppen complianter Patienten signifikante Behandlungserfolge nachgewiesen werden konnten (Volpicelli et al., 1997; Chick et al., 2000b). Positive Korrelationen zwischen der Einnahmehäufigkeit und dem Behandlungserfolg konnten darüber hinaus innerhalb der Placebogruppe nachgewiesen werden (Krystal et al., 2001). Der Befund spricht dafür, dass neben pharmakologischen Wirkungen auch psychologische Effekte (Therapiemotivation, Erfolgserwartung) an der Vermittlung des Zusammenhangs zwischen Compliance und therapeutischem Effekt beteiligt sind.

Um eventuelle Mängel der Treatment-Realisierung zu erkennen, wird die Patienten-Compliance im Rahmen klinischer Studien meist kontinuierlich geprüft, wobei unterschiedliche Kontrollmethoden zur Anwendung kommen. Einfach durchzuführen ist eine Befragung des Patienten zu seinem Compliance-Verhalten, wobei die tatsächliche Einnahme aus Gründen der sozialen Erwünschtheit häufig positiv verzerrt wiedergegeben wird (Spriet & Simon, 1985). Auch die weitverbreitete Methode, fehlende Pillen abzuzählen (Pill-Counting), ist einfach manipulierbar (Pullar et al., 1989; Rudd et al., 1989). Genauere und validere Compliance-Messungen werden unter Verwendung elektronisch unterstützter Methoden (z. B. Medication Event Monitoring System; Apex Corporation, San Diego, CA) erzielt, einer Methode, die mit Hilfe eines Mikroprozessors das Öffnen und Schließen des Arzneimittelbehälters registriert (Namkoong et al., 1999; Feinn et al., 2003). Ein direkter Nachweis der Substanz im Blut oder Urin des Patienten schließt zwar jegliche Manipulationsmöglichkeit aus; allerdings besteht der Nachteil darin, dass die Compliance der Placebogruppe ungeprüft bleibt und darüber hinaus nicht-lineare Clearance-Raten eine exakte Bestimmung des Einnahmeverhaltens erschweren (Spriet & Simon, 1985). Aufgrund der hohen diagnostischen Spezifität und Sensitivität, sowie der Möglichkeit, die Placebogruppe in die Compliance-Prüfung einzubeziehen, gilt die Markierung von Testsubstanz und Placebo mit Riboflavin als Methode der Wahl (Dubbert et al., 1985; Del Boca et al., 1996; Anton et al., 1996). Aufgrund der aufgezeigten Vor- und Nachteile der Verfahren wird jedoch empfohlen, methodenspezifische Fehlerkomponenten durch eine multiple Anwendung verschiedener Messungen zu reduzieren.

Interaktion zwischen psycho- und pharmakotherapeutischen Maßnahmen

Da Antidipsotropika in der Regel nur als adjuvante Therapiemethoden eingesetzt werden, ist generell an interaktive Effekte zwischen den Wirkungen psycho- und pharmakotherapeutischer Behandlungsmaßnahmen zu denken. Mitunter wird die Anwendung bestimmter psychotherapeutischer Maßnahmen als Voraussetzung einer erfolgreichen Treatment-Implementierung diskutiert. O'Malley et al. (1992) vermuten, dass Naltrexon seine Wirkung nur dann entfalten kann, wenn dem Patienten zugleich kognitive Strategien der Rückfallprophylaxe vermittelt werden. Heinälä et al. (2001) schließt aufgrund der Befunde seiner Studie nicht aus, dass unter Kombination von Naltrexon mit abstinenzorientierten Formen der Psychotherapie sogar therapeutisch negative Effekte erzeugt werden können.

Für die Wirksamkeit von Acamprosat dagegen scheint die Form der psychotherapeutischen Begleitbehandlung von geringerer Relevanz zu sein. So erwies sich in den Auswertungen multizentrischer Acamprosat-Studien durch Soyka et al. (2002a) und Ansoms et al. (2000) keine Form der Kombinationsbehandlung (Gruppentherapie, Einzeltherapie, Familientherapie, Verhaltenstherapie) als überlegen. Darüber hinaus konnten De Wildt et al. (2002) in einer randomisierten Studie keinen Behandlungsvorteil einer psychotherapeutisch begleiteten Acamprosat-Behandlung (motivierende Gesprächsführung, kognitive Verhaltenstherapie) gegenüber einer ausschließlich pharmakologischen Therapie nachweisen.

Abstinenz zu Behandlungsbeginn

Präklinische Studien zu Acamprosat und Naltrexon deuten auf eine differentielle Wirkungsoptimierung beider Substanzen in Abhängigkeit vom Deprivationsstatus des Versuchstiers hin: Während mit Acamprosat die deutlichsten Effekte während bzw. nach Phasen der Alkoholdeprivation erzielt werden konnten, beeinflusste Naltrexon den Alkoholkonsum der Versuchstiere unter freien Zugangsbedingungen am stärksten (vgl. 1.1.3). Die Befunde klinischer Studien deuten auf einen ähnlichen Zusammenhang hin: So konnten Chick et al. (2000a) im Rahmen ihrer Acamprosat-Studie bei keinem der Patienten, die bereits während der Wash-Out-Phase Alkohol konsumierten, zu irgendeinem Zeitpunkt der Therapie eine positive Behandlungswirkung nachweisen. Namkoong et al. (2003) finden innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen einen vergleichbaren Zusammenhang. Umgekehrt hat sich Naltrexon in der Subgruppe der Patienten, die aktuell Alkohol konsumieren, als besonders wirksam erwiesen (Übersicht bei Sinclair, 2001).

Behandlungsdauer und –intensität

Für den Bereich psychotherapeutischer Interventionen finden Süß (1995) und Miller & Hester (1986) Hinweise auf eine umgekehrt U-förmige Beziehung zwischen der Behandlungsdauer und dem Treatmenteffekt mit einem Optimum nach vierwöchiger Behandlung. Als weniger konsistent erweist sich die Befundlage zur optimalen Therapiedauer pharmakologischer Maßnahmen der Rückfallprophylaxe. Sinclair (2001) vermutet für Naltrexon eine Zunahme der Behandlungswirkung im zeitlichen Verlauf; einige Autoren gehen von einem Optimum nach vier- bis sechswöchiger Behandlungsdauer aus (vgl. Volpicelli et al., 1992; O'Malley et

al., 1992; Anton et al., 1999). Die entsprechenden Befunde sind auch für Acamprosat wenig einheitlich: Ein Wirksamkeitsnachweis erweist sich in einigen Studien zu Beginn der Behandlung (Paille et al., 1995; Besson et al., 1998; Geerlings et al., 1997; Tempesta et al., 2000) in anderen Studien eher zu Behandlungsende (Besson et al., 1998 ; Paille et al. 1995) als schwierig. Auch die Sekundärforschung kommt diesbezüglich zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen: Während Mann et al. (2004) in ihrer Meta-Analyse eine Zunahme der Behandlungswirkung im zeitlichen Verlauf nachweisen, finden Chick et al. (2003) Hinweise auf einen abnehmenden Erfolg. Süß (1995) gibt in diesem Zusammenhang zu bedenken, dass einerseits von einer gewissen Wirklatenz des rückfallprophylaktischen Effekts auszugehen ist und andererseits die Abnahme der Teststärke im Behandlungsverlauf einen Wirksamkeitsnachweis erschwert.

Auswahl und Operationalisierung der abhängigen Variablen

Zur Bewertung des Behandlungserfolgs stehen unterschiedliche Zielkriterien zur Auswahl. Neben der Entwicklung der psychiatrischen Begleitsymptomatik, der Lebensqualität und der Befindlichkeit eines Patienten, seiner Verweildauer in der Studie und dem Grad seiner Compliance steht der Alkoholkonsum meist im Vordergrund einer Wirksamkeitsbewertung. Dieser wird in den meisten Studien anhand von Abstinenz- und Rückfallquoten quantifiziert. Als weiteres Zielkriterium in der Alkoholforschung hat sich die Dauer kontinuierlicher und kumulierter Abstinenzintervalle bewährt. Dabei bezeichnet die kontinuierliche Abstinenzdauer ein Intervall aufeinanderfolgender alkoholfreier Tage, das vom ersten Abstinenzverstoß beendet wird. Die kumulierte Abstinenzdauer dagegen beschreibt die Summe alkoholfreier Tage; Konsumtage führen dabei zur Unterbrechung, nicht aber zum Abbruch des Intervalls.

Die dabei zur Verfügung stehenden Meßmethoden und Operationalisierungen gewährleisten je nach Konsistenz und Eindeutigkeit der Zuordnung empirischer Beobachtungen und theoretischer Konstrukte ein unterschiedliches Maß an Konstruktvalidität (Hager & Westermann, 1983). Diese gilt als gefährdet, wenn in einer Variable verschiedene theoretische Konstrukte konfundiert sind, so dass beobachtete Variationen des Zielkriteriums nicht eindeutig auf Unterschiede in der unabhängigen Variable zurückgeführt werden können. Neben einer Konfundierung zwischen Moderatorvariablen und abhängigen Variablen, auf die bereits verwiesen wurde (1.2.2), sind auch Konfundierungen abhängiger Variablen untereinander zu berücksichtigen. Als Beispiel sei auf die systematische Variation von Abstinenzquoten und Rückfallquoten verwiesen, die immer dann vorliegt, wenn die Berechnung der Rückfallquoten durch Relativierung rückfälliger Patienten an der Gesamtstichprobe erfolgt. Der Zusammenhang, der im Anhang 1 an einem Beispiel erläutert wird, ist folgendermaßen begründet: Mit zunehmendem Anteil abstinenten Patienten an der Gesamtstichprobe reduziert sich folglich der Umfang der komplementären Teilstichprobe nicht-abstinenten Patienten. Diese auch als Alkohol-Sampler (O'Malley et al., 1996) bezeichnete Teilgruppe, die alle Patienten umfasst, die während der Therapie gegen die Abstinenz verstoßen und in mehr oder weniger starkem Umfang Alkohol konsumieren, bildet wiederum die übergeordnete Gruppe kontrollierter und unkontrollierter Trinker. Unterscheiden sich zwei Behandlungsgruppen bei gleichem Risiko eines unkontrollierten Konsums bzgl. ihrer Abstinenzquote,

resultiert aus den unterschiedlichen Anteilen nicht-abstinenter Patienten eine Differenz des Anteils unkontrollierter Trinker an der Gesamtstichprobe. Vermieden werden kann eine derartige Konfundierung, indem rückfällige Patienten statt an der Gesamtstichprobe, an der Teilstichprobe nicht-abstinenter Patienten relativiert werden. Dies erscheint plausibel, wenn man bedenkt, dass prinzipiell nur Alkohol-Sampler für einen unkontrollierten Konsum in Frage kommen.

Umgekehrt können für die Zuordnung theoretischer Begriffe zu empirischen Variablen verschiedene Formen der Operationalisierung bestehen, ohne dass sich eine der Zuordnungen notwendigerweise als überlegen erweist. Diese sind dann vielmehr im Sinne konzeptueller Replikationen eines Konstrukts zu verstehen (vgl. 1.2.1). So kann das Konstrukt *Alkoholkonsum* beispielsweise durch Abstinenz, Konsumkontrolle, -menge und -frequenz, über biologische Indikatoren oder eine Kombination einzelner Maße operationalisiert werden.

Neben theoretischen Überlegungen können auch normative Rahmenbedingungen eine Rolle bei der Auswahl der Zielkriterien spielen. Während Abstinenz in Deutschland nach wie vor das primäre Therapieziel in der Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen darstellt, steht in Ländern wie den USA, England, Kanada und Australien mitunter die Begrenzung der Folgeschäden im Vordergrund der Behandlung (Körkel & Kruse, 2001). Dementsprechend bewerten abstinenzenorientierte Behandlungsansätze den Erfolg einer therapeutischen Intervention überwiegend an Abstinenzquoten und konsumfreien Intervallen, während bei schadensbegrenzenden Ansätzen die Reduktion des Rückfallrisikos und der Trinkhäufigkeit und –menge für die Effizienzbewertung ausschlaggebend sind.

1.3 Theoretische Grundlagen der Meta-Analyse

Die exponentielle Zunahme von Publikationen und die steigende Komplexität der Forschungsfragen und -methoden erschwert nicht nur im Bereich der klinischen Forschung die Einschätzung des aktuellen Forschungsstands. Eine zusammenfassende Bewertung singulärer Befunde mittels integrativer Forschungsmethoden gewinnt daher zunehmend an Bedeutung. Allerdings können auch Übersichtsarbeiten keine fehlerfreien Schlussfolgerungen garantieren. Vor allem traditionelle Formen des Reviews sind zunehmend in Kritik geraten (Rosenthal & DiMatteo, 2001). Fricke und Treinies (1985) kritisieren, dass

.... in traditionellen Literaturübersichten die wissenschaftlichen Standards nicht eingehalten werden, welche ansonsten bei Originalarbeiten verbindlich sind: Indem beispielsweise die abgelaufenen Selektions- und Bewertungskriterien nicht oder nur unzureichend dokumentiert werden, sind die Ergebnisse derartiger Analysen nicht nachprüfbar, womit das Kriterium der Objektivität verletzt wird (Fricke und Treinies, 1985, S. 13).

Neben der mangelnden Transparenz und Objektivität traditioneller Review-Formen wird die fehlende Möglichkeit quantitativer Aussagen und statistischer Prüfungen als weiterer Kritikpunkt narrativer Reviews genannt (Jackson, 1980). Aufgrund der Schwächen traditioneller Review-Formen werden diese zunehmend durch meta-analytische Verfahren abgelöst. Meta-Analysen als "Analysen der Analysen" (Glass, 1976) sind mittlerweile in vielen Wissenschaftsbereichen zum unverzichtbaren Instrument der Befundintegration geworden; besonders etablieren konnten sich die Verfahren in der medizinischen und psychologischen Forschung (Rustenbach, 2003). In der Medizin wird häufig auch von systematischen Übersichtsarbeiten gesprochen und nur die statistische Zusammenfassung als Meta-Analyse bezeichnet (Ziegler et al, 2004); manche Autoren verwenden dagegen beide Bezeichnungen synonym (Döpfmer & Guggenmoos-Holzmann, 1997). Charakteristisch für Meta-Analysen bzw. systematische Reviews ist die Anwendung methodischer Standards auf die Identifikation, Selektion sowie die statistische Integration von Primärstudien.

Doch auch Meta-Analysen wurden anfangs nicht vorbehaltlos in das wissenschaftliche Methodenrepertoire übernommen (Eisend, 2004). Die meisten der geäußerten Kritikpunkte, welche die integrative Forschung im allgemeinen betreffen, konnten jedoch zur Verbesserung und Weiterentwicklung meta-analytischer Methoden genutzt werden. Das vorliegende Kapitel gibt einen Überblick über die methodischen Vorgehensweisen der meta-analytischen Befundintegration. Darüber hinaus werden Möglichkeiten und Grenzen der integrativen Forschung verdeutlicht und deren Stellenwert im wissenschaftlichen Erkenntnisprozess diskutiert.

1.3.1 Ablauf und Methoden der Befundintegration

Generell ist der Ablauf einer Meta-Analyse mit den Verfahren der empirischen Primärforschung vergleichbar (Eisend, 2004), wobei jedoch spezifische Anforderungen der integrativen Forschung zu berücksichtigen sind. Analog zur Primärforschung steht die präzise Explikation relevanter Hypothesen sowie die Definition des angestrebten Anwendungs- und Geltungsbereichs am Beginn des meta-analytischen Prozesses (Rustenbach, 2003). Die als relevant erachteten Interventionsformen, Rahmenbedingungen, Stichprobenmerkmale, Zielkriterien, Konstrukte und Operationalisierungen sind vorab zu definieren und im Rahmen der Studienrecherche und -auswahl entsprechend zu berücksichtigen.

Identifikation der Primärstudien

Meta-Analysen gelangen nur dann zu generalisierbaren Schlussfolgerungen, wenn die integrierten Primärstudien eine repräsentative Auswahl der zu einem Themenbereich durchgeführten Studien bilden. Da sich leicht identifizierbare und besser zugängliche Studien von der Grundgesamtheit aller Primärstudien unterscheiden, kann die Repräsentativität integrierter Studien theoretisch nur durch eine vollständige Erhebung des relevanten Datenmaterials gewährleistet werden (Rustenbach, 2003). Auch wenn sich eine Vollerhebung aus praktischer Sicht als schwer realisierbar erweist, ist eine maximale Ausschöpfung unter Anwendung multipler Suchmethoden anzustreben. Dabei stehen folgende Identifikationsmethoden zur Verfügung (Durlak & Lipsey, 1991):

- EDV-gestützte Datenbankrecherche
- Analyse vorliegender Übersichtsarbeiten, Fachzeitschriften und Bibliographien
- Analyse der Quellenangaben bereits identifizierter Primärstudien (Schneeballsystem)
- Konsultation von Wissenschaftlern, Institutionen und Fachgesellschaften

Kodierung der Primärbefunde

Nach Identifikation und Beschaffung relevanter Primärstudien sind die darin enthaltenen Informationen hinsichtlich der explizierten Integrationsfragestellung zu kodieren (Rustenbach, 2003). Generell sind neben inhaltlichen Kriterien auch Merkmale der methodischen Qualität in die Kodierung mit einzubeziehen (Beelmann & Bliesener, 1994). Der Begriff *methodische Güte* wird dabei zumeist als übergreifende Bezeichnung unterschiedlicher Validitäts- und Designmerkmale verwendet (Fricke & Treinies, 1985), für deren Operationalisierung wiederum unterschiedliche Methoden zur Verfügung stehen. Während einige Autoren die Bewertung isolierter Qualitätskomponenten favorisieren (Greenland et al., 1994; Linde et al., 1999; Jüni et al., 1999), wurden eine Reihe von Rating-Skalen entwickelt, die einzelne Komponenten der methodischen Güte beurteilen und die Einzelbewertungen zu einem Gesamtscore summieren. Letztere unterscheiden sich jedoch erheblich bzgl. Itemauswahl und -gewichtung, so dass die Qualitätsurteile je nach verwendetem Verfahren zum Teil erheblich variieren (Jüni et al., 1999). Ein weiterer Nachteil summativer Qualitäts-Ratings besteht darin, dass Zusammenhänge zwischen den Qualitätskomponenten und den Effektstärken nach Aggregation nicht mehr nachweisbar sind (Greenland et al., 1994).

Unabhängig davon, ob die Bewertung kriterienspezifisch oder summativ erfolgt, wird die Anwendung von Verfahren empfohlen, die sich an wissenschaftstheoretisch fundierten Validitätskonzepten orientieren. In diesem Zusammenhang ist auf das von Cook & Campbell (1979) entwickelte Validitätskonzept zu verweisen, das primär als Leitfaden der experimentellen Studienplanung konzipiert wurde, aber insbesondere in der Psychotherapieforschung als Grundlage der Qualitätsbewertung dient. Die von Chalmers et al. (1981) entwickelte Checkliste konnte sich dagegen vor allem in Bereichen medizinisch-klinischer Forschung etablieren.

Um eine ausreichende Kodierungsgüte zu gewährleisten, sind Konstrukte und Operationalisierungen exakt zu definieren und die Zuordnungsregeln im Rahmen einer Kodieranweisung möglichst eindeutig festzulegen. Eine nachträgliche Rekonstruktion der Kodierungen kann durch die Dokumentation von Seitenzahl und Absatz der kodierten Information erleichtert werden (Rustenbach, 2003). Berlin et al. (1994) empfehlen zudem eine Blindung der Rater bzgl. Autor, Erscheinungsjahr und Zeitschrift, da die Angaben mitunter als Indikatoren der methodischen Güte einer Studie gewertet werden und so die Kodierung methodischer Merkmale beeinflussen können. Darüber hinaus sollte, zumindest für eine Zufallsauswahl von Primärstudien, eine parallele Kodierung durch trainierte Rater vorgenommen werden (Moher et al., 1996).

Statistische Analyse der Studieneffekte

Ausgangspunkt der statistischen Analyse ist die Ermittlung studienspezifischer Einzeleffekte, die anschließend über die einzelnen Primärstudien zu Gesamteffekten integriert werden. Für die Durchführung einzelner Schritte der statistischen Analyse stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung, die meist an unterschiedliche Voraussetzungen gebunden und mit verschiedenen Vor- und Nachteilen belegt sind.

Berechnung von Einzeleffekten

Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe werden inferenzstatistisch dahingehend geprüft, mit welcher Wahrscheinlichkeit die beobachteten Unterschiede zufällig, d. h. unter Gültigkeit der Nullhypothese, auftreten können. Das ermittelte Signifikanzniveau begründet die Entscheidung für oder gegen die Ablehnung der Forschungshypothese. Aus der Irrtumswahrscheinlichkeit einer Hypothesentestung lassen sich jedoch nur eingeschränkt Informationen über die Ausprägung experimenteller Effekte ableiten (Bortz & Döring, 2002). Aussagekräftiger sind in diesem Zusammenhang Maße der Effektstärke. Diese sind vor Durchführung der meta-analytischen Integration als Einzeleffekte der Primärstudien zu ermitteln. Einige dieser Effektmaße sollen im Folgenden in Anlehnung an Rustenbach (2003) sowie die Lernmaterialien der *Cochrane Collaboration* (Deek et al., 2002) detaillierter beschrieben werden.

Effektmaße für kategoriale Variablen

Effekte kategorialer Zielkriterien werden häufig durch Risiken und Chancen erfasst. Dabei ist das *Risiko* in Übereinstimmung mit dem alltäglichen Gebrauch des Begriffs als Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses definiert, während unter einer *Chance* (Odds) das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten eines Ereignisses und seines Gegenereignisses zu verstehen ist. Sei p die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Ereignisses, so ist die zugehörige Chance als $O = p / (1-p)$ zu ermitteln.

Der Risikovergleich zweier Gruppen erfolgt durch Berechnung des *relativen Risikos* (RR), genauer gesagt des relativen Risikoquotienten, der als Verhältnis der relativen Risiken von Behandlungsgruppe (R_T) und Kontrollgruppe (R_C) definiert ist:

$$RR = \frac{R_T}{R_C}$$

Wird das Risiko eines unerwünschten Ereignisses durch eine Behandlung reduziert, ergibt sich ein $RR < 1$. Dementsprechend würde ein relatives Risiko von $RR = 0,5$ bedeuten, dass das Risiko eines unerwünschten Ereignisses durch die Behandlung auf die Hälfte des Kontrollgruppen-Risikos reduziert wird.

Das *Chancenverhältnis* oder *die Odds Ratio* (OR) ist dementsprechend als Verhältnis der Chancen von Placebo- und Behandlungsgruppe definiert:

$$OR = \frac{R_T / (1 - R_T)}{R_C / (1 - R_C)}$$

Bei geringen Risiken ($R < 10\%$) liefern RR und OR nahezu identische Werte (Bender & Lange, 2001). Beide Maße sind grundsätzlich auch für erwünschte Ereignisse definierbar: Für deren Berechnung gehen statt R_T und R_C die Wahrscheinlichkeiten bzw. Chancen der Komplementärereignisse in die obigen Formeln ein. Positiv definierte Risiken und Chancen sollten sich jedoch auf Interventionen beschränken, die eine Verbesserung der Ausgangssituation statt eine Vermeidung negativer Outcomes anstreben (Deek et al., 2002).

Ein weiteres, häufig verwendetes Effektmaß ist die *Number Needed to Treat* (NNT), welche die Anzahl der Patienten angibt, die behandelt werden muss, um im Vergleich zur Kontrollgruppe ein zusätzliches unerwünschtes Ereignis zu verhindern (Cook & Sackett, 1995). Im Extremfall eines fehlenden Behandlungseffekts würde sich für die absolute Risikoreduktion ein Wert von Null ergeben; die NNT würde im Falle einer wirkungslosen Behandlung folglich gegen unendlich gehen (Altman, 1998):

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

Die im Nenner der NNT berücksichtigte *absolute Risikoreduktion* (ARR) beschreibt die Minderung des absoluten Risikos durch eine Behandlung im Vergleich zur Nicht-Behandlung:

$$ARR = R_T - R_C$$

Bei der Auswahl der Effektmaße ist zu bedenken, dass jedes der vorgestellten Maße über eine Reihe von Vor- und Nachteilen verfügt. Da die statistische Definition des Risikos weitgehend mit dem alltäglichen Sprachgebrauch des Begriffs übereinstimmt, ist das relative Risiko im Vergleich zur Odds Ratio vergleichsweise einfach zu interpretieren (Bender, 2001; Deek et al., 2002); die Odds-Ratio zeichnet sich dagegen durch gute statistische Eigenschaften aus (Egger et al., 1997).

Kontrovers diskutiert wird die Verwendung von NNT als Effektmaß in Meta-Analysen (Cook & Sackett, 1995; Smeeth et al., 1999, Lubsen et al., 2000; Marx & Bucher, 2003). Als problematisch erweist sich vor allem die Abhängigkeit des Parameters vom Basisrisiko, das je nach Merkmalen der Stichprobe und des Behandlungs-Settings erheblich variieren kann.

Effektmaße für metrisch skalierte Merkmale

Effekte metrisch skaliert Merkmale werden üblicherweise als Differenzwerte zwischen dem Mittelwert der Interventions- und Kontrollgruppe ermittelt. Zur Frage, inwieweit die Mittelwertsdifferenzen durch Dispersionsmaße zu standardisieren sind, liegen unterschiedliche Meinungen vor. Während Deek et al. (2002) eine Standardisierung nur im Falle unterschiedlicher Messwert-Skalierungen empfehlen, raten Fricke & Treinies (1985) sowie Rosenthal & Rubin (1994) zur generellen Verwendung standardisierter Effektmaße. Morris & DeShon (2003) geben zu bedenken, dass unstandardisierte Mittelwertsdifferenzen eine singuläre Populationsvarianz implizieren, die in der Praxis meist nicht vorliegt. Eine Relativierung der Differenzwerte, die sowohl den Vergleich als auch die Kombination verschiedener Ergebnismaße und -einheiten ermöglicht, wird anhand der Standardabweichung erreicht. Eine Abschätzung der Effektstärke durch den d-Wert erfolgt durch Standardisierung anhand der gepoolten Populationsstreuung (Cohen, 1968):

$$d_c = \frac{X_I - X_K}{\sigma_{pooled}}$$

Die X-Werte im Zähler stehen für die Mittelwerte der Interventions- und Kontrollgruppe, σ_{pooled} im Nenner für die gepoolte Populations-Standardabweichung. Da die Varianz der Populationseffekte meist nicht bekannt sind, muss diese durch empirische Verteilungsmomente geschätzt werden. Glass et al. (1981) schlagen deshalb eine Standardisierung anhand der Standardabweichung der Kontrollgruppe (s_K) vor:

$$d_G = \frac{X_I - X_K}{s_K}$$

Die durch Relativierung an der Kontrollgruppen-Streuung ermittelte Effektstärke erlaubt eine Abschätzung der Behandlungswirkung in Relation zu einer Nicht-Behandlung (Fricke & Treinies, 1985). Eine einheitliche Normierung der Mittelwertsdifferenzen ist vor allem in mehrarmigen Studien von Vorteil, in denen unterschiedliche Interventionen mit der Kontrollbedingung verglichen werden (Glass et al., 1981). Unterschiede der therapeutischen Ansprechbarkeit bzw. dadurch erzeugte Varianzanteile werden auf diese Weise jedoch nicht berücksichtigt. Hedges & Olkin (1985) schlagen deshalb vor, die Mittelwertsdifferenz am gewogenen Mittel der Experimental- und Kontrollgruppenvarianz zu relativieren:

$$d_H = \frac{X_1 - X_K}{S_{pooled}}$$

Die gepoolte Standardabweichung (S_{pooled}) wird durch Radizierung des Quotienten stichprobengewichteter Varianzen der Experimental- und Kontrollgruppen und der Summe der Stichprobenumfänge berechnet:

$$S_{pooled} = \sqrt{\frac{s_1^2(n_1 - 1) + s_2^2(n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Da eine nachträgliche Ermittlung der Varianz aus Teststatistiken, wie sie im Falle unvollständiger Ergebnispräsentationen erforderlich ist, nur eine Schätzung der gemittelten Varianzen erlaubt, sind auf gepoolten Varianzen basierende Effekte besser mit rekonstruierten Populationseffekten vergleichbar (Fricke & Treinies, 1985). Wie Hedges & Olkin (1985) zeigen konnten, führen gepoolte Standardisierungen darüber hinaus zu präziseren Schätzungen als eine Relativierung anhand der Kontrollgruppen-Streuung.

Integration der Effekte

Nach Berechnung der Einzeleffekte werden die individuellen Studieneffekte zum mittleren Gesamteffekt integriert. Da mit zunehmender Varianz eines Einzeleffekts die Genauigkeit der Schätzung abnimmt, erfolgt die Integration der Einzeleffekte meist unter Präzisionsgewichtung, d. h. die Einzeleffekte der Primärstudien werden multiplikativ mit dem Gewichtungsfaktor w_i verknüpft, der als Quotient des Varianzkehrwerts einer Studie und der Summe aller Varianzkehrwerte definiert ist:

$$w_i = \frac{\frac{1}{s_i^2}}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{s_i^2}}$$

Die gewichtete mittlere Effektstärke ist im generellen Integrationsmodell als Summe der präzisionsgewichteten individuellen Effektstärken definiert (Rustenbach, 2003). Deren Varianz berechnet sich als Kehrwert der Summe individueller Varianzkehrwerte.

Prüfung der Heterogenität

Eine sinnvolle Interpretation gewichteter mittlerer Effektstärken ist nur unter der Voraussetzung eines gemeinsamen Populationsparameters sinnvoll. Mit Hilfe der Heterogenitätsstatistik Q , die als Summe der mit w_i gewichteten, quadrierten Abweichungen der Einzeleffekte (d_i) vom mittleren Gesamteffekt (d) mit $k - 1$ Freiheitsgraden χ^2 -verteilt ist, kann abgeschätzt werden, inwieweit die Unterschiedlichkeit der Effekte durch den Stichprobenfehler bedingt ist oder zusätzliche Varianzquellen anzunehmen sind:

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (d_i - d)^2$$

Ein wesentlicher Nachteil der Heterogenitätsstatistik Q ist die erhebliche Variation der Teststärke in Abhängigkeit vom Stichprobenumfang: Während die Statistik bei kleinen Stichproben konservativ prüft, werden bei umfangreichen Stichproben bereits unbedeutende Varianzkomponenten als signifikant ausgewiesen. Daher wird zunehmend die Umrechnung der Heterogenitätsstatistik Q in das von Higgins et al. (2003) vorgeschlagene I^2 -Maß empfohlen:

$$I^2 = 100\% \cdot \frac{Q - (k - 1)}{Q}$$

I^2 beschreibt den durch studienspezifische Merkmale erzeugten Varianzanteil (unkonditionale Varianz), wobei die Varianzen im Falle des kleinst möglichen Werts von $I^2 = 0\%$ ausschließlich durch den Stichprobenfehler, bei einem Wert von $I^2 = 100\%$ ausschließlich durch Unterschiede zwischen den Studien erzeugt werden.

Werden die Varianzen als heterogen ausgewiesen, ist die unkonditionale Varianz in einem weiteren Schritt der Meta-Analyse zu prüfen. Die dazu notwendige Moderator-Analyse kann auf der Grundlage kategorialer und kontinuierlicher Modelle vorgenommen werden. Gemeinsam ist beiden Modellen, dass durch die Berücksichtigung zufallsvariabler Effekte die Annahme eines konstanten Populationsparameters aufgegeben wird. Im kategorialen Modell, das der Varianzanalyse der Primärforschung entspricht, werden die Primärstudien exklusiven Faktorstufen zugewiesen, während Meta-Regressionen auch kontinuierliche Variablen berücksichtigen, die im Gegensatz zur Primärforschung nicht auf Ebene der Studienobjekte, sondern auf Ebene der Primärstudie vorliegen (Thompson & Higgins, 2001).

Der mit Hilfe der Prädiktoren aufgeklärte Varianzanteil (s_e^2) wird durch den relativierten Differenzwert der konditionalen Varianz vor (τ_N^2) und nach (τ_P^2) Berücksichtigung der Prädiktoren im Regressionsmodell spezifiziert (vgl. Sterne et al., 2001):

$$s_e^2 = \frac{100 \cdot (\tau_N^2 - \tau_P^2)}{\tau_N^2}$$

Integrationsmodelle

Für die Berechnung mittlerer Gesamteffekte stehen unterschiedliche Integrationsmodelle zur Auswahl, die je nach zugrundeliegender Stichprobentheorie als Modelle *fester* und *zufallsvariabler* Effekte klassifiziert werden können (Normand, 1999). Während das Modell fester Effekte von einem gemeinsamen Populationsparameter ausgeht, von dem die Effekte einzelner Studien aufgrund des Stichprobenfehlers zufällig abweichen, wird im Modell zufallsvariabler Effekte für jede Studie ein eigener Populationsparameter angenommen (Rustenbach, 2003). Dieser ergibt sich aus der Interaktion studienspezifischer Merkmale mit der Behandlungswirkung. Somit wird im Modell mit Zufallseffekten die Annahme eines einzigen "wahren" Treatmenteffekts aufgegeben; vielmehr wird davon ausgegangen, dass je nach Stichprobe, Studiendesign und Treatmentrealisierung unterschiedliche Effekte durch die Behandlung erzeugt werden. Die zufallsvariablen Populationseffekte folgen aufgrund der theoretisch unendlichen Anzahl variierender Primärstudieneigenschaften einer Normalverteilung um den gewichteten Mittelwert der studienspezifischen Populationsparameter (Hyperparameter). Dementsprechend wird in Modellen mit Zufallseffekten neben dem Stichprobenfehler (*konditionale Varianz*) eine zusätzliche Varianzkomponente berücksichtigt, die durch die Interaktion zwischen den spezifischen Stichproben- und Designmerkmalen und den Studieneffekten erzeugt wird (*unkonditionale Varianz*). Für deren Schätzung stehen wiederum unterschiedliche Verfahren zur Auswahl, z. B. das Schätzverfahren nach *DerSimonian & Laird* (1986), die Schätzung nach dem *Restricted Maximum Likelihood-Ansatz* oder dem *Bayes-Ansatz*.

Aus den Annahmen beider Modelle ergeben sich unterschiedliche Bereiche der Generalisierbarkeit: Während die ermittelten Gesamteffekte im Modell fester Effekte ausschließlich auf die im Modell berücksichtigten Primärstudien generalisierbar sind, besitzen die im Modell zufallsvariabler Effekte berechneten Ergebnisse für die Grundgesamtheit aller Primärstudien Gültigkeit (Rustenbach, 2003).

Die Angemessenheit der Modelle wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Hedges & Vevea (1998) schlagen vor, die Auswahl des Integrationsmodells unter Berücksichtigung der Konsistenz integrierter Effekte vorzunehmen und im Fall homogener Varianzen das Modell fester Effekte anzuwenden, bei heterogenen Varianzen das Modell zufallsvariabler Effekte. Shadish & Haddock (1994) warnen aufgrund der hohen Teststärke des Homogenitätstests vor einer vorschnellen Anwendung der Modelle mit Zufallseffekt. Andere Autoren empfehlen aufgrund der restriktiven Annahmen der Modelle mit festen Effekten eine uneingeschränkte Anwendung zufallsvariabler Modelle (Thompson & Higgins, 2002).

Prüfung von Publikationsverzerrungen

Die häufig durch graphische Darstellung vorgenommene Prüfung von Publikationsverzerrungen basiert auf der Annahme, dass mit zunehmendem Umfang der Stichprobe eine Abnahme des Stichprobenfehlers und damit der Effektvariabilität zu erwarten ist. So ist nach der von Light & Pillemer (1984) entwickelten Funnel-Display-Methode bei Zuordnung der Stichprobenfehler und Effektgrößen im Koordinatensystem eine umgekehrte Trichtervertrei-

lung um den mittleren Effekt zu erwarten. Fehlt eine Menge von Datenpunkten in bestimmten Bereichen, ist nach Annahme der Autoren von Publikationsverzerrungen auszugehen.

Ferner kann die Existenz von Publikationsverzerrungen über Rangkorrelationstests auf Signifikanz geprüft werden (Begg, 1994). Unter einseitiger Testung deutet eine signifikante positive Korrelation auf die Existenz einer Publikationsverzerrung hin. Rosenthal (1979) hat zur Lösung des Problems die Berechnung eines Fail-Safe-N-Quotienten vorgeschlagen, der angibt, wie viele unpublizierte Studien mit Nulleffekten existieren müssten, um die Signifikanz des ermittelten Gesamteffekts aufzuheben.

1.3.2 Kritikpunkte meta-analytischer Verfahren

Trotz der verbesserten Leistungen gegenüber traditionellen Review-Formen wurden Meta-Analysen zum Teil erheblich kritisiert. So bezeichnete Eysenck (1978) die Meta-Analyse als "exercise in mega-silliness", was eine intensive Diskussion zwischen Befürwortern und Kritikern meta-analytischer Verfahren auslöste. Die zentralen Inhalte dieser Kontroverse sollen im Folgenden erläutert werden.

Methodische Qualität der Primärstudien

Unter dem Slogan "garbage in - garbage out" kritisierte Eysenck (1978) das Vorgehen von Meta-Analysen, Ergebnisse aus Studien unterschiedlicher methodischer Qualität zu einem Gesamtmaß zu integrieren. Durch ein fehlerhaftes Design der Primärstudien würden systematische Fehler in die Gesamteffekte einfließen und so eine Verzerrungen des wahren Effekts bedingen. Daraufhin wurde die Frage, ob und inwieweit überhaupt von einer qualitätsabhängigen Determination der Effektstärken auszugehen ist, kontrovers diskutiert. Eine Reihe von Autoren (Kazdin, 1983; Schulz et al., 1995; Khan et al., 1996; Moher et al., 1998) finden Hinweise, wonach methodische Mängel kumulieren und so – wie von Eysenck (1978) postuliert - eine Verzerrung des Gesamteffekts bedingen. In welche Richtung der Bias verzerrt, bleibt unklar: Während Schulz et al. (1995), Khan et al. (1996) sowie Moher et al. (1998) bei Studien mit geringer methodischer Qualität höhere Effektstärken nachweisen, finden Rezmovic et al. (1979) sowie Wittmann & Matt (1986) Hinweise auf einen umgekehrten Zusammenhang. Andere Studien wiederum können keine Korrelation zwischen dem Summenscore des Qualitäts-Ratings und der Effektstärke einer Studie nachweisen (Smith et al. 1980; Emerson et al., 1990; Jüni et al., 1999). Smith et al. (1980) vermuten daher, dass sich Biasfaktoren im Rahmen der meta-analytischen Effektintegration aufheben und der Gesamteffekt daher nicht oder nur unwesentlich von methodischen Artefakten beeinflusst wird. Die Autoren sehen somit keine Notwendigkeit, Primärstudien mit geringer methodischer Qualität von Meta-Analysen auszuschließen.

Unterschiedliche Befunde ergeben sich zumeist, wenn anstatt des Summenscores methodischer Güte einzelne Qualitätskriterien mit der Effektstärke in Beziehung gesetzt werden. Shapiro & Shapiro (1982) konnten in einer Re-Analyse der Befundintegration von Smith et al. (1980) für die Behandlungszuteilung, die Stichprobengröße sowie die Dropout-Quote

signifikante Korrelationen mit der Effektstärke nachweisen. Ähnlich finden Jüni et al. (1999) ausschließlich unter Berücksichtigung einzelner Komponenten methodischer Qualität einen Zusammenhang mit der Effektstärke, nicht aber für den Summenscore von Qualitäts-Ratings.

In Abhängigkeit vom Standpunkt in der dargestellten Kontroverse gestalten sich auch die Empfehlungen der Autoren, ob und inwieweit Aspekte der methodischen Qualität im Rahmen von Meta-Analysen zu berücksichtigen sind. Glass et al. (1981) sowie Hunter et al. (1982) plädieren für eine Integration aller verfügbaren Primärstudien unabhängig vom methodischen Standard. Cook et al. (1992) empfehlen eine abgestufte Gewichtung der Effektstärken nach methodischer Güte, wobei eine bestimmte Mindestqualität vorausgesetzt wird (Cook et al., 1992). Diese wird häufig durch den Median der ermittelten Qualitäts-Ratings festgelegt (Detsky et al., 1992) oder es werden ausgewählte Designmerkmale wie Randomisierung und doppelte Blindung als Mindestanforderungen an die methodische Güte einer Primärstudie formuliert. Hunter & Schmidt (1990) entwickelten im Rahmen ihrer Methode der *Validitätsgeneralisierung* komplexe Verfahren, die über testtheoretisch abgeleitete Formeln eine Quantifizierung und Korrektur methodischer Artefakte erlauben. Eine alternative Möglichkeit der Artefaktkorrektur bietet die *Weighted Least Squares-Methode* als Variante der multiplen Regression (Hedges & Olkin, 1985). Während Gewichtungs-, Selektions- und Korrekturverfahren eine Elimination bzw. Kontrolle qualitätsbedingter Verzerrungen vornehmen, dienen sogenannte Sensitivitätsanalysen überwiegend der Veranschaulichung des Zusammenhangs zwischen methodischen Gütekriterien und der Effektstärke. Mit dem Ziel, die Robustheit der Effekte zu prüfen, werden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse Effektstärken nach Indikatoren der methodischen Güte in Subgruppen aufgeteilt und miteinander verglichen.

Publikationsverzerrung

Die Repräsentativität meta-analytisch ermittelter Populationseffekte auf der Grundlage beobachteter Stichprobenkennwerte basiert auf der Voraussetzung repräsentativer Primärstudienbefunde, d. h. nur, wenn die in die Meta-Analyse einbezogenen Primärstudien eine repräsentative Auswahl aus der Gesamtheit der zur untersuchten Fragestellung durchgeführten Studien bilden, können die Befunde auf die Grundgesamtheit generalisiert werden. Der Begriff der *Publikationsverzerrung (Publication Bias)* beschreibt systematische Unterschiede publizierter und nicht-publizierter Befunde als Folge gerichteter Auswahlkriterien im Rahmen des Publikationsprozesses (Stern & Simes, 1997). Jegliche Form der ergebnisabhängigen Selektion bewirkt, dass publizierte Befunde einen in Richtung Signifikanz verzerrten Teilbereich empirischer Forschung repräsentieren und Meta-Analysen dementsprechend zu überhöhten Effektstärkeschätzungen gelangen (Kleist, 2001).

Die im Rahmen des Publikationsprozesses wirksam werdenden Selektionsmechanismen können unterschiedliche Ebenen betreffen: Zum einen die Ebene der Studienpublikation, indem Studien mit signifikantem Ergebnis im Vergleich zu solchen mit nicht-signifikanten Befunden häufiger veröffentlicht werden. Rosenthal (1979) spricht in diesem Zusammenhang

auch vom *File Drawer-Effekt*, Strube et al. (1986) vom *Retrieval- bzw. Magnitude-Bias*. Die zweite Ebene betrifft mögliche Verzerrungen der Befunddarstellung innerhalb publizierter Studien. Der Problembereich wird meist mit den Begriffen *Within-Study-Bias* oder *Reporting Bias* bezeichnet (Hahn et al., 2002; Hutton & Williamson, 2000; Hahn et al., 2004). Während das File Drawing über lange Zeit im Mittelpunkt der Diskussion stand, wurde dem Problem des Reporting Bias erst in den letzten Jahren zunehmend Beachtung geschenkt.

Publikationsverzerrung auf Primärstudien-Ebene

Das File Drawing-Problem wurde erstmals für den Bereich sozialwissenschaftlicher Forschung nachgewiesen und diskutiert (vgl. Sterling, 1959). Die Existenz selektiver Verzerrungen publizierter vs. unpublishierter Studien konnte in verschiedenen Forschungsdisziplinen nachgewiesen werden, darunter auch für den Bereich der medizinisch-klinischen Forschung (Simes 1986; Dickersin, 1990; Dickersin, 1997; Easterbrook et al., 1991; McAuley et al., 2000; Bartlett et al., 2000; Pham, 2000; Sutton et al., 2000; Gilbody & Song, 2000). Die dabei zu beobachtende Tendenz, bestätigte Forschungshypothesen zu veröffentlichen, bei nicht-signifikanten Ergebnissen dagegen von einer Veröffentlichung abzusehen, bedingt eine in Richtung Signifikanz verzerrte Darstellung der Befundlage. Neben dem File Drawing können Publikationsverzerrungen auch entstehen, indem signifikante Studien

- mit geringer Zeitverzögerung publiziert werden (Clarke & Hopewell, 2000),
- häufiger als englischsprachige Publikation vorliegen (Egger et al., 1997),
- häufiger mehrfach veröffentlicht (DeAngelis, 2004) und
- häufiger zitiert werden (Callahan et al., 2002).

Es liegen Hinweise vor, wonach von der Pharma-Industrie finanzierte bzw. finanziell unterstützte klinische Studien einer besonders ausgeprägten Verzerrung unterliegen, die auch als *Funding-Bias* bezeichnet wird (Davidson, 1986; Rochon et al., 1994; Shear, 1993; Lexchin et al., 2003; Melander et al., 2003). Publikationsverzerrungen konnten auch in Abhängigkeit vom Herkunftsland des Forschers nachgewiesen werden (Wayt, 1995), wobei Studien aus Ländern mit geringem Entwicklungsindex die geringste Publikationswahrscheinlichkeit aufweisen (Keiser et al., 2004; Manchanda & Varma, 2004). In diesem Zusammenhang ist auch auf die Gefahr eines *Availability Bias* zu verweisen (Matt & Cook, 1994): Studien mit geringerer methodischer Qualität oder nicht-signifikantem Befund werden demnach häufiger in Zeitschriften publiziert, die international schwer zugänglich sind.

Um die Gefahr selektiver Publikationsverzerrungen zu mindern, werden eine Reihe unterschiedlicher Strategien vorgeschlagen. Die Konsultation von Wissenschaftlern, Forschungseinrichtungen und Fachgesellschaften erweist sich als geeignete Methode zur Identifikation unpublishierter Studien (Rustenbach, 2003). Darüber hinaus bestehen Möglichkeiten, das Ausmaß potentieller Publikationsverzerrungen durch den Einsatz statistischer Methoden nachträglich abzuschätzen. Rosenthal (1979) hat zur Lösung des Problems die Berechnung eines Fail-Safe-N-Quotienten vorgeschlagen, der angibt, wie viele unpublishierte Studien mit Nulleffekten existieren müssten, um die Signifikanz des ermittelten Gesamtef-

fekts aufzuheben. Hinweise auf systematische Verzerrungen der Datengrundlage ergeben sich auch aus der Anwendung der von Light & Pillemer (1984) entwickelten Funnel-Display-Methode, die von einem negativen Zusammenhang zwischen dem Stichprobenumfang und der Fehlervarianz ausgeht. So ist bei Zuordnung der Stichproben- und Effektgrößen im Koordinatensystem eine umgekehrte Trichterverteilung um den mittleren Effekt zu erwarten. Fehlt eine Menge von Datenpunkten in bestimmten Bereichen, ist von systematischen Publikationsverzerrungen auszugehen.

Publikationsverzerrung innerhalb publizierter Primärstudien

Das Problem des *Within-Study- oder Reporting Bias* wurde erst in den letzten Jahren intensiver diskutiert (Hahn et al., 2004). So wurde nachgewiesen, dass sich Publikationen bevorzugt auf die Darstellung signifikanter Ergebnisse beschränken und nicht-signifikante Befunde tendenziell von der Ergebnispräsentation ausgeschlossen werden (Hahn et al., 2002; Hutton & Williamson, 2000; Hahn et al., 2004). Aus der Selektion dargestellter Befunde im Rahmen von Publikationen resultiert eine Überschätzung der Gesamteffekte, von der eine erhebliche Validitätsgefährdung meta-analytischer Befunde ausgeht (Hahn et al., 2000, 2002). Bislang kann das Risiko eines Reporting Bias nur durch Anfrage fehlender Ergebniswerte bei den Autoren der Primärstudien reduziert werden. Die Konsultationsmethode gilt als die aufwendigste, aber zugleich zuverlässigste Methode zur Reduktion des *Within-Study Reporting Bias* (Pham et al., 2000; Williamson & Gamble; 2004).

Williamson & Gamble (2004) empfehlen aus Gründen der Praktikabilität, Anfragen bei den Autoren der Primärstudien auf Variablen zu beschränken, für deren Vorliegen bereits Hinweise aus den Publikationen vorliegen.

Uniformitätsproblem

Das als Uniformitätsproblem vorgebrachte Argument gegen die Anwendung von Meta-Analysen bezieht sich auf die inhaltliche und konzeptuelle Diversifikation der integrierten Primärstudien. Gegner des meta-analytischen Vorgehens (Eysenck, 1978, 1984; Gallo, 1978; Kazrin et al., 1979) vergleichen die Integration von Primärstudien, die bzgl. inhaltlicher, konzeptueller und methodischer Aspekte differieren, als Mischen von "apples and oranges", wodurch Meta-Analysen zu unzulässigen Schlussfolgerungen gelangen. Glass et al. (1981) halten diesem Einwand entgegen, dass der durch Meta-Analysen angestrebte Informationsgewinn gerade auf der Voraussetzung differierender Primärstudien basiert. Nach Ansicht der Autoren würde gerade die Diversifikation relevanter Studienmerkmale die hohe Generalisierbarkeit meta-analytisch ermittelter Effekte sichern: "Indeed the approach does mix apples and oranges, as one necessarily would do in studying fruits" (Smith et al., 1980, S. 47).

1.3.3 Schlussfolgerungen für die Methodik von Meta-Analysen

Die Bedeutung singulärer Forschungsergebnisse wird aufgrund der hohen Fehleranfälligkeit zunehmend relativiert, den Ergebnissen von Meta-Analysen dagegen ein hohes Maß an Validität zugesprochen (vgl. Rosenthal, 2001; Rustenbach, 2003; Cook et al., 1995; Yusuf et al., 1998). Zum einen verfügen Meta-Analysen über höhere Stichprobenumfänge, was sich wiederum positiv auf den Stichprobenfehler der ermittelten Effekte auswirkt (Rustenbach, 2003). Neben der gesteigerten Präzision liegt ein weiterer Vorteil der Verfahren in der höheren Generalisierbarkeit meta-analytischer Befunde: Während Primärstudien auf selektierten Stichproben und spezifischen Settings basieren, werden in Meta-Analysen Einzeleffekte aus zum Teil sehr unterschiedlich konzipierten Studien integriert, wodurch die ermittelten Effekte stichproben- und situationsübergreifende Gültigkeit besitzen. Geht man mit Smith et al. (1980) sowie Hall et al. (1994) davon aus, dass sich methodische Mängel durch die Integration singulärer Ergebniswerte nach dem Prinzip des statistischen Fehlerausgleichs relativieren, erlauben Meta-Analysen zusätzlich biasreduzierte Effektschätzungen.

Neben den Vorteilen meta-analytischer Verfahren wurden im Rahmen der Meta-Analyse-Diskussion auch Schwachstellen der integrativen Forschung deutlich. Auch wenn die geäußerten Kritikpunkte dahingehend zu relativieren sind, dass sie für jegliche Form zusammenfassender Bewertungen gelten und daher nicht der Meta-Analyse als Forschungsmethode angelastet werden können, sind die angesprochenen Problembereiche bei der Planung, Durchführung und Interpretation von Meta-Analysen zu berücksichtigen.

Zum einen leistet die Definition bestimmter qualitativer Mindestanforderung für die Aufnahme von Primärstudien eine gewisse Absicherung gegenüber Biasfaktoren, die bereits durch methodische Mängel der Primärforschung erzeugt worden sind. In diesem Zusammenhang ist an die Designmerkmale "Randomisierung" und "doppelte Blindung" als wesentliche Voraussetzungen interner Validität zu denken (Linde et al., 1999; Jüni et al., 1999; Berlin et al., 1999). Darüber hinaus haben gerade Meta-Analysen die Möglichkeit eröffnet, Indikatoren der methodischen Qualität in ihrem effektdeterminierenden Einfluss zu prüfen. Durch die erweiterten Leistungen meta-analytischer Verfahren wird auch das Argument der inhaltlichen, konzeptuellen und methodischen Heterogenität integrierter Primärstudien entkräftet (Uniformitätsproblem). Durch Subgruppen-Analysen und regressionsanalytische Methoden der Meta-Analyse wird der effektmoderierende Einfluss von Designmerkmalen, Indikatoren der methodischen Qualität sowie inhaltlichen und konzeptuellen Merkmale der Primärstudien quantifizierbar. Eine ausschließliche Ermittlung von Gesamteffekten gilt mittlerweile nur noch als angemessen, wenn sich die Einzelstudien als homogen erweisen (Thompson & Higgins, 2002).

Analog zur Primärforschung ist die Auswahl der Zielkriterien und Methoden vorab festzulegen und zu begründen (Ziegler et al., 2004). Aus den konkurrierenden Zielsetzungen meta-analytischer Verfahren (Informationsverdichtung, Aufklärung der Befundheterogenität)

resultiert zudem die Notwendigkeit, die Auswahl der Moderatorvariablen theoretisch zu begründen. Nur so ist das α -Fehler-Risiko auf einem akzeptablen Niveau zu halten.

Trotz der vielfältigen, theoretisch verfügbaren Leistungen von Meta-Analysen sind auch den Anwendungsmöglichkeiten meta-analytischer Verfahren Grenzen gesetzt. Diese werden unter anderem durch Umfang und Qualität singulärer Forschungsergebnisse vorgegeben. So bleiben nicht-signifikante und hypothesenkonträre Ergebnisse mitunter unpubliziert, so dass die Befundlage zu einem Forschungsbereich verzerrt wiedergegeben wird. Repräsentieren publizierte Befunde einen in Richtung Signifikanz verzerrten Teilbereich empirischer Forschung, gelangt folglich auch deren meta-analytische Bewertung zu einer überhöhten Schätzung von Gesamteffekten. In diesem Zusammenhang ist auch an Publikationsverzerrungen auf Ebene der Befund-Präsentation zu denken (Reporting Bias).

Abgesehen von der Gefahr systematischer Verzerrungen sind die Konsequenzen selbst bei zufälligem Fehlen von Primärstudienresultaten nicht unerheblich: Fehlende Werte reduzieren den Umfang der Integrationsstichprobe und damit auch die Teststärke der statistischen Prüfung. Darüber hinaus ist mit Einschränkungen der Repräsentativität zu rechnen, da die integrierten Befunde nur einen Teilbereich der Zielpopulation betreffen (Lipsey, 1994). Zusätzliche Konsequenzen ergeben sich für die meta-analytische Prüfbarkeit von Fragestellung und Hypothesen, die bei unvollständiger Befundlage auf einen eingeschränkten Problembereich begrenzt bleibt. Schließlich können Gesamteffekte nur ermittelt werden, wenn mehrere Einzeleffekte zum jeweiligen Zielkriterium vorliegen. Dementsprechend begrenzt bleiben auch die Möglichkeiten einer regressionsanalytischen Prüfung potentieller Effektmoderatoren, die neben der integrativen Funktion eine der wesentlichen Leistungen meta-analytischer Verfahren darstellt. Um über eine möglichst breite und unverzerrte Datengrundlage zu verfügen, sollte die Identifikation von Primärstudien deshalb unter Anwendung multipler Suchstrategien erfolgen. Um den Anteil fehlender Werte zu reduzieren und die Gefahr des Reporting Bias zu reduzieren, sind im optimalen Fall unpublizierte Daten bei den Autoren der Primärstudien anzufordern.

Zusammenfassend bleibt anzumerken, dass Meta-Analysen gegenüber der Primärforschung eine Reihe von Vorteilen aufweisen. Vor allen die Weiterentwicklung meta-analytischer Verfahren hat dazu beigetragen, dass die Anwendungsmöglichkeiten über eine ausschließlich integrative Leistung der Verfahren hinausgehen. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass die hohe Qualität von Meta-Analysen nicht durch die Methode per se vorgegeben ist; analog der Primärforschung sind qualitative Gütekriterien und methodische Anforderungen bei der Planung und Umsetzung von Meta-Analysen zu berücksichtigen. In diesen Zusammenhang ist auf die methodischen Standards der *Cochrane Collaboration* - einem weltweiten Netz von Wissenschaftlern, Ärzten und Entscheidungsträgern des Gesundheitswesens – zu verweisen, die wesentlich zur Systematisierung und Standardisierung des methodischen Vorgehens in der integrativen Forschung beigetragen haben. Solange die Anwendungsmöglichkeiten der Meta-Analyse durch die primäre Datengrundlage begrenzt bleiben, scheint insgesamt weder eine überkritische noch eine allzu euphorische Bewertung meta-analytischer Verfahren als angemessen.

1.3.4 Meta-Analysen zur Pharmakotherapie des Alkoholismus

Der Forschungsstand zur rückfallprophylaktischen Wirksamkeit von Acamprosat und Naltrexon wurde in den letzten Jahren mehrfach meta-analytisch integriert und bewertet (vgl. Schöchlin & Engel, 2000; Kranzler & Van Kirk, 2001; Streeton & Whelan, 2001; Hopkins et al., 2002; Srisurapanont & Jarusuraisin, 2002; Slattery, 2003; Berglund et al., 2003; Chick et al., 2003; Mann et al., 2004; Bouza et al., 2004; Srisurapanont & Jarusuraisin, 2005; Feinn & Kranzler, 2005; Verheul et al., 2005). Dabei ergeben sich je nach Methodik und Zeitpunkt der Datenrecherche sowie der Definition von Ein- und Ausschlusskriterien zum Teil deutliche Abweichungen der Datengrundlage (vgl. Anhang 2). Die Methoden und Ergebnisse bisheriger Meta-Analysen werden im Folgenden dargestellt.

Methoden und Ergebnisse bisheriger Meta-Analysen

Die von Schöchlin und Engel (2000) publizierte Meta-Analyse zur pharmakologischen Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit leistet erstmals eine umfassende und systematische Integration des Forschungsstands zur Antidipsotropika-Behandlung. Insgesamt wurden 18 randomisierte und placebo-kontrollierte Studien zur rückfallprophylaktischen Wirkung verschiedener Substanzen, deren Wirkmechanismus hypothetisch auf einer Beeinflussung des Alkoholverlangens basiert, meta-analytisch integriert. Neben Naltrexon und Acamprosat wurden der Opioid-Antagonist Nalmefen, verschiedene Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Dopamin- und Serotonin-Agonisten sowie Gammahydroxybuttersäure (GHB) in die Bewertung einbezogen. Die Effektstärke wurde durch den Korrelationskoeffizienten r bestimmt, einer Maßzahl des quantitativen Zusammenhangs zwischen Gruppenzugehörigkeit und Behandlungseffekt (Rosenthal, 1984). Zur Bewertung der Wirksamkeit wurden die Ergebnisse unterschiedlicher Zielkriterien (z. B. Abstinenz, Konsumfrequenz, Craving) zu einem Gesamteffekt integriert. Für Acamprosat wurde auf der Grundlage von sechs Studien mit 1816 Patienten eine Effektstärke von $r = 0,15$, für Naltrexon ein Effekt von $r = 0,21$ ermittelt, wobei der letztgenannte Befund vor dem Hintergrund der vergleichsweise geringen Primärstudiengrundlage ($N = 2$) zu interpretieren ist.

In der von Kranzler & Van Kirk (2001) veröffentlichten Meta-Analyse wurden elf Primärstudien zu Acamprosat und neun Studien zu Naltrexon berücksichtigt. Die nachgewiesenen Gesamteffekte variieren in Abhängigkeit vom Zielkriterium zwischen $r = 0,07$ und $r = 0,27$. Beide Substanzen erwiesen sich bzgl. Abstinenzquote und kumulierter Abstinenzdauer der Placebowirkung als überlegen, wobei die Wirksamkeit von Acamprosat und Naltrexon als vergleichbar eingestuft wurde. Bei Prüfung der potentiellen Moderatoren *Stichprobenumfang*, *Behandlungsdauer*, *Publikationsjahr* und *ethnische Herkunft* ergab sich ausschließlich für Naltrexon ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Publikationsjahr und der nachgewiesenen Effektstärke, wobei Publikationen älteren Datums tendenziell höhere Effektstärken aufweisen. Die Autoren interpretieren das Ergebnis dahingehend, dass der wiederholte Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit des Opioid-Antagonisten weitere

Forscher zur Publikation bis dahin unveröffentlichter Studien veranlasst hat, wodurch die anfängliche Überschätzung der Behandlungswirkung im Laufe der Zeit zunehmend relativiert wurde. Nach vergleichender Gegenüberstellung der ermittelten Effekte mit Befunden der Antidepressiva-Forschung kamen Kranzler & Van Kirk (2001) zu dem Schluss, dass die rückfallprophylaktischen Wirkungen von Acamprosat und Naltrexon den antidepressiven Effekten Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer unterlegen sind.

Auch der nach den Standards der Cochrane Collaboration durchgeführte systematische Review von Srisurapanont & Jarusuraisin (2000) bestätigt die Wirksamkeit von Naltrexon. Den Ergebnissen des Reviews zufolge reduziert Naltrexon das Konsumrisiko auf 88% des Kontrollgruppenrisikos (RR = 0,88; 95% KI: 0,80 – 0,98; NNT = 14), das Risiko eines Rückfalls zu abhängigem Konsum auf 63% des Risikos der Kontrollgruppe (RR = 0,63; 95% KI: 0,44 - 0,91; NNT = 5). Die methodische Qualität der Studien wurde anhand einer Rating-Skala bewertet, der Summenscore jedoch nicht in die quantitative Analyse der Studie einbezogen.

Streeton and Whelan (2001) gelangen unter Berücksichtigung einer zum damaligen Zeitpunkt unpublizierten Studie zu Naltrexon (Gastpar et al., 2002) zu einer etwas ungünstigeren Einschätzung des Behandlungserfolgs mit Naltrexon. Den Ergebnissen der Meta-Analyse zufolge reduziert der Opioid-Antagonist das relative Konsumrisiko um 10%, das Rückfallrisiko um immerhin 14%.

Für die Wirksamkeit von Acamprosat und Naltrexon sprechen auch die meta-analytischen Befunde von Hopkins et al. (2002). Bezüglich des Zielkriteriums *Abstinenz* erweist sich Acamprosat dem Opioid-Antagonisten als überlegen. Naltrexon zeigt dafür gute rückfallprophylaktische Wirkungen (NNT = 6), die für Acamprosat aufgrund der unzureichenden Datengrundlage nicht integrativ bewertet werden konnten.

In der Übersichtsarbeit von Berglund et al. (2003) des *Swedish Council on Technology Assessment in Health*, die als Meta-Analyse, zum Teil auch als konventioneller Review konzipiert ist, werden neben pharmakologischen Strategien der Rückfallprophylaxe auch Präventions- und Entzugsprogramme sowie psychosoziale Alkoholismustherapien in ihrer Wirksamkeit bewertet. Für die abstinenzhaltende Wirkung von Acamprosat wird unter ausschließlicher Berücksichtigung europäischer Studien eine Effektstärke von $d = 0,26$ (95% KI: 0,20 - 0,32) und ein Odds Ratio von $OR = 1,93$ (95% KI: 1,64 - 2,28) ermittelt. Etwas darüber liegen die nachgewiesenen Effekte der rückfallprophylaktischen Wirksamkeit von Naltrexon mit $d = 0,28$ (95% KI: 0,13 - 0,44).

Mit dem im gleichen Jahr veröffentlichten Bericht des *Health Technology Board of Scotland* (Slattery et al., 2003) liegt die wohl umfassendste Meta-Analyse zur Wirksamkeit psychosozialer und pharmakologischer Strategien in der Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten vor. Für Acamprosat wurden 17 klinische Studien mit mehr als 4500 Patienten, für Naltrexon 15 klinische Studien mit mehr als 2000 Patienten berücksichtigt. Das für Acampro-

sat berechnete Chancenverhältnis liegt mit OR = 1,73 (95% KI: 1,36 - 2,2) unter dem von Berglund et al. (2003) ermittelten Wert. Die Einbeziehung zweier Studien mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis (Mason, 2002; Namkoong et al., 2003) dürfte wesentlich zur Diskrepanz dieser Bewertungen beigetragen haben. Auch das etwas schlechtere Abschneiden von Naltrexon mit OR = 1,46 (95% KI: 1,12 - 1,90) ist vor dem Hintergrund der vergleichsweise unselektierten Primärstudienauswahl zu interpretieren.

Im Rahmen einer Meta-Analyse von Chick et al. (2003) wird unter Berücksichtigung unpublizierter Daten erstmals die rückfallprophylaktische Wirkung von Acamprosat meta-analytisch geprüft. Als Zielkriterien wurden neben den Rückfallquoten auch Ergebnisse zu Konsummenge und -häufigkeit berücksichtigt. Die Reduktion der Konsummenge unter Acamprosat-Therapie wurde auf durchschnittlich 26% geschätzt, wobei sich die Unterschiede zur Kontrollgruppe nach 90 und 180 Behandlungstagen, nicht aber zu Behandlungsende als signifikant erwiesen haben. Signifikante Effekte ergaben sich außerdem für die Konsumhäufigkeit, die durch Acamprosat ähnlich wie die konsumierte Menge um mehr als ein Viertel (26,7%) reduziert werden konnte. Allerdings gelang ein Signifikanznachweis für die Veränderung der Konsumfrequenz nur während der ersten sechs Behandlungsmonate; nach einem Jahr konsumieren mit Acamprosat behandelte Patienten nicht seltener Alkohol als die Patienten der Kontrollgruppe. Auch für den Anteil unkontrollierter Trinker konnten unter Acamprosat-Therapie ausschließlich bis zum dritten Behandlungsmonat signifikante Effekte nachgewiesen werden. Die Autoren vermuten, dass der fehlende Signifikanz-Nachweis auf die kategorisierte Form der Variablen und die daraus resultierende Zunahme der Residualvarianz zurückzuführen ist. Zudem sei die Reduktion der Teststärke von 0,96 nach 30 Tagen auf 0,47 nach 360 Tagen bei der Interpretation der Befunde zu berücksichtigen.

In der als Meta-Regression konzipierten Studie von Verheul et al. (2004), welche die Einzeldaten von über 1485 Patienten berücksichtigt, wurde der Zusammenhang zwischen Patientenvariablen und dem Erfolg einer Acamprosat-Therapie geprüft. Dabei konnte für keines der berücksichtigten Merkmale (Alkoholverlangen, Ängstlichkeit, Alter bei Krankheitsbeginn, Geschlecht, Familiengeschichte) eine Korrelation mit einem der geprüften Erfolgskriterien (kumulierte Abstinenzdauer, Zeit bis zum ersten Konsum, Abstinenzstatus) nachgewiesen werden.

Mann et al. (2004) berücksichtigen im Rahmen ihrer Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Acamprosat 17 randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 4087 Patienten. Die Autoren ermitteln für eine dreimonatige Behandlungsdauer einen relativen Benefit (definiert als Kehrwert des relativen Risikos) von 1,33 (95% KI: 1,20 – 1,47), der im Lauf der Behandlung weiter zunimmt (1,5 nach 6 Monaten; 1,95 nach 12 Monaten). Das Risiko eines Abstinenzverstoßes kann nach einjähriger Acamprosat-Therapie um 13,3% (95% KI: 7,8 – 18,7) reduziert werden. Gemäß den Ergebnissen der Meta-Analyse müssen knapp acht Patienten ein Jahr lang mit Acamprosat behandelt werden, um einen zusätzlichen Abstinenzverstoß zu vermeiden.

Die aktuellste Meta-Analyse zu Acamprosat und Naltrexon liegt mit der Studie der *Agency for Health Technology Assessment* von Bouza et al. (2004) vor. Für die Bewertung der Wirksamkeit von Acamprosat wurden elf klinische Studien mit über 3300 Patienten berücksichtigt; für Naltrexon 14 Studien mit mehr als 2000 Patienten. Das für Acamprosat ermittelte Chancen-Verhältnis liegt mit $OR = 1,88$ (95% KI: 1,57 - 2,25) etwas über den von Slattery et al. (2003) und Berglund et al. (2003) publizierten Werten, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Studie von Mason (2001) nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurde. Naltrexon erweist sich als geeignete Maßnahme zur Prävention eines Rückfalls ($OR = 0,62$; 95% KI: 0,52 - 0,75) und zur Reduktion der Konsumfrequenz ($WMD^6 = 4,49$; 95% KI: 5,22 - 3,77). Zur Unterstützung der Abstinenz ist der Opioid-Antagonist den Ergebnissen der Meta-Analyse zufolge dagegen nicht geeignet ($OR = 1,26$; 95% KI: 0,97 - 1,64).

Feinn & Kranzler (2005) stellen die Ergebnisse von Single Center- und Multicenter-Studien zu Naltrexon in einem meta-analytischen Vergleich gegenüber und finden Hinweise auf höhere Effektstärken in Studien mit nur einem Behandlungszentrum. Die Autoren vermuten daher, dass Behandlungseffekte in Multicenter-Studien aufgrund der Heterogenität von Stichproben und Behandlungsmerkmalen vergleichsweise schwierig nachzuweisen sind. Wird in dem kategorialen Modell des meta-analytischen Vergleichs gleichzeitig das Publikationsjahr berücksichtigt, ist der nachgewiesene Unterschied nicht mehr signifikant.

Srisurapanont & Jarusuraisin (2005) gelangen im Rahmen einer aktualisierten Bewertung der rückfallprophylaktischen Wirksamkeit von Naltrexon insgesamt zu ähnlichen Einschätzungen wie in ihrem erstveröffentlichten Review (Srisurapanont & Jarusuraisin, 2005). Unterschiede ergaben sich jedoch für die abstinentenunterstützende Wirkung der Substanz, für die im Gegensatz zur ersten Bewertung dieses Mal keine signifikanten Effekte nachgewiesen werden konnten ($RR = 0,91$; 95% KI: 0,81 - 1,02). Zu berücksichtigen ist, dass graphisch dargestellte Ergebniswerte aus Primärstudien von der integrativen Bewertung ausgeschlossen wurden und die Bewertungen aufgrund der restriktiven Einschlusskriterien auf vergleichsweise geringeren Stichproben basieren.

Zusammenfassung der Befunde

Zur konsum- und rückfallprophylaktischen Eigenschaft von Acamprosat und Naltrexon liegen mittlerweile eine Reihe von Meta-Analysen vor, welche die klinische Wirksamkeit der Substanzen trotz variierender Datengrundlage und unterschiedlicher Methodik bestätigen. Dabei basiert der Wirkungsnachweis beider Substanzen auf jeweils unterschiedlichen Komponenten bzw. Zielkriterien.

Für Acamprosat wurden vor allem abstinentenunterstützende Eigenschaft geprüft; die Effektstärken liegen mit Werten um $d = 0,25$ im Bereich geringer Effekte. Die *Number Needed to Treat* wurde in der Meta-Analyse von Mann et al. (2004) mit 17 randomisiert-kontrollierten Studien und über 4000 Patienten auf $NNT = 8$ geschätzt. Etwas geringere

⁶ gewichtete Mittelwertsdifferenz

Effekte werden nachgewiesen, wenn die US-amerikanische Studie mit negativem Befund (Mason, 2001) in die Analyse einbezogen wird (vgl. Slattery et al., 2003).

Als gut belegt gilt zudem die Befundlage zur rückfallprophylaktischen Wirkung von Naltrexon. Die Effektstärke für die Prävention eines Rückfalls liegt zumeist knapp über dem Abstinenzeffekt für Acamprosat. Die quantitativ umfassendsten Meta-Analysen zu Naltrexon liegen mit den Analysen von Slattery et al. (2003) sowie Bouza et al. (2004) vor. Den Ergebnissen der Studien zufolge müssen 6 bzw. 8 Patienten mit Naltrexon behandelt werden, um bei einem zusätzlichen Patienten einen Rückfall zu verhindern.

Während die abstinentenunterstützende Wirkung von Acamprosat in konsistenter Weise belegt wurde, hat sich die meta-analytische Prüfung der rückfallprophylaktischen Eigenschaften aufgrund der eingeschränkten Datengrundlage bislang als schwierig erwiesen. Unter Einbeziehung unpublizierter Ergebnisse ist Chick et al. (2003) zumindest für einzelne Messzeitpunkte ein Nachweis rückfallprophylaktischer Eigenschaften gelungen. Unklar bleibt, ob der fehlende Signifikanznachweis zu Behandlungsende durch die geringe Teststärke bedingt ist oder aber auf eine Abnahme der Substanzwirkung hinweist.

Weiter zu klären ist auch die diskrepante Befundlage zur abstinentenunterstützenden Wirkung von Naltrexon. Während die Ergebnisse der Meta-Analysen von Kranzler und Van Kirk (2001) und von Srisurapanont & Jarusuraisin (2002) für abstinentenfördernde Effekte des Opioid-Antagonisten sprechen, kommen Srisurapanont & Jarusuraisin (2005) drei Jahre später zu einem anderen Ergebnis. In Übereinstimmung dazu kommen Bouza et al. (2004) kommen zu dem Schluss, dass Naltrexon das Risiko eines Abstinenzverstoßes nicht signifikant reduziert.

Bei der Interpretation meta-analytisch ermittelter Befunde ist neben der Stärke und Signifikanz der Effekte auch die Effektheterogenität zu berücksichtigen. In den Primärstudien zu Acamprosat und Naltrexon ist zumeist eine deutliche Varianzheterogenität nachweisbar, welche die Evidenz der Befundlage mit einer gewissen Unsicherheit belegt. Eine Aufklärung der Varianzheterogenität ist bislang jedoch nur eingeschränkt gelungen. So liefert eine teststarke Meta-Regression von Verheul et al. (2004) Hinweise, wonach Patientenmerkmale für den Behandlungserfolg einer Acamprosat-Therapie von nur untergeordneter Bedeutung sind.

Feinn & Kranzler (2005) vermuten aufgrund der Ergebnisse ihres meta-analytischen Vergleichs von Single- und Multicenter-Studien, dass die Heterogenität von Stichproben und Behandlungsmerkmalen in Multicenter-Studien den Nachweis einer Behandlungswirkung erschwert. Im Rahmen der vorgenommenen Modellprüfung bleibt jedoch ungeklärt, inwieweit der nachgewiesene Effekt durch evtl. Konfundierungen der Studienanlage mit weiteren Designmerkmalen bedingt ist.

Kranzler & Van Kirk (2001) finden unter gleichzeitiger Prüfung unterschiedlicher Prädiktoren ausschließlich für das Publikationsjahr einen signifikanten Zusammenhang mit dem Behandlungseffekt von Naltrexon. Die Autoren vermuten daher, dass der wiederholte Nachweis der klinischen Wirksamkeit von Naltrexon zu einer Abnahme des File Drawer-Effekts und damit zu einer realistischeren Bewertung des Opioid-Antagonisten geführt hat.

Zu klären ist auch die Bedeutung der Behandlungsdauer für den Erfolg einer pharmakologisch gestützten Entwöhnungsbehandlung. So fanden Chick et al. (2003) für Acamprosat Hinweise auf eine Abnahme der Behandlungswirkung im zeitlichen Verlauf, wogegen Mann et al. (2004) mit zunehmender Behandlungsdauer verbesserte Erfolgsquoten nachweisen konnten.

2 Fragestellung und Hypothesen der Meta-Analyse

Im folgenden werden Fragestellungen und Hypothesen zu den Hauptkriterien der Meta-Analyse sowie zu potentiellen Moderatoren des Behandlungserfolgs unter Verweis auf die theoretischen Grundlagen der Hypothesenableitung dargestellt.

Hypothesen zur therapeutischen Wirksamkeit

Primäre Substanzwirkungen: Die abstinentzunterstützende Wirkung von Acamprosat und die rückfallprophylaktische Eigenschaft von Naltrexon wurden wiederholt meta-analytisch geprüft und bestätigt. Aufgrund der Konsistenz der bisherigen Befundlage sind auch unter Einbeziehung weiterer Primärstudien keine grundsätzlichen Abweichungen von bisherigen Ergebnissen zu erwarten:

H₁: Acamprosat reduziert das Konsumrisiko alkoholabhängiger Patienten.

H₂: Naltrexon reduziert das Rückfallrisiko alkoholabhängiger Patienten.

Weitere Substanzwirkungen: Umgekehrt liegen zur rückfallprophylaktischen Wirksamkeit von Acamprosat sowie zur abstinentzunterstützenden Eigenschaft von Naltrexon nur vereinzelte, zum Teil widersprüchliche Befunde aus klinischen Studien vor. Aufgrund der Annahmen zu den Wirkmechanismen beider Substanzen sowie den Befunden tierexperimenteller Studien ist von folgenden Wirkungen auszugehen:

H₃: Acamprosat reduziert das Rückfallrisiko alkoholabhängiger Patienten.

H₄: Naltrexon reduziert das Konsumrisiko alkoholabhängiger Patienten.

Rückfall nach Sampling: Innerhalb der Teilgruppe nicht-abstinenter Patienten ist in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Befunden zur differentiellen Wirksamkeit beider Substanzen folgender Unterschied zu erwarten:

H₅: Acamprosat ist in der Teilgruppe der Alkohol-Sampler weniger wirksam als in der Gesamtstichprobe aller behandelten Patienten.

H₆: Naltrexon erweist sich bei Alkohol-Samplern wirksamer als in der Gesamtgruppe aller behandelten Patienten.

Hypothesen zu Moderatoren des Behandlungserfolgs

Die in bisherigen Meta-Analysen nachgewiesene Heterogenität der Befunde spricht für den Einfluss von Drittvariablen, die zusätzlich zur Primärvarianz auf die Zielkriterien einwirken.

Studienanlage: Die durch Teilnahme unterschiedlicher Kliniken erzeugte Heterogenität ergebnisrelevanter Merkmale erschwert den Nachweis tatsächlich vorliegender Behandlungseffekte.

H₇: Mit zunehmender Anzahl teilnehmender Behandlungszentren werden geringere Effekte nachgewiesen.

Dropout-Quoten: Die Annahme des *Worst Case-Szenario* zur Substitution fehlender Werte erzeugt im Einzelfall fehlerhafte Klassifikationen und bedingt dadurch eine Zunahme der Fehlervarianz. Folglich wird mit zunehmendem Anteil vorzeitiger Abbrecher in einer Studie der Nachweis einer Behandlungswirkung erschwert.

H₈: Mit zunehmendem Anteil vorzeitiger Abbrecher werden geringere Effektstärken nachgewiesen.

Compliance: Eine pharmakologische Behandlung kann nur dann wirksam werden, wenn das Einnahmeverhalten der Patienten ausreichend mit der im Behandlungsplan vorgesehenen Einnahme korrespondiert. Eine unzureichende Compliance dagegen mindert die Chance, einen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nachweisen zu können.

H₉: Je höher die Compliance-Rate in der Interventionsgruppe ist, desto höher ist der nachgewiesene Behandlungseffekt.

Abstinenzstatus: Die Wirkung von Acamprosat, die Abstinenz im Sinne einer Nüchternheitshilfe aufrechtzuerhalten, setzt voraus, dass der Abstinenzstatus zumindest kurzfristig erreicht wurde.

H₁₀: Je höher der Anteil abstinenter Patienten zu Behandlungsbeginn ist, desto größer ist der nachgewiesene Behandlungseffekt für Acamprosat.

Publikationsjahr: Der von Kranzler & Van Kirk (2001) sowie Feinn & Kranzler (2005) nachgewiesene Zusammenhang zwischen dem Publikationsjahr einer Naltrexon-Studie und der Effektstärke wurde als Hinweis für das Vorliegen von File Drawer-Effekten gewertet. Auch wenn der Zusammenhang für Acamprosat bislang nicht geprüft wurde, sind File Drawer-Effekte unabhängig von der geprüften Substanz zu erwarten:

H₁₁: Untersuchungen älteren Datums zu Acamprosat und Naltrexon weisen höhere Effektstärken auf als neuere Studien.

Behandlungsdauer: Meta-Analysen zur klinischen Wirksamkeit von Acamprosat finden sowohl Hinweise auf eine Abnahme (Chick et al., 2003) als auch auf eine Zunahme der Treatmenteffekte im Behandlungsverlauf (Mann et al., 2003). Für Naltrexon wurde der Zusammenhang zwischen Dauer und Erfolg der Behandlung bislang nicht meta-analytisch geprüft. Aufgrund der inkonsistenten bzw. ungeprüften Befundlage wurde die Hypothese zum Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und -erfolg ungerichtet formuliert:

H₁₂: Der Erfolg einer Therapie mit Antidipsotropika variiert im Behandlungsverlauf.

Psychotherapeutische Behandlung: Naltrexon hat sich in einigen Studien (vgl. O'Malley et al., 1992; Heinälä et al., 2001) unter gleichzeitiger Vermittlung kognitiver Strategien der Rückfallprävention einer abstinenzorientierten Behandlung als überlegen gezeigt. Ein entsprechender Befund dürfte auch auf Ebene meta-analytischer Ergebnisse nachweisbar sein:

H₁₃: Die Behandlung mit Naltrexon erweist sich unter gleichzeitiger Vermittlung kognitiver Strategien der Rückfallprophylaxe als besonders wirksam.

3 Methodik der Meta-Analyse

Während die der systematischen Integrationsforschung insgesamt zur Verfügung stehenden Methoden bereits unter 1.3 erläutert wurden, wird im Folgenden die Methodik der vorliegenden Meta-Analyse dargestellt. Diese orientiert sich an den unter 1.3.3 abgeleiteten Schlussfolgerungen sowie an Anforderungen, die sich aus der speziellen Fragestellung der Meta-Analyse ergeben.

3.1 Studienauswahl

In die Meta-Analyse aufgenommen wurden klinische Studien zur konsum- und rückfallprophylaktischen Wirksamkeit von Acamprosat und Naltrexon, die gleichzeitig folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen:

Einschlusskriterien

- (1) Randomisierung
- (2) Doppelte Blindung
- (3) Diagnose: Alkoholabhängigkeit oder Alkoholmissbrauch (max.: 35%)
- (4) Standardisierte Diagnosestellung
- (5) Dauer der Behandlung ≥ 4 Wochen

Ausschlusskriterien

- (1) Gruppenspezifische Unterschiede begleitender Maßnahmen
- (2) Stichprobenumfang $n \leq 20$

Die als zentrale Voraussetzungen interner Validität geltenden Designmerkmale *Randomisierung* und *doppelte Blindung* (vgl. Linde et al., 1999; Jüni et al., 1999) wurden zugleich als qualitative Mindestanforderung für die Aufnahme der Primärstudien definiert. Eine strukturierte und standardisierte Diagnosestellung unter Anwendung der *International Classification of Diseases* (ICD) oder des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) dient zur Sicherung des vorgesehenen Indikationsbereichs. Zulässig sind die Diagnosen *Alkoholabhängigkeit* und *Alkoholmissbrauch*; um eine ausreichende Homogenität ergebnisrelevanter Stichprobenmerkmale gewährleisten zu können, muss bei mindestens 65% der behandelten Patienten eine Abhängigkeit vorliegen. Die geforderte Behandlungsdauer von mindestens vier Wochen gewährleistet zudem eine adäquate Realisierung der im Studienplan vorgesehenen Behandlung (vgl. Sellers & Sobell, 1992).

Aus der Meta-Analyse ausgeschlossen wurden Studien, in denen sich Interventions- und Kontrollgruppe bzgl. Art oder Umfang begleitender Therapiemaßnahmen unterscheiden; in diesen Fällen wäre die durch Randomisierung hergestellte Äquivalenz der Behandlungsgruppen im Behandlungsverlauf nicht ausreichend sichergestellt. Der Ausschluss von Studien mit geringen Stichprobenumfängen ($n \leq 20$) sichert zudem eine ausreichende Teststärke integrierter Einzeleffekte. Die vom Ausschluss betroffenen Primärstudien sind im Anhang 3 unter Nennung der jeweiligen Ausschlusskriterien gelistet.

3.2 Zielkriterien und Moderatoren

Als Zielkriterien wurden grundsätzlich alle in den Primärstudien verwendeten Konsumindikatoren erfasst (vgl. Anhang 9). Gesamteffekte wurden für Variablen mit mindestens vier Ergebniswerten pro Substanz berechnet. Damit bilden folgende Variablen die *Haupt- und Nebenkriterien* der Meta-Analyse:

Hauptkriterien der Wirksamkeitsbewertung:

- (1) Abstinenz
- (2) kontrollierter Konsum (Gesamtgruppe)
- (3) kontrollierter Konsum (Teilgruppe der Sampler)

Nebenkriterien der Wirksamkeitsbewertung:

- (1) kontinuierliche Abstinenzdauer (Anzahl der Tage bis zum ersten Konsum)
- (2) kontinuierliche Konsumkontrolle (Anzahl der Tage bis zum ersten Rückfall)
- (3) Konsumfrequenz (Trinktage pro Woche)
- (4) Konsummenge (Gramm pro Tag)
- (5) Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)

Für die Wirksamkeitsbewertung wurden die Effektstärken der Hauptkriterien zu Behandlungsende berücksichtigt. Die abstinentenunterstützende und rückfallprophylaktische Wirkung wurde anhand der relativen Risiken der Komplementärereignisse, d. h. des relativen Konsum- bzw. Rückfallrisikos bewertet. Um Konfundierungen zwischen Abstinenz und kontrolliertem Konsum auszuschließen, wurde neben der sonst üblichen Ermittlung des Rückfallrisikos durch Relativierung rückfälliger Patienten an der Gesamtstichprobe, eine modifizierte Berechnung durch Relativierung an der Teilmenge nicht-abstinenter Patienten vorgenommen (vgl. 1.2.3).

In die Kodierung einbezogen wurden neben den Ergebnissen zu den Haupt- und Nebenkriterien der Meta-Analyse auch Informationen, welche die Stichprobe, die Behandlung, das Studiendesign sowie Indikatoren der methodischen Qualität betreffen. Diese, im Anhang 11 gelisteten Merkmale, dienen der weiteren Spezifikation integrierter Primärstudien; für eine theoretisch begründete Auswahl potentieller Moderatoren des Behandlungseffekts (vgl. 1.2.3) sollte zudem eine statistische Prüfung des effektdeterminierenden Einflusses im Rahmen der Meta-Regressionen vorgenommen werden:

- (1) Publikationsjahr
- (2) Veröffentlichung des Zielkriteriums
- (3) Anzahl teilnehmender Kliniken
- (4) Anteil vorzeitiger Behandlungsabbrecher (Gesamtstichprobe)
- (5) Anteil complianter Patienten (Interventionsgruppe)
- (6) Differenz complianter Patienten zwischen Experimental- und Kontrollgruppe
- (7) Anzahl abstinenter Patienten zu Behandlungsbeginn (Interventionsgruppe)
- (8) Umfang der Psychotherapie
- (9) Abstinenz zu Behandlungsbeginn
- (10) Dauer der Behandlung

3.3 Suchstrategie

Die durchgeführte Datenrecherche wurde als zweistufiger Prozess konzipiert, der sowohl auf Ebene der Primärstudien als auch auf Ebene der Einzelergebnisse eine möglichst umfassende und repräsentative Datengrundlage gewährleisten soll. Die einzelnen Schritte und Ergebnisse der Datenrecherche werden im Folgenden dargestellt.

3.3.1 Identifikation der Primärstudien

Um die Zielsetzung einer repräsentativen Studienauswahl zu realisieren, wurde die Recherche unter Ausschöpfung aller verfügbaren Suchstrategien (vgl. 1.3.1.2) durchgeführt. Die sequentielle Anwendung der Suchmethoden und die Ergebnisse der einzelnen Identifikationsstrategien wurden in Anlehnung an die Empfehlungen des QUOROM⁷-Koordinierungsausschusses (Moher et al., 1999) als Flussdiagramm dargestellt (vgl. Anhang 4). Die Studienidentifikation wurde bis zu einer abschließenden Recherche am 30. November 2004 kontinuierlich aktualisiert.

Der erste Schritt der Studienidentifikation erfolgte durch elektronische Recherche mittels der Datenbanken *PubMed* (National Library of Medicine) und des *CCTR* (Cochrane Controlled Trials Register). Die dabei verwendeten Suchbegriffe und -algorithmen sind dem Anhang 5 zu entnehmen. Durch die Recherche mit *PubMed* wurden insgesamt 186 Treffer für Acamprosat und 484 Treffer für Naltrexon ermittelt, wovon 30 Acamprosat-Studien und 32 Naltrexon-Studien die Ein- und Ausschlusskriterien der Meta-Analyse erfüllen. Mittels der Studienrecherche im *Cochrane Controlled Trials Register* konnte die Stichprobe um jeweils eine Naltrexon-Studie aus Singapur (Lee et al., 2001) sowie aus China (Huang et al., 2003) erweitert werden. Durch die anschließende Internet-Recherche mit der Suchmaschine *Google™ Scholar* wurde eine weitere Naltrexon-Studie aus dem Irak (Ahmadi & Ahmadi, 2002) sowie ein Bericht des Acamprosat-Herstellers (Lipha Pharmaceuticals, Inc., 2002) zur klinischen Wirksamkeit des Glutamat-Antagonisten identifiziert. Der Bericht, der dem wissenschaftlichen Beratungskomitee der Food and Drug Administration (FDA) im Rahmen des US-Zulassungsverfahrens für Acamprosat vorgelegt wurde, enthält neben unpublizierten Einzelbefunden europäischer Studien auch Ergebnisse der bislang unveröffentlichten US-amerikanischen Acamprosat-Studie von Mason (2001).

Vom Acamprosat-Hersteller Merck Lipha Santé (Lyon/Frankreich) wurden zudem Ergebnisse einer unpublizierten Acamprosat-Studie aus Schweden (Borg, 1994) bereitgestellt, die jedoch aufgrund ihres geringen Stichprobenumfangs nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurde. Um eine Wiederholung von Identifikationsfehlern zu vermeiden und zugleich eine Kontrolle der Identifikationsgenauigkeit gewährleisten zu können, wurde die anschließende Analyse von Quellenverzeichnissen bewusst als abschließende Suchstrategie eingesetzt. Der Abgleich der Quellenverzeichnisse von Primärstudien und Übersichtsarbeiten mit der Stichprobe identifizierter Primärstudien ergab, dass alle in den Quellenverzeichnissen

⁷ Quality of Reporting of Meta-analyses

gelisteten Publikationen im Rahmen der Studienrecherche identifiziert worden waren, darüber hinaus auch weitere, bis dahin unberücksichtigte Primärstudien (z.B. Aid-Daoud, 2001; Gastpar et al., 2002; Guardia et al., 2002; Niederhofer & Staffen, 2003; Killeen et al., 2004). In der Übersichtsarbeit von Berglund et al. (2003) wird auf zwei unpublizierte, auf Kongressen vorgestellte Naltrexon-Studien aus Frankreich (Auriacombe, 2000) und Polen (Rybakowski, 1997) verwiesen. Die Studie aus Frankreich ist zudem als Abstract veröffentlicht (Auriacombe et al., 2000), das allerdings keine numerischen Angaben zu den Zielkriterien der Meta-Analyse enthält. Nachdem auch von den Primärstudien-Autoren keine Ergebnisse bereitgestellt wurden, konnten die beiden Studien nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Nach Abschluss der Primärstudienidentifikation wurden die Volltext-Versionen aller relevanten Primärstudien über nationale und internationale Dokumentlieferdienste (vgl. Anhang 6), ggf. auch von den Autoren selbst angefordert. Die Volltext-Version der im *Chinese Mental Health Journal* publizierten Naltrexon-Studie von Huang et al. (2003) war auf diese Weise nicht erhältlich, so dass auch diese Studie nicht berücksichtigt werden konnte.

Nach Ausschluss der nicht verfügbaren Naltrexon-Studien (Huang et al. 2003; Rybakowski, 1997; Auriacombe et al., 2000) reduziert sich der Stichprobenumfang für die statistische Analyse auf 21 Acamprosat- und 20 Naltrexon-Studien (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Stichprobe identifizierter Primärstudien der Meta-Analyse

Acamprosat		Naltrexon	
Autoren	Herkunftsland	Autoren	Herkunftsland
Baltieri & de Andrade (2003)	Brasilien	Anton et al. (1999)	USA
Barrias et al. (1997)	Portugal	Ballidin et al. (1999)	Schweden
Besson et al. (1998)	Schweiz	Chick et al. (2000b)	England
Chick et al. (2000a)	England	Gastpar et al. (2002)	Deutschland
Geerlings et al. (1992)	Benelux	Guardia et al. (2002)	Spanien
Gual & Lehert (2001)	Spanien	Heinälä et al. (2001)	Finnland
Kiefer et al. (2003)	Deutschland	Hersh et al. (1998)	USA
Ladewig et al. (1993)	Schweiz	Kiefer et al. (2003)	Deutschland
Lhuintre et al. (1985)	Frankreich	Killeen et al. (2004)	USA
Lhuintre et al. (1990)	Frankreich	Kranzler et al. (2000)	USA
Mason (2001)	USA	Krystal et al. (2001)	USA
Namkoong et al. (2003)	Südkorea	Latt et al. (2002)	Australien
Niederhofer & Staffen (2003)	Österreich	Lee et al. (2001)	Singapur
Paille et al. (1995)	Frankreich	Monti et al. (2001)	USA
Pelc et al. (1992)	Belgien	Morris et al. (2001)	Australien
Pelc et al. (1997)	Belgien	O'Malley et al. (1992)	USA
Poldrugo (1997)	Italien	O'Malley et al. (2003)	USA
Rousseaux et al. (1996)	Belgien	Oslin et al. (1997)	USA
Sass et al. (1996)	Deutschland	Volpicelli et al. (1992)	USA
Tempesta et al. (2000)	Italien	Volpicelli et al. (1997)	USA
Whitworth et al. (1996)	Österreich		

3.3.2 Rückmeldung unpublizierter Einzelergebnisse

Um den Anteil fehlender Daten innerhalb der identifizierten Primärstudien und somit das Risiko eines Reporting Bias (vgl. 1.3.2) zu minimieren, wurden Verfügbarkeit, Vollständigkeit und Konsistenz einzelner Zielkriterien anhand der Volltexte geprüft und nicht oder unvollständig publizierte Ergebnisse bei den Autoren der Primärstudien sowie den Herstellern von Acamprosat und Naltrexon angefragt (vgl. Anhang 6). Aus Gründen der Praktikabilität wurden die Anfragen auf Variablen beschränkt, die in der Publikation erwähnt, jedoch nicht in erforderlicher Weise dargestellt wurden (Thompson & Higgings, 2001). Die erste Anfrage erfolgte in der überwiegenden Zahl der Fälle über E-mail; bei ausbleibender Rückmeldung wurde der Autor auf dem Postweg angeschrieben. Die Ergebniswerte der Interventions- und Kontrollgruppe sollten für binäre Merkmale als Häufigkeitswerte, für metrisch skalierte Merkmale als Mittelwerte und Standardabweichungen bereitgestellt werden. Folgende Kriterien wurden in die Anfragen einbezogen:

- (1) Anteil kontinuierlich abstinenten Patienten
- (2) Anteil der Patienten mit kontrolliertem Konsum
- (3) Zeitdauer bis zum ersten Konsum
- (4) Zeitdauer bis zum ersten Rückfall
- (5) Konsummenge
- (6) Trinktage
- (7) Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)
- (8) Dropout-Quote

Insgesamt wurden 12 Autoren von Acamprosat-Studien und 20 Autoren von Naltrexon-Studien um Bereitstellung unpublizierter Ergebnisse gebeten. Darüber hinaus wurden die Hersteller von Acamprosat (Merck-Lipha, Lyon, Frankreich) und Naltrexon (Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, USA; Dupont Pharmaceuticals, Delaware, USA) angefragt. Dabei konnten unpublizierte Ergebnisse zu 22 Studien - davon 18 Acamprosat-Studien und 4 Naltrexon-Studien - gesammelt werden. Um die Gefahr selektiver Verzerrungen innerhalb des unpublizierten Datenpools zu reduzieren, wurden nicht explizit angeforderte, vom Autor bzw. Hersteller zusätzlich bereitgestellte Daten von der Auswertung ausgeschlossen. Eine detaillierte Aufstellung der bereitgestellten Ergebniswerte und Datenquellen befindet sich im Anhang 7.

Vom Acamprosat-Hersteller Merck Lipha Santé (Lyon/Frankreich) wurden mehr als 80 unpublizierte Einzelergebnisse zu den angefragten Variablen aus über 16 europäischen Acamprosat-Studien bereitgestellt (vgl. Anhang 7). Die für die Meta-Analyse angeforderten Auswertungen wurden von einem statistischem Berater des Herstellers (Prof. Philippe Leheret, Abteilung für Statistik, Universität Mons, Belgien) durchgeführt. Durch die von den Autoren der Acamprosat-Studien aus Brasilien (Baltieri & de Andrade, 2003) und Südkorea (Namkoong et al., 2003) rückgemeldeten Ergebnisse sowie dem Bericht des Acamprosat-Herstellers (Lipha Pharmaceuticals, Inc., 2002; vgl. 3.3.1) konnte die Datengrundlage zusätzlich erweitert werden.

Unpublizierte Ergebnisse zu Naltrexon-Studien wurden von vier (Balldin et al., 1999; Guardia et al., 2002; Krystal et al., 2001; Morris et al., 2001) der insgesamt 17 angefragten Autoren für die meta-analytische Auswertung zur Verfügung gestellt; darunter unpublizierte Ergebnisse der bislang umfangreichsten Multicenter-Studie zur pharmakotherapeutischen Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten mit Naltrexon (Krystal et al., 2001). Aufgrund des Stichprobenumfangs der Studie, der mit N = 630 weit über dem durchschnittlichen Umfang der übrigen Naltrexon-Studien liegt, kann der gewichtete Anteil unpublizierter Daten auch für Naltrexon deutlich gesteigert werden. Von den Anfragen bei den Herstellerfirmen für Naltrexon (DuPont Pharma, Bristol-Myers Squibb) liegen dagegen keine Rückmeldungen vor.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Befundlage der wichtigsten Zielkriterien zum jeweiligen Behandlungsende einer Studie. Dargestellt sind die insgesamt für die meta-analytische Auswertung verfügbaren Studien und Patientenstichproben sowie die Anzahl unpublizierter Befunde und deren gewichteter Anteil an der Gesamtstichprobe.

Tabelle 2: Gesamtstichprobe und Anteile unpublizierter Daten für einzelne Zielkriterien

Zielkriterium/Substanz	Daten (gesamt)		davon unpubliziert		
	Studien	Patienten	Studien	Patienten	Anteil ⁶
Acamprosat	n	n	n	n	%
Dropout-Quoten	20	5280	5	1125	21,3
Abstinenzquoten	20	5280	1	518	10,8
Rückfall-Quoten	11	3172	9	2511	79,2
Zeit bis ersten Konsum	6	1863	5	1561	83,8
Zeit bis zum ersten Rückfall	1	142	1	142	100,0
Trinktage	14	3866	14	3866	100
Konsummenge	15	3945	14	3866	98,0
GGT	6	1263	0,0	0	0,0
Follow-up	8	2019	0,0	0	0,0
Naltrexon	Studien	Patienten	Studien	Patienten	Anteil ⁶
	n	n	n	n	%
Dropout-Quoten	18	2182	3	869	39,8
Abstinenzquoten	18	2182	3	738	33,8
Rückfall-Quoten	20	2475	0	0	0,0
Zeit bis ersten Konsum	5	770	1	111	4,4
Zeit bis zum ersten Rückfall	5	1259	1	111	4,4
Trinktage	11	1444	1	202	14,0
Konsummenge	6	675	1	111	16,4
GGT	7	741	1	111	15,0
Follow-up	4	781	0	0	0,0

⁶ stichprobengewichteter Anteil an der Gesamtstichprobe

Wie Tabelle 2 zeigt, konnten die überwiegend durch Publikationen bereitgestellten Datensätze zu den primären Zielkriterien (*Abstinenz* für Acamprosat; *Konsumkontrolle* für Naltrexon) unter Einbeziehung unpublizierter Ergebnisse nahezu vervollständigt werden (ACAM: 89,4%; NTX: 97,9%). Die Ergebniswerte zu den Rückfallrisiken nach Acamprosat-Behandlung wurden vom Hersteller als intervallbezogene Daten bereitgestellt. Eine umfassende Befundlage liegt außerdem zu den Dropout-Quoten vor (ACAM: 98,7%; NTX: 86,3%). Mit Anteilen unpublizierter Daten von 79,2% für Acamprosat und 33,8% für Naltrexon konnte die Datengrundlage für die Kriterien *Rückfall* für Acamprosat und *Abstinenz* für Naltrexon deutlich erweitert werden. Ähnliches gilt für die Konsummenge, die Konsumtage und die Zeit bis zum ersten Konsum nach Acamprosat-Therapie. Für die Werte der Gamma-Glutamyl-Transferase liegen für beide Substanzen ausschließlich publizierte Befunde vor.

3.4 Merkmals- und Ergebniskodierung

Neben den Ergebnissen der Primärstudien wurden im Rahmen der Studienkodierung Merkmale des Forschungsumfelds, des Studiendesigns, des Behandlungs-Settings und der Stichprobe systematisch dokumentiert. Folgende Arbeitsschritte der Studienkodierung wurden durchgeführt:

Entwicklung einer ersten Version des Kodiersystems

Grundlage des Kodiersystems bildet ein von Smith & Glass (1977) entwickeltes Verfahren, das unter Berücksichtigung theoretischer Überlegungen und empirischer Befunde an den Gegenstandsbereich der Meta-Analyse adaptiert wurde. Items zur methodischen Qualität und zum Studiendesign orientieren sich am Validitätskonzept von Cook & Campbell (1979) sowie an der von Chalmers et al. (1981) für den Bereich klinischer Forschung entwickelten Checkliste methodischer Qualitätskriterien.

Anwendung und kontinuierliche Adaption der vorläufigen Version

Die insgesamt 41 Primärstudien wurden mit einer ersten Version des Kodiersystems vorläufig kodiert. Die Vorkodierung diente der kontinuierlichen Spezifizierung von Items, Konstrukten und Zuweisungsregeln mit dem Ziel, eine möglichst genaue Adaption des Kodierbogens an den Gegenstandsbereich der Meta-Analyse zu erreichen.

Kodierung der Primärstudien

Nach Abschluss der Vorkodierung wurde die eigentliche Studienkodierung unter Verwendung folgender Instrumente durchgeführt:

Kodierbogen (vgl. Anhang 8): Der Kodierbogen dient der Extraktion von Ergebniswerten und Merkmalen der Stichprobe, des Studiendesigns sowie des Forschungs- und Behandlungsumfelds. Simultan im Kodierbogen dokumentiert wurden Seitenzahl und Absatz der Datenquelle.

Kodieranweisung (vgl. Anhang 9): Die Kodieranweisung umfasst begriffliche Spezifikation und Zuordnungsregeln, welche die Eindeutigkeit der Zuordnung von Studienmerkmalen und zu Merkmalskategorien des Kodierbogens erhöhen sollen.

Protokollbogen (vgl. Anhang 10): Im Protokollbogen sind Schwierigkeiten und Unsicherheiten, die sich im Laufe der Kodierungen ergeben, vom Kodierer unter Angabe der Itemkennzahl zu vermerken.

Nachträgliche Sicherung der Kodierungsqualität

Nach Abschluss der Studienkodierung wurde vom Rater die Korrektheit der Kodierung geprüft, indem die im Kodierbogen dokumentierten Informationen mit den entsprechenden Angaben der Publikation verglichen wurden. Dabei sollten die kodierten Angaben zu Seitenzahl und Absatz die Rekonstruktion erleichtern.

3.5 Datensynthese

Behandlungseffekte wurden als Differenzwert zwischen den beiden Therapiearmen *Verum* und *Placebo* abgebildet. Für Effekte binärer Merkmalskategorien wurden *relative Risiken* berechnet, wobei die Relativierung an der Stichprobe randomisierter Patienten erfolgte. Die Ermittlung der *Number Needed to Treat (NNT)* soll gleichzeitig eine Abschätzung absoluter Risikodifferenzen erlauben. Effekte metrisch skaliert Merkmale wurden als *standardisierte Mittelwertsdifferenz* zwischen Interventions- und Kontrollgruppen berechnet, wobei die gepoolte Standardabweichung nach Hedges & Olkin (1985) als Standardisierungsmaß diente.

Die pro Studie ermittelten Einzeleffekte wurden unter Präzisionsgewichtung zum Gesamteffekt integriert. Die Wahl des *Integrationsmodells* richtet sich dabei nach dem Ergebnis der Homogenitätsprüfung: Im Fall homogener Varianzen wurden die Einzeleffekte nach dem Modell fester Effekte, bei Varianzheterogenität nach dem Modell zufallsvariabler Effekte integriert. Um die Sensitivität der Modellwahl zu prüfen, wurde die Effektberechnung zusätzlich unter Annahme des jeweils alternativen Integrationsmodells vorgenommen.

Die vorgenommene Effektklassifikation folgt der Einteilung nach Cohen (1988), die Effektstärken zwischen $0,2 \leq d < 0,5$ als kleine Effekte, Effektstärken zwischen $0,5 \leq d < 0,8$ als mittlere Effekte und Werte ab 0,8 als große Effekte bewertet. Die Hypothesentestung erfolgt zweiseitig bei einem α -Fehler-Niveau von 5%.

Bei Studien, welche die Wirksamkeit unterschiedlicher Behandlungsdosen gegen Placebo prüfen (Pelc et al., 1997; Paille et al., 1995; Mason, 2001), wurde der Therapiearm mit der klinisch üblichen Tagesdosis mit Placebo verglichen. Da Acamprosat und Naltrexon im Rahmen der Meta-Analyse getrennt bewertet werden, geht auch von der zweiarmlig gegen Placebo getesteten Prüfung von Acamprosat und Naltrexon in der Studie von Kiefer et al. (2003) keine Gefährdung der Unabhängigkeitsvoraussetzung aus. Ergebnismerte von

Subgruppen (vgl. O'Malley et al., 1992; Heinälä et al., 2001) wurden zudem als Durchschnittswerte in die Meta-Analyse einbezogen.

Mit dem Ziel, mögliche Konfundierungen zwischen Studiendesign und -dauer auszuschließen, wurde die Bewertung der Substanzwirkungen im Behandlungsverlauf unter Konstanzhaltung der Studienstichprobe vorgenommen; somit wurden ausschließlich Primärstudien in die Bewertung des zeitlichen Verlaufs einbezogen, die zu jedem Bewertungszeitpunkt (90, 180 und 360 Tage) Ergebniswerte bereitstellen.

In die Bewertung des relativen Rückfallrisikos einer Naltrexon-Therapie, die von kognitiven Strategien der Rückfallprophylaxe begleitet wird, wurden ausschließlich psychosoziale Behandlungen einbezogen, die explizit auf eine Schadensminimierung im Sinne einer sekundären Rückfallprävention (vgl. 1.1.3) ausgerichtet sind.

3.6 Publikationsverzerrung

Publikationsverzerrungen auf Ebene der Primärstudien wurden sowohl graphisch mittels der Funnel-Display-Methode von Light & Pillemer (1984) als auch inferenzstatistisch mit Hilfe des Rangkorrelationstests von Begg (1994) geprüft.

3.7 Dropot-Analyse

Zur Klärung der Ursachen differentieller Dropout-Quoten bzw. dem Ausmaß einer potentiellen Validitätsgefährdung (vgl. 1.2.3) wurden die in den Primärstudien-Publikationen angegebenen Abbruchgründe als rückfallassozierte und neutrale Abbruchgründe klassifiziert. Dabei gilt folgende Zuordnung:

Neutrale Abbruchgründe:

Protokollverstoß
Nebenwirkungen
Mangelnde Compliance
Wohnortwechsel
terminliche Gründe
Besserung
Verweigerung

Rückfallassozierte Abbruchgründe:

Rückfall
Nicht-erreichbar / Lost to Follow-up

Um zu prüfen, inwieweit differentielle Dropout-Quoten auf behandlungsbedingte oder neutrale Abbruchereignisse rückführbar sind, wurden die Dropout-Differenzen rückfallassoziierter Gründe ermittelt. Darüber hinaus wurde die Bedeutung differentieller Dropout-Quoten für das Behandlungsergebnis sensitivitätsanalytisch geprüft. Von einer Validitätsgefährdung war auszugehen, wenn sich Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich des Anteils neutraler Abbruchgründe unterscheiden.

Im Rahmen der Effektintegration wird auf eine explizite Differenzierung zwischen einem Fehltritt im Sinne eines einmaligen *Verstoßes gegen den Abstinenzvorsatz* mit moderatem Alkoholkonsum und einem *Rückfall* als übermäßigem Trinken mit hoher Konsummenge und -dauer vorgenommen. Die Grenzwerte für die Rückfalldefinition, die für Männer zumeist bei vier Standarddrinks pro Tag liegen, werden aus den Primärstudien übernommen.

3.8 Heterogenität

Die Heterogenität der Studienergebnisse wurde anhand der Heterogenitätsstatistik Q bei einem α -Fehler-Niveau von 5% geprüft. Aufgrund der unter 1.3.1 genannten Schwächen dieser Statistik erfolgte für die Hauptkriterien der Meta-Analyse zusätzlich eine Abschätzung der konditionalen Varianzkomponente anhand der I^2 -Werte nach Higgins et al. (2003).

3.9 Moderatoranalyse

Die Prüfung potentieller Effektmoderatoren wurde unter der Voraussetzung heterogener Varianzen nach dem kontinuierlichen Modell mit Zufallseffekten (Meta-Regression) durchgeführt; die Modellparameter wurden über die *Restricted Maximum Likelihood Methode* (REML) geschätzt.

Um bei der Spezifikation der Regressionsmodelle ein *Overfitting* des Modells zu vermeiden und gleichzeitig eine faire und teststarke Prüfung theoretisch abgeleiteter Moderatoren zu ermöglichen, wurden bei deren Auswahl sowohl theoretische Annahmen als auch empirische Merkmale berücksichtigt. Durch das im Folgenden beschriebene Vorgehen wurde eine möglichst vollständige und effiziente Spezifikation des Regressionsmodells angestrebt:

- In einem ersten Schritt wurden die Prädiktoren substanzübergreifend, d. h. über alle verfügbaren Primärstudien zu Acamprosat und Naltrexon, geprüft. Um durch substanzspezifische Effekte und differentielle Abbruchquoten erzeugte Varianzen zu kontrollieren, wurden die Variablen *Substanz* und *Dropout-Differenzen* als Kontrollvariablen in das Regressionsmodell einbezogen. Die Prüfung von Interaktionen zwischen den Prädiktoren, die aufgrund des begrenzten Stichprobenumfangs nicht innerhalb des Regressionsmodells erfolgen konnte, wurde durch substanzspezifische Modellprüfungen vorgenommen.
- Im Rahmen der substanzspezifischen Regressionsmodelle wurde eine getrennte Modellprüfung für Acamprosat und Naltrexon durchgeführt. Einbezogen wurden a) Prädiktoren, die im substanzübergreifenden Modell für die Kriteriumsvariablen *Konsum* und *Rückfall* diskrepante Befunde liefern und b) Prädiktoren, für die ein substanzspezifischer Geltungsbereich postuliert wurde. So wurde der Prädiktor *Anteil abstinenter Patienten zu Behandlungsbeginn* entsprechend der theoretischen Annahmen (vgl. 2.1.4.3) ausschließlich für Acamprosat und die Kriteriumsvariable *Konsum* geprüft.

- Die Modellprüfung wurde parallel für die beiden Kriteriumsvariablen *Konsum* und *Rückfall* vorgenommen, wodurch neben der Prüfung inhaltlicher Fragestellungen zusätzlich eine Validierung des Modells angestrebt wurde.
- Nicht in die Regressionsmodelle einbezogen wurden Prädiktoren, deren Vergleichbarkeit aufgrund variierender Methoden der Variablen-Messung und -Operationalisierung als eingeschränkt zu betrachten ist.
- Bei der Auswahl der Prädiktoren wurden neben inhaltlichen und methodischen Kriterien auch quantitative Merkmale berücksichtigt. Da fehlende Werte einer Prädiktorvariable bei listenweisem Fallausschluss schnell zu einer Reduktion des Stichprobenumfangs und somit zur Minderung der Teststärke führen und eine erfolgreiche Identifikation der Moderatoren zudem eine ausreichende Variabilität der Merkmalsausprägung voraussetzt (vgl. Thompson & Higgins, 2002), wurden potentielle Moderatoren mit mehr als einem Drittel fehlender Daten sowie Variablen mit unzureichender Merkmalsvariation von der Regressionsanalyse ausgeschlossen. Eine Merkmalsvariation wurde dabei als *ausreichend* gewertet, wenn weniger als ein Drittel der Fälle die gleiche Ausprägung des Merkmals aufweisen.
- Die Meta-Regression wurde als *Backward Regression* durchgeführt, d. h. zunächst wurden alle Prädiktoren in das Regressionsmodell aufgenommen und anschließend wurden schrittweise diejenigen Prädiktorvariablen entfernt, deren Elimination die Quadratsumme der Residuen am wenigsten reduziert. Das Verfahren wurde solange durchgeführt, bis ausschließlich signifikante Prädiktoren in der Modellgleichung enthalten waren.
- Die letztendliche Spezifikation der Regressionsmodelle wird im Anhang 14 unter Berücksichtigung aller theoretisch abgeleiteter Moderatoren dargestellt und begründet.

3.10 Software

Die statistischen Analysen wurden mit STATA™ (Version, 8.0) für Windows durchgeführt. Zur Durchführung der Meta-Analyse wurden die Module zur Effektintegration (Bradburn, M.; Center for Statistics in Medicine; Version, 2004) und zur Meta-Regression (Sharp, S.; London School of Hygiene and Tropical Medicine; Version, 1998) installiert.

4 Ergebnisse der Meta-Analyse

Nach einer Beschreibung der integrierten Primärstudien werden die relativen Risiken einzelner Haupt- und Nebenkriterien der Meta-Analyse dargestellt. Darüber hinaus erfolgt eine Darstellung der Dropout-Quoten, der Follow-up-Befunde sowie weiterer Kriterien der meta-analytischen Bewertung.

4.1 Beschreibung der Primärstudien

Im Folgenden werden Merkmale der Stichproben, der Behandlungen sowie der Studiendesigns der in die Meta-Analyse integrierten Primärstudien beschrieben. Ein tabellarischer Überblick der wichtigsten Studien- und Stichprobenmerkmale befindet sich im Anhang 12.

Primärstudien zu Acamprosat

Die klinischen Studien zur Wirksamkeit von Acamprosat wurden mit Ausnahme jeweils einer Studie aus den USA (Mason, 1999), aus Südkorea (Namkoong et al., 2003) und aus Brasilien (Baltieri & de Andrade, 2003) in europäischen Ländern durchgeführt. Der Stichprobenumfang der zumeist multizentrisch angelegten Studien (16/21) variiert zwischen N = 26 (Niederhofer & Staffen, 2003) und N = 581 (Chick et al., 2000a). Neben der Diagnose *Alkoholabhängigkeit* und einem bestimmten Mindest- und Höchstalter der Patienten zählt eine Abhängigkeitsdauer von mindestens einem Jahr sowie das Überschreiten bestimmter Laborgrenzwerte (z. B. Mindestwert des MCV⁸ > 96 fl.⁹; GGT¹⁰ > 30 IU/l¹¹) zu den gängigen Einschlusskriterien der Studien. Fast immer wird das Einhalten einer Abstinenzphase von 5 bis 14 Tagen vor Behandlungsbeginn vorausgesetzt. Ausgeschlossen werden dagegen Patienten mit schweren körperlichen und psychiatrischen Erkrankungen, Konsumenten illegaler Drogen sowie Patienten ohne festen Wohnsitz.

Das mittlere Alter der zumeist männlichen Probanden (Anteil: 69% – 96%) variiert zwischen 40 und 50 Jahren. Niederhofer & Staffen (2003) prüfen die Wirksamkeit von Acamprosat bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Die Patienten konsumieren vor Beginn der Entzugsbehandlung pro Tag zwischen 190 und 260 Gramm Alkohol und sind bei Behandlungsbeginn seit bereits 9 - 14 Jahren alkoholabhängig.

Mit Ausnahme der Studie von Gual & Lehert (2001), in der bereits während der Entgiftungsphase eine Behandlung mit Acamprosat erfolgt, geht dem Behandlungsbeginn eine stationäre oder ambulante Entzugsbehandlung voraus.

⁸ Mittleres Erythrozyten-Volumen

⁹ Femtoliter

¹⁰ Gamma-Glutamyl-Transferase

¹¹ International Units pro Liter

Das Studiendesign ist meist zweiarmig als Acamprosat-Placebo-Vergleich konzipiert. Ausnahmen bilden die Studien von Pelc et al. (1997), Paille et al. (1995) und Mason (2001), in denen zwei unterschiedliche Dosierungen gegen Placebo getestet werden. In der Studie von Kiefer et al. (2003) wird jeweils eine der insgesamt vier Behandlungsgruppen mit Acamprosat, Naltrexon, Placebo oder einer Kombinationstherapie (Acamprosat und Naltrexon) behandelt.

Die Dosierung erfolgt meist gewichtsbezogen (1998 mg/Tag \geq 60 kg; 1332 mg/Tag $<$ 60 kg), die Dauer der Behandlung variiert zwischen zwei Monaten (Namkoong et al., 2003) und einem Jahr (Barrias et al., 1997; Besson et al., 1998; Paille et al., 1995; Sass et al., 1996; Whitworth et al., 1996), wobei eine Behandlungsdauer von sechs Monaten am häufigsten (8/21) ist. In 12 der 21 Studien werden die Patienten nach Behandlungsende weiter beobachtet; in drei Studien (Besson et al., 1998; Sass et al., 1996; Whitworth et al., 1996) erstreckt sich der Katamnesezeitraum über einen Zeitraum von einem Jahr.

Deutliche Unterschiede bestehen bzgl. theoretischer Ausrichtung, Umfang und Strukturierungsgrad der psychosozialen Behandlung, deren Spektrum von 20 - 40minütiger Unterstützung (z. B. Geerlings et al., 1997; Besson et al., 1998) bis hin zu manualgestützten, zeitintensiven Verhaltenstherapien reicht (vgl. Baltieri & de Andrade, 2003; Kiefer et al., 2003). In Multicenter-Studien werden zumeist klinikspezifische Therapien umgesetzt, so dass Form und Umfang der psychosozialen Behandlung in diesen Studien zum Teil erheblich variieren (vgl. Chick et al., 2000a). Gemeinsam ist den therapeutischen Strategien die Fokussierung der Abstinenz als primäre Zielsetzung der Entwöhnungsbehandlung, weshalb abstinenzunterstützende Strategien einer primären Rückfallprophylaxe (vgl. Körkel & Schindler, 2003) im Vordergrund der Behandlung stehen.

Im Laufe der Behandlung werden die Patienten regelmäßig zu Häufigkeit und Menge ihres Alkoholkonsums befragt. Während unter Anwendung der *Quantity-Frequency-Methode* (vgl. Allen & Columbus, 1995) nach dem Durchschnittskonsum in einem konstanten Zeitintervall gefragt wird, erfolgt die Abfrage mit Hilfe der *Timeline Follow Back-Methode* (Sobell et al., 1979; Sobell & Sobell, 1992) kalendergestützt. In einigen Studien werden die Patienten angehalten, ihren Alkoholkonsum in einem standardisierten "Trinktagebuch" zu protokollieren (Chick et al., 2000a; Geerlings et al., 1992; Kiefer et al., 2003; Mason, 2001; Pelc et al., 1997; Tempesta et al., 2000). Die Selbstauskunft der Patienten wird meist durch Fremdurteil oder Laborindikatoren des Alkoholkonsums (Atemluft-, Urin- oder Blut-Alkoholkonzentration) validiert.

In der Mehrzahl der Studien liegt der Anteil vorzeitiger Behandlungsabbrecher bei über 50% (12/21); in den Studien von Pelc et al. (1992), Besson et al. (1998) sowie Kiefer et al. (2003) beenden sogar knapp zwei Drittel der Patienten die Behandlung vorzeitig. In einer Reihe von Studien wird das Einnahmeverhalten der Patienten mit Hilfe der Zählmethode (Pill-Counting) geprüft (10/21), in der Studie von Sass et al. (1996) erfolgt eine zusätzliche Einnahmekontrolle mittels Urinanalyse. Die ermittelten Compliance-Raten der Patienten variieren zwischen

28% (Chick et al., 2000a) und 86% (Mason, 2001), wobei die Klassifikationen des Einnahmeverhaltens mitunter auf abweichenden Grenzwerten complianten Verhaltens basieren.

Entsprechend der primären Zielsetzung der Acamprosat-Studien erfolgt die Bewertung des Behandlungserfolgs anhand abstinenzorientierter Zielkriterien (Abstinenzquote, Zeit bis zum ersten Konsum, kumulierte Abstinenzdauer). Eine Ausnahme bildet die Studie von Lhuintre et al. (1990), die mit der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) einen Laborindikator als Hauptkriterium der Wirksamkeitsbewertung prüft. Seltener ist eine Bewertung der Substanzwirkung anhand des Rückfallrisikos (Sass et al., 1996; Kiefer et al., 2003; Namkoong et al., 2003). Sass et al. (1996) unterscheiden dabei zwischen einem kurzen, einem längerfristigen (> 24h) und einem kontinuierlichen Rückfall und berücksichtigen damit die Dauer einer Konsumepisode als weiteres Bewertungskriterium. Durch die Ermittlung des Zeitintervalls zwischen letztem Konsum und dem Ende der Behandlung in der Studie von Gual & Leherter (2001) wird die Entwicklung des Alkoholkonsums nach einem Abstinenzverstoß weiter geprüft.

Die Auswertung der Acamprosat-Studien erfolgt zumeist unter Anwendung einer modifizierten Form der Intention-to-Treat-Analyse (14/21), bei der ausschließlich Patienten in die Analyse einbezogen werden, die mindestens eine Behandlungsdosis erhalten haben (vgl. Leherter, 1993).

Primärstudien zu Naltrexon

Zwölf der insgesamt 20 Naltrexon-Studien wurden in den USA, acht Studien in Europa und jeweils zwei Studien in Australien und Asien durchgeführt. Im Gegensatz zu den meist multizentrisch angelegten Acamprosat-Studien sind die Studien zu Naltrexon überwiegend als Single Center Studie konzipiert (15/20). Dementsprechend liegt der Stichprobenumfang der Studien, der zwischen N = 44 (Oslin et al., 1997) und N = 627 (Krystal et al., 2001) variiert, im Durchschnitt unter dem der Acamprosat-Studien. Mit der Studie der *Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study Group* von Krystal et al. (2001), an der 15 Kliniken und 627 Patienten beteiligt waren, liegt die bislang umfangreichste Studie zu Naltrexon vor.

Neben der Diagnose *Alkoholabhängigkeit* und einem bestimmten Mindest- und Höchstalter der Patienten wird meist ein Alkoholkonsum von mindestens fünf Standard-Drinks pro Tag oder ein übermäßiger Konsum (Peak Drinking) an mindestens zwei Tagen pro Woche (Anton et al. 1999, Balldin et al., 1999; Heinälä et al., 2001) als Einschlusskriterium gefordert. Häufig wird auch das Einhalten einer gewissen Abstinenzphase vor Behandlungsbeginn zwischen 5 und 30 Tagen vorausgesetzt.

Ausgeschlossen werden unter anderem Patienten mit schweren körperlichen Erkrankungen und Patienten ohne festen Wohnsitz, wobei die Ausschlusskriterien im Vergleich zu den Acamprosat-Studien insgesamt weniger restriktiv sind. So führt eine Abhängigkeit von illegalen Drogen oder das Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen nicht immer zum

Ausschluss der Patienten. So weisen in der Studie von Morris et al. (2001) mehr als die Hälfte der Patienten eine psychiatrische Komorbidität auf und Hersh et al. (1998) überprüfen die Wirksamkeit von Naltrexon an Patienten mit gleichzeitiger Alkohol- und Kokainabhängigkeit.

Wie in den Studien zu Acamprosat sind die mit Naltrexon behandelten Patienten überwiegend männlichen Geschlechts (Anteil: 52% – 96%), der Altersmittelwert variiert zwischen 36 und 58 Jahren. Oslin et al. (1997) prüfen die rückfallprophylaktische Wirksamkeit von Naltrexon an einer Stichprobe von US-Kriegsveteranen höheren Alters (50 - 70 Jahre). Die Patienten konsumieren vor Beginn der Entzugsbehandlung im Durchschnitt zwischen 50 und 250 Gramm Alkohol pro Tag und weisen eine mittlere Abhängigkeitsdauer von mindestens zehn, maximal 21 Jahren auf.

Das Studiendesign ist mit Ausnahme der Studien von O'Malley et al. (1992, 2003), Heinälä et al. (2001), Krystal et al. (2001) sowie Kiefer et al. (2003) zweiarmig als Naltrexon-Placebo-Vergleich konzipiert. In den Studien von O'Malley et al. (1992) und Heinälä et al. (2001) werden Naltrexon und Placebo unter den Bedingungen "abstinenzunterstützende Psychotherapie" vs. "kognitive Rückfallprophylaxe" verglichen. O'Malley et al. (2003) bewerten die Wirksamkeit von Naltrexon im Placebovergleich in Kombination mit "unterstützender Beratung" vs. "kognitiver Verhaltenstherapie". In der vierarmig konzipierten Studie von Kiefer et al. (2003) werden die Behandlungsgruppen neben Naltrexon auch mit Acamprosat, einer Kombinationstherapie beider Substanzen oder mit Placebo behandelt. Krystal et al. (2001) berücksichtigen neben einer regulären Interventions- und Kontrollgruppe eine weitere Behandlungsgruppe, die nach dreimonatiger Naltrexon-Therapie mit Placebo weiterbehandelt wird und somit während der ersten drei Monate eine Bewertung des Behandlungserfolgs, anschließend eine Follow-up-Bewertung leistet.

Der Behandlung mit Naltrexon geht meist eine ambulante oder stationäre Entzugsbehandlung voraus; allerdings werden in einigen Publikationen keine präzisen Angaben darüber gemacht, ob und in welcher Form diese stattfindet. In mindestens zwei Studien (Heinälä et al., 2001; Hersh et al., 1998) werden die Patienten ohne vorherige Entgiftung mit Naltrexon behandelt. In der Studie von Monti et al. (2001) werden die Patienten vor Beginn der eigentlichen Behandlungsphase einem intensiven Reizexpositions-Training unterzogen. O'Malley et al. (2003) nutzen eine pharmako- und psychotherapeutische Vorbehandlung zur Identifikation von Non-Respondern, um diese von der weitergehenden Behandlung auszuschließen.

Die Dauer der anschließenden Behandlung variiert zwischen 51 Tagen (Latt et al., 2001) und einem Jahr (Krystal et al., 2001); am häufigsten ist eine Behandlungsdauer von drei Monaten (15/20). Mit den Studien von O'Malley et al. (1992), Anton et al. (2001), Krystal et al. (2001) sowie Monti et al. (2001) liegen Follow-up-Bewertungen zu Naltrexon vor. O'Malley et al. (1992) bewerten die therapeutische Wirksamkeit nach 180 behandlungsfreien Tagen, Krystal et al. (2001) sowie Monti et al. (2001) nach 270 Tagen. Mit einem Follow-up-Intervall von

knapp fünf Monaten weist die Studie von Anton et al. (2001) den kürzesten Katamnesezeitraum auf.

Täglich ist eine Einnahme von 50 mg Naltrexon vorgesehen. Monti et al. (2001) verteilen die Dosis auf zwei Einnahmen von jeweils 25 mg täglich, um das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen zu reduzieren.

Häufig wird die pharmakologische Entwöhnungsbehandlung mit verhaltenstherapeutischen Maßnahmen begleitet (16/20), die manualgestützt umgesetzt werden. Primäre Zielsetzung der Behandlung ist meist die Reduktion des Rückfallrisikos, wobei ein Konsum von weniger als 5/4 Standard-Drinks pro Konsumepisode bei Männern/Frauen als kontrollierter Konsum klassifiziert wird.

Während der Entwöhnungsbehandlung protokollieren die Patienten ihren Alkoholkonsum in einem Konsumtagebuch (6/11) oder es erfolgt eine regelmäßige Befragung zum Alkoholkonsum (5/11), wobei die Selbstauskünfte der Patienten in der überwiegenden Zahl der Studien durch objektive Konsumindikatoren (Atemluft-, Urin- und Blutkontrolle) validiert werden (14/19).

Der Anteil vorzeitiger Behandlungsabbrecher variiert zwischen 6,4% und 66%. Dropout-Quoten über 50% sind in den Naltrexon-Studien eher selten (Chick et al., 2000b; Kiefer et al., 2003; Lee et al., 2001). Je nach Studie nehmen zwischen 22,5% (Guardia et al., 2002) und 78% (Balladin et al., 2001) der Patienten die verordnete Substanz regelmäßig ein. Die Prüfung des Einnahmeverhaltens der Patienten erfolgt dabei meist durch Zählmethode (9/13), Markierung mit Riboflavin (7/19) sowie durch den Einsatz des Medication Management Systems (5/13), wobei häufig eine multiple Compliance-Messung unter Kombination verschiedener Methoden vorgenommen wird.

In Übereinstimmung mit der Zielsetzung überwiegend schadensbegrenzender Maßnahmen werden neben abstinenzorientierten Zielkriterien vor allem Unterschiede in den Rückfallquoten in die Wirksamkeitsbewertung einbezogen. In der Studie von Lee et al. (2001) basiert die Einschätzung der Wirksamkeit dagegen ausschließlich auf abstinenzorientierten Kriterien.

Die Auswertung erfolgt zumeist unter Anwendung der Intention-to-Treat-Analyse, bei der alle randomisierten Patienten als nicht-erfolgreich klassifiziert in die Auswertung einbezogen werden. Seltener ist die Anwendung der modifizierten Form des Intention-to-Treat-Prinzips (8/20), bei der ausschließlich behandelte Patienten berücksichtigt werden (vgl. Lehert, 1993).

4.2 Hauptkriterien der Meta-Analyse

Mit dem relativen Risiko für Konsum, Rückfall und dem Rückfallrisiko innerhalb der Teilgruppe nicht-abstinenter Patienten werden im Folgenden die Hauptkriterien der Meta-Analyse dargestellt.

Das relative Risiko und die standardisierten Mittelwertsdifferenzen werden graphisch als Forest-Plot veranschaulicht. Dabei sind die Einzeleffekte der Studien als Quadrate dargestellt, wobei die durchgezogene vertikale Mittellinie ein relatives Risiko von $RR = 1$ bzw. eine standardisierte Mittelwertsdifferenz von $SMD = 0$ repräsentiert. Quadrate links der vertikalen Linie entsprechen einer therapeutischen Überlegenheit der Behandlungsintervention und eine Platzierung des Quadrats auf der linken Seite spricht für ein besseres Abschneiden der placebobehandelten Kontrollgruppe. Der Stichprobenumfang wird durch die Größe des Quadrats symbolisiert und die in der rechten Spalte angegebenen Gewichte entsprechen dem prozentualen Anteil eines Einzeleffekts am Gesamteffekt.

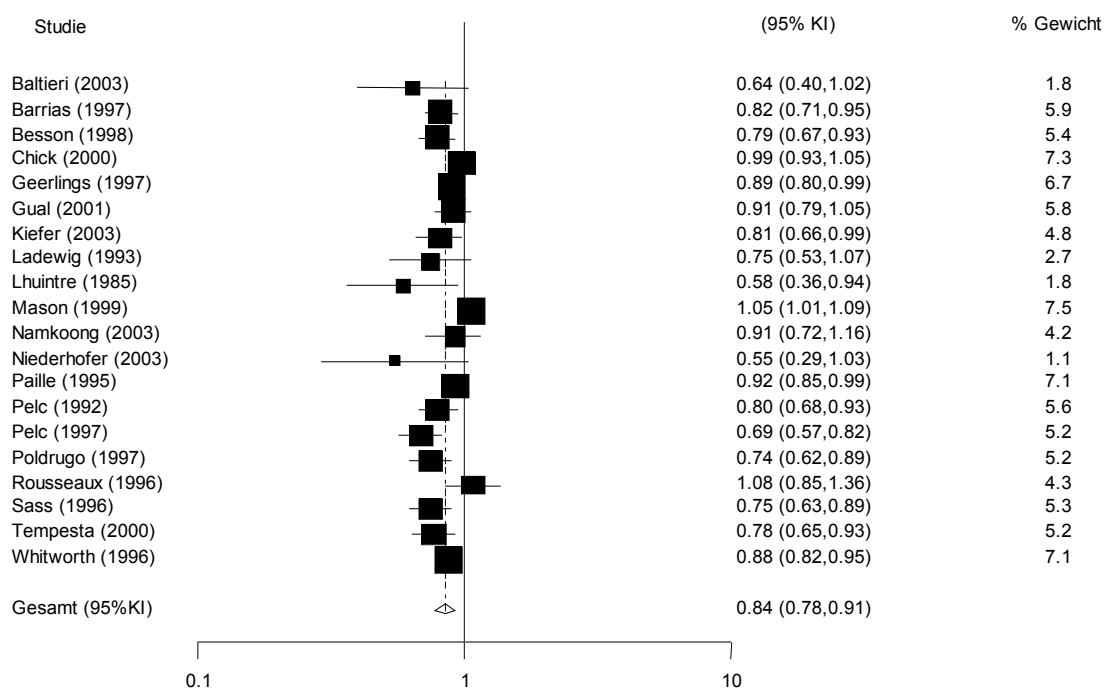
Das Konfidenzintervall eines Risiko-Quotienten bzw. einer standardisierten Mittelwertsdifferenz wird durch die horizontale Linie um den Studieneffekt markiert. Von einem Behandlungseffekt ist auszugehen, wenn kein Schnittpunkt zwischen Konfidenzintervall und vertikaler Mittellinie vorliegt. Die Teststatistiken der Homogenitäts-Prüfung (χ^2 ; *d. f.*; *p*) und die unktionale Varianzkomponente (τ^2) sind in der ersten Zeile unterhalb der Abbildungen, die Ergebnisse der Signifikanz-Prüfung (z-Wert; α -Fehler) in der folgenden Zeile angegeben. I^2 beschreibt den durch studienspezifische Merkmale erzeugten Varianzanteil (unkonditionale Varianz). Der gewichtete mittlere Gesamteffekt, der im Falle homogener Varianzen auf dem Modell fester Effekte, bei heterogenen Varianzen auf dem Modell zufallsvariabler Effekte basiert, ist als Rauten-Symbol dargestellt und durch die gestrichelte vertikale Hilfslinie im Forest-Plot markiert. Die Number Needed to Treat (NNT) ist numerisch und ausschließlich für signifikante Effekte angegeben.

Um die Sensitivität der Ergebnisse bzgl. der Modellwahl zu prüfen, wurde die Effektberechnung zusätzlich unter Annahme des alternativen Integrationsmodells vorgenommen. Da die Ergebnisse der Modelle fester und zufallsvariabler Effekte jedoch nur geringfügig voneinander abweichen und die Signifikanz eines Befunds in keinem einzigen Fall von der Abweichung betroffen ist, wurde auf eine gesonderte Darstellung der Ergebnisse unter konkurrierender Modellannahme verzichtet.

4.2.1 Konsumrisiko

Relatives Konsumrisiko für Acamprosat

Abbildung 5 verdeutlicht die relativen Risiken eines Alkoholkonsums der mit Acamprosat behandelten Patienten im Vergleich zum Konsumrisiko der placebobehandelten Kontrollgruppe. Demnach kann das Risiko eines Abstinenzverstoßes alkoholabhängiger Patienten durch Acamprosat im Durchschnitt auf 84% des Kontrollgruppen-Risikos reduziert werden (RR = 0,84). Die Grenzen des 95%igen-Konfidenzintervalls (95% KI: 0,78 – 0,91) liegen außerhalb der vertikalen Linie (RR = 1); der Behandlungseffekt erweist sich mit $p < 0,001$ als signifikant. Mit den Studien von Mason (2001) und Rousseaux et al. (1996) liegen insgesamt zwei hypothesenkonträre Befunde vor. Für NNT wurde ein Wert von 7,7 (95% KI: 5,6 - 13,0) ermittelt, d. h. um einen zusätzlichen Abstinenzverstoß nach Entzugsbehandlung zu verhindern, müssen acht Patienten mit Acamprosat behandelt werden. Da die Publikationen mit Ausnahme der Studie von Lhuintre et al. (1990) Informationen zum Anteil abstinenten Patienten bereitstellen, ist der Anteil unpublizierter Ergebnisse mit 10,8% relativ gering.



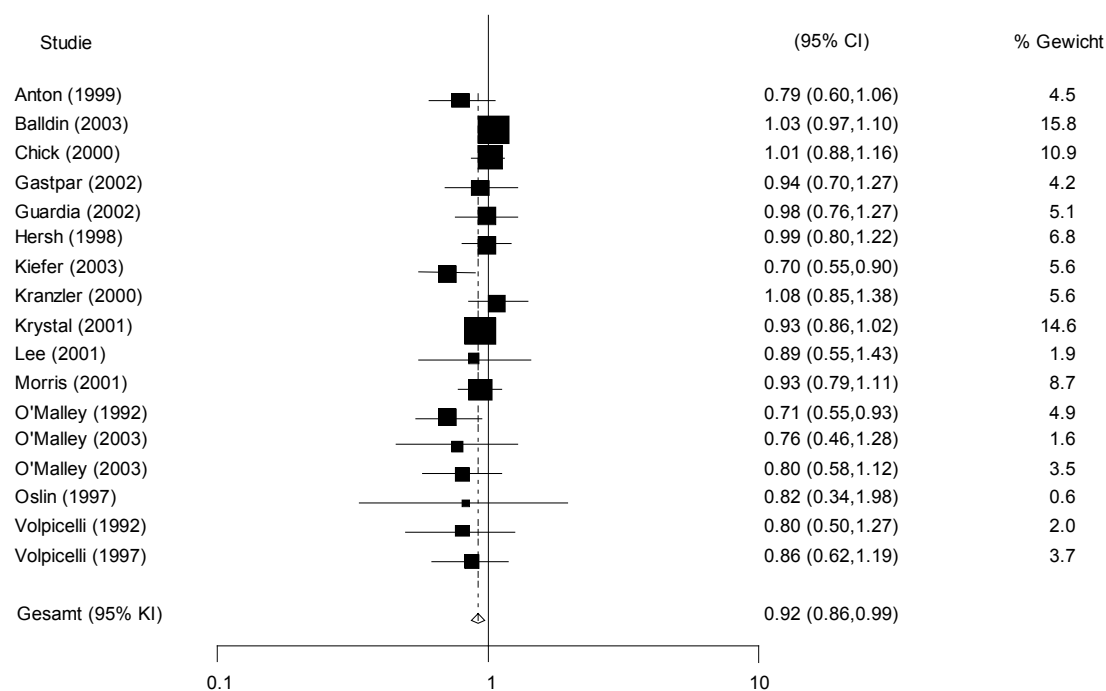
Test der Homogenität: $\chi^2 = 117.43$; d. f. = 19; $p < 0.001$; $\tau^2 = 0.02$; $I^2 = 83,8\%$

Test des RR = 1: $z = 4.59$; $p < 0.001$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 10,8%

Abbildung 5: Relative Risiko-Quotienten für Konsum nach Acamprosat-Behandlung

Relatives Konsumrisiko für Naltrexon

Mit Naltrexon behandelte Patienten, weisen im Placebovergleich ein 8% geringeres Konsumrisiko auf (RR = 0,92; 95% KI: 0,86 – 0,99; vgl. Abbildung 6). Der nach dem Modell zufallsvariabler Effekte integrierte Gesamteffekt erweist sich mit einem α -Fehler-Risiko von 2% als signifikant. Behandlungsergebnisse zu ungunsten der Interventionsgruppe (RR > 1) wurden in drei Studien (Ballidin et al., 1999; Chick et al., 2000b; Kranzler et al., 2000) ermittelt. Für NNT ergibt sich ein Wert von 17,4 (95% KI: 9,7 - 111,1), d. h. für einen zusätzlichen Behandlungserfolg müssen mindestens 17 Patienten mit Naltrexon behandelt werden. Der gewichtete Anteil unpublizierter Ergebnisse am Gesamteffekt beträgt 33,8%.



Test der Homogenität: $\chi^2 = 28.15$; d. f. = 16; $p = 0.030$; $\tau^2 = 0.01$; $I^2 = 83,8\%$

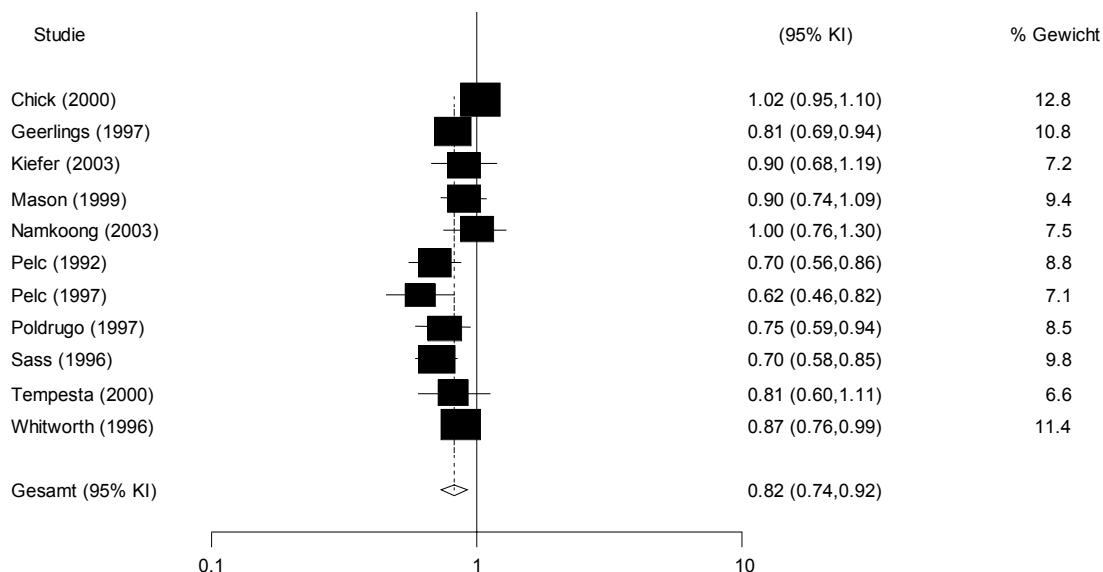
Test des RR = 1: $z = 2.31$; $p = 0.021$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 33,8%

Abbildung 6: Relative Risiko-Quotienten für Konsum nach Naltrexon-Behandlung

4.2.2 Rückfallrisiko

Relatives Rückfallrisiko für Acamprosat

Abbildung 7 verdeutlicht das Rückfallrisiko alkoholabhängiger Patienten nach Acamprosat-Behandlung. Insgesamt kann das Rückfallrisiko durch die Substanz auf 82% des Kontrollgruppen-Risikos reduziert werden (RR = 0,82). Die Grenzen des 95%igen Konfidenzintervalls (95% KI: 0,74 – 0,92) liegen außerhalb der vertikalen Mittellinie; der Behandlungseffekt erweist sich mit einem α -Fehler-Risiko unter 0,1% als signifikant. Die Varianzen der integrierten Effekte wurden durch den χ^2 -Test als heterogen ausgewiesen. Für NNT wurde ein Wert von 8,6 errechnet, d. h. bei 9 von 100 Patienten, die mit Acamprosat behandelt werden, beugt die Behandlung einen Rückfall zu unkontrolliertem Trinken vor (95% KI: 5,7 - 18,7). Der gewichtete Anteil unpublizierter Ergebnisse liegt bei 79,3%. Zu berücksichtigen ist, dass die unpublizierten Ergebnisse zu den Rückfallquoten vom Hersteller als intervallbezogene Daten bereitgestellt wurden (vgl. 3.3.2).



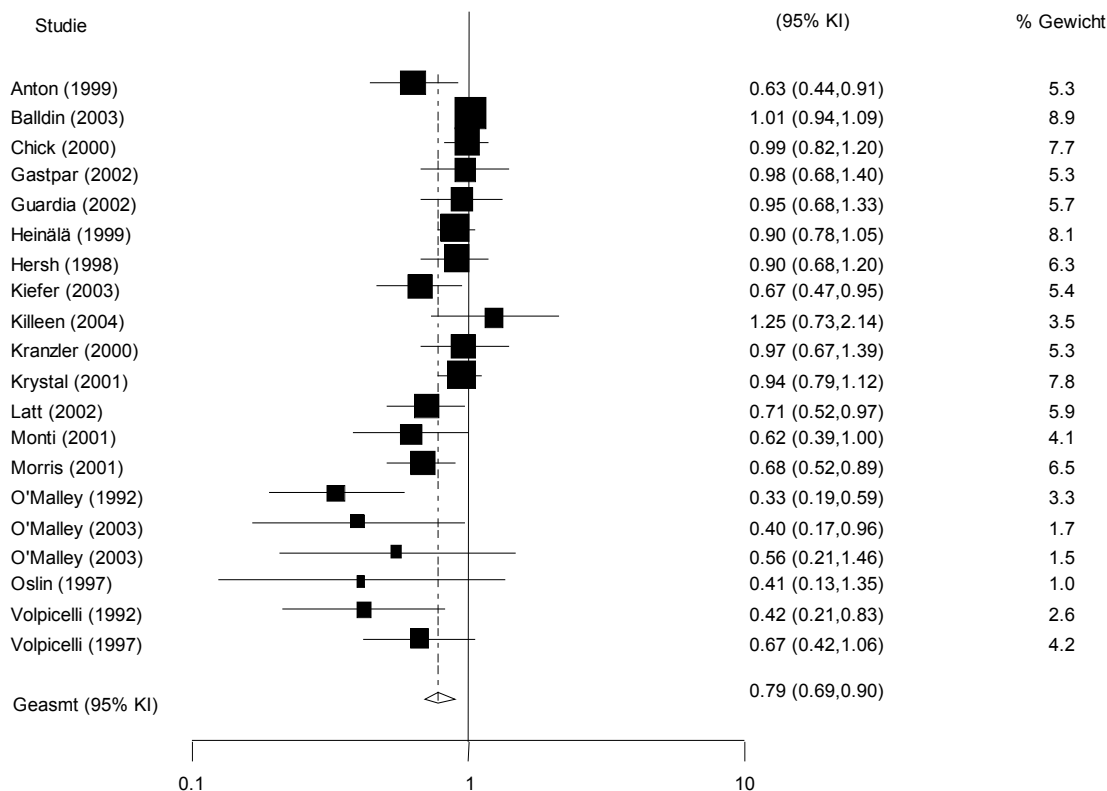
Test der Homogenität: $\chi^2 = 40.13$; d. f. = 10; $p < 0.001$; $\tau^2 = 0.02$; $I^2 = 75,1\%$

Test des RR = 1: $z = 3.46$; $p < 0.001$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 79,2%

Abbildung 7: Relative Risiko-Quotienten für Rückfall nach Acamprosat-Behandlung

Relatives Rückfallrisiko für Naltrexon

Abbildung 8 zeigt das relative Rückfallrisiko alkoholabhängiger Patienten nach Naltrexon-Behandlung. Das Rückfallrisiko wird durch die Therapie mit Naltrexon auf 79% des Kontrollgruppen-Risikos reduziert (RR = 0,79). Die Grenzen des 95%igen Konfidenzintervalls (95% KI: 0,69 – 0,90) weisen keinen Schnittpunkt mit der vertikalen Mittellinie auf; der Behandlungseffekt erweist sich mit einem α -Fehler-Risiko von $p < 0,001$ als signifikant. Die Varianzen der integrierten Einzeleffekte sind heterogen. Für NNT wurde ein Wert von 8,1 (95% KI: 5,5 - 16,5) errechnet. Die Ergebnisse zum Rückfallrisiko nach Naltrexon-Behandlung werden ausschließlich durch Publikationen bereitgestellt.



Test der Homogenität: $\chi^2 = 70.54$, d. f. = 19; $p < 0.001$; $\tau^2 = 0.05$; $I^2 = 73,1 \%$

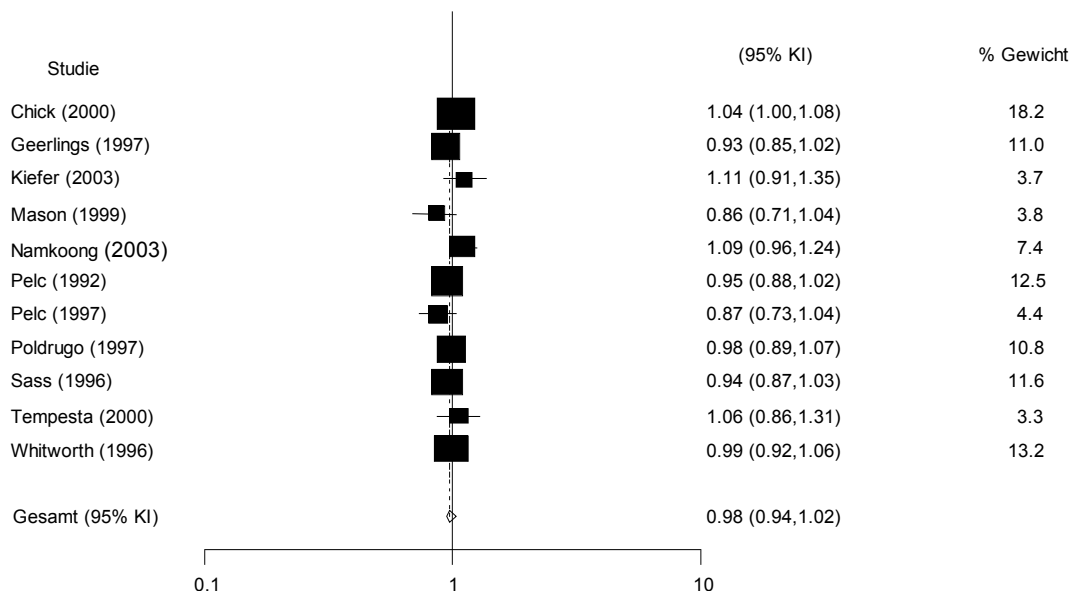
Test des RR = 1: $z = 3.61$; $p < 0.001$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 0%

Abbildung 8: Relative Risiko-Quotienten für Rückfall nach Naltrexon-Behandlung

4.2.3 Rückfallrisiko nicht-abstinenter Patienten

Rückfallrisiko nicht-abstinenter Patienten für Acamprosat

Abbildung 9 zeigt das Rückfallrisiko für Acamprosat in der Teilgruppe nicht-abstinenter Patienten. Demnach kann das Rückfallrisiko in dieser Gruppe durch Acamprosat um 2% gegenüber dem Kontrollgruppen-Risiko reduziert werden (RR = 0,98). Die Grenzen des 95%- Konfidenzintervalls (95% KI: 0,94 – 1,02) schneiden die vertikale Mittelinie (RR = 1), der Behandlungseffekt erweist sich mit einem α -Fehler-Risiko von $p = 0,37$ als nicht-signifikant. Von einer Berechnung des NNT wurde aufgrund des nicht-signifikanten Gesamteffekts abgesehen. Die Varianzen der Effekte erweisen sich als heterogen. Der gewichtete Anteil unpublizierter Ergebnisse liegt wie beim Rückfallrisiko in der Gesamtgruppe bei 79,2%.



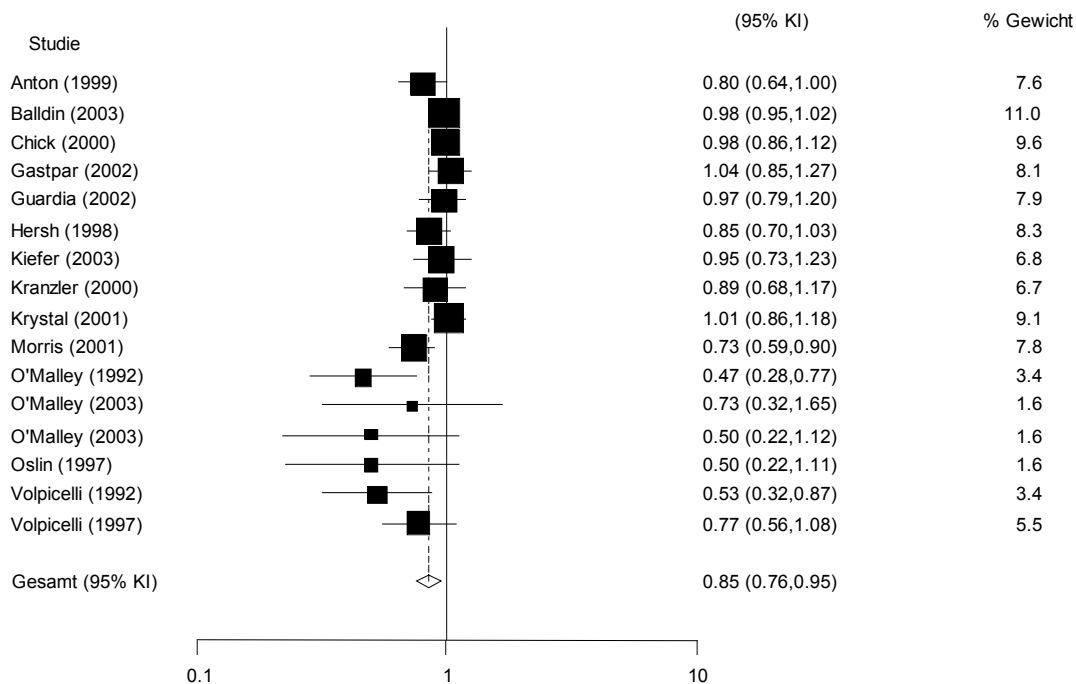
Test der Homogenität: $\chi^2 = 19.39$; d. f. = 10; $p = 0.036$; $\tau^2 = 0.01$; ; $I^2 = 48,1\%$

Test des RR = 1; $z = 0.89$; $p = 0.371$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 79,2%

Abbildung 9: Risiko-Quotienten eines Rückfalls nicht-abstinenter Patienten für Acamprosat

Rückfallrisiko nach Alkohol-Sampling für Naltrexon

Abbildung 10 verdeutlicht die relativen Rückfallrisiken nicht-abstinenter Patienten nach Naltrexon-Behandlung. Das bedingte Rückfallrisiko in der Gruppe der Alkohol-Sampler kann durch Naltrexon im Vergleich zum Risiko der Kontrollgruppe um 15% reduziert werden (RR = 0,85; 95% KI: 0,76 - 0,95). Der Effekt erweist sich als signifikant ($p < 0,01$). Die Varianzen der integrierten Effekte wurden durch den χ^2 -Test als heterogen ausgewiesen. Die Berechnung basiert ausschließlich auf publizierten Daten. Für NNT wurde ein Wert von 9,2 (95% KI: 5,7 - 26,1) ermittelt.



Test der Homogenität: $\chi^2 = 64.76$; d. f. = 15; $p < 0.001$; $\tau^2 = 0.03$; $I^2 = 68,2\%$

Test des RR = 1; $z = 2.83$; $p = 0.005$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 0%

Abbildung 10: Risiko-Quotienten eines Rückfalls nicht-abstinenter Patienten für Naltrexon

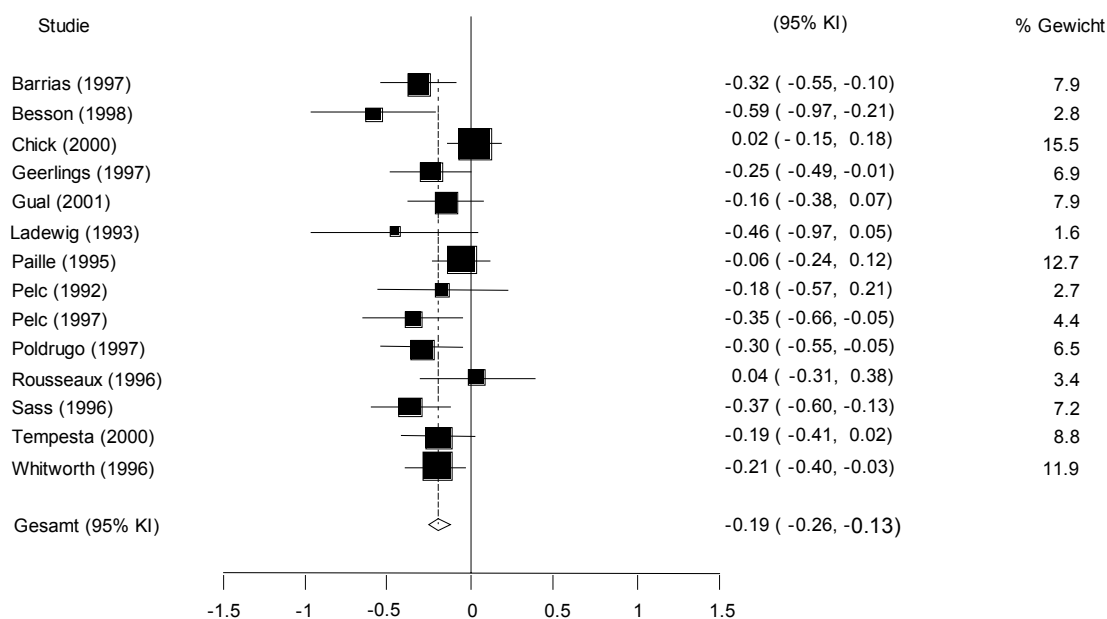
4.3 Nebenkriterien der Wirksamkeitsbewertung

Neben der wöchentlichen Konsumfrequenz, der konsumierten Menge pro Tag und der Werte der Gamma-Glutamyl-Transferase zählen die Zeitintervalle bis zum ersten Konsum und Rückfall zu den Nebenkriterien der Meta-Analyse. Die Ergebnisse zu den einzelnen Kriterien werden im Folgenden dargestellt.

4.3.1 Trinktage pro Woche

Trinktage pro Woche für Acamprosat

Die standardisierten Mittelwertsdifferenzen der wöchentlichen Trinktage für Acamprosat werden in Abbildung 11 dargestellt. Aufgrund der Homogenität der Effekte wurde eine Integration nach dem Modell fester Effekte vorgenommen. Der signifikante Gesamteffekt ($p < 0,001$) wöchentlicher Trinktage ist mit $d = -0,19$ (95% KI: $-0,26$ bis $-0,13$) entsprechend der Klassifikation von Cohen (1988) als geringer Effekt zu klassifizieren. In die Berechnung wurden ausschließlich unpublizierte Daten einbezogen.



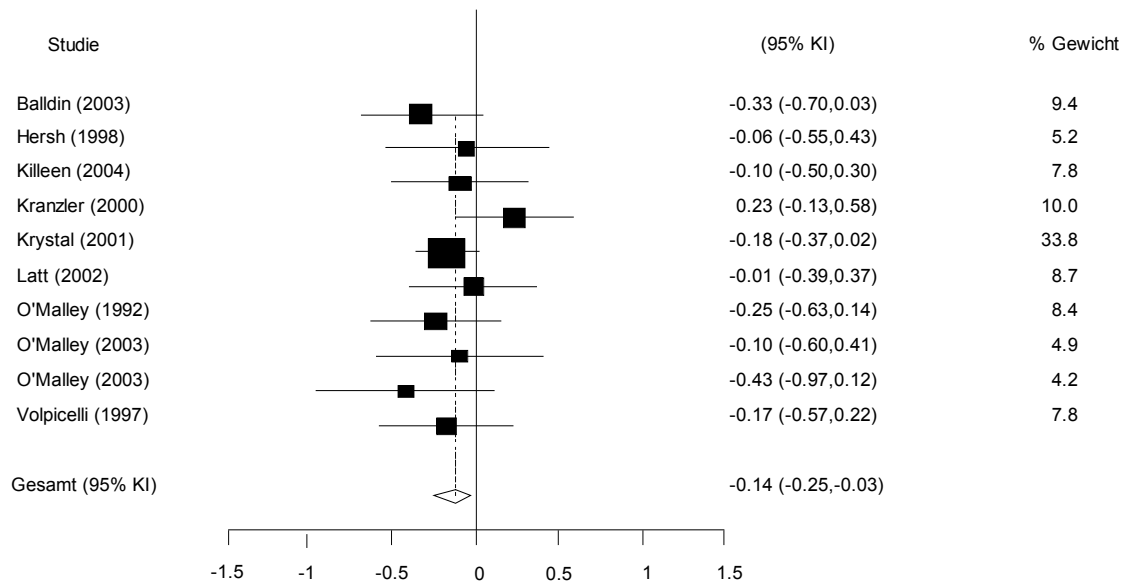
Test der Homogenität: $\chi^2 = 20.68$, d. f. = 13; $p = 0.080$;

Test der SMD = 0; $z = 5.87$; $p < 0.001$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 100%

Abbildung 11: Mittelwertsdifferenz der Trinktage nach Acamprosat-Behandlung

Trinktage pro Woche für Naltrexon

Abbildung 12 zeigt die standardisierten Mittelwertsdifferenzen der Trinktage pro Woche für Naltrexon. Wie im Fall von Acamprosat erweisen sich die Effekte als homogen, so dass wiederum eine Integration nach dem Modell fester Effekte vorgenommen wurde. Der Gesamteffekt ist mit $d = -0,14$ (95% KI: $-0,25; -0,03$) nach Cohen (1988) als geringer Effekt zu klassifizieren. Der Effekt erweist sich mit $p = 0,02$ als signifikant. In die Berechnung wurden 14% unpublizierte Daten einbezogen.



Test der Homogenität: $\chi^2 = 7.33$; d. f. = 9; $p = 0.603$;

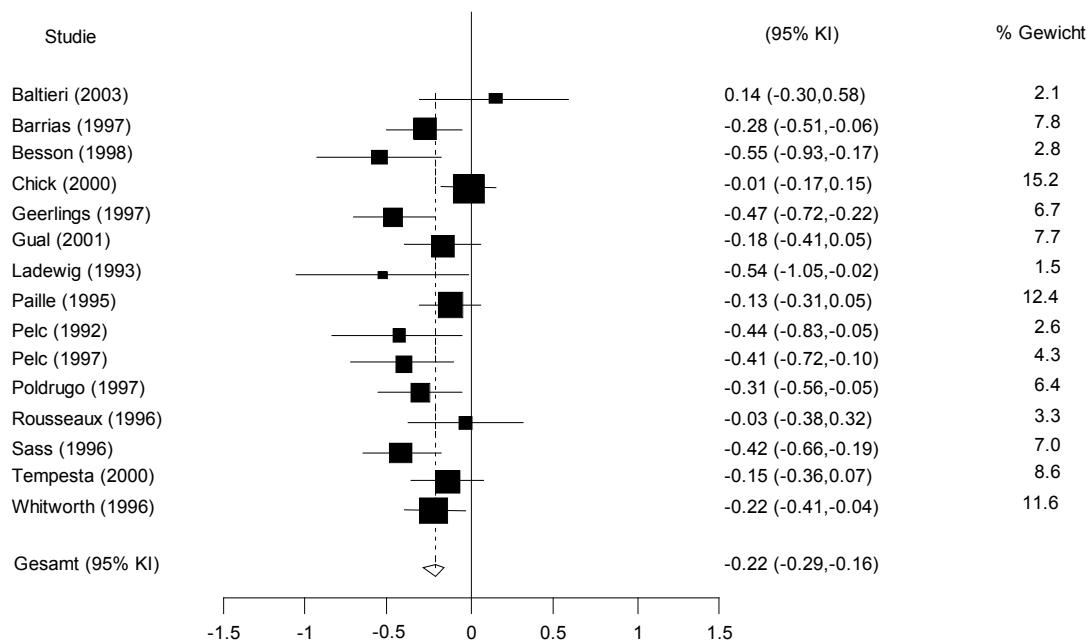
Test der SMD = 0; $z = 2.41$; $p = 0.016$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 14,0%

Abbildung 12: Mittelwertsdifferenz der Trinktage nach Naltrexon-Behandlung

4.3.2 Konsummenge pro Tag

Durchschnittliche Konsummenge für Acamprosat

Abbildung 13 zeigt die standardisierten Mittelwertsdifferenzen der durchschnittlich konsumierten Alkoholmenge pro Tag für Acamprosat. Die Varianzen der Einzeleffekte wurden als heterogen ausgewiesen. Die nach Cohen (1988) als geringer Effekt klassifizierte Mittelwertsdifferenz von $d = -0,22$ (95% KI: $-0,29$ bis $-0,16$) erweist sich mit einem α -Fehler von $p < 0,001$ als signifikant. In die Berechnung wurden fast ausschließlich (98%) unpublizierte Werte einbezogen.



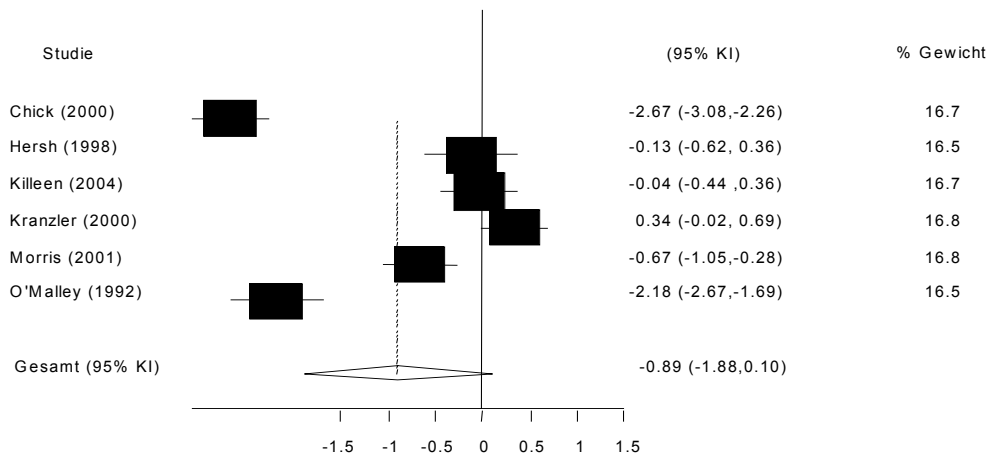
Test der Homogenität: $\chi^2 = 26.25$; d. f. = 14; $p = 0.02$; $\tau^2 = 0.024$;

Test der SMD = 0; $z = 5.28$; $p < 0.001$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 98,0%

Abbildung 13: Mittelwertsdifferenz der Konsummenge nach Acamprosat-Behandlung

Durchschnittliche Konsummene für Naltrexon

Die standardisierten Mittelwertsdifferenzen der konsumierten Menge pro Tag für Naltrexon werden durch Abbildung 14 verdeutlicht. Der Gesamteffekt ist mit $d = -0,89$ (95% KI: -1,88 - 0,10) als hoher Effekt zu klassifizieren, wobei sich das Ergebnis aufgrund der vergleichsweise hohen Unsicherheit der Schätzung (vgl. Konfidenzintervall) als nicht-signifikant erweist ($p = 0,08$). In die Berechnung wurden 16% unpublizierte Daten einbezogen.



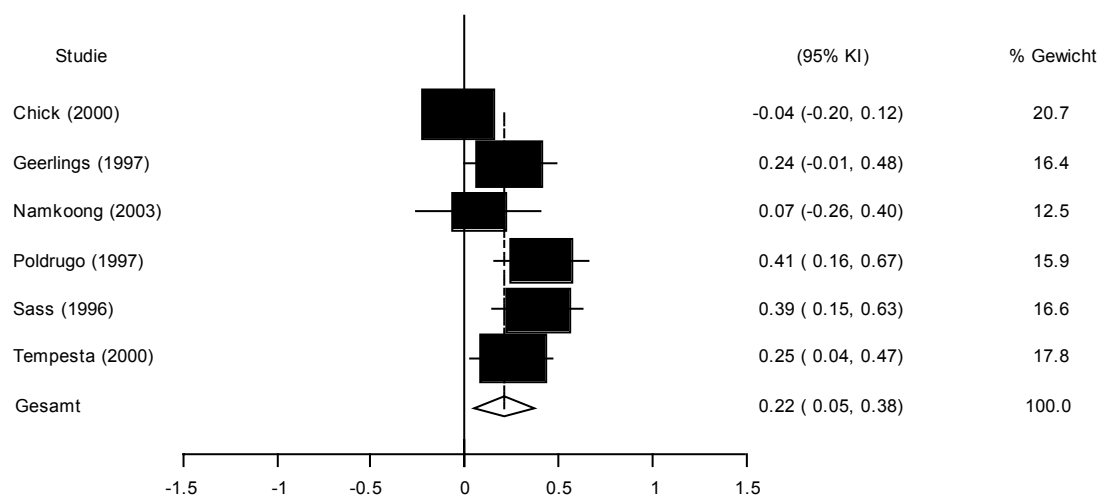
Test der Homogenität: $\chi^2 = 171.95$; d. f. = 5; $p < 0.001$; $\tau^2 = 1.50$

Test der SMD = 0; $z = 1.75$; $p = 0.079$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 16,4%

Abbildung 14: Mittelwertsdifferenz der Konsummene nach Naltrexon-Behandlung

4.3.3 Zeit bis zum ersten Konsum

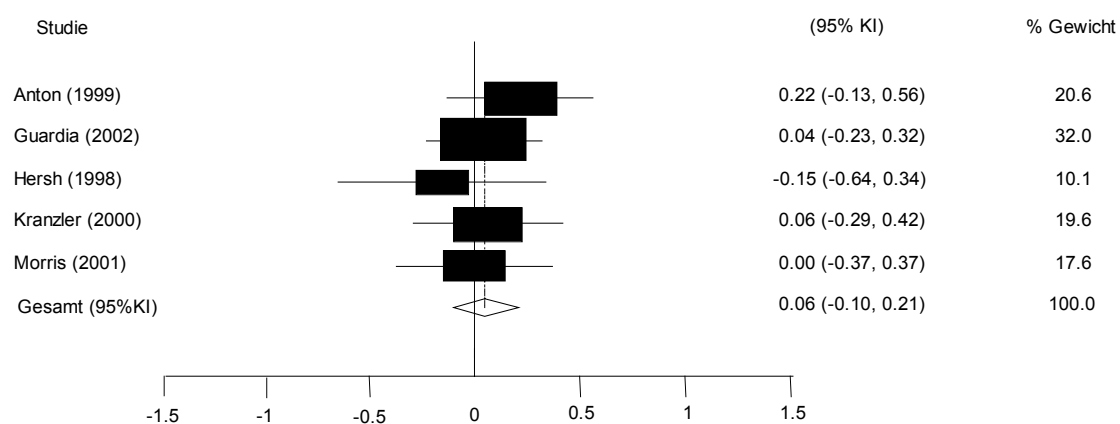
Die standardisierten Mittelwertsdifferenzen der Zeitdauer bis zum ersten Konsum unter Acamprosat- und Naltrexon-Behandlung werden durch Abbildung 15 (Acamprosat) und Abbildung 16 (Naltrexon) dargestellt. Während Acamprosat die Dauer des konsumfreien Intervalls mit $d = 0,22$ (95% KI: 0,05 – 0,38) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ($p = 0,01$), trägt Naltrexon mit einem Gesamteffekt von $d = 0,06$ (95% KI: - 0,10 - 0,21) zu keiner nennenswerten Verlängerung der Abstinenzphase bei ($p = 0,48$). Die Varianzen der Einzeleffekte erweisen sich in beiden Fällen als homogen, sodass die Einzeleffekte nach dem Modell fester Effekte integriert wurden.



Test der Homogenität: $\chi^2 = 14.29$; d. f. = 5; $p = 0.012$; $\tau^2 = 0.03$

Test der SMD = 0; $z = 2.62$; $p = 0.01$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 83,3%

Abbildung 15: Mittelwertsdifferenz der Zeit bis zum ersten Konsum für Acamprosat



Test der Homogenität: $\chi^2 = 1.64$; d. f. = 4; $p = 0.801$;

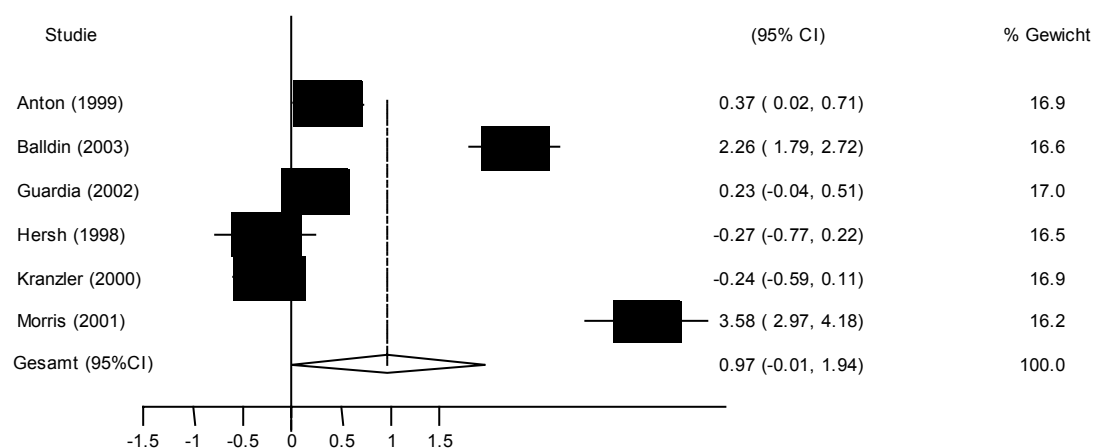
Test der SMD = 0; $z = 0.70$; $p = 0.484$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 4,4%

Abbildung 16: Mittelwertsdifferenz der Zeit bis zum ersten Konsum für Naltrexon

4.3.4 Zeit bis zum ersten Rückfall

Das einzige vorliegende Ergebnis zur Zeitdauer bis zum ersten Rückfall nach Acamprosat-Behandlung, das vom Autor der Studie aus Südkorea (Namkoong et al., 2003) bereitgestellt wurde, erweist sich mit $d = 0,04$ (95% KI: - 0, 29 - 0,37) als sehr geringer Effekt. Das Ergebnis ist mit einem α -Fehler-Risiko von $p = 0,82$ nicht-signifikant (ohne graphische Darstellung).

Dagegen ergibt sich für Naltrexon ein vergleichsweise hoher Gesamteffekt von $d = 0,97$ (95% KI: - 0,01 - 1,94), der mit einem α -Fehler-Risiko von $p = 0,052$ knapp über dem festgelegten Signifikanzniveau liegt (vgl. Abbildung 17). Insgesamt lassen die Befunde eine deutliche Variation der Effekte erkennen: So ergeben zwei der insgesamt fünf Naltrexon-Studien hypothesenkonträre Befunde, während das von Morris et al. (2001) ermittelte Ergebnis ($d = 3,58$) auf eine deutliche Beeinflussung des rückfallfreien Zeitintervalls durch Naltrexon hinweist.



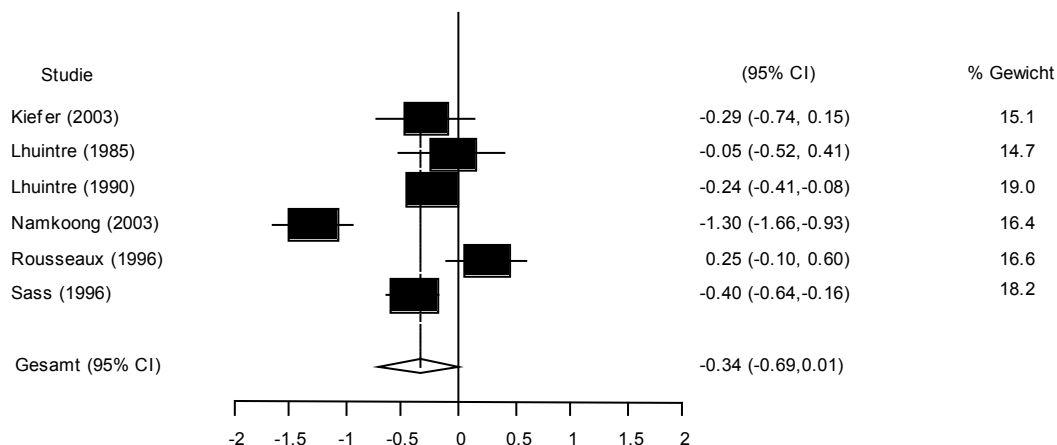
Test der Homogenität: $\chi^2 = 183.41$; d. f. = 5; $p < 0.001$, $\tau^2 = 1.44$;

Test der SMD = 0: $z = 1.95$; $p = 0.052$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 4,4%

Abbildung 17: Gepoolte Mittelwertsdifferenz der Zeit bis zum ersten Rückfall für Naltrexon

4.3.5 Gamma-Glutamyl-Transferase

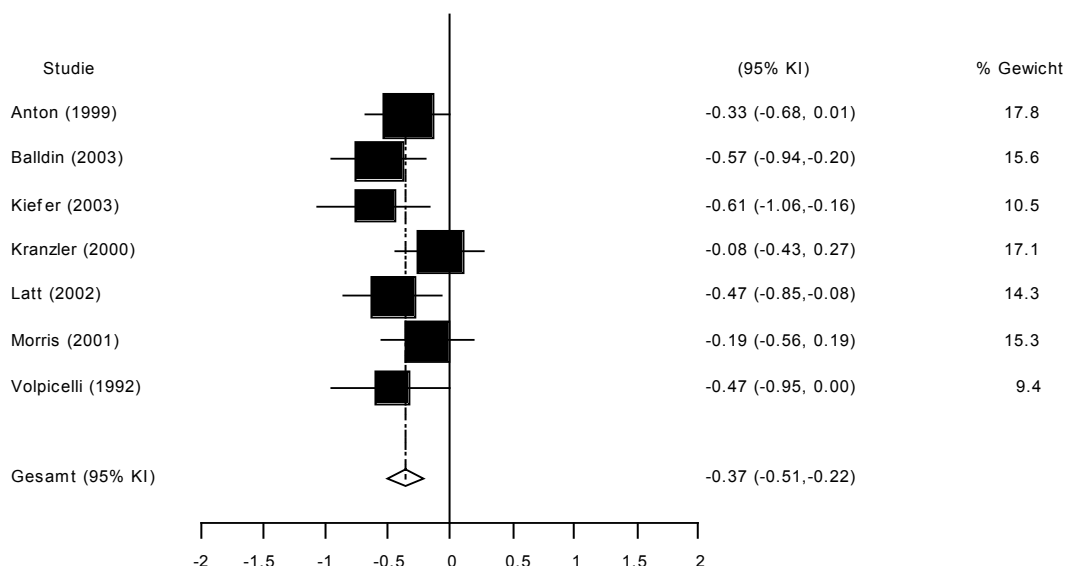
Die standardisierten Mittelwertsdifferenzen der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) werden durch Abbildung 18 (Acamprosat) und Abbildung 19 (Naltrexon) verdeutlicht. Die Effekte, die ausschließlich auf publizierten Daten basieren, erweisen sich für beide Substanzen als signifikant ($p = 0,01$). Hypothesenkonträre Befunde werden in keiner Studie beobachtet. Die Mittelwertsdifferenzen bewegen sich mit $d = -0,34$ und $d = -0,37$ im Bereich geringer Effekte.



Test der Homogenität: $\chi^2 = 40.45$; d. f. = 5; $p < 0.001$; $\tau^2 = 0.03$;

Test der SMD = 0; $z = 2.62$; $p = 0.057$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 0,0%

Abbildung 18: Gepoolte Mittelwertsdifferenz der GGT unter Acamprosat-Behandlung



Test der Homogenität: $\chi^2 = 6.2$; d. f. = 6; $p = 0.401$

Test der SMD = 0; $z = 2.62$; $p = 0.01$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 0,0%

Abbildung 19: Gepoolte Mittelwertsdifferenz der GGT unter Naltrexon-Behandlung

4.4 Weitere Ergebnisse

4.4.1 Vergleichende Bewertung der Substanzen

Tabelle 3 zeigt die Gesamteffekte und Konfidenzintervalle der Haupt- und Nebenkriterien für Acamprosat und Naltrexon nach dreimonatiger Behandlungsdauer. Beide Substanzen weisen zu dem Zeitpunkt die deutlichsten Effekte für das Hauptkriterium *Reduktion des Rückfallrisikos* auf: Acamprosat reduziert das relative Risiko eines Rückfalls nach drei Behandlungsmonaten auf 78%, Naltrexon auf 79% des Kontrollgruppen-Risikos (95% KI: 0,69 - 0,90). Relativiert man den Anteil rückfälliger Patienten an der Teilstichprobe nicht-abstinenter Patienten, zeigt sich analog zu den Befunden zum Behandlungsende (vgl. Abbildung 9; Abbildung 10) nur Naltrexon als wirksam. Für das Zielkriterium *Abstinenz* ist Acamprosat dem Opioid-Antagonisten mit einem Risiko-Quotienten von 0,81 (95% KI: 0,75 - 0,88) auch nach dreimonatiger Behandlungsdauer überlegen.

Zudem weichen die Ergebnisse zu den Nebenkriterien nach dreimonatiger Dauer der Behandlung nicht nennenswert von den Ergebnissen zu Behandlungsende ab. Die Werte bewegen sich dabei mit Ausnahme des Effekts von Naltrexon auf die Konsummenge ($d = -0,89$) im Bereich geringer Effekte.

Tabelle 3: Haupt- und Nebenkriterien für Acamprosat und Naltrexon nach drei Monaten

Substanz	Acamprosat				Naltrexon			
	RR (95% KI)			p	RR (95% KI)			p
Abstinenz	0,81	0,75	0,88	< 0,001	0,91	0,86	0,97	< 0,01
Rückfall	0,78	0,69	0,9	< 0,001	0,79	0,69	0,9	< 0,001
Rückfall nach Sampling	0,96	0,91	1,01	n. s.	0,90	0,84	0,97	< 0,01
Nebenkriterium	d (95% KI)			p	d (95% KI)			p
Konsumtage/Woche	- 0,18	- 0,24	- 0,11	< 0,001	- 0,10	- 0,21	- 0,02	n. s.
Menge/Tag	- 0,21	- 0,32	- 0,10	< 0,001	- 0,89	- 1,90	- 0,1	< 0,001
GGT	- 0,33	- 0,8	- 0,14	< 0,001	- 0,33	- 0,48	- 0,17	< 0,001

4.4.2 Konsumrisiken im zeitlichen Verlauf

Tabelle 4 zeigt die Wirksamkeit einer Behandlung mit Acamprosat im zeitlichen Verlauf unter Konstanthaltung der Studienstichprobe. Die Gesamteffekte, die sich zu jedem Bewertungszeitpunkt als signifikant erweisen ($p < 0,001$), stimmen für die Behandlungsdauer von drei und sechs Monaten überein ($RR = 0,83$), wogegen nach zwölf Monaten eine leichte Abnahme des Behandlungseffekts zu verzeichnen ist ($RR = 0,85$).

Auf Ebene der Einzelstudien sind unterschiedliche Entwicklungen im zeitlichen Verlauf erkennbar: Während die Behandlungseffekte in den Studien von Barrias et al. (1997) und Besson et al. (1998) kontinuierlich abnehmen, deuten die Befunde der übrigen Studien einen konstanten (Whitworth et al., 1996), einen U-förmigen (Paille et al., 1995) oder einen umgekehrt U-förmigen Verlauf an (Sass et al., 1996).

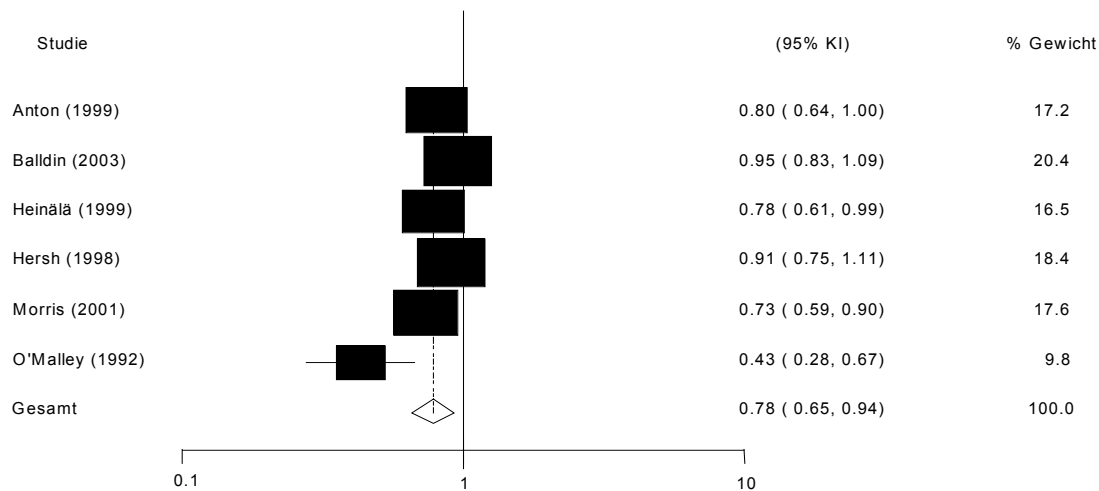
Auf eine Analyse der Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf für Naltrexon wurde aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit entsprechender Ergebniswerte innerhalb einer konstanten Primärstudien-Stichprobe verzichtet.

Tabelle 4: Behandlungseffekte für Acamprosat im zeitlichen Verlauf

Behandlungsdauer	90			180			360		
	RR	95% KI		RR	95% KI		RR	95% KI	
Sass et al.(1996)	0,78	0,59	1,03	0,81	0,65	1,00	0,75	0,63	0,89
Whitworth et al.(1996)	0,89	0,80	1,00	0,87	0,80	0,95	0,88	0,82	0,95
Barrias et al. (1997)	0,67	0,52	0,86	0,79	0,66	0,94	0,82	0,71	0,95
Besson et al. (1998)	0,67	0,48	0,93	0,68	0,54	0,85	0,79	0,67	0,93
Paille et al. (1995)	0,90	0,78	1,02	0,87	0,79	0,96	0,92	0,85	0,99
Gesamteffekt	0,83	0,76	0,90	0,83	0,79	0,86	0,85	0,81	0,90
Signifikanz	p < 0.001			p < 0.001			p < 0.001		

4.4.3 Rückfallrisiko bei kognitiver Rückfallprophylaxe

Das relative Rückfallrisiko in der Teilgruppe nicht-abstinenter Patienten nach kombinierter Behandlung von Naltrexon und kognitiven Strategien der Rückfallprophylaxe wird durch Abbildung 20 verdeutlicht. Das Rückfallrisiko kann durch Kombination beider Therapien auf 78% des Kontrollgruppen-Risikos reduziert werden (RR = 0,78; 95% KI: 0,65 - 0,94). Für NNT ergibt sich ein Wert von 4,9 (95% KI: 3,1 - 17,7). Die Varianzen der Effekte erweisen sich als heterogen, der Gesamteffekt als signifikant ($p < 0,001$).



Test der Homogenität: $\chi^2 = 21.15$, d. f. = 5, $p < 0.001$; $\tau^2 = 0.04$

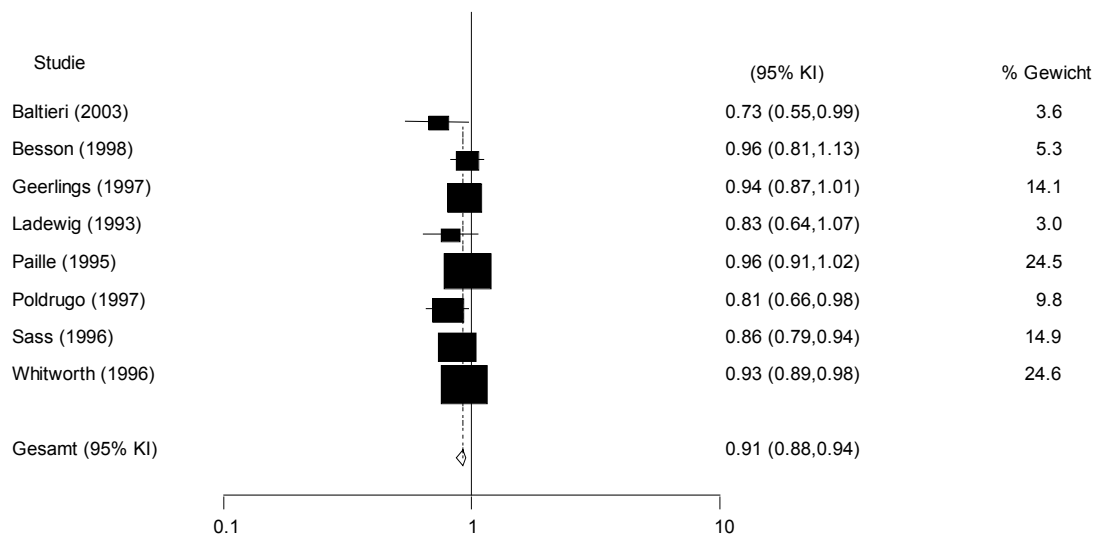
Test des RR = 1; $z = 2.63$; $p < 0.001$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 0%

Abbildung 20: Relatives Rückfallrisiko für Naltrexon und kognitiver Rückfallprophylaxe

4.4.4 Follow-up

Follow-up-Befunde für Acamprosat

Abbildung 21 zeigt das relative Konsumrisiko nach Acamprosat-Behandlung im Follow-up. Die Dauer der dabei berücksichtigten Katamnesezeiträume variiert zwischen drei Monaten (Baltieri & de Andrade, 2003) und einem Jahr (Besson et al., 1998; Sass et al., 1996; Whitworth et al., 1996). Da sich die Varianzen als homogen erweisen, wurde die Effektintegration nach dem Modell fester Effekte vorgenommen. Die mit Acamprosat behandelten Patienten zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe auch 90 bis 360 Tage nach Beendigung der Behandlung signifikant höhere Abstinenzquoten ($p < 0,001$). Das Konsumrisiko der Interventionsgruppe liegt am Ende der Follow-up-Intervalle im Durchschnitt 9% unter dem Kontrollgruppen-Risiko (95% KI: 0,89 – 0,94). Die Anzahl der Patienten, die zur Sicherung eines längerfristigen Behandlungserfolgs mit Acamprosat behandelt werden müssen, liegt bei $NNT = 13,2$ (95% KI: 9,0 - 28,7).



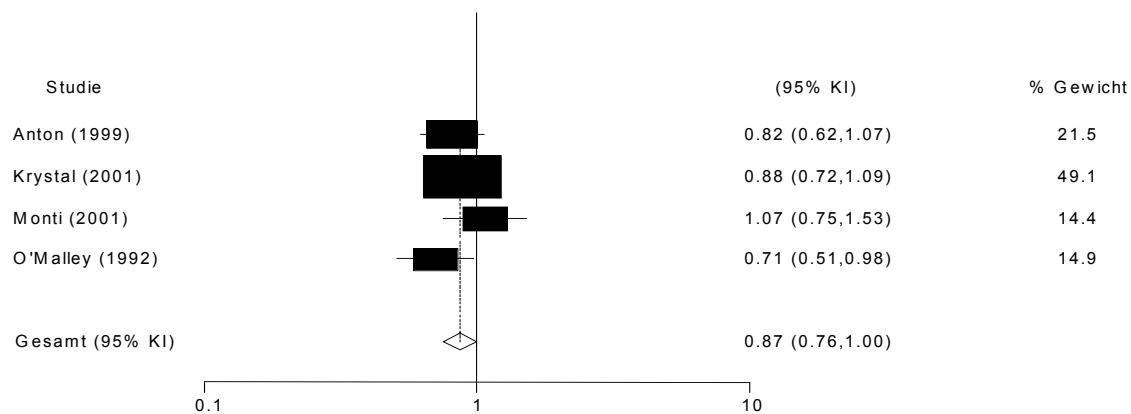
Test der Homogenität: $\chi^2 = 11.05$; d. f. = 7; $p = 0.136$;

Test des $RR = 1$; $z = 5.44$; $p < 0.001$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 0,0%

Abbildung 21: Relatives Konsumrisiko im Follow-up für Acamprosat

Follow-up-Befunde für Naltrexon

Abbildung 21 zeigt das relative Rückfallrisiko nach Naltrexon-Behandlung im Follow-up. Die Studie von Anton et al. (2001) weist mit 14 Wochen das kürzeste Katamnese-Intervall auf, während O'Malley et al. (1992) die therapeutische Wirksamkeit nach 180 behandlungsfreien Tagen, Krystal et al. (2001) und Monti et al. (2001) nach 270 Tagen bewerten. Die Varianzen erweisen sich als homogen, so dass die Follow-up-Ergebnisse nach dem Modell fester Effekte integriert wurden. Das Risiko eines Rückfalls in der mit Naltrexon behandelten Gruppe liegt nach Beendigung der Follow-up-Intervalle im Durchschnitt 13% unter dem Kontrollgruppen-Risiko. Der Effekt erweist sich mit $p < 0,05$ als signifikant. Mit der Studie von Monti et al. (2001), in der ein relatives Rückfallrisiko von $RR = 1,07$ (95% KI: 0,75 - 1,53) ermittelt wurde, weist eine der insgesamt vier Follow-up-Untersuchungen ein hypothesenkonträres Ergebnis auf. Um längerfristige Effekte einer Naltrexon-Therapie zu sichern, müssen 12,7 Patienten behandelt werden (95% KI: 7,2 - 100,0).



Test der Homogenität: $\chi^2 = 2.95$; d. f. = 3; $p = 0.399$;

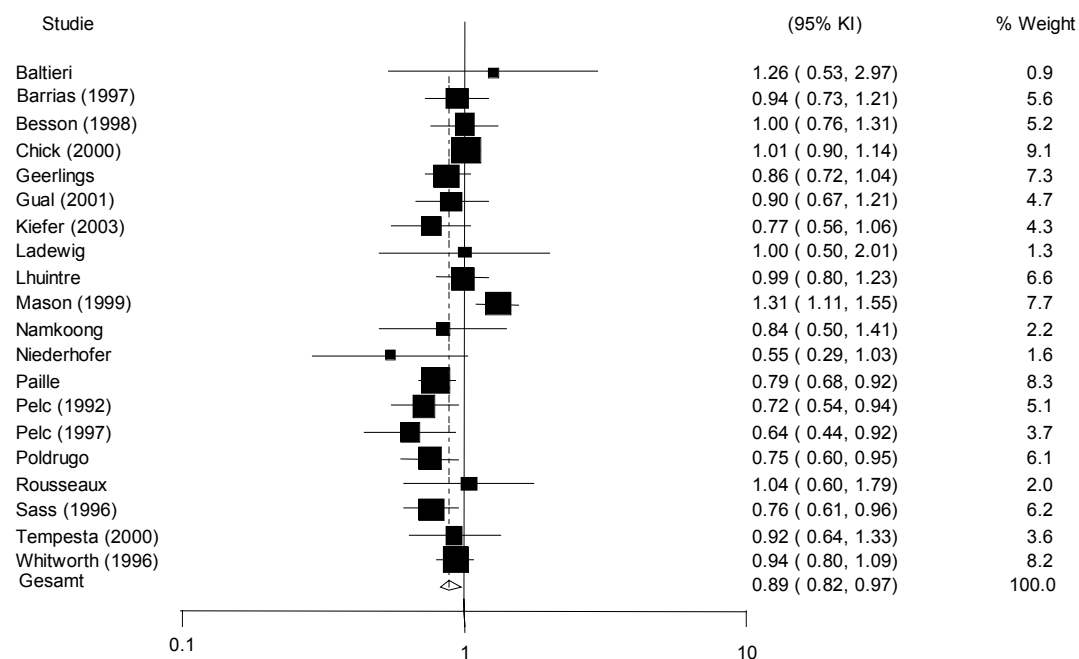
Test des $RR = 1$: $z = 1.98$ $p = 0.026$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 0,0%

Abbildung 22: Relatives Rückfallrisiko im Follow-up für Naltrexon

4.4.5 Vorzeitiger Behandlungsabbruch

Vorzeitiger Behandlungsabbruch einer Acamprosat-Behandlung

Abbildung 23 zeigt das relative Risiko eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs für Acamprosat. Mit dem Glutamat-Antagonisten behandelte Patienten weisen im Vergleich zur placebo-behandelten Kontrollgruppe ein 11% geringeres Risiko auf, die Behandlung vorzeitig abzubrechen (RR = 0,89; 95% KI: 0,82 - 0,97). Der Unterschied zwischen den Gruppen erweist sich mit $p < 0,01$ als signifikant; die Varianzen der Effekte wurden als heterogen ausgewiesen.



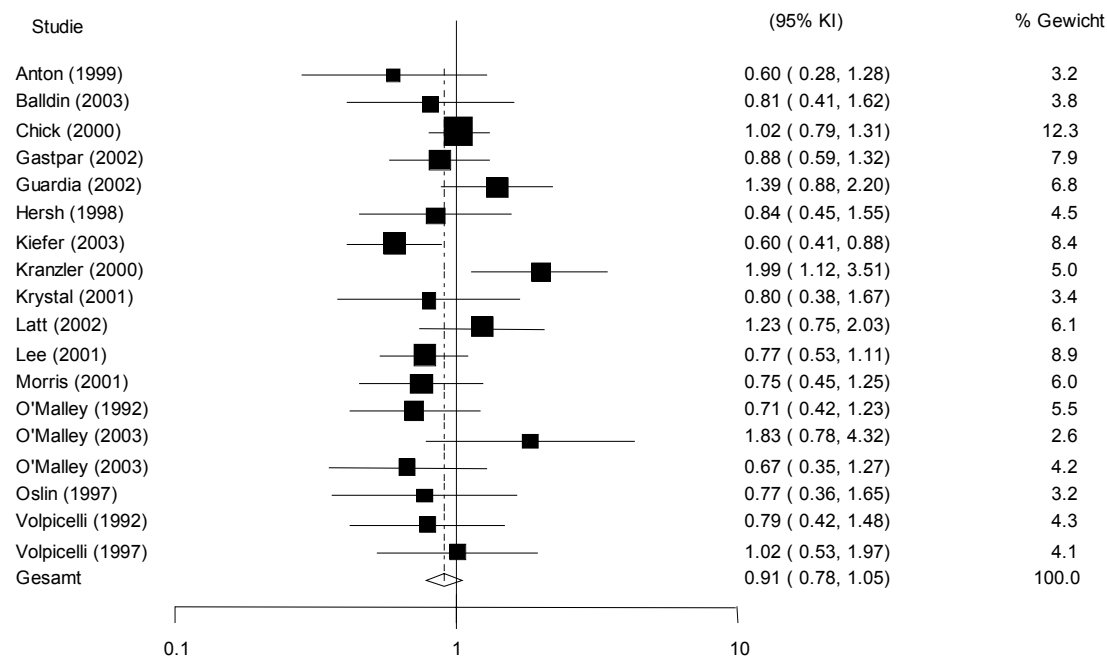
Test der Homogenität: $\chi^2 = 41.58$; d. f. = 19; $p = 0.002$; $\tau^2 = 0.02$;

Test des RR = 1; $z = 2.64$; $p = 0.008$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 21,3%

Abbildung 23: Relatives Abbruchrisiko einer Behandlung mit Acamprosat

Vorzeitiger Behandlungsabbruch einer Naltrexon-Behandlung

Das relative Risiko eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs unter Naltrexon-Behandlung wird durch Abbildung 24 verdeutlicht. Demnach weisen mit Naltrexon behandelte Patienten tendenziell ein geringeres Abbruchrisiko auf als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Der Unterschied erweist sich mit einem α -Fehler-Risiko von $p = 0,199$ als nicht-signifikant. Die Varianzen der integrierten Effekte wurden durch den χ^2 -Test als heterogen ausgewiesen.



Test der Homogenität: $\chi^2 = 24.91$, d. f. = 17, $p = 0.097$

Test des RR = 1; $z = 1.28$; $p = 0.199$; gewichteter Anteil unpublizierter Daten: 39,8%

Abbildung 24: Relatives Abbruchrisiko einer Behandlung mit Naltrexon

Gründe eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs

Tabelle 5 zeigt die Anzahl neutraler Behandlungsabbrüche, deren Anteil an der Gesamtgruppe sowie die Differenzwerte neutraler Abbruchgründe zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Zu berücksichtigen ist, dass in der Aufstellung ausschließlich Studien berücksichtigt werden konnten, die differenzierte Informationen zum Behandlungsabbruch bereitstellen. Eine vollständige Aufschlüsselung der Abbruchgründe befindet sich im Anhang 13.

Tabelle 5: Anteile neutraler Abbruchgründe in der Interventions- und Kontrollgruppe

Autor	ACAM ^{a)}	PBO ^{b)}	Diff. ^{c)}	Autor	NTX ^{d)}	PBO ^{b)}	Diff. ^{c)}
Barrias et al. (1997)	34,0	36,2	- 2,2	Anton et al. (1999)	1,5	1,6	- 0,1
Besson et al. (1998)	18,2	14,5	3,6	Chick et al.(2000b)	40,0	38,8	1,2
Chick et al. (2000a)	36,0	31,2	4,8	Gastpar et al. (2002)	16,7	17,2	- 0,6
Geerlings et al. (1992)	21,9	25,4	- 3,5	Guardia et al. (2002)	16,8	11,9	5,0
Gual & Lehert (2001)	16,2	15,5	0,7	Hersh et al. (1998)	35,5	42,4	- 6,9
Kiefer et al. (2003)	15,0	0,0	15,0	Kiefer et al. (2003)	15,0	0,0	15,0
Ladewig et al. (1993)	20,7	9,4	11,3	Morris et al. (2001)	18,2	21,4	- 3,2
Mason (2001)	35,7	27,3	8,4	O'Malley et al. (1992)	11,5	5,8	5,8
Namkoong et al. (2003)	11,1	5,7	5,4	O'Malley et al. (2003)	20,0	3,3	16,7
Niederhofer et al. (2003)	38,5	38,5	0,0	Oslin et al. (1997)	23,8	21,7	2,1
Paille et al. (1995)	18,8	29,9	- 11,1	Volpicelli et al. (1992)	11,4	0,0	11,4
Pelc et al. (1997)	7,9	8,1	-0,1	Volpicelli et al. (1997)	27,1	26,5	0,6
Poldrugo (1997)	27,0	34,7	- 7,6				
Rousseaux et al. (1996)	1,6	1,6	0,0	a) Acamprosat			
Sass et al.(1996)	21,9	37,0	- 15,1	b) Placebo			
Tempesta et al.(2000)	7,9	10,8	- 2,9	c) Differenzwert			
Whitworth et al.(1996)	20,1	22,8	- 2,7	d) Naltrexon			

Wie Tabelle 5 verdeutlicht, sind gruppenspezifische Unterschiede in den Anteilen neutraler Abbruchgründe (z. B. Wechsel des Wohnorts, Protokollverstoß, u.s.w.) in beide Richtungen nachweisbar. Nennenswerte Unterschiede (Differenz > ± 10%) ergeben sich für die Studien von Kiefer et al. (2003), O'Malley et al. (2003), Volpicelli et al. (1992), Paille et al. (1995) und Sass et al. (1996), wobei bei die beiden letztgenannten Studien Differenzwerte mit negativen Vorzeichen aufweisen, d. h. in diesen Fällen wurde in der Interventionsgruppe ein höherer Anteil neutraler Abbruchgründe beobachtet als in der Kontrollgruppe. Schließt man die beiden Studien für eine sensitivitätsanalytische Prüfung aus der Berechnung aus, ergibt sich ein relatives Konsumrisiko von RR = 0,85 (95% KI: 0,78 - 0,92), das sich mit p < 0,001 als signifikant erweist. Damit ergibt sich unter Ausschluss der Studien mit negativer Dropout-Differenz nur eine leichte Reduktion der Effektstärke im Vergleich zur Gesamtstichprobe (vgl. 4.2.1). Somit bedingen negative Dropout-Differenzen neutraler Abbruchgründe keine nennenswerte Überschätzung der Gesamteffekte.

4.4.6 Prüfung von Publikationsverzerrungen

Die graphischen Darstellungen mittels der Funnel-Display-Methode von Light und Pillmer (1984) veranschaulichen die Beziehung zwischen den Standardfehlern und den logarithmierten Risiken für Konsum (Abbildung 25) und Rückfall (Abbildung 26). Die Darstellung erfolgt substanzübergreifend für Acamprosat und Naltrexon auf der Grundlage publizierter Ergebniswerte. Dabei Funnel-Plots deuten eine symmetrische, mit zunehmendem Standardfehler stärker werdende Auffächerung der logarithmierten Effekte um den mittleren Effekt, an. Gleichzeitig fallen Datenausfälle im Bereich hoher Standardfehler und Konsum- bzw. Rückfallrisiken auf.

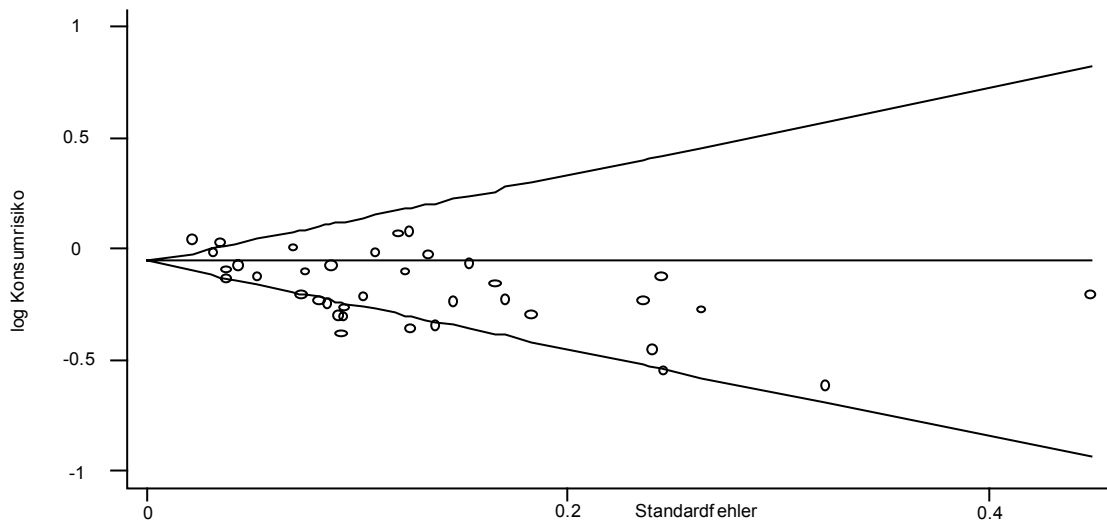


Abbildung 25: Funnel-Plot der Standardfehler und der logarithmierten Konsumrisiken

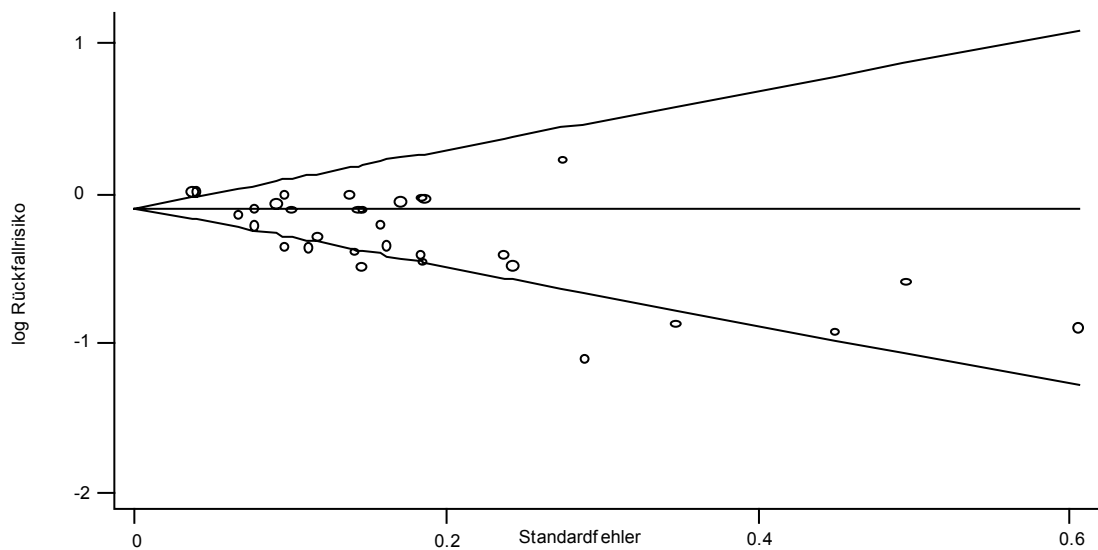


Abbildung 26: Funnel-Plot der Standardfehler und der logarithmierten Rückfallrisiken

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der statistischen Prüfung von Publikationsverzerrungen nach Begg (1994). Demnach erweist sich die mittels Rangkorrelationstest geprüfte Korrelation zwischen der Rangreihe der Studieneffekte und den beobachteten Varianzen weder für das Konsumrisiko ($p = 0,31$) noch für das Rückfallrisiko ($p = 0,09$) als signifikant.

Tabelle 6: Statistischen Prüfung von Publikationsverzerrungen nach Begg (1994)

Teststatistik	Konsumrisiko	Rückfallrisiko
Kendalls τ	-78	-99
SD	76,50	58,84
z	-1,02	-1,68
p	0,31	0,09

4.5 Ergebnisse der Meta-Regression

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse des substanzübergreifenden Regressionsmodells für die Zielkriterien *Abstinenz* und *kontrollierter Konsum* vor und nach Elimination nicht-signifikanter Prädiktoren. Bei der Interpretation des Vorzeichens der β -Gewichte ist zu berücksichtigen, dass ein positives Vorzeichen einen positiven Zusammenhang zwischen dem Prädiktor und dem relativen Risiko abbildet, was wiederum einem negativen Zusammenhang zwischen dem Prädiktor und dem Behandlungseffekt entspricht (umso höher das relative Risiko, desto geringer die Effektstärke).

Tabelle 7: Substanzübergreifende Regressionsanalyse

Kriteriumsvariable		Abstinenz			
vor Elimination	β	SE ^{a)}	z	p	
Behandlungsdauer	0,000	0,000	- 1,32	0,186	
Dropout-Differenz ^{b)}	0,007	0,001	5,83	0,000	
Dropout-Anteil	0,003	0,001	2,51	0,012	
Substanz ^{b)}	0,101	0,044	2,29	0,022	
Kliniken	0,004	0,001	2,92	0,004	
Publikationsjahr	- 0,002	0,007	- 0,31	0,758	
nach Elimination	β	SE ^{a)}	z	p	
Dropout-Differenz ^{b)}	0,007	0,001	6,85	0,000	
Dropout-Anteil	0,003	0,001	2,77	0,006	
Substanz ^{b)}	0,116	0,041	2,82	0,005	
Kliniken	0,004	0,002	2,71	0,007	
Kriteriumsvariable		Kontrollierter Konsum			
vor Elimination	β	SE ^{a)}	z	p	
Behandlungsdauer	0,000	0,000	1,51	0,132	
Dropout-Differenz ^{b)}	0,001	0,003	2,50	0,012	
Dropout-Anteil	0,003	0,002	1,63	0,102	
Substanz ^{b)}	0,016	0,942	0,16	0,875	
Kliniken	0,002	0,004	0,48	0,630	
Publikationsjahr	0,269	0,012	2,32	0,020	
nach Elimination	β	SE ^{a)}	z	p	
Dropout-Differenz ^{b)}	0,006	0,003	2,83	0,005	
Dropout-Anteil	0,003	0,001	2,60	0,009	
Publikationsjahr	0,031	0,008	3,63	0,000	

a) Standardfehler b) Kontrollvariablen

Die zur Kontrolle differentieller Abbruchquoten eingeführte Variable *Dropout-Differenz* korreliert signifikant mit den Zielkriterien *Abstinenz* und *kontrollierter Konsum* (vgl. Tabelle 7). Signifikante Korrelationen mit beiden Zielkriterien sind darüber hinaus für den *Anteil vorzeitiger Abbrecher* in der Gesamtstichprobe nachweisbar, d. h. umso höher der Anteil

vorzeitiger Abbrecher in einer Primärstudie, desto schwieriger ist der Nachweis eines Behandlungseffekts.

In Übereinstimmung mit den ermittelten Risiko-Quotienten für Konsum und Rückfall nach Acamprosat- und Naltrexon-Therapie (vgl. 4.2.1 und 4.2.2), wurde ein signifikanter Einfluss der Substanzwirkung ausschließlich für das Zielkriterium *Abstinenz* nachgewiesen. Demnach erweist sich Acamprosat dem Opioid-Antagonisten in seiner abstinentenunterstützenden Wirkung als überlegen, während beide Substanzen in gleicher Weise geeignet sind, einen Rückfall zu unkontrolliertem Trinken (in der Gesamtgruppe) vorzubeugen. Für die Prädiktoren *Publikation* (ja/nein), die *Anzahl teilnehmender Kliniken* und das *Publikationsjahr* einer Studie konnte nur mit einem der beiden Zielkriterien ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden, so dass der Einfluss der Prädiktoren für beide Substanzen getrennt geprüft wurde. Interaktive Effekte zwischen Prädiktor und Substanz wurden mittels substanzspezifischer Regressionsmodelle geprüft, die wiederum getrennt für die Zielkriterien *Abstinenz* und *kontrollierter Konsum* formuliert wurden.

Tabelle 8: Regressionsanalyse für Acamprosat

Kriteriumsvariable		Abstinenz		
vor Elimination	β	SE ^{a)}	z	p
Abstinenzquote	- 0,181	0,115	- 1,58	0,114
Kliniken	0,004	0,003	1,28	0,200
Publikationsjahr	- 0,010	0,018	- 0,52	0,602
Behandlungsdauer	0,000	0,001	- 0,44	0,658
nach Elimination		ohne signifikantes Ergebnis		
Abstinenzquote	- 0,167	0,088	- 1,90	0,057
Kriteriumsvariable		Kontrollierter Konsum		
vor Elimination	β	SE ^{a)}	z	p
Kliniken	0,003	0,006	0,50	0,614
Behandlungsdauer	0,000	0,000	0,59	0,552
nach Elimination		ohne signifikantes Ergebnis		

a) Standardfehler

Wie Tabelle 8 zeigt, leisten die im Regressionsmodell für Acamprosat enthaltenen Prädiktorvariablen für keines der beiden Zielkriterien einen signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung. Allerdings wird das Signifikanz-Niveau für den Einfluss des Prädiktors *Anteil abstinenten Patienten zu Behandlungsbeginn* mit einem α -Fehler-Risiko von $p = 0,057$ nur knapp verfehlt. Demnach werden tendenziell höhere Abstinenzquoten in Acamprosat-Studien nachgewiesen, in denen es einem vergleichsweise hohen Anteil der Patienten gelingt, den Abstinenzstatus nach Entzug bis zum Beginn der Acamprosat-Behandlung aufrecht zu erhalten.

Die Regressionsmodelle für Naltrexon werden in Tabelle 9 dargestellt. Dabei erweisen sich die Variablen *Behandlungsdauer* und *Anzahl der Kliniken* als signifikante Prädiktoren beider Zielkriterien (Abstinenz, kontrollierter Konsum). Demnach gelangen Multicenter Studien zu geringeren Einschätzungen der Behandlungswirkung als Single Center Studien. Zudem sind mit zunehmender Dauer einer Naltrexon-Behandlung ansteigende Behandlungseffekte zu erwarten.

Tabelle 9: Regressionsanalyse für Naltrexon

Kriteriumsvariable		Abstinenz		
vor Elimination	β	SE ^{a)}	z	p
Psychotherapie	0,000	0,000	- 0,04	0,971
Kliniken	0,025	0,011	2,30	0,022
Publikationsjahr	0,006	0,011	0,51	0,613
Behandlungsdauer	- 0,001	0,001	- 2,32	0,020
nach Elimination	β	SE ^{a)}	z	p
Kliniken	0,028	0,008	3,32	0,001
Behandlungsdauer	- 0,001	0,001	- 3,05	0,002
Kriteriumsvariable		Kontrollierter Konsum		
vor Elimination	β	SE ^{a)}	z	p
Psychotherapie	0,000	0,000	0,31	0,754
Kliniken	0,028	0,013	2,23	0,026
Publikationsjahr	0,007	0,016	0,42	0,672
Behandlungsdauer	- 0,001	0,005	- 1,76	0,691
nach Elimination	β	SE ^{a)}	z	P
Kliniken	0,032	0,001	3,25	0,001
Behandlungsdauer	- 0,001	0,001	- 2,18	0,003

a) Standardfehler

Tabelle 10 zeigt die Anteile konditionaler Varianz ohne und mit Varianzaufklärung durch relevante Effektmoderatoren sowie die mittels der Prädiktoren aufgeklärten Varianzanteile für die oben dargestellten Regressionsmodelle.

Demnach kann die Varianz zwischen den Studien in den substanzübergreifenden Regressionsmodellen sowie in den beiden Modellen für Naltrexon mit Hilfe der Prädiktoren vollständig aufgeklärt werden. Abweichungen der nachgewiesenen Einzeleffekte vom mittleren Gesamteffekt sind durch studienspezifische Dropout-Quoten und Publikationsverzerrungen erklärbar. Die Wirksamkeit von Naltrexon wird darüber hinaus wesentlich von der Behandlungsdauer sowie der Anzahl teilnehmender Behandlungszentren beeinflusst. Der für Acamprosat-Effekte geprüfte Prädiktor *Anteil abstinenten Patienten zu Behandlungsbeginn*, der das Signifikanzniveau mit $p = 0,057$ knapp verfehlt, leistet für das Kriterium Abstinenz eine immerhin 70%ige Aufklärung unkonditionaler Effektvarianz.

Tabelle 10: Konditionaler Varianz vor und nach Berücksichtigung der Prädiktoren

Kriterium	Konsum			Rückfall		
	konditionale Varianz		Aufklärung	konditionale Varianz		Aufklärung
	vor	nach	%	vor	nach	
gesamt	0,0173	0,0000	100,0	0,0273	0,0000	100,0
Acamprosat	0,0179	0,0054	69,8	0,0232	-*	-*
Naltrexon	0,0067	0,0000	100,0	0,0474	0,0000	100,0

* ohne signifikanten Prädiktor

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Meta-Analyse ist eine aktualisierte Bewertung klinischer Studien zu Acamprosat und Naltrexon unter Berücksichtigung unpublizierter Einzelbefunde. Auf der Grundlage des erweiterten Datenpools wurde zudem eine umfassende Spezifizierung der Wirkprofile beider Substanzen unter Differenzierung zwischen einem Fehltritt im Sinne eines einmaligen Abstinenzverstoßes und einem Rückfall mit übermäßigem Konsum angestrebt. Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen Designmerkmalen und Behandlungseffekten bildet einen weiteren Schwerpunkt der Meta-Analyse.

Hauptkriterien der Wirksamkeitsbewertung

Die bereits durch frühere Meta-Analysen geprüfte Befundlage zur abstinenzunterstützenden Wirkung von Acamprosat sowie zur rückfallprophylaktischen Eigenschaft von Naltrexon wurde im Rahmen der vorliegenden Meta-Analyse erneut bestätigt. Demnach reduziert Acamprosat das relative Risiko eines Abstinenzverstoßes nach Entzugsbehandlung auf 84% des Kontrollgruppen-Risikos. In absoluten Zahlen ausgedrückt müssen acht Patienten mit Acamprosat behandelt werden, um in einem Fall einem Abstinenzverstoß vorzubeugen. Damit liegen die ermittelten Effekte trotz Berücksichtigung der US-amerikanischen Acamprosat-Studie von Mason (2001), deren hypothesenkonträrer Befund mit einer starken Gewichtung in den Gesamteffekt eingeht, im oberen Bereich bisheriger Wirksamkeitsschätzungen.

Übereinstimmungen mit der bisherigen Befundlage ergeben sich auch für die Ergebnisse zur rückfallprophylaktischen Wirksamkeit von Naltrexon. Den Befunden der Meta-Analyse zufolge reduziert der Opioid-Antagonist das relative Risiko eines Rückfalls zu unkontrolliertem Trinken auf 79% des Kontrollgruppen-Risikos. Um in mindestens einem Fall einem Rückfall zu unkontrolliertem Trinken vorzubeugen, sind acht Patienten mit Naltrexon zu behandeln. Der rückfallprophylaktische Effekt der Substanz liegt damit auch unter Einbeziehung aktueller Studien (Gastpar et al., 2002; Guardia et al., 2002; Killeen et al., 2004; Kiefer et al., 2003) im erwarteten Bereich.

Die dabei überprüften Leistungen beider Substanzen stimmen mit den Annahmen zu den primären Wirkmechanismen und den Befunden tierexperimenteller Studien überein: So wirkt Acamprosat primär über eine Regulierung des übermäßigen Kalzium-Einstroms am NMDA-Rezeptor während des Alkoholentzugs, wodurch sowohl unmittelbare als auch konditionierte Entzugssymptome abgeschwächt werden und einem entzugsbasierten Craving vorgebeugt wird. Eine optimale Wirkung des Glutamat-Antagonisten ist folglich unter Deprivationsbedingungen zu erwarten. Befunde tierexperimenteller Studien, wonach Acamprosat aufsuchendes und konsumptives Verhalten am stärksten bei deprivierten Versuchstieren beeinflusst, bestätigen die Annahmen zum primären Wirkmechanismus. Mitunter reduziert der Glutamat-Antagonist den Alkoholkonsum abhängiger Versuchstiere nach Phasen forcierter Abstinenz sogar bis unter das Baseline-Niveau (vgl. Spanagel et al., 1996a). Naltrexon dagegen wirkt primär über die Blockade belohnender Alkoholwirkungen: Antagonistische Eigenschaften am Opioid-Rezeptor reduzieren euphorisierende Effekte des Alkoholkonsums, Priming-Effekte

werden abgeschwächt und das Risiko eines exzessiven Konsums nach Alkohol-Sampling wird folglich gemindert. Sinclair (2001) vermutet darüber hinaus, dass es durch die wiederholte Opioid-Rezeptorblockade zu einer Löschung der verstärkenden Alkoholwirkung kommt und der Konsum somit kontinuierlich seinen Anreizwert verliert. Unabhängig davon welchem theoretischen Standpunkt zum Wirkmechanismus man einnimmt, ist eine optimale Wirkung von Naltrexon unter Rahmenbedingungen zu erwarten, unter denen Alkohol konsumiert wird und verstärkende Eigenschaften wirksam werden. In Übereinstimmung dazu beschränkt sich ein konsistenter Nachweis konsumreduzierender Effekte von Naltrexon auf Versuchsanordnungen, in denen die Versuchstiere freien Zugang zu Alkohol haben (vgl. Sinclair, 1990).

Neben den primären Wirkmechanismen wurden weitere Möglichkeiten einer Wirkungsvermittlung diskutiert. So vermuten O'Malley et al. (1996), dass Naltrexon neben unmittelbaren Verstärkungsprozessen auch konditionierte Belohnungseffekte mindert; folglich wären konsumreduzierende Effekte der Substanz auch unter Deprivationsbedingungen zu erwarten. Präklinische und klinische Befunde zur abstinentenunterstützenden Wirkung des Opioid-Antagonisten haben sich bislang jedoch als widersprüchlich erwiesen. So konnte bei deprivierten Versuchstieren nach Naltrexon-Gabe sowohl eine Reduktion (Heyser et al., 2003) als auch eine Zunahme des Alkoholkonsums (Sinclair, 1990) beobachtet werden. Auch Meta-Analysen gelangen zu unterschiedlichen Einschätzungen: Während die Befunde von Kranzler & Kirk (2001) sowie Srisurapanont & Jarusuarisin (2001) für eine abstinentenunterstützende Wirkung sprechen, trägt Naltrexon den Ergebnissen des aktualisierten Reviews von Srisurapanont & Jarusuarisin (2005) sowie der Meta-Analyse von Bouza et al. (2004) zufolge nicht zur Abstinentenunterstützung bei. Allerdings werden Abstinentenquoten in den Publikationen zu Naltrexon nicht immer dargestellt, so dass folglich auch die meta-analytischen Bewertungen bislang nur auf eine begrenzte Datengrundlage zurückgreifen konnten (vgl. dazu Bouza et al., 2004). Unter Einbeziehung unpublizierter Befunde ergibt sich in der aktuellen Meta-Analyse für das Zielkriterium *Abstinenz* ein signifikanter Behandlungsvorteil für Naltrexon gegenüber der Kontrollgruppe. Allerdings ist der abstinentenunterstützende Effekt bei Naltrexon schwächer ausgeprägt als bei Acamprosat, so dass im Rahmen abstinentenorientierter Behandlungsansätze dem Glutamat-Antagonisten grundsätzlich der Vorzug zu geben ist. Eine endgültige Klärung der Fragestellung kann jedoch nur durch eine erweiterte Befundlage erfolgen; dazu ist es erforderlich, neben den Anteilen rückfälliger Patienten auch Abstinentenquoten in die Wirksamkeitsbewertung von Naltrexon mit einzubeziehen.

Aufgrund der glutamatergen Beeinflussung des Dopamin-Systems wird umgekehrt vermutet, dass Acamprosat auch an der Modulation alkoholinduzierter Verstärkungsprozesse beteiligt ist (Spanagel & Mann, 2003). Diese Annahme wird durch tierexperimentelle Befunde gestützt, welche die konsumreduzierende Wirkung von Acamprosat unter freien Zugangsbedingungen bei nicht-deprivierten Versuchstieren belegen (Heyser et al., 1998), d. h. unter Bedingungen, unter denen das pharmakotherapeutisch zu modulierende Verhalten stärker durch verstärkende Prozesse als durch Entzugssymptome reguliert wird. Zugleich ist eine Bewertung rückfallprophylaktischer Substanzeigenschaften auf Ebene der klinischen

Befunde nur eingeschränkt möglich, da Rückfallquoten in den Publikationen der Acamprosat-Studien nur selten mitgeteilt werden. Unter Einbeziehung zusätzlicher, vom Hersteller bereitgestellter Daten konnten Chick et al. (2003) in einer speziell zu dieser Fragestellung durchgeführten Meta-Analyse innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate eine signifikante Reduktion des Rückfallrisikos für Acamprosat nachweisen, wobei der Effekt nach einjähriger Behandlungsdauer nur noch tendenziell nachweisbar war. Da vorzeitige Behandlungsabbrucher aus der Meta-Analyse ausgeschlossen wurden, muss der fehlende Signifikanznachweis jedoch vor dem Hintergrund einer stark reduzierten Teststärke interpretiert werden. Führt man die Effektintegration wie in der vorliegenden Meta-Analyse erfolgt als Intention-To-Treat-Analyse unter Einbeziehung vorzeitiger Behandlungsabbrucher durch, so ist unabhängig vom Behandlungszeitpunkt eine signifikante Reduktion des Rückfallrisikos durch Acamprosat nachweisbar. Beschränkt man sich bei der Berechnung des Rückfallrisikos auf die Teilgruppe der "Alkohol-Sampler", dann erweist sich ausschließlich Naltrexon als wirksames Mittel, um unkontrolliertem Trinken vorzubeugen. Als Alkohol-Sampler wurden dabei all diejenigen Patienten definiert, die während der Behandlung in mehr oder weniger starkem Umfang Alkohol konsumieren (O' Malley et al. 1996). Für Acamprosat ist innerhalb dieser Patientengruppe kein Behandlungsvorteil gegenüber der Kontrollgruppe nachweisbar. Demnach werden Kontrolle und Ausmaß eines Konsums nach einem Fehltritt bzw. "Ausrutscher" von Acamprosat nicht wesentlich beeinflusst. Der in der Gesamtgruppe aller behandelten Patienten gelungene Nachweis rückfallprophylaktischer Wirkungen ist demzufolge überwiegend auf eine Konfundierung mit abstinenzfördernden Substanzeffekten zurückzuführen. Allerdings kann auch hier eine endgültige Bewertung nur durch zusätzliche klinische Studien erfolgen, die neben abstinenzorientierten Zielkriterien auch rückfallprophylaktische Wirkungen in die Bewertung einbeziehen.

Ergänzend bleibt anzumerken, dass die vom Hersteller bereitgestellten Rückfallquoten ausschließlich als Intervalldaten vorliegen, d. h. die Klassifikation eines Patienten als *rückfällig* vs. *kontrolliert trinkend* bezieht sich nur auf definierte Zeitabschnitte des gesamten Behandlungsverlaufs. So ist grundsätzlich nicht auszuschließen, dass die Länge der Beobachtungsintervalle nicht ausreicht, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen statistisch abzubilden. Andererseits basieren auch die in den Acamprosat-Studien ermittelten Abstinenzquoten auf intervallbezogenen Daten, ohne dass sich dabei nennenswerte Abweichungen von kontinuierlichen Abstinenzmaßen ergeben würden.

Nebenkriterien

Die aus den Hauptkriterien der Meta-Analyse abgeleiteten Wirkprofile beider Substanzen werden durch die Ergebnisse zu den Nebenkriterien bestätigt: Während Acamprosat die Zeit bis zum ersten Abstinenzverstoß verlängert, erhöht Naltrexon das Zeitintervall bis zum ersten Rückfall. Auch die vom Patienten konsumierte Alkoholmenge sowie die Konsumfrequenz werden durch Acamprosat und Naltrexon signifikant reduziert; die Ergebnisse bewegen sich jedoch im Bereich geringer Effektstärken. Eine Ausnahme bildet die Beeinflussung der Konsummenge durch Naltrexon, die einen deutlichen Effekt aufweist. Dabei ist die Tatsache, dass Naltrexon die Konsumfrequenz wenig, die Konsummenge gleichzeitig stark

reduziert, als weiterer Beleg dafür zu werten, dass der Opioid-Antagonist Naltrexon vorrangig das Ausmaß eines Konsums nach Alkohol-Sampling beeinflusst und weniger, ob und wie häufig gegen den Abstinenzvorsatz verstoßen wird.

Mit der Gamma-Glutamyl-Transferase wurde zusätzlich ein objektiver Indikator des Alkoholkonsums in die meta-analytische Bewertung einbezogen. Während gruppenspezifische Veränderungen des Laborindikators auf Ebene singulärer Befunde meist nur tendenziell nachweisbar sind, ergibt sich im Rahmen der meta-analytischen Integration ein signifikanter Gesamteffekt. Da systematische Erwartungs- und Suggestionseffekte als Ursache der beobachteten Effektdifferenzen auszuschließen sind, ist der Nachweis behandlungsbedingter Unterschiede der Gamma-Glutamyl-Transferase auch als biologische Validierung der Behandlungswirkung auf meta-analytischer Ebene zu verstehen.

Follow-up

Für die Wirksamkeitsbewertung einer therapeutischen Intervention ist neben der Ausprägung eines unmittelbaren Behandlungseffekts vor allem dessen längerfristige Stabilität von Bedeutung. In Übereinstimmung mit tierexperimentellen Studien, in denen konsumreduzierende Effekte von Acamprosat und Naltrexon auch nach Absetzen der Substanzen beobachtet wurden, bestätigt die Meta-Analyse die Stabilität der Behandlungswirkung beider Substanzen im Follow-up. Auch wenn im Vergleich zum Behandlungsende eine Abnahme des Behandlungseffekts während der Follow-up-Phase zu verzeichnen ist, erweisen sich die Effekte als signifikant. Insgesamt ist aufgrund der längeren Katamnese-Intervalle sowie der höheren Anzahl und Konsistenz der Befunde der Nachweis stabiler Behandlungswirkungen für Acamprosat mit einer höheren Evidenz belegt als für Naltrexon.

Moderatoren des Behandlungserfolgs

Neben Informationen, welche die Ausprägung und Signifikanz des Gesamteffekts betreffen, sind bei der Interpretation meta-analytischer Befunde auch Maße der Dispersion zu berücksichtigen. Schließlich gibt die Heterogenität der Einzeleffekte Auskunft darüber, inwieweit weitere Einflussfaktoren neben der Behandlungswirkung auf die Effektstärke einwirken. Da nicht auszuschließen ist, dass die beobachtete Varianz durch Fehlerquellen erzeugt wurde und die ermittelten Effektstärken die tatsächliche Wirkung verfälscht wiedergeben, belegen heterogene Ergebnisse die Befundlage mit einer gewissen Unsicherheit – zumindest solange die Ursachen der Heterogenität nicht vollständig aufgeklärt sind. Andererseits wird die Heterogenität nicht zwingend durch methodische Mängel generiert. Für deren Zustandekommen können auch Variationen ergebnisrelevanter Patientenmerkmale und therapeutischer Rahmenbedingungen verantwortlich sein. Auch in diesem Fall sind die Ursachen der Heterogenität zu klären; immerhin sind aus deren Identifikation mögliche Hinweise für eine Optimierung therapeutischer Rahmenbedingungen ableitbar.

Eine Aufklärung der Varianzen klinischer Studien zu Acamprosat und Naltrexon, die sich fast ausnahmslos als heterogen erweisen, ist bislang nur ansatzweise gelungen. Kranzler & Kirk (2001) sowie Feinn & Kranzler (2005) fanden Hinweise, wonach ein gewisser Anteil der

Heterogenität in Naltrexon-Studien durch das Publikationsjahr erklärt werden kann. Aber auch die Konzeption einer Untersuchung als Single Center- vs. Multicenter-Studie scheint für die Unterschiedlichkeit nachgewiesener Effekte mit verantwortlich zu sein: So gelangen Naltrexon-Studien mit mehreren Behandlungszentren zu konservativeren Einschätzungen der Behandlungseffekte als Single Center-Studien (Feinn & Kranzler, 2005). Als vergleichsweise schwierig hat sich die Aufklärung der Varianzheterogenität im Fall von Acamprosat erwiesen. So konnten Verheul et al. (2004) in einer umfangreichen Meta-Regression zum effektdeterminierenden Einfluss von Patientenmerkmalen für keinen der geprüften Prädiktoren einen Zusammenhang mit den Effekten einer Acamprosat-Therapie nachweisen - ein Befund, der vor dem Hintergrund der gleichzeitig nachgewiesenen Heterogenität auf den moderierenden Einfluss von Behandlungs- und Designmerkmalen schließen lässt. Mit Hilfe der im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Meta-Regressionen konnte die Varianzheterogenität jedoch weiter aufgeklärt werden.

Anteil vorzeitiger Behandlungsabbrecher

Die Befunde der Meta-Regression verweisen auf die Bedeutung eines Problembereichs, der die Suchtforschung sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht in besonderer Weise betrifft, nämlich den hohen Anteil vorzeitiger Behandlungsabbrecher. Dabei wurde die Hypothese eines negativen Zusammenhangs zwischen der Dropout-Quote und dem Behandlungseffekt bestätigt: Umso höher der Anteil vorzeitiger Abbrecher in einer Studie, desto geringer fällt die in der Untersuchung nachgewiesene Effektstärke aus. Wie die Regressionsmodelle zeigen, besitzt der Zusammenhang unabhängig von der geprüften Substanz und dem gewählten Zielkriterium Gültigkeit. Grundlage für die Ableitung der Hypothese war die Überlegung, wonach mit zunehmender Dropout-Quote auch der Anteil fälschlicherweise als rückfällig klassifizierter Patienten zunimmt. Fehlklassifikationen bedingen wiederum einen Anstieg der unsystematischen Fehlerstreuung: Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen verrauschen und der Nachweis der Behandlungswirkung wird folglich erschwert. Da Untersuchungen mit hohen Dropout-Quoten gleichzeitig eine vergleichsweise lange Studiendauer aufweisen, ist grundsätzlich auch an die Möglichkeit einer Konfundierung mit der Behandlungsdauer zu denken. Da diese neben der Dropout-Quote als weiterer Prädiktor im Regressionsmodell berücksichtigt wurde, ist eine entsprechende Konfundierung als Ursache des Zusammenhangs jedoch auszuschließen.

Neben dem durchschnittlichen Dropout-Anteil sind auch systematische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu berücksichtigen. So weisen mit Acamprosat bzw. Naltrexon behandelte Patienten im Mittel ein geringeres Risiko auf, die Behandlung vorzeitig abbrechen, als Patienten der placebobehandelten Kontrollgruppe. Dieser Unterschied erweist sich für Acamprosat als signifikant, für Naltrexon ist der Effekt nur tendenziell nachweisbar. Das in der Suchtforschung gängige Vorgehen, Dropout- bzw. Haltequoten in die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit einer Behandlungsmaßnahme mit einzubeziehen, basiert auf der Annahme, dass Patienten der Interventionsgruppe bei gegebener Wirksamkeit einer Behandlung stärker von dieser profitieren, seltener rückfällig werden und ein dementsprechend geringeres Abbruchrisiko aufweisen; demnach würden differentielle

Ausfallquoten die Behandlungswirkung widerspiegeln. Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass systematische Unterschiede der Abbruchquoten die zu Behandlungsbeginn hergestellte Gleichheit der Behandlungsgruppen und damit grundsätzlich die interne Validität einer Studie gefährden (Sackett et al., 1998). Würden beispielsweise Patienten der Kontrollgruppe aufgrund einer geringeren Behandlungszufriedenheit oder einer Dekodierung der Gruppenzugehörigkeit eine Behandlung häufiger abbrechen als Patienten der Interventionsgruppe, wäre die Placebogruppe vermutlich stärker von Fehlklassifikationen betroffen als die Interventionsgruppe. Daraus würde wiederum eine Überschätzung der tatsächlichen Behandlungswirkung resultieren. Umgekehrt könnte sich ein Wirksamkeitsnachweis für Substanzen mit hohem Anteil nebenwirkungsbedingter Behandlungsabbrecher als schwierig erweisen. Die im Rahmen der Studie vorgenommene Klassifikation der Abbruchgründe in rückfallassoziierte und neutrale Ereignisse macht jedoch deutlich, dass diese in der Interventions- und Kontrollgruppe meist gleichverteilt sind. Zwar überwiegt in einzelnen Studien zu Acamprosat der Anteil neutraler Abbruchgründe in der placebobehandelten Gruppe; die dazu durchgeführte Sensitivitätsanalyse zeigt jedoch, dass dies keine nennenswerte Verzerrung des meta-analytischen Gesamteffekts bedingt.

Publikationsjahr

Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse des substanzübergreifenden Regressionsmodells den bereits von Kranzler & Kirk (2001) für Naltrexon nachgewiesenen Zusammenhang zwischen dem Publikationsjahr einer Studie und dem darin nachgewiesenen Behandlungseffekt. Demnach weisen frühere Studien zur Wirksamkeit von Antidipsotropika stärkere rückfallprophylaktische Effekte auf als zu einem späteren Zeitpunkt publizierte Untersuchungen - ein Zusammenhang, der auch in anderen Forschungsbereichen beobachtet wurde (Moller & Alatalo, 1999; Jennions & Moller, 2002). Als mögliche Ursache der Korrelation wurden Qualitätsunterschiede im Studiendesign bzw. deren Variation im zeitlichen Verlauf diskutiert. So finden Jennions & Moller (2002) im Rahmen einer Meta-Analyse Hinweise, wonach früher publizierte Studien neben höheren Effekten auch höhere Teststärken aufweisen. Grundsätzlich wäre daher denkbar, dass die ersten zu einem Forschungsbereich publizierten Studien höheren methodischen Anforderungen genügen, folglich eine höhere Teststärke und ein geringeres Biasrisiko aufweisen und ein Effektnachweis somit eindrucksvoller als in Folgestudien gelingen kann (vgl. Moller & Alatalo, 1999). Da der Zusammenhang zwischen Publikationsjahr und Effektstärke in der Studie von Jennions & Moller (2002) auch unter Kontrolle der Teststärke nachweisbar war, gehen die Autoren davon aus, dass der Zusammenhang nicht durch methodische Unterschiede, sondern primär durch Publikationsverzerrungen vermittelt sein könnte. So wäre grundsätzlich denkbar, dass Publikationen neu etablierter Forschungsbereiche zu Beginn einer stärkeren ergebnisabhängigen Selektion unterliegen, dieser Effekt mit steigender Evidenzsicherung und Popularität des Bereichs schwächer wird und zunehmend auch nicht-signifikante Befunde veröffentlicht werden. Demnach würden die Effekte neuer Forschungsbereiche anfangs überschätzt werden, wogegen es im Laufe der Jahre zu einer immer stärkeren Annäherung zwischen publizierter und empirisch ermittelter Befundlage kommt. Kranzler & Kirk (2001) gehen von einer ähnlichen Entwicklung im Bereich der Antidipsotropika-Forschung aus. Neben den von

Jennions & Moller (2002) sowie Kranzler & Kirk (2001) diskutierten Ursachen ist auch an die allgemein stattfindende Sensibilisierung bzgl. des Publication Bias-Problems zu denken, die in den letzten Jahren unabhängig von der Popularität und Etabliertheit eines Forschungsbereichs zu einer weniger selektiven Publikationspraxis und damit zu einer stärkeren Annäherung an die wahre Evidenz geführt haben dürfte.

Behandlungsdauer

Die bisherige Befundlage zum Einfluss der Behandlungsdauer auf die Wirksamkeit einer Antidipsotropika-Behandlung erweist sich als weitgehend inkonsistent. So vermuten Volpicelli et al. (1992), O'Malley et al. (1992) und Anton et al. (1999) für Naltrexon einen umgekehrt U-förmigen Verlauf mit einem Maximum der Wirksamkeit nach vier- bis sechswöchiger Behandlungsdauer; Sinclair (2001) geht aufgrund theoretischer Überlegungen zum Wirkmechanismus der Substanz von einem positiv linearen Zusammenhang aus. Auch die entsprechende Befundlage zu Acamprosat ergibt kein einheitliches Bild: Während Mann et al. (2004) in ihrer Meta-Analyse eine Zunahme der Wirksamkeit im Behandlungsverlauf beobachten, sprechen die Befunde der meta-analytischen Bewertung von Chick et al. (2003) für eine Abnahme der therapeutischen Wirkung im Verlauf der Behandlung.

Für Naltrexon bestätigen die Ergebnisse der substanzspezifischen Meta-Regression die von Sinclair (2001) postulierte Linearität des Zusammenhangs für beide Zielkriterien: Demnach sind mit zunehmender Dauer einer Naltrexon-Behandlung auch ansteigende Behandlungseffekte zu erwarten. Geht man mit Sinclair (1990) davon aus, dass die Wirksamkeit des Opioid-Antagonisten auf einer Löschung alkoholinduzierter Verstärkungsprozesse basiert, erweist sich ein positiver Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und -wirkung auch theoretisch als plausibel: Umso häufiger Prozesse einer alkoholinduzierten Verstärkung durch Naltrexon blockiert werden, desto mehr wird die assoziative Verbindung zwischen auslösendem Reiz und konditionierter Verstärkung geschwächt und umso geringer ist folglich die Intensität von Priming-Effekten. Theoretisch wäre demnach eine kontinuierliche Zunahme der Wirksamkeit bis zur vollständigen Löschung abhängigkeitsrelevanter Prozesse zu erwarten.

Dagegen war in den für Acamprosat geprüften Regressionsmodellen kein Zusammenhang zwischen der Dauer und der Behandlungswirkung nachweisbar. Auch der Vergleich der Behandlungseffekte nach drei-, sechs- und zwölfmonatiger Behandlung spricht für die Konstanz der Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf. Dabei ist eine Konfundierung zwischen Behandlungsdauer und Studiendesign aufgrund der unveränderten Studienstichprobe auszuschließen. Gleichzeitig wurden die Anteile vorzeitiger Behandlungsabbrücker neben der Studiendauer als weiterer Prädiktor im Regressionsmodell berücksichtigt, so dass auch die von Chick et al. (2003) geäußerte Vermutung nicht zutreffen kann, wonach die im Behandlungsverlauf ansteigenden Dropout-Quoten den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Behandlungsdauer und -wirkung erschweren. Auch wenn von keiner nennenswerten Variation der Effekte im Laufe einer Acamprosat-Behandlung auszugehen ist, sagen die Befunde jedoch nichts über den Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und Stabilität

der Behandlungserfolge aus. Schließlich wäre denkbar, dass die längerfristige Aufrechterhaltung einer Verhaltensänderung eine gewisse Dauer der Behandlung voraussetzt. Allerdings reicht die bislang vorliegende Befundlage aus Follow-up-Untersuchungen nicht aus, um den längerfristigen Einfluss der Behandlungsdauer zu klären.

Studienanlage

Feinn & Kranzler (2005) fanden Hinweise, wonach Multicenter-Studien zu konservativeren Einschätzungen der Effekte einer Naltrexon-Therapie gelangen als Single Center-Studien. Wurde in dem kategorialen Modell von Feinn & Kranzler (2005) zusätzlich das Publikationsjahr berücksichtigt, war dieser Unterschied nur noch tendenziell nachweisbar. So bleibt unklar, ob tatsächlich eine Konfundierung zwischen Publikationsjahr und Studienanlage vorliegt, ob weitere Designmerkmale eine Rolle spielen oder ob der Nachweis der Studienanlage aufgrund bestimmter Eigenschaften kategorialer Modelle nicht gelungen ist. So besteht ein wesentlicher Nachteil kategorialer Modelle in dem durch Kategorisierung intervallskalierter Variablen entstandenem Informationsverlust. Zudem ist in Modellen mit kategorialen Variablen immer nur eine stark begrenzte Auswahl an Moderatoren simultan prüfbar (Rustenbach, 2003). Eine weitere Aufklärung des Zusammenhangs leistet die vorgenommene Prüfung durch ein kontinuierliches Modell, das den Prädiktor *Studienanlage* durch die Anzahl teilnehmender Behandlungszentren als intervallskalierte Variable untersucht: Umso mehr Behandlungszentren an einer Studie teilnehmen, desto geringer sind die nachgewiesenen Effektstärken für Naltrexon. Dieser Zusammenhang gilt für beide Zielkriterien, d. h. sowohl für die Abstinenz- als auch für die Rückfallquoten.

Obwohl das Publikationsjahr neben einer Reihe weiterer Studien- und Behandlungsmerkmale in das Regressionsmodell einbezogen wurde und bestimmte Erklärungshypothesen somit bereits im Vorfeld ausgeschlossen werden können, sind verschiedene Möglichkeiten einer kausalen Vermittlung des Zusammenhangs zu diskutieren. Zum einen wäre denkbar, dass Single Center-Studien ein weniger gut kontrolliertes Design als Multicenter-Studien aufweisen und Biasfaktoren eine Überschätzung des tatsächlichen Behandlungserfolgs bewirken. Dabei ist z. B. an eine mangelnde Geheimhaltung des Randomisierungsplans zu denken - ein Bias-Risiko, das bei zentralisierter Patientenzuteilung im Rahmen von Multicenter-Studien vermutlich geringer sein dürfte (Griffiths, 2001). Ebenso wäre denkbar, dass der positive Zusammenhang zwischen Studienanlage und Effektstärke nicht auf einer Überschätzung der Effekte in Single Center-Studien basiert, sondern umgekehrt Studien mit mehreren Behandlungszentren zu einer Unterschätzung des wahren Effekts tendieren. Zwar wirken sich die vergleichsweise hohen Stichprobenumfänge multizentrischer Studien einerseits positiv auf die Teststärke aus, andererseits kann die starke Diversifikation ergebnisrelevanter Merkmale in Multicenter-Studien mit erheblichen Nachteilen für den statistischen Nachweis einer Behandlungswirkung verbunden sein. Bedenkt man, welche Konsequenzen sich für die Teststärke einer Hypothesentestung allein aus der Variation ergebnisrelevanter Merkmale innerhalb einer Klinik ergeben können, wird deutlich, dass der Heterogenität von Patienten- und Behandlungsmerkmalen eine weitaus größere Bedeutung zukommt, wenn die Behandlung gleichzeitig in unterschiedlichen Kliniken realisiert wird. Um

zusätzliche, durch die Interaktion klinikspezifischer Merkmale mit der Behandlungswirkung erzeugte Varianzquellen zu kontrollieren, wurden spezielle statistische Auswertungsverfahren für die Analyse multizentrisch ermittelter Effekte entwickelt (vgl. Localio et al., 2001). Eine Vernachlässigung der zusätzlichen Varianzkomponente kann dagegen eine deutliche Unterschätzung der ermittelten Effektstärke zur Folge haben (Fleiss, 1986; Localio et al., 2001). Inwieweit dies auch für die Primärstudien der Meta-Analyse zutrifft, kann letztendlich nicht geklärt werden, da in den multizentrischen Studien zu Acamprosat und Naltrexon meist keine entsprechenden Informationen bereitgestellt werden. Feinn & Kranzler (2005) gehen jedoch davon aus, dass zusätzliche Varianzkomponenten in der Mehrzahl der Auswertungen multizentrischer Studien nicht berücksichtigt wurden und der nachgewiesene Unterschied zwischen Single- und Multicenter-Studien daher vorwiegend durch die Heterogenität multizentrischer Studien vermittelt sein dürfte. Auch die Tatsache, dass die Moderationswirkung der Studienanlage in einem kontinuierlichen Modell nachweisbar ist und daher eher von einem linearen Zusammenhang zwischen dem Prädiktor und dem Behandlungseffekt auszugehen ist, spricht mehr für die Gültigkeit der Heterogenitäts- als für die Bias-Hypothese.

Zugleich ist in diesem Zusammenhang auf einen hypothesenkonträren Befund zu verweisen: Entgegen der Erwartung eines substanzübergreifenden Zusammenhangs zwischen Studienanlage und Effektstärke zeigte sich die Anzahl teilnehmender Kliniken ausschließlich für Naltrexon, nicht aber für Acamprosat als signifikanter Prädiktor des Behandlungseffekts. Demnach betrifft der Zusammenhang zwischen der Studienanlage und der Effektstärke ausschließlich Naltrexon-Studien, wogegen die Anzahl der Behandlungszentren für den Effektnachweis einer Acamprosat-Behandlung nicht von Bedeutung zu sein scheint. Über die Ursachen der abweichenden Befunde für Acamprosat und Naltrexon kann wiederum nur spekuliert werden. So vermutet Lehert (persönliche Mitteilung, 10. 11. 2005) in diesem Zusammenhang, dass sich Acamprosat durch eine patienten- und situationsübergreifende Wirksamkeit auszeichnen, während die Erfolge einer Naltrexon-Behandlung stärker in Abhängigkeit von der Stichprobe und dem Behandlungs-Setting variieren. Die Ergebnisse der Meta-Regression von Verheul et al. (2004), in der trotz hoher Teststärke der Hypothesenprüfung für keines der Patientenmerkmale ein Zusammenhang mit dem Erfolg einer Entwöhnungsbehandlung mit Acamprosat nachgewiesen werden konnte, würden für die Hypothese einer generalisierten Wirkung des Glutamat-Antagonisten sprechen. Allerdings bleibt die Tatsache, dass die für Acamprosat nachgewiesenen Effekte in vergleichbarer Weise variieren wie die für Naltrexon beobachteten Befunde, weiter bestehen. So ist unter Berücksichtigung der bislang vorliegenden Ergebnisse zur Heterogenität vielmehr davon auszugehen, dass auch Moderatoren der Behandlungseffekte für Acamprosat vorliegen, diese bislang aber weniger gut als im Fall von Naltrexon identifiziert werden konnten.

Anteil abstinenter Patienten zu Behandlungsbeginn

Auch wenn sich die Aufklärung heterogener Effekte für Acamprosat als vergleichsweise schwierig erweist, liegen zumindest vereinzelte Hinweise zu den Quellen der Effektvarianz vor. So wurde, wie bereits an anderer Stelle erläutert, im substanzübergreifenden Regressi-

onsmodell mit der Quote vorzeitiger Behandlungsabbrecher ein für beide Substanzen geltender Einflussfaktor identifiziert. Aus der substanzspezifischen Meta-Regression ergibt sich noch ein weiterer Hinweis: So kann der abstinenzunterstützende Effekt einer Therapie mit Acamprosat umso besser nachgewiesen werden, desto mehr Patienten in einer Studie zu Behandlungsbeginn abstinent sind. Obwohl der α -Fehler der Korrelation den festgelegten Grenzwert knapp überschreitet ($\alpha = 0,057$), liefert der Zusammenhang einen plausiblen Hinweis: So ist zu erwarten, dass der Glutamat-Antagonist die Aufrechterhaltung der Abstinenz nur unterstützen kann, wenn diese zumindest kurzfristig besteht. Wirkt Acamprosat - wie in den Hypothesen zum Wirkmechanismus postuliert - über eine Beeinflussung unmittelbarer und konditionierter Entzugssymptome, so kann der Glutamat-Antagonist seine Wirksamkeit nur entfalten, wenn die entzugsbedingte Übererregung nicht bereits durch Alkohol kompensiert wurde. Entsprechende Hinweise liegen bereits auf Ebene der Primärstudien vor: So konnten Chick et al. (2000a) bei keinem der Patienten, die bereits während der Wash-Out-Phase Alkohol konsumierten, im weiteren Verlauf der Behandlung positive Effekte einer Acamprosat-Behandlung nachweisen. Namkoong et al. (2003) finden in ihrer Studie während der ersten beiden Behandlungswochen einen ähnlichen Zusammenhang.

Validität der Ergebnisse

Schließlich stellt sich nach Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse die Frage nach deren Repräsentativität und Validität: Bildet die Stichprobe integrierter Primärstudien eine repräsentative Auswahl aus der Gesamtheit aller bislang durchgeführten Primärstudien? Wird die tatsächliche Wirksamkeit der Substanzen durch die Primärstudien valide abgebildet oder bedingen Bias-Faktoren eine Über- oder Unterschätzung der Effektstärken? Sichert die Methodik der Meta-Analyse eine ausreichende Qualität der Gesamteffekte? Und inwieweit ist es im Rahmen der Meta-Analyse gelungen, systematische und unsystematische Fehlerquellen aufzuklären?

In die Einschätzung der Qualität meta-analytischer Befunde sind grundsätzlich verschiedene Ebenen der Forschung einzubeziehen: Die Ebene der Primärforschung, welche die Datengrundlage der meta-analytischen Befundintegration und damit auch die Qualität integrativer Forschungsergebnisse vorgibt, und die Ebene der meta-analytischen Integration, die je nach Angemessenheit und Qualität ihrer Methodik zu unterschiedlich validen und repräsentativen Einschätzungen der Gesamteffekte gelangt.

Vor Bewertung einzelner Qualitätskriterien bleibt zu klären, ob die gesamte zu einem Forschungsbereich existierende Befundlage durch die publizierten Ergebnisse unverzerrt abgebildet wird oder diese mit Publikationsverzerrungen belegt ist, die eine Überschätzung der tatsächlichen Effekte bedingen. Schwierigkeiten bei der Identifikation publikationsbedingter Verzerrungen sind jedoch bereits aus inhaltlichen Gründen vorgegeben. Schließlich sind dabei Aussagen über die Ergebnisse publizierter und nicht-publizierter Studien zu treffen, wobei sich letztere gerade dadurch auszeichnen, dass sie nur schwer identifizierbar sind. Trotz dieser Schwierigkeiten kann unter Annahme bestimmter Voraussetzungen, wie der eines negativen Zusammenhangs zwischen dem Stichprobenumfang und der Fehlerstreu-

ung, eine ungefähre Einschätzung des Risikos publikationsbedingter Verzerrungen vorgenommen werden. Allerdings weisen die im Rahmen der Meta-Analyse angewandten Verfahren in unterschiedliche Richtungen: Einerseits ergibt die statistische Prüfung mit Hilfe des Rangkorrelationstests von Begg (1994) keine Hinweise auf Publikationsverzerrungen; andererseits fallen bei der graphischen Prüfung mittels der Funnel-Display-Methode von Light & Pillemer (1984) systematische Datenausfälle im oberen Standardfehlerbereich auf. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass alle unpublizierten Primärstudien, die im Rahmen der Studienrecherche identifiziert wurden (Mason, 2001; Rybakowski, 1997; Auriacombe et al., 2000; Borg, 2003), ausnahmslos nicht-signifikante Ergebnisse aufweisen, sind publikationsbedingte Verzerrungen nicht auszuschließen. Darüber hinaus ist der in der Meta-Regression nachgewiesene Zusammenhang zwischen dem Publikationsjahr einer Studie und deren Effektstärke als weiterer Hinweis einer selektiven Publikationspraxis zu werten, zumindest was die früheren Studien zu Naltrexon betrifft. Auch wenn die widersprüchliche Befundlage zum Publication Bias keine eindeutige Aussage zulässt, ist unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Rangkorrelationstests davon auszugehen, dass vereinzelt Publikationsverzerrungen vorliegen, diese aber keine wesentliche Überschätzung der Behandlungswirkung nach sich ziehen.

Nicht in vorgesehener Weise überprüft werden konnte das Risiko eines zusätzlichen Reporting Bias, d. h. der Gefahr einer selektiven Ergebnisdarstellung innerhalb der publizierten Primärstudien. Da die Ergebniswerte einzelner Zielkriterien entweder überwiegend publiziert oder vorwiegend von den Autoren bzw. vom Hersteller bereitgestellt wurden, erwies sich die Varianz der Merkmalsausprägung für eine statistische Prüfung als nicht ausreichend. Auch wenn die Existenz eines Reporting Bias nicht in vorgesehener Weise statistisch geprüft werden konnte, ist durch die Einbeziehung unpublizierter Einzelergebnisse zumindest auf Ebene meta-analytischer Befunde von einem reduzierten Bias-Risiko auszugehen.

Neben der Einschätzung des Risikos publikationsbedingter Verzerrungen stellt sich die Frage nach der methodischen Qualität integrierter Primärstudien. Ein gewisses Mindestmaß an interner Validität ist dabei bereits durch die methodischen Ein- und Ausschlusskriterien der Meta-Analyse vorgegeben: So reduziert die als Einschlusskriterium geforderte Randomisierung der Patientenzuteilung das Risiko systematischer Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Selection Bias), der Ausschluss von Studien mit systematischen Unterschieden begleitender Therapiemaßnahmen sichert die Bedingungsäquivalenz der Behandlungsgruppen (Performance Bias), und die Blindung von Arzt und Patient verhindert als weiteres methodisches Einschlusskriterium Suggestionseffekte und Erwartungseffekte. Zudem ist die Gefahr einer Dekodierung der Behandlungszuweisung (Detection Bias) aufgrund des wenig ausgeprägten Nebenwirkungsprofils von Acamprosat und Naltrexon als gering einzuschätzen. Selbst wenn diese dekodiert werden sollte, reduziert die regelmäßige Validierung der Patientenangaben den Einfluss systematischer Verzerrungen. Dagegen stellen systematische Unterschiede der Abbruchquoten, wie sie im Fall von Acamprosat und Naltrexon nachgewiesen wurden, zwar grundsätzlich eine potentielle Gefährdung der internen Validität dar (Attrition Bias); die dazu durchgeführte Dropout- und Sensitivitätsanaly-

se zeigt jedoch, dass die differentiellen Dropout-Quoten vorwiegend die Behandlungswirkungen widerspiegeln und somit keine Verzerrung des Gesamteffektes bedingen.

Während das Bias-Risiko auf Ebene der Primärstudien insgesamt als gering einzuschätzen ist, sind die aus den Regressionsmodellen abgeleiteten Prädiktoren als Hinweis für eine verminderte Teststärke bzw. Fairness der Hypothesentestung zu werten. In diesem Zusammenhang sei nochmals auf die mit zunehmendem Anteil vorzeitiger Behandlungsabrecher steigende Gefahr von Fehlklassifikationen verwiesen. Unsystematische Varianzen werden zudem durch die Diversifikation von Stichproben- und Behandlungsmerkmalen erzeugt, die vor allem in multizentrischen Studien eine Unterschätzung der Behandlungswirkung bedingen. Darüber hinaus können inadäquate Rahmenbedingungen einer Behandlungsrealisierung die Fairness des Prüfversuchs gefährden. So kann Acamprosat den Befunden der Meta-Regression zufolge seine abstinentenunterstützende Wirkung vermutlich nur dann voll entfalten, wenn der Abstinenzstatus der Patienten zu Behandlungsbeginn tatsächlich gesichert ist. Auch wenn die effektdeterminierende Bedeutung der Patienten-Compliance aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungs- und Meßmethoden im Rahmen der Meta-Regression nicht statistisch geprüft werden konnte, bleibt in diesem Zusammenhang zu fragen, inwieweit ein Effektnachweis überhaupt gelingen kann, wenn die Substanz - wie in einer Reihe von Studien der Fall - von weniger als der Hälfte der Patienten regelmäßig eingenommen wird. Bewertet man die primäre Befundlage zu Acamprosat und Naltrexon vor dem Hintergrund des geringen Bias-Risikos und der reduzierten Teststärke und Fairness der Hypothesenprüfung, ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Behandlungswirkung durch die klinischen Studien zu Acamprosat und Naltrexon eher unterschätzt wird.

Im Anschluss an die Diskussion methodischer Artefakte der Primärforschung stellt sich die Frage nach der methodischen Qualität der meta-analytischen Befundintegration. Mit dem Ziel, die zu dem Forschungsbereich vorliegende Datengrundlage möglichst umfassend und unverzerrt zu erfassen, wurden im Rahmen der Studienrecherche alle zur Verfügung stehenden Identifikationsmethoden ausgeschöpft. Im optimalen Fall wird diese durch zwei unabhängige Rater vorgenommen, was in der vorliegenden Meta-Analyse jedoch nicht realisiert wurde. Ein nachträglicher Vergleich der identifizierten Studien mit den Quellenverzeichnissen vorliegender Meta-Analysen spricht jedoch für eine hohe Identifikationsgenauigkeit und -vollständigkeit der Studienrecherche: So wurden alle in den Quellenverzeichnissen gelisteten Publikationen durch die angewandten Suchstrategien identifiziert, darüber hinaus eine Reihe weiterer Publikationen, die bis dahin nicht meta-analytisch erfasst worden sind (z. B. Aid-Daoud & Aid-Daoud, 2001; Mason, 2001; Gastpar et al., 2002; Guardia et al., 2002; Niederhofer & Steffen, 2003; Killeen et al., 2004; Kiefer et al., 2003).

Neben den gängigen Recherchemethoden wurden fehlende Ergebniswerte bei den Autoren der Primärstudien und den Substanzherstellern angefragt. Dadurch konnten die Ergebnisse zu den Abstinenz- und Rückfallquoten für Acamprosat und Naltrexon nahezu vervollständigt werden. Das Reporting Bias-Risiko für die Hauptkriterien der Meta-Analyse ist somit als

minimiert zu betrachten. Ähnlich verhält es sich mit den Ergebnissen zur Konsumfrequenz und -menge sowie zur Abstinenzdauer für Acamprosat. Da diese unselektiert vom Hersteller bereitgestellt wurden, kann auch die meta-analytische Bewertung der Nebenkriterien zu Acamprosat praktisch keinem Reporting Bias unterliegen. Nicht vervollständigt werden konnte dagegen die Befundlage zu den Nebenkriterien von Naltrexon, so dass publikationsbedingte Verzerrungen in diesem Fall nicht auszuschließen sind.

Um die Primärstudien hinsichtlich der explizierten Fragestellungen möglichst genau und umfassend zu kodieren, wurde die Itemauswahl theoretisch abgeleitet und durch flexibel gehaltene Kategorien zunehmend an den Gegenstandsbereich der Meta-Analyse adaptiert. Auf eine parallele Kodierung durch zwei unabhängige Rater, die in Hinblick auf die Kontrolle und Sicherung der Kodierungsgüte zweifelsfrei die Methode der Wahl darstellt, wurde im Rahmen der Meta-Analyse verzichtet. Stattdessen wurden eine Reihe von Maßnahmen umgesetzt, die trotz fehlender Parallelkodierungen ein möglichst hohes Maß an Kodierungsgüte gewährleisten sollen: So wurde jede kodierte Einzelinformation in einem zusätzlichen Kodierungsdurchgang geprüft; im Falle diskrepanter Informationen wurde eine entsprechende Anpassung an die primäre Datenquellen vorgenommen. Um darüber hinaus ein möglichst hohes Maß an Transparenz und Eindeutigkeit der Zuordnung sicherzustellen, wurde durch die Kodieranweisung eine genaue Explikation der Zuordnungsregeln festgelegt.

Meta-Analysen können zwar keine nachträgliche Verbesserung der Primärstudien-Qualität leisten; sie eröffnen jedoch die Möglichkeit, den Einfluss validitätsmindernder Faktoren nachträglich zu identifizieren und ggf. zu kontrollieren. Neben einer Reihe qualitätssichernder Maßnahmen, wie die Standardisierung des Auswertungsmodus durch die einheitliche Relativierung der Teilstichproben an der Randomisierungsstichprobe, die Kontrolle möglicher Konfundierungen durch die modifizierte Berechnungsform der Rückfallrisiken und die Konstanzhaltung der Studienstichprobe im zeitlichen Verlauf, wurde der Einfluss potentieller Effektmoderatoren im Rahmen substanzübergreifender und –spezifischer Regressionsmodelle geprüft. Das dabei gewählte Vorgehen, Indikatoren der methodischen Qualität systematisch aus Validitätskonzepten abzuleiten und als Einzelkomponenten zu prüfen, dürfte wesentlich zur Verbesserung der Identifikationsmöglichkeiten beigetragen haben. Die simultane Berücksichtigung unterschiedlicher Prädiktoren vermindert darüber hinaus das Risiko fälschlicher Interpretationen durch Prädiktor-Konfundierungen, so dass von einer teststarken und gleichzeitig validen Prüfung potentieller Moderatoren auszugehen ist.

Auch wenn Meta-Regressionen mittlerweile ein unverzichtbares Instrument der Varianzaufklärung meta-analytisch ermittelter Gesamteffekte darstellen, sind neben den Leistungen der Verfahren auch deren Grenzen zu berücksichtigen. So weisen die meta-analytischen Regressionsmodelle eine vergleichsweise geringe Robustheit auf, d. h. bereits geringe Veränderungen in der Modellspezifikation können schnell zu abweichenden Resultaten führen. Einer theoretisch fundierten Ableitung potentieller Moderatoren im Rahmen der Modellspezifikation kommt daher besondere Bedeutung zu. Daher wird mitunter empfohlen, Meta-Regressionen vordergründig als hypothesengenerierende Verfahren zu betrachten

(Thompson & Higgins, 2002). Zu berücksichtigen ist außerdem, dass mit Hilfe der durchgeführten Regressionsanalysen nur lineare Zusammenhänge zwischen Variablen geprüft werden. Bestehen dagegen nichtlineare (z. B. exponentielle, quadratische) Beziehungen, können diese nicht durch die Meta-Regression abgebildet werden. Darüber hinaus gilt wie für jegliche Form korrelativer Befunde auch für die Ergebnisse von Meta-Regressionen, dass ausschließlich Beziehungen zwischen Merkmalen nachgewiesen, Kausalitäten jedoch nicht geprüft werden können. So sind im Rahmen der Modellspezifikation und der Interpretation der Befunde einer Meta-Regression alternative Erklärungsmodelle zu reflektieren und entsprechend zu berücksichtigen. Umso besser dies gelingt, desto geringer ist das Risiko fälschlicher Interpretationen regressionsanalytischer Befunde (Jakobs, 1999).

Schlussfolgerungen für die klinische Praxis

In die Bewertung des therapeutischen Nutzens einer Behandlungsmethode ist neben der bereits dargestellten Evidenz der Befundlage auch deren klinische Relevanz einzubeziehen. Auch wenn bislang keine einheitliche Definition des Begriffs vorliegt (Phillips & Huiquet, 2003), ist in diesem Zusammenhang zumindest die Frage nach der Generalisierbarkeit der klinischen Befunde und dem zu erwartenden zusätzlichen Nutzen gegenüber herkömmlichen Behandlungsformen zu klären (Deeks, 2000).

Der Nachweis eines zusätzlichen therapeutischen Nutzens einer Behandlungsmethode gegenüber herkömmlichen Therapieformen muss grundsätzlich durch Überlegenheits- bzw. Vergleichsstudien erbracht werden. Pharmakotherapeutische Behandlungsansätze mit Acamprosat und Naltrexon wären demnach mit psychosozialen Methoden der Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten zu vergleichen. Auch Meta-Analysen wie die von Slattery et al. (2003) sowie Berglund et al. (2003), die neben den Effekten pharmakotherapeutischer Interventionen auch die Wirksamkeit psychosozialer Methoden evaluieren, würden sich für einen derartigen Vergleich anbieten. Allerdings würde sich eine derartige Gegenüberstellung aufgrund des unterschiedlichen Designs der Studien als wenig aussagekräftig erweisen. So wird die Interventionsgruppe in Studien zur Wirkung psychosozialer Behandlungsformen im besten Fall mit einer Wartelistengruppe verglichen, während die Effekte pharmakotherapeutischer Studien auf einem Placebovergleich basieren. Dementsprechend kann in psychotherapeutischen Studien die in der Pharmaforschung gängige Blindung von Arzt und Patient nicht realisiert werden. Erwartungs- und Suggestionseffekte sind damit nur in pharmakotherapeutischen Studien kontrollierbar, was sich im Vergleich zu Studien mit fehlender Blindung vermutlich auch in einer geringeren Ausprägung des nachgewiesenen Behandlungseffekts widerspiegeln dürfte.

Solange Acamprosat und Naltrexon ausschließlich als adjuvante Behandlungsmethoden angewandt werden, geht es jedoch weniger um die Frage, ob sich pharmakotherapeutische Behandlungsmaßnahmen den psychotherapeutischen Methoden als überlegen erweisen, als vielmehr um den zusätzlichen Nutzen, der durch eine pharmakotherapeutische Unterstützung der psychosozialen Behandlung erzielt werden kann. Da in den Studien zu Acamprosat und Naltrexon auch die placebobehandelte Kontrollgruppe eine psychosoziale Behandlung

erfährt, wird durch die Effektstärke, d. h. dem Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe, genau dieser zusätzliche "Gewinn" abgebildet. Dies wird bei der Interpretation der Befunde zu Acamprosat und Naltrexon mitunter vernachlässigt, indem der Differenzwert zwischen Interventions- und Kontrollgruppe meist als Behandlungsvorteil gegenüber Placebo gewertet wird. Würde die Kontrollgruppe neben Placebo keine weitere Therapie erhalten, wäre diese Interpretation auch zutreffend. Da aber auch die Kontrollgruppe psychosozial behandelt wird, ist der nachgewiesene Unterschied korrekterweise als Behandlungsvorteil gegenüber einer ausschließlich psychosozialen Therapie zu interpretieren. Demnach wird ein zusätzlicher Nutzen einer Antidipsotropika-Therapie durch jede Acamprosat- bzw. Naltrexon-Studie belegt, die einen signifikanten Behandlungsvorteil gegenüber der placebo- und psychosozial behandelten Kontrollgruppe aufweist.

Um die relative Einschätzung der klinischen Relevanz einer Befundlage zu erleichtern, werden mitunter auch Vergleiche mit anderen Forschungsbereichen vorgenommen. Doch auch dies kann trotz ähnlicher Forschungsmethodik mitunter zu fehlerhaften Schlussfolgerungen führen. In diesem Zusammenhang ist auf den von Kranzler & Kirk (2001) durchgeführten Effektvergleich zwischen Antidipsotropika und Antidepressiva zu verweisen. Die Autoren kommen nach Gegenüberstellung der konsumreduzierenden bzw. rückfallprophylaktischen Effekte einer Acamprosat- und Naltrexon-Behandlung mit den antidepressiven Wirkungen Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) zu dem Schluss, dass Antidipsotropika den SSRI in ihrer Wirksamkeit unterlegen sind. Obwohl die Studien beider Forschungsbereiche ein ähnliches Design aufweisen, d. h. die Studienteilnehmer den Gruppen randomisiert zugeteilt werden und sowohl Antidipsotropika als auch Antidepressiva mit der Placebowirkung verglichen werden können, bestehen Unterschiede, die mitunter auch zu abweichenden Ergebnissen führen können. So wird die Kontrollgruppe in Studien zur Wirksamkeit von SSRI nicht psychosozial behandelt. Wäre dem so, würden vermutlich auch Antidepressiva geringere Effekte aufweisen. Neben Abweichungen im Studiendesign sind auch Unterschiede im Nebenwirkungsprofil geprüfter Substanzen zu berücksichtigen: Umso ausgeprägter die vom Patienten wahrnehmbaren Nebenwirkungen, desto höher ist das Risiko, dass die Blindung von Arzt und Patient dekodiert wird und Suggestions- und Erwartungseffekte eine Überschätzung der tatsächlichen Behandlungswirkung bewirken. So werden in klinischen Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva weitaus geringere Effektstärken ermittelt, wenn das Risiko eines Detection Bias durch Gabe aktiver Placebos kontrolliert wird (Moncrieff et al., 2005). Dagegen dürfte aufgrund der geringen Nebenwirkungen von Acamprosat und Naltrexon das Risiko einer Dekodierung geringer sein, folglich auch das Risiko einer Überschätzung der Wirkung aufgrund von Erwartungs- und Suggestionseffekten. Zu berücksichtigen ist darüber hinaus, dass in der Antidepressiva-Forschung bereits differentielle Indikationskriterien entwickelt wurden, so dass die Patienten in Hinblick auf deren therapeutische Ansprechbarkeit vermutlich stärker selektiert werden können, als dies in den Studien zu Acamprosat und Naltrexon der Fall ist.

In die Einschätzung der klinischen Relevanz einer Therapie ist neben dem zu erwartenden therapeutischen Nutzen auch die Generalisierbarkeit der Befunde einzubeziehen. Diese ist

grundsätzlich vor dem Hintergrund kultureller und ethnischer Einflussfaktoren zu diskutieren. Zum einen kann die von kulturellen Normen abhängige Gewichtung biologischer und sozialer Einflussfaktoren im Rahmen der Abhängigkeitsentwicklung Unterschiede in der therapeutischen Ansprechbarkeit bedingen; zum anderen können ethnische Unterschiede in der Metabolisierung von Ethanol die Alkoholverträglichkeit und damit die Vulnerabilität für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit determinieren. Unterschiede in der Metabolisierung der Arzneimittel können darüber hinaus abweichende Substanzwirkungen erzeugen. Demzufolge wurden als Ursachen für das im Vergleich zu europäischen Untersuchungen schlechtere Abschneiden von Acamprosat in der südkoreanischen Studie von Namkoong et al. (2003) neben kulturspezifischen Trinkmustern auch ethnisch bedingte Unterschiede in der Pharmakokinetik des Glutamat-Antagonisten diskutiert. Auch der negative Befund der in den USA durchgeführten Acamprosat-Studie von Mason (2001) wurde vor dem Hintergrund kultureller Unterschiede in der Abstinenzmotivation interpretiert (vgl. Lipha Pharmaceuticals, 2002). Die Wirksamkeit von Naltrexon, die überwiegend durch US-amerikanische Studien geprüft wurde, ist insgesamt umfassender belegt. Immerhin liegen Studien mit signifikanten Befunden aus Australien, Singapur und aus verschiedenen europäischen Ländern vor. Um aussagekräftige Einschätzungen der kulturübergreifenden Gültigkeit der Befunde zu Acamprosat und Naltrexon ableiten zu können, sind weitere Studien in Ländern außerhalb Europas und den USA durchzuführen.

Der Frage nach der Generalisierbarkeit der Befunde ist eine weitere Überlegung voranzustellen: Die Entscheidung, an einer Therapiestudie teilzunehmen, erfordert eine gewisse Veränderungsbereitschaft des Patienten - eine Bedingung, die in der Grundgesamtheit abhängiger Personen nicht ohne weiteres vorausgesetzt werden kann. Für die Teilnahme an abstinenzorientierten Therapien sollte darüber hinaus die Bereitschaft zu abstinentem Verhalten bestehen. Würden sich motivationale Aspekte als ergebnisrelevant erweisen - und darauf deuten unter anderem auch die Befunde der Meta-Analyse hin - wären die Ergebnisse klinischer Studien zu Acamprosat und Naltrexon folglich nur auf die Grundgesamtheit abhängiger Patienten mit den entsprechenden motivationalen Voraussetzungen generalisierbar. Weiter zu prüfen wäre in diesem Zusammenhang zudem der Befund von Drobos et al. (2003), wonach Naltrexon auch bei Patienten mit fehlender Änderungsbereitschaft konsumreduzierende Eigenschaften aufweist.

Möchte man einschätzen, inwieweit eine für die Gesamtgruppe ermittelte Effektstärke für einen bestimmten Patienten Gültigkeit besitzt, ist ein weiterer wesentlicher Aspekt zu berücksichtigen, nämlich die Abhängigkeit des im individuellen Fall zu erwartenden Behandlungseffekts vom Baseline-Risiko, d. h. der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses unter Kontrollgruppen-Bedingung. Immerhin gelingt es im Durchschnitt zwischen 10% und 20% der alkoholabhängigen Patienten auch ohne formale Behandlung abstinent zu werden (Slattery et al., 2003). Umso höher das in Abhängigkeit von Patienten- und Krankheitsmerkmalen variierende Baseline-Risiko eines Patienten, desto höher ist der individuell zu erwartende Nutzen, von einer Behandlung im Vergleich zur Nicht-Behandlung zu profitieren (Arends et al., 2000). Dieses ist im optimalen Fall in die individuel-

le Risiko-Nutzen-Analyse einer Behandlungsentscheidung einzubeziehen. Methoden, den therapeutischen Entscheidungsprozess entsprechend zu systematisieren, stehen bereits zur Verfügung (vgl. Straus, 2002); allerdings setzt deren Anwendung die Kenntnis von Prädiktoren des Baseline-Risikos und deren Ausprägung voraus. In Studien zu Acamprosat und Naltrexon ist in diesem Zusammenhang das individuelle Risiko des Patienten relevant, unter ausschließlich psychosozialer Behandlung rückfällig zu werden. Der individuelle Nutzen einer Behandlung mit Acamprosat oder Naltrexon wäre demnach bei Patienten mit geringer Ansprechbarkeit psycho- und soziotherapeutischer Methoden geringer einzuschätzen als bei Patienten, die von einer ausschließlich psychosozialen Behandlung profitieren.

In den meisten Studien zu Acamprosat und Naltrexon wurden die Ein- und Ausschlusskriterien bzgl. soziodemographischer und krankheitsbezogener Merkmale relativ breit definiert, so dass vermutlich Personen beiderlei Geschlechts, unterschiedlichen Alters und variabler Dauer und Schwere der Alkoholabhängigkeit gut auf eine Behandlung mit Antidipsotropika ansprechen. Vereinzelt belegen die Wirksamkeit von Naltrexon auch bei Patienten mit psychiatrischer Komorbidität (Morris et al., 2001) sowie bei Personen höheren Alters (Oslin et al., 2002). Positive Behandlungseffekte bei jugendlichen Alkoholabhängigen wurden in der Acamprosat-Studie von Niederhofer & Staffen (2003) nachgewiesen. Der Befund von Whitworth et al. (1996), wonach vor allem Patienten, die Alkohol primär aufgrund negativ verstärkender Wirkungen konsumieren (Entzugsvermeidung, Angst- und Spannungsreduktion) stärker von einer Acamprosat-Therapie profitieren, konnten in einer weiteren Studie nicht repliziert werden (Chick et al., 2001a). Auch die Befunde integrativer Analysen zum Einfluss von Patientenmerkmalen auf den Behandlungserfolg mit Acamprosat sprechen mehr für eine generalisierte Wirksamkeit der Substanz (Sass, 1995; Verheul et al., 2004). Vereinzelt belegen Befunde zu Naltrexon weisen darauf hin, dass Merkmale, die mit einem erhöhten genetischen Alkoholismus-Risiko assoziiert sind, mit besseren Behandlungserfolgen einhergehen. Singulären Befunden zufolge profitieren Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn und einer positiven Familienanamnese stärker von Naltrexon als andere (Monterosso et al., 2001; Kranzler et al., 2003). Darüber hinaus erwies sich in den Studien von Volpicelli et al. (1995) und Jaffe et al. (1996) ein stark ausgeprägtes Craving als signifikanter Prädiktor einer guten Ansprechbarkeit auf die Behandlungswirkung.

Die vorliegende Befundlage zu Merkmalen einer erhöhten bzw. verminderten Ansprechbarkeit reicht jedoch nicht aus, um daraus wissenschaftlich fundierte Indikationskriterien abzuleiten zu können. Vor allem sollten singuläre Befunde, die auf eine differentielle Wirksamkeit hinweisen, nicht dazu führen, dass eine Behandlung mit Antidipsotropika bestimmten Patientengruppen vorenthalten wird (Kiefer & Wiedemann, 2004). Neben bestimmten Vorerkrankungen, die eine Kontraindikation für die Behandlung mit Acamprosat oder Naltrexon darstellen, sind keine patienten- und krankheitsspezifischen Merkmale alkoholabhängiger Patienten bekannt, die grundsätzlich gegen eine Behandlung mit Antidipsotropika sprechen würden.

Für den praktisch tätigen Kliniker stellt sich darüber hinaus die Frage nach der optimalen Umsetzung einer Behandlung mit Acamprosat und Naltrexon. Auf die Bedeutung der Abstinenz als Voraussetzung einer adäquaten Behandlungsrealisierung wurde bereits mehrfach verwiesen. Demzufolge sollte einer Therapie mit Acamprosat immer eine Entzugsbehandlung vorausgehen. Um das Konsumrisiko nach Entgiftung möglichst gering zu halten, sollte mit der Acamprosat-Therapie möglichst im Anschluss an die Vorbehandlung begonnen werden (Soyka & Chick, 2003). Die Behandlung sollte über einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten fortgesetzt werden (Diehl & Mann, 2004). Auch wenn den Befunden der Meta-Regression zufolge keine Zunahme der Wirksamkeit von Acamprosat im Behandlungsverlauf zu erwarten ist, wird mit der empfohlenen Behandlungsdauer zumindest der Zeitraum der statistisch höchsten Rückfallgefährdung abgedeckt. Aus klinischer Sicht ist nicht auszuschließen, dass bei bestimmten Patientengruppen auch eine längerfristige Behandlung indiziert sein könnte (Soyka, 1999a). Eine Erhöhung bzw. Reduktion der empfohlenen Tagesdosis hat sich in klinischen Studien nicht als erfolgsversprechend erwiesen; demzufolge sollte diese weiterhin beibehalten werden. Acamprosat ist nur als adjuvante Therapie zugelassen, d. h. eine psychosoziale Behandlung ist obligat. Zwar gibt es keine Hinweise, wonach sich eine bestimmte Form der psychotherapeutischen Behandlung als überlegen erweist; unter Berücksichtigung entsprechender Befunde zu Naltrexon wäre jedoch theoretisch zu erwarten, dass die Kongruenz der Zielsetzung psycho- und pharmakotherapeutischer Methoden auch bei Acamprosat eine gewisse Rolle spielt. Demzufolge sollte die psychosoziale Behandlung im Fall von Acamprosat das Abstinenz-Commitment des Patienten fördern und abstinenzorientierte Strategien fokussieren. Kontraindiziert wären dagegen psychotherapeutische Maßnahmen, die auf einer gedanklichen Vorwegnahme eines Abstinenzverstoßes basieren, da diese - wie sich in verschiedenen Studien gezeigt hat - die Fähigkeit zur Abstinenz in negativer Weise beeinflussen können (Supnick & Colletti, 1982). Da Acamprosat alkoholtoxische Eigenschaften nicht verstärkt und die Substanz den weiteren Verlauf der Abhängigkeit auch nach einem Konsum in positiver Weise beeinflussen kann, sollte die Behandlung auch nach einem Abstinenzverstoß grundsätzlich fortgeführt werden (Soyka & Chick, 2003; Diehl & Mann, 2004).

Im Gegensatz zu Acamprosat scheint Naltrexon nicht an die Abstinenzvoraussetzung gebunden zu sein. Daher wäre aus theoretischer Sicht eine Entzugsbehandlung vor Therapiebeginn nicht zwingend erforderlich. Die für Acamprosat abgeleiteten Empfehlungen zur Behandlungsdauer und zur Einbindung der pharmakotherapeutischen Behandlung in ein medizinisch-psychologisches Gesamtkonzept gelten auch für Naltrexon. Unter Berücksichtigung der Befunde der Meta-Regression, die für Naltrexon einen positiven Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und -erfolg belegt, ist eine ausreichende Dauer der Therapie zu gewährleisten. Die Bedeutung übereinstimmender Zielsetzungen pharmako- und psychotherapeutischen Behandlungen wird durch die Ergebnisse der Meta-Analyse erneut belegt.

Die Frage, welcher der beiden Substanzen, Acamprosat oder Naltrexon der Vorzug zu geben ist, stellt sich in Deutschland derzeit nur eingeschränkt, da für den Indikationsbereich der Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten bislang ausschließlich Acampro-

sat zugelassen ist. Ist die vorderste Zielsetzung der Therapie die Motivation und Aufrechterhaltung der Abstinenz, stellt Acamprosat den Befunden der Meta-Analyse zufolge eindeutig das Mittel der Wahl dar. Wird nicht Abstinenz, sondern eine Schadensbegrenzung angestrebt, können mit Naltrexon gute Behandlungserfolge erzielt werden. Die Empfehlung, bei Therapieversagen von Acamprosat auch an einen Off-Label-Einsatz von Naltrexon zu denken (Diehl & Mann, 2004), wird durch die Befunde der vorliegenden Meta-Analyse gestützt.

Schlussfolgerungen für die Primärforschung

Aus den Ergebnissen der Meta-Analyse ergeben sich zudem eine Reihe von Schlussfolgerungen für die Planung, Durchführung, Auswertung und Publikation zukünftiger Primärstudien zu Acamprosat und Naltrexon. Dabei gelten zum einen die generellen Anforderungen an die Methodik klinischer Studien; daneben ergeben sich Schlussfolgerungen, die den Bereich der klinischen Suchtforschung in besonderer Weise betreffen.

Auf einen wichtigen Problembereich wurde bereits mehrfach hingewiesen, nämlich den hohen Anteil vorzeitiger Behandlungsabbrecher. Schwierigkeiten bereitet neben der zahlenmäßigen Bedeutung des Problems vor allem die Tatsache, dass meist keine zuverlässigen Informationen zur Ausprägung des Erfolgskriteriums nach Behandlungsabbruch vorliegen. Fehlerhafte Klassifikationen fehlender Daten bedingen eine Zunahme der Fehlervarianz und erschweren folglich den Nachweis der Behandlungswirkung. Nicht weniger problematisch ist die oft unzureichende Patienten-Compliance, die eine adäquate Realisierung der Behandlung erschwert und die Fairness der Hypothesentestung dadurch zusätzlich beeinträchtigt. Da weder die abbruchbedingten Datenausfälle noch die mangelnde Compliance nachträglich fehlerfrei korrigiert werden können, sollte das Problem bereits im Rahmen der Studienplanung berücksichtigt werden. Um Einbußen der statistischen Teststärke vorzubeugen, sind die zu erwartenden Dropout- und Compliance-Quoten in die Fallzahlplanung einzubeziehen (Booil, 2002). Empfehlenswert ist zudem die Vorschaltung einer Compliance Run-In Phase, die unter ausschließlicher Placebogabe eine vorzeitige Identifikation von Patienten mit unzureichender Compliance erlaubt. Im Behandlungsverlauf ist ein möglichst breites Spektrum motivationsfördernder Maßnahmen (z. B. Informationsvermittlung, patientenzentriertes Therapiemanagement, Stärkung der Arzt-Patient-Allianz) zu realisieren. Behandlungsabbrecher sind, soweit möglich, auch nach vorzeitiger Beendigung der Therapie in die Datenerhebung einzubeziehen; im optimalen Fall sind auch die Selbstauskünfte der Abbrecher durch Laborindikatoren zu validieren. Liegen keine validierten Angaben zum Konsumstatus vor, sollte das etablierte Verfahren, Behandlungsabbrecher in Bezug auf das Zielkriterium als "nicht-erfolgreich" zu werten, beibehalten werden. Um das Risiko eines Attrition Bias zumindest abschätzen können, sind vorzeitige Abbrecher und regelmäßige Beender hinsichtlich ergebnisrelevanter Merkmale zu vergleichen.

Auch die einen Effektnachweis erschwerende Interaktionsvarianz zwischen Merkmalen des therapeutischen Settings und der Behandlungswirkung im Rahmen multizentrischer Studien ist für den Bereich der Suchtforschung aufgrund der Diversifikation existierender Behand-

lungsansätze vermutlich von besonderer Relevanz (Kranzler & Kirk, 2001). Andererseits sind multizentrische Studien aufgrund ihrer hohen Stichprobenumfänge und ihrem hohen Maß an externer Validität für die klinische Prüfung therapeutischer Interventionen unverzichtbar. Umso mehr ist im Rahmen multizentrischer Studien auf eine möglichst hohe Standardisierung der Patientenauswahl und der Behandlungsrealisierung zu achten. Darüber hinaus ist die Existenz zusätzlicher Varianzkomponenten im Rahmen der statistischen Analyse zu prüfen und ggf. zu korrigieren.

Stärker als bisher sind qualitative Anforderungen im Rahmen der Auswertung, Interpretation und Publikation der Studien zu berücksichtigen. Zielkriterien, die für die Wirksamkeitsbewertung als relevant erachtet werden, sind vorab im Studienprotokoll festzulegen. Genügt im Falle mehrerer Erfolgskriterien ein singulärer Nachweis für den Beleg einer Behandlungswirkung, ist das α -Fehler-Niveau entsprechend anzupassen (vgl. Phillips & Hauquet, 2003) - eine Anforderung, die nur in wenigen Primärstudien zu Acamprosat und Naltrexon (z. B. Krystal et al., 2004) realisiert wurde. Darüber hinaus ist für die Wirksamkeitsbewertung das Ergebnis am Ende der Behandlung heranzuziehen. Würde man den Endpunkt nicht als den Bewertungszeitpunkt mit der größten Relevanz erachten, hätte man sich schließlich bereits im Rahmen der Studienplanung für einen kürzeren Beobachtungszeitraum entscheiden. Wird die Forschungshypothese nicht durch die Studie bestätigt, ist in der Zusammenfassung und im Diskussionsteil der Publikation explizit auf nicht-signifikante und hypothesenkonträre Befunde zu verweisen. Beides ist nicht immer der Fall: So bewerten Ladewig et al. (1992) die Ergebnisse ihrer Studie als Wirksamkeitsnachweis, obwohl zu Behandlungsende weder für die kontinuierliche noch für die intervallbezogene Abstinenz ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden konnte. Dabei wurde der Anteil kontinuierlich Abstinenter explizit als Zielkriterium benannt (vgl. Ladewig, 1992, S. 184). Ebenso gelingt Paille et al. (1995) ein Wirksamkeitsnachweis der kontinuierlichen Abstinenz nach einer Behandlungsdauer von 180 Tagen, nicht aber im weiteren Behandlungsverlauf. Im Diskussionsteil wird der fehlende Signifikanznachweis nicht erwähnt; stattdessen wird auf die Wirksamkeit von Acamprosat zur Aufrechterhaltung der kontinuierlichen Abstinenz während des gesamten Behandlungsverlaufs verwiesen (vgl. Paille, 1995, S. 245). Ähnlich bewerten Besson et al. (1998) Acamprosat in der Zusammenfassung als effektive Methode zur pharmakologischen Rückfallprophylaxe bei alkoholabhängigen Patienten, obwohl die Intervall-Abstinenz als primäres Zielkriterium zu Behandlungsende keinen signifikanten Effekt aufweist (vgl. Besson, 1998, S. 574). Nicht weniger problematisch ist das verbreitete Vorgehen, signifikante Befunde, die ausschließlich eine Subgruppen von Patienten, nicht aber die Gesamtgruppe betreffen, in der Zusammenfassung als Bestätigung der Forschungshypothese zu werten (vgl. z. B. Volpicelli et al., 1997; Monti et al., 2001; Lee et al., 2001; Heinälä et al., 2001). Die Gefahr einer missverständlichen Interpretation wird besonders eindrucksvoll am Beispiel der Zusammenfassung der Studie von Monti et al. (2001) deutlich: In der Zusammenfassung wird explizit auf die signifikanten Ergebnisse bestimmter Nebenkriterien, wie der Beeinflussung der Selbstwirksamkeit des Patienten in einem Rollenspiel-Test verwiesen, nicht aber auf den hypothesenkonträren Befund bzgl. der Rückfall-Quoten. Dass derartige Mängel bei

der Interpretation und Darstellung der Befunde schnell zu einer fälschlichen Einschätzung der Befundlage führen können, muss nicht weiter belegt werden.

Ausblick

Während die generelle Wirksamkeit von Acamprosat und Naltrexon durch klinische und meta-analytische Befunde belegt ist, sind noch eine Reihe weiterer Fragen zu klären, die vor allem die Rahmenbedingungen der Behandlung und interindividuelle Unterschiede der therapeutischen Ansprechbarkeit betreffen.

Weiterer Forschungsbedarf besteht, was die Frage einer optimalen Integration pharmako- und psychotherapeutischer Methoden in ein übergreifendes Behandlungskonzept angeht. Wichtige Hinweise sind von dem derzeit in den USA laufenden Forschungsprojekt COMBINE zu erwarten, das die Effizienz verschiedener Kombinationen pharmako- und psychotherapeutischer Behandlungsmethoden evaluiert. Unter anderem soll dabei geklärt werden, inwiefern die zusätzliche Anwendung einer kognitiv-behavioralen Psychotherapie bei Patienten, die nicht auf eine pharmakotherapeutische Behandlung ansprechen, zu einem verbesserten Therapie-Response führt. Von Interesse wäre grundsätzlich auch die Prüfung des umgekehrten Falls, d. h. der Frage nach dem therapeutischen Nutzen einer Therapie mit Acamprosat oder Naltrexon bei Patienten, die nicht von psychosozialen Behandlungsmaßnahmen profitieren. Weitere Hinweise zur Optimierung therapeutischer Rahmenbedingungen könnten sich auch aus einer klinischen Prüfung der Hypothese zur Kongruenz der Zielsetzungen psycho- und pharmakotherapeutischer Methoden ergeben.

Auch die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Einfluss der Behandlungsdauer auf den Therapieerfolg sind durch die Primärforschung weiter zu prüfen. Von klinischer Relevanz wäre in diesem Zusammenhang auch die Bedeutung der Behandlungsdauer für die Stabilität erzielter Therapieerfolge. Praktisch umgesetzt werden könnte die klinische Prüfung durch ein Follow-up-Design, das die langfristige Wirksamkeit von Acamprosat und Naltrexon in Behandlungsgruppen mit unterschiedlicher Therapiedauer vergleicht.

Im Rahmen der Meta-Analyse wurde unter anderem versucht zu klären, ob Patienten nach einem Abstinenzverstoß von einer Weiterbehandlung mit Antidipsotropika profitieren. Demnach zeigt Naltrexon bei nicht-abstinenten Patienten rückfallprophylaktische Eigenschaften, nicht aber Acamprosat. Eine Reihe weiterer Aspekte konnten jedoch nicht geprüft werden, so z. B. die Frage, inwiefern Naltrexon das Risiko eines weiteren Rückfalls nach unkontrolliertem Trinken reduziert, oder die Frage, inwieweit Acamprosat die Aufrechterhaltung der Abstinenz nach einem gescheiterten Abstinenzversuch fördert. Klinische Studien, die den weiteren Verlauf der Abhängigkeit nach einem Abstinenzverstoß bzw. Rückfall untersuchen, liegen bislang nur vereinzelt vor (vgl. Gual et al., 2001). Meist wird ein einmaliger Abstinenzverstoß bzw. Rückfall als Versagen der Behandlungsmethode gewertet und der weitere Verlauf der Abhängigkeit nicht in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Stimmt man der Sichtweise vom Rückfall als einem Symptom abhängigen Verhaltens zu, wäre dies mit dem Vorgehen zu vergleichen, eine Antidepressiva-Behandlung bei erneutem

Auftreten von Symptomen einer Depression abubrechen und als Therapieversagen zu werten. Mit diesem Vorgehen wird die Chance, dass ein Patient nach Abstinenzverstoß im weiteren Therapieverlauf in irgendeiner Form von der Behandlung profitiert, statistisch gleich Null gesetzt; das tatsächliche Wirkpotential von Acamprosat und Naltrexon wird dadurch vermutlich unterschätzt. Dabei könnten Maße wie die von Gual et al. (2001) berechnete *Stable Recovery Duration* wichtige, klinisch relevante Informationen liefern, da grundsätzlich nicht auszuschließen ist, dass Patienten in einem zweiten oder dritten Abstinenzversuch von der Wirkung des Antidipsotropikums profitiert. Eine insgesamt stärker dynamische Sichtweise der Alkoholabhängigkeit wäre hier sicher förderlich.

Ein weiterer Problembereich der aktuellen Forschung betrifft die differentielle Indikationsstellung. So prüft das derzeit laufende Forschungsprojekt PREDICT differentielle Wirkungen von Antidipsotropika in Abhängigkeit von unterschiedlichen Formen des Cravings. Ausgehend von der differentiellen Beeinflussung unterschiedlicher Transmitter-Systeme durch Acamprosat und Naltrexon wird dabei die Hypothese geprüft, ob Patienten mit ausgeprägtem *Reward Craving* stärker von Naltrexon profitieren und Patienten mit *Relief Craving* besser auf eine Therapie mit Acamprosat ansprechen. In einem Teilprojekt werden zudem Möglichkeiten einer verbesserten Indikationsstellung durch Messung der reizinduzierten Hirnaktivität mittels funktioneller Kernspintomographie geprüft. Weitere Hinweise für eine differentielle Indikationsstellung könnten sich auch aus der Prüfung motivationaler Kriterien ergeben. So ist aufgrund bisheriger Befunde zu erwarten, dass die optimalen Wirkungen von Acamprosat und Naltrexon an unterschiedliche motivationale Voraussetzungen gebunden sind: Acamprosat wäre demnach besser für Patienten mit Abstinenzvorsatz geeignet, Naltrexon für Patienten, die ihren Alkoholkonsum einschränken möchten, aber zugleich keine Abstinenzbereitschaft zeigen. Prüfbar wäre die Hypothese z. B. durch ein vierarmiges Design mit den Faktorkombinationen *Abstinenz-* vs. *Veränderungsbereitschaft* und *Acamprosat-* vs. *Naltrexon*. Würde sich die Annahme bestätigen, wäre daraus eine differentielle Indikationsstellung für Acamprosat und Naltrexon unter Berücksichtigung des motivationalen Status eines Patienten ableitbar.

Ausgehend von der Annahme, wonach die Aufrechterhaltung der Abstinenz für den Patienten den maximalen therapeutischen Nutzen erbringt, könnte das therapeutische Potenzial beider Substanzen durch einen gestuften Behandlungsplan optimiert werden: Die Motivation und Befähigung zur Abstinenz würde weiterhin als primäre Zielsetzung der Entwöhnungsbehandlung beibehalten und deren therapeutische Umsetzung durch Acamprosat - als Mittel der Wahl zur Abstinenzunterstützung - sowie psychotherapeutische Methoden zu unterstützen. Für Patienten, für die sich diese Zielsetzung unter Ausschöpfung abstinenzorientierter Behandlungsansätze als nicht realisierbar erweist, wäre eine schadensminimierende Therapie anzustreben. Unter der veränderten Zielvorgabe würde dann eine von kognitiven Strategien der Rückfallprophylaxe begleitete Pharmakotherapie mit Naltrexon das Mittel der Wahl sein.

Inwieweit derartige Ansätze in der klinischen Praxis letztendlich realisierbar sind, hängt auch von der Flexibilität der Therapievorgaben ab. Sicherlich wäre auf diese Weise eine stärkere Einbindung des Patienten in den therapeutischen Entscheidungsprozess notwendig. In einem therapeutischen Bereich, in dem die Behandlungserfolge so stark vom Commitment des Patienten abhängen, wie in kaum einem anderen, wäre dies vermutlich von Vorteil. Schließlich ist eine noch so wirksame Behandlungsstrategie nicht hilfreich, wenn sie vom Patienten nicht angenommen und genutzt wird.

6 Zusammenfassung

In der Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten gewinnen zunehmend auch pharmakotherapeutische Behandlungsmaßnahmen an Bedeutung. Ein konsistenter Nachweis rückfallprophylaktischer Eigenschaften ist bislang für zwei Wirkstoffe gelungen: Für den Glutamat-Antagonisten Acamprosat (Campral®) und den Opioid-Antagonisten Naltrexon (Nemexin®; ReVia®). Die Ergebnisse klinischer Studien werden zudem durch meta-analytische Befunde gestützt, welche die Wirksamkeit der beiden Substanzen bestätigen. In Deutschland ist derzeit nur Acamprosat für den Indikationsbereich der Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten zugelassen, in anderen EU-Ländern und den USA darüber hinaus auch Naltrexon.

Ziel der vorliegenden Meta-Analyse ist die aktualisierte Bewertung klinischer Studien zu Acamprosat und Naltrexon unter Einbeziehung unpublizierter Einzelbefunde. Auf der Grundlage des erweiterten Datenpools wurde zudem eine Spezifikation der Wirkprofile beider Substanzen angestrebt. Dabei ging es vor allem um die Frage, inwieweit Acamprosat geeignet ist, neben einem Abstinenzverstoß auch unkontrolliertem Trinken vorzubeugen und inwieweit Naltrexon neben seinen rückfallprophylaktischen Eigenschaften auch abstinenzunterstützende Wirkungen aufweist. Darüber hinaus bildet die Analyse des Zusammenhangs zwischen Designmerkmalen und Behandlungseffekten einen weiteren Schwerpunkt der Meta-Analyse.

Wesentliches Charakteristikum der Methodik ist die Erweiterung herkömmlicher Methoden der Studienrecherche durch die Konsultation von Autoren und Herstellern. Darüber hinaus wurden - entgegen dem sonst üblichen Vorgehen, Indikatoren der methodischen Qualität summativ zu berücksichtigen - Einzelkriterien qualitativer Güte aus wissenschaftstheoretischen Validitätskonzepten abgeleitet und als Einzelprädiktoren in substanzübergreifenden und -spezifischen Regressionsmodellen geprüft.

Insgesamt wurden 21 Acamprosat-Studien und 20 Naltrexon-Studien zu über 5280 bzw. 2475 Patienten in die Meta-Analyse einbezogen. Der Anteil fehlender Daten zu den Hauptkriterien der Meta-Analyse konnte unter Berücksichtigung unpublizierter Ergebnisse erheblich reduziert werden, so dass die meta-analytische Bewertung abstinenz- und rückfallprophylaktischer Eigenschaften beider Substanzen auf nahezu vollständigen Datensätzen basiert.

Die aus den Annahmen zu den Wirkmechanismen beider Substanzen und den Befunden tierexperimenteller Studien ableitbare Hypothese, wonach unterschiedliche Aspekte abhängigen Verhaltens von Acamprosat und Naltrexon in differentieller Weise beeinflusst werden, wird durch die Meta-Analyse bestätigt: Während sich Acamprosat dem Opioid-Antagonisten in seiner abstinenzunterstützenden Wirkung als überlegen erweist, ist Naltrexon besser geeignet, einem Rückfall zu unkontrolliertem Trinken vorzubeugen. Das Risiko eines Abstinenzverstoßes wird durch Acamprosat im Vergleich zur Kontrollgruppe um

16%, das Risiko eines Rückfalls zu unkontrolliertem Trinken durch Naltrexon um 21% reduziert. In absoluten Maßen ausgedrückt, müssen jeweils acht Patienten mit Acamprosat oder Naltrexon behandelt werden, um in einem Fall einem Abstinenzverstoß bzw. Rückfall vorzubeugen. Bei gleichzeitiger Vermittlung kognitiver Strategien kann die Wirksamkeit von Naltrexon weiter gesteigert werden. Von einer kombinierten Anwendung pharmako- und psychotherapeutischer Strategien der Rückfallprophylaxe könnte bereits jeder vierte Patient profitieren.

Grundsätzlich sind für Acamprosat neben den abstinenzunterstützenden Wirkungen auch rückfallprophylaktische Effekte nachweisbar; beschränkt man sich bei der Berechnung des Rückfallrisikos auf die eigentlich relevante Teilgruppe der Alkohol-Sampler, ergibt sich für Acamprosat kein signifikanter Behandlungsvorteil. Demnach werden Ausmaß und Kontrolle eines Konsums nach einem Fehltritt nicht wesentlich durch Acamprosat beeinflusst. Dagegen zeigt Naltrexon neben seinen rückfallprophylaktischen Effekten auch abstinenzunterstützende Wirkungen; allerdings sind die Effekte schwächer ausgeprägt als die von Acamprosat, so dass im Rahmen abstinenzorientierter Behandlungsansätze dem Glutamat-Antagonisten grundsätzlich der Vorzug zu geben wäre. Acamprosat ist demzufolge das Mittel der Wahl zur Unterstützung der Abstinenz, Naltrexon die bessere therapeutische Option, wenn unkontrolliertem Trinken vorgebeugt werden soll.

Wie die meta-analytische Auswertung der Follow-up-Befunde zeigt, profitieren Patienten auch langfristig von einer Behandlung mit Acamprosat und Naltrexon. Obwohl im Anschluss an die Behandlung erwartungsgemäß eine Abnahme der Effekte beobachtet wurde, sind im Follow-up für beide Substanzen signifikante Effekte nachweisbar.

Als widersprüchlich erweist sich die Befundlage zum Publication Bias. Einerseits ergibt die statistische Prüfung mit Hilfe des Rangkorrelationstests keinen Hinweis auf Publikationsverzerrungen; andererseits deuten die Funnel-Plots auf einen leicht ausgeprägten Bias hin. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass alle unpublizierten Primärstudien, die im Rahmen der Studienrecherche identifiziert wurden (Mason, 2001; Rybakowski, 1997; Auriacombe et al., 2000; Borg, 2003), ausnahmslos nicht-signifikante Ergebnisse aufweisen, sind publikationsbedingte Verzerrungen nicht auszuschließen. Darüber hinaus ist der nachgewiesene Zusammenhang zwischen dem Publikationsjahr einer Studie und ihrer Effektstärke als weiterer Hinweis einer selektiven Publikationspraxis zu werten, zumindest was die früheren Studien zu Naltrexon angeht. Auch wenn die Befundlage zum Publication Bias keine eindeutige Aussage zulässt, ist davon auszugehen, dass schwache Publikationsverzerrungen vorliegen, diese aber keine wesentliche Fehleinschätzung der Behandlungswirkung bedingen.

Mit Hilfe der Meta-Regressionen konnten die Ursachen der Varianzheterogenität weiter aufgeklärt werden. Dabei wurde die Hypothese eines negativen Zusammenhangs zwischen der Dropout-Quote und dem nachgewiesenen Behandlungseffekt über beide Substanzen und Zielkriterien bestätigt: Umso höher der Anteil vorzeitiger Abbrecher in einer Studie, desto

geringer der nachgewiesene Behandlungseffekt. Darüber hinaus variiert der Effektnachweis für Naltrexon in Abhängigkeit von der Studiendauer und der Anzahl teilnehmenden Behandlungszentren: Umso kürzer die Behandlungsdauer und umso mehr Kliniken an einer Studie beteiligt sind, desto geringer die ermittelten Effekte. So ist zu vermuten, dass vor allem Untersuchungen mit kurzer Behandlungsdauer und Multicenter Studien die tatsächliche Wirksamkeit des Opioid-Antagonisten unterschätzen. Die Fairness einer Hypothesentestung für Acamprosat ist dagegen gefährdet, wenn der Abstinenzstatus der Patienten zu Behandlungsbeginn nicht gesichert ist.

Bewertet man die primäre Befundlage zu Acamprosat und Naltrexon vor dem Hintergrund des geringen Bias-Risikos und der reduzierten Teststärke und Fairness der Hypothesenprüfung, ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Behandlungswirkung durch die klinischen Studien eher unter- als überschätzt wird. Bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens beider Substanzen sollte zudem stärker als bisher zu berücksichtigt werden, dass die in klinischen Studien nachgewiesenen Effekte für Acamprosat und Naltrexon nicht nur den Nutzen gegenüber einer Placebobehandlung, sondern vielmehr den zusätzlichen Vorteil gegenüber einer ausschließlich psychosozialen Behandlung abbilden.

7 Literatur

- Abi-Dargham, A., Krystal, J. H., Anjilvel, S., Scanley, B. E., Zoghbi, S., Baldwin, R. M., Rajeevan, N., Ellis, S., Petrakis, I. L., Seibyl, J. P., Charney, D. S., Laruelle, M. & Innis, R. B. (1998). Alterations of benzodiazepine receptors in type II alcoholic subjects measured with SPECT and [¹²³I]iomazenil. *American Journal of Psychiatry*, 155 (11), 1550-1555.
- Akimoto, K., Hamamura, T. & Otsuki, S. (1998). Subchronic cocaine treatment enhances cocaine-induced dopamine efflux, studied by in vivo intracerebral dialysis. *Brain Research*, 26, 339-344.
- Allen, J. P. & Columbus, M. (1995). *Assessing alcohol problems: A guide for clinicians and researchers*. Bethesda: National Institutes of Health.
- Allgaier, C., Franke, H., Sobottka, H. & Scheibler, P. (2000). Acamprosate inhibits Ca²⁺ influx mediated by NMDA receptors and voltage-sensitive Ca²⁺ channels in cultured rat mesencephalic neurones. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 362 (4), 440-443.
- Altman, D. G. (1993). Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*, 317, 1309-1312.
- Altshuler, H. L., Phillips, P. E. & Feinhandler, D. A. (1980). Alteration of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sciences*, 26, 679-688.
- Andrade, C. & Rao, N. S. (1994). Naltrexone and alcohol dependence: Some methodological issues. *Archives of General Psychiatry*, 51 (4), 335-336.
- Ansoms, C., Deckers, F., Lehert, P., Pelc, I. & Potgieter, A. (2000). An open study with acamprosate in Belgium and Luxemburg: results on sociodemographics, supportive treatment and outcome. *European Addiction Research*, 6 (3), 132-140.
- Arends, L. R., Hoes, A. W., Lubsen, J., Grobbee, D. E. & Stijnen, T. (2000). Baseline risk as predictor of treatment benefit: Three clinical meta-re-analyses. *Statistics in Medicine*, 19 (24), 3497-3518.
- Balldin, J. I., Berggren, U. C. & Lindstedt, G. (1992). Neuroendocrine evidence for reduced dopamine receptor sensitivity in alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16 (1), 71-74.
- Balldin, J., Alling, C., Gottfries, C. G., Lindstedt, G. & Langstrom, G. (1985). Changes in dopamine receptor sensitivity in humans after heavy alcohol intake. *Psychopharmacology (Berl)*, 86 (1-2), 142-146.
- Balldin, J., Berggren, U., Lindstedt, G. & Modigh, K. (1992). Neuroendocrine evidence for decreased function of alpha 2-adrenergic receptor after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Research*, 41 (3), 257-265.
- Balldin, J., Berggren, U., Engel, J., Eriksson, M., Hard, E. & Soderpalm, B. (1994). Effect of citalopram on alcohol intake in heavy drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18 (5), 1133-1136.

- Baretto, P. S., Lemos, T. & Morato, G. S. (1998). NMDA-receptor antagonists block the development of rapid tolerance to ethanol in mice. *Addiction Biology*, 3, 55-64.
- Bartlett, C., Egger, M., Hoenstein, F., Jüni, P. & Sterne, J. A. C. (2000). Do we need comprehensive literature searches? A study of language bias and publication bias in meta-analyses of controlled trials. Paper presented at the 8th Cochrane Colloquium, Cape Town, South Africa.
- Beelmann, A. & Bliesener, T. (1994). Aktuelle Probleme und Strategien der Metaanalyse. *Psychologische Rundschau*, 45, 211-233.
- Begg, C. B. (1988). Publication bias: A problem in interpreting medical data. *Journal of the Royal Statistical Society of Australia*, 151, 445-463.
- Bender, R. (2001). Interpretation von Effizienzmaßen für Vierfeldertafeln für Diagnostik und Behandlung. *Medizinische Klinik*, 96, 116-121.
- Bender, R. & Lange, S. (2001). Die Vierfeldertafel. *DMW*, 126 (15), 7493.
- Benjamin, D., Grant, E. R. & Pohorecky, L. A. (1993). Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake, freely moving rats. *Brain Research*, 3 (621), 137-140.
- Berglund, M., Andreasson, S., Franck, J., Fridell, M. Hakanson, I. & Johansson, B. A. (2001). Treatment of alcohol and drug abuse - An evidence-based review. *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*. Volume: Report No. 156/1.
- Bergmann, E. & Horch, K. (2000). Ökonomische Bewertung von gesundheitlichen Folgen des Alkoholkonsums. *Sucht aktuell*, 7, 14-18.
- Berlin, J. A., Miles, C. G., Crigliano, M. D., Conill, A. M., Goldmann, D. R. & Horowitz, D. A. (1994). Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? Results of a randomized trial. *Online Journal of Current Clinical Trials*, 5.
- Berton, F., Francesconi, W. G., Madamba, S. G., Zieglgansberger, W. & Siggins, G. R. (1998). Acamprosate enhances N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission but inhibits presynaptic GABA(B) receptors in nucleus accumbens neurons. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22 (1), 183-191.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (1996). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer-Verlag.
- Blednov, Y. A., Walker, D., Alva, H., Creech, K., Findlay, G. & Harris, R. A. (2003). GABAA receptor alpha 1 and beta 2 subunit null mutant mice: Behavioral responses to ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305 (3), 854-863.
- Bliss, T. V. & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 7 (361), 31-39.
- Boehm, S. L., Ponomarev, I., Jennings, A. W., Whiting, P. J., Rosahl, T. W., Garrett, E. M., Blednov, Y. A. & Harris, R. A. (2004). Gamma-Aminobutyric acid A receptor subunit mutant mice: New perspectives on alcohol actions. *Biochemical Pharmacology*, 15 (68), 1581-1602.

- Boismare, F., Daoust, M., Moore, N., Saligaut, C., Lhuintre, J. P., Chretien, P. & Durlach (1984). A homotaurine derivative reduces the voluntary intake of ethanol by rats: Are cerebral GABA receptors involved? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 21 (5), 787-789.
- Booil, J. (2002). Statistical power in randomized intervention studies with noncompliance. *Psychological Methods*, 7, 178-193
- Borg, V. (1983). Bromocriptine in the prevention of alcohol abuse. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 68 (2), 100-110.
- Bortz, J. (1999). *Statistik. Für Sozialwissenschaftler*. (6. Auflage). Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.
- Bortz, J. & Döring, N. (2002). *Forschungsmethoden und Evaluation für Sozialwissenschaftler* (3., überarbeitete Auflage). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Bouza, C., Magro, A., Muñoz, A. & Amate, J.M. (2004). Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A systematic review. *Addiction*, 99, 7, 811-828.
- Bredenkamp, J. (1983). Hypothesenprüfung. In *Enzyklopädie der Psychologie - Reihe: Forschungsmethoden*. Göttingen: Hogrefe.
- Brodie, M. S. (2002). Increased ethanol excitation of dopaminergic neurons of the ventral tegmental area after chronic ethanol treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26 (7), 1024-1030.
- Bühringer, G., Augustin, R., Bergmann, E., Bloomfield, K., Funk, W. O., Junge, B., Kraus, L., Merfert-Diete, C., Rumpf, H. J., Simon, R. & Töppich, J. (2000). *Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen in Deutschland*. Baden-Baden: Nomos.
- Callahan, M., Wears, R. L. & Weber, E. (2002). Journal prestige, publication bias, and other characteristics associated with citation of published studies in peer-reviewed journals. *JAMA*, 5 (287), 2847-2850.
- Campbell, D. T. & Stanley, J. C. (1966). *Experimental and quasi-experimental designs for research*. Chicago: Rand McNally.
- Carlsmith, J. M., Ellsworth, P. C. & Aronson, E. (1976). *Methods of research in social psychology*. Addison: Wesley.
- Chalmers, T. C., Smith, H. J., Blackburn, B., Silverman, B., Schroeder, B. & Reitman, D. (1981). A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Controlled Clinical Trials*, 2, 31-49.
- Charney, D. S., Mihic, S. J. & Harris, R. A. (2001). Hypnotics and Sedatives. In J. G. Hardman, L. E. Limbrid & A. G. Gilman (Eds.), *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (pp. 399-428). New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division.
- Chen, X., Michaelis, M. L. & Michaelis, E. K. (1997). Effects of chronic ethanol treatment on the expression of calcium transport carriers and NMDA/glutamate receptor proteins in brain synaptic membranes. *Journal of Neurochemistry*, 69 (4), 1559-1569.

- Chick, J., Gough, K., Falkowski, W., Kershaw, P., Hore, B., Mehta, B., Ritson, B., Ropner, R. & Torley, D. (1992). Disulfiram treatment of alcoholism. *British Journal of Psychiatry*, *161*, 84-89.
- Chick, J., Lehert, P., Landron, F. (2003). Does acamprosate improve reduction of drinking as well as aiding abstinence? *Journal of Psychopharmacology*, *17* (4), 397-402.
- Childress, A. R., McLellan, A. T. & O'Brien, C. P. (1986). Role of conditioning factors in the development of drug dependence. *Psychiatric Clinics of North America*, *9*, 413-425.
- Childress, A. R., McLellan, A. T. & O'Brien, C. P. (1986). Conditioned responses in a methadone population. A comparison of laboratory, clinic, and natural settings. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *3*, 173-179.
- Clarke, M. & Hopewell, S. (2000). Time lag bias in publishing results of clinical trials: A systematic review. Oxford: St Catherine's College.
- Clintron, R. (1995). Product Announcement: ReVia TM , Naltrexone HCL. Distributed by DuPont Pharma.
- Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of General Psychiatry*, *44* (6), 573-588.
- Cohen, J. (1968). Weighted kappa: Nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychological Bulletin*, *70*, 213-220.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Cole, J. C., Littleton, J. M. & Little, H. J. (2000). Acamprosate, but not naltrexone, inhibits conditioned abstinence behaviour associated with repeated ethanol administration and exposure to a plus-maze. *Psychopharmacology (Berl)*, *147* (4), 403-411.
- Cook, H., Cooper, H. D. & Cordray, D. (1992). *Meta-Analysis for Explanation: A Casebook*. New York: Russell Sage Foundation.
- Cook, R. J. & Sackett, D. L. (1995). The number needed to treat: A clinically useful measure of treatment effect. *British Medical Journal*, *310*, 452-454.
- Cook, T. D. & Campbell, D. T. (1979). *Quasi-Experimentation: Design and analysis issues for field settings*. Chicago: Rand McNally.
- Cornelius, J. R., Salloum, I. M., Ehler, J. G., Jarrett, P. J., Cornelius, M. D., Black, A., Perel, J. M. & Thase, M. E. (1997). Double-blind fluoxetine in depressed alcoholic smokers. *Psychopharmacological Bulletin*, *33* (1), 165-170.
- Correa, M., Arizzi, M. N., Betz, A., Mingote, S. & Salamone, J. D. (2003). Locomotor stimulant effects of intraventricular injections of low doses of ethanol in rats: Acute and repeated administration. *Psychopharmacology (Berl)*, *170* (4), 368-375.
- Costello, R. M., Biever, P. & Baillargeon, J. G. (1977). Alcoholism treatment programming: Historical trends and modern approaches. *Alcohol and Alcoholism*, *1* (4), 311-318.
- Cox, W. M., Blount, J. P., Crowe, P. A. & Singh, S. P. (1996). Diabetic patients' alcohol use and quality of life: Relationships with prescribed treatment compliance among older males. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *20* (2), 327-331.

- Cramer, J. A., Mattson, R. H., Prevey, M. L., Scheyer, R. D. & Ouellette, V. L. (1989). How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*, 9 (261), 3273-3277.
- Cramer, J. A. (1995). Relationship between medication compliance and medical outcomes. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 15 Suppl 3 (52), 27-29.
- Croop, R. S., Faulkner, E. B. & Labriola, D. F. (1997). The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The Naltrexone Usage Study Group. *Archives of General Psychiatry*, 54 (12), 1130-1135.
- Cunningham, C. L. & Noble, D. (1992). Conditioned activation induced by ethanol: Role in sensitization and conditioned place preference. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 43 (1), 307-313.
- Cushman, P. (1992). *Blood and liver markers in the estimation of alcohol consumption*. New Jersey: Humana Press.
- Czachowski, C. L., Legg, B. H. & Samson, H. H. (2001). Effects of acamprosate on ethanol-seeking and self-administration in the rat. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25 (3), 344-350.
- Davidson, R. A. (1986). Source of funding and outcome of clinical trials. *Journal of General Internal Medicine*, 1, 155-158.
- De Wildt, W. A., Schippers, G. M., van den Brink, W., Potgieter, A. S., Deckers, F. & Bets, D. (2002). Does psychosocial treatment enhance the efficacy of acamprosate in patients with alcohol problems? *Alcohol and Alcoholism*, 37 (4), 375-382.
- DeAngelis, C. D. (2004). Duplicate publication, multiple problems. *JAMA*, 13 (292), 1745-1746.
- Deek, J. (2002). *Cochrane Collaboration open learning material for reviewers*. Version 1.1. Chichester: Wiley.
- Del Boca, F. K., Kranzler, H. R., Brown, J. & Korner, P. F. (1996). Assessment of medication compliance in alcoholics through UV light detection of a riboflavin tracer. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20 (8), 1412-1417.
- DerSimonian, R. & Laird, N. M. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7, 177-188.
- Di Chiara, G. & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentration in the mesolimbic system of freely-moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 85, 5274-5287.
- Di Chiara, G., Acquas, E. & Carboni, E. (1993). Drug motivation and abuse: A neurobiological perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 654, 207-219.
- Dickersin, K. (1990). The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA*, 263 (10), 1385-1389.
- Dickersin, K. (1997). How important is publication bias? A synthesis of available data. *AIDS Education and Prevention*, 9, 15-21.

- Dilling, H., Mambour, W. & Schmidt, M. H. (2001). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen*. Bern: Huber.
- Döpfmer, S. & Guggenmos-Holzmann, I. (1997). Meta-Analyse. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 122, 589-593.
- Dongier, M., Vachon, L. & Schwartz, G. (1991). Bromocriptine in the treatment of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 15 (6), 970-977.
- Dubbert, P. M., King, A., Rapp, S. R., Brief, D., Martin, J. E. & Lake, M. (1985). Riboflavin as a tracer of medication compliance. *Journal of Behavioral Medicine*, 8 (3), 287-299.
- Durbin, P., Hulot, T. & Chabac, S. (1996). Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Acamprosate: An Overview. In M. Soyka (Ed.), *Acamprosate in Relapse Prevention of Alcoholism*. (pp. 47-64). Berlin: Springer-Verlag.
- Durlak, J. A. & Lipsey, M. W. (1991). A practitioner's guide to meta-analysis. *American Journal of Community Psychology*, (19), 219-232.
- Düsing, R. (2001). Adverse events, compliance, and changes in therapy. *Current Hypertension Reports*, 3, 488-492.
- Easterbrook, P., Berlin, J., Gopalan, R. & Matthews, D. (1991). Publication bias in clinical research. *Lancet*, 337 (8749), 867-872.
- Edwards, G. & Gross, M. M. (1976). Alcohol dependence: Provisional description of a clinical syndrome. *British Medical Journal*, 1 (6017), 1058-1061.
- Egger, M., Smith, G. & Phillips, A. (1997). Meta-analysis: Principles and procedures. *British Medical Journal*, 315 (7121), 1533-1537.
- Egger, M., Zellweger-Zahner, T., Schneider, M., Junker, C., Lengeler, C. & Antes, G. (1997). Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet*, 350, 326-329.
- Eisend, M. (2004). Metaanalyse – Einführung und kritische Diskussion. *Diskussionsbeiträge des Fachbereichs Wirtschaftswissenschaft der Freien Universität Berlin, Nr. 2004/8*.
- Emerson, J. D., Burdick, E., Hoaglin, D. C., Mosteller, F. & Chalmers, T. C. (1990). An empirical study of the possible relation of treatment differences to quality scores in controlled randomized clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 11, 339-352.
- Emrick, C. D. (1975). A Review of Psychologically Oriented Treatment of Alcoholism. *Journal on Studies of Alcohol*, 36, 88-108.
- Eysenck, H. J. (1978). An exercise in mega-sillines. *American Journal of Psychology*, 33, 517.
- Feinn, R., Tennen, H., Cramer, J. & Kranzler, H. R. (2003). Measurement and prediction of medication compliance in problem drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27 (8), 1286-1292.
- Feuerlein, W., Küfner, H. & Soyka, M. (1998). *Alkoholismus - Missbrauch, und Abhängigkeit. Entstehung - Folgen - Therapie*. (5., überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart New York: Thieme.

- Fisher, R. J. (1993). Social desirability bias and the validity of indirect questioning. *Journal of Consumer Research*, 20, 303-350.
- Fleiss, J. (1986). Analysis of data from multiclinic trials. *Controlled Clinical Trials*, 7, 267-275.
- Follesa, P. & Ticku, M. K. (1996). Chronic ethanol-mediated up-regulation of the N-methyl-D-aspartate receptor polypeptide subunits in mouse cortical neurons in culture. *Journal of Biological Chemistry*, 271 (23), 13297-13299.
- Fricke, R. & Treinies, G. (1985). *Einführung in die Metaanalyse*. (5., überarbeitete und erweiterte Auflage). Bern: Huber.
- Froehlich, J. C., Harts, J., Lumeng, L. & Li, T. K. (1990). Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 35, 385-390.
- Froehlich, J. C., Zweifel, M., Harts, J., Lumeng, L. & Li, T. K. (1991). Importance of delta opioid receptors in maintaining high alcohol drinking. *Psychopharmacology (Berl)*, 103 (4), 467-472.
- Froehlich, J. C. & Li, T. K. (1994). Opioid involvement in alcohol drinking. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 739, 156-167.
- Froehlich, J. C., Badia-Elder, N. E., Zink, R. W., McCullough, D. E. & Portoghese, P. S. (1998). Contribution of the opioid system to alcohol aversion and alcohol drinking behavior. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 287 (1), 284-292.
- Froehlich, J. C., Zink, R. W., Li, T. K. & Christian, J. C. (2000). Analysis of heritability of hormonal responses to alcohol in twins: Beta-endorphin as a potential biomarker of genetic risk for alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24 (3), 265-277.
- Fromme, K., de Wit, H., Hutchison, K. E., Ray, L., Corbin, W. R., Cook, T. A., Wall, T. L. & Goldman, D. (2004). Biological and behavioral markers of alcohol sensitivity. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28 (2), 247-256.
- Fuller, R. K., Branchey, L., Brightwell, D. R., Derman, R. M., Emrick, C. D., Iber, F. L., James, K. E., Lacoursiere, R. B., Lee, K. K. & Lowenstam, I. (1986). Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA*, 19 (256), 11.
- Gallo, P. S. (1978). Meta-analysis - A missed metaphor? *American Journal of Psychology*, 33, 515-517.
- Gianoulakis, C. (2004). Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 4 (1), 39-50.
- Gilbody, S. M. & Song, F. (2000). Publication bias and the integrity of psychiatry research. *Psychological Medicine*, 30 (2), 253-258.
- Glass, G. V. (1976). Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, 10, 3-8.
- Glass, G. V., McGaw, B. & Smith, M. L. (1981). *Meta-analysis in social research*. Beverly Hills: SAGE Publications.

- Goldberg, S. R. & Schuster, C. R. (1967). Conditioned suppression by a stimulus associated with nalorphine in morphine-dependent monkeys. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 10 (3), 235-242.
- Goldstein, K., Knapp, E. & Saiff, L. (1992). Sensitization to Ethanol Demonstrated In Place Preference and Locomotor Activation. *Society for Neuroscience Abstracts*, 18 (107).
- Gonzalez, J. P. & Brogden, R. N. (1988). Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs*, 35 (3), 192-213.
- Gorelick, D. A. & Paredes, A. (1992). Effect of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16 (2), 261-265.
- Gorski, T. T. & Miller, M. M. (1986). *Staying Sober*. Missouri : Herald House.
- Grahame, N. J., Rodd-Henricks, K., Li, T. K. & Lumeng, L. (2000). Ethanol locomotor sensitization, but not tolerance correlates with selection for alcohol preference in high- and low-alcohol preferring mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 151 (2), 252-260.
- Gram, L. F. (1990). Inadequate dosing and pharmacokinetic variability as confounding factors in assessment of efficacy of antidepressants. *Clinical Neuropharmacology*, 13 (1), 35-44.
- Grant, K. A. & Woolverton, W. L. (1989). Reinforcing and discriminative stimulus effects of Ca-acetyl homotaurine in animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 32 (3), 607-611.
- Grawe, K., Donati, R. & Bernauer, F. (1994). *Psychotherapie im Wandel. Von der Konfession zur Profession*. Göttingen: Hogrefe.
- Greenhouse, J. & Iyengar, S. (1994). Sensitivity analysis and diagnostics. In H. Cooper & L. V. Hedges (Eds.), *Handbook of Research Synthesis*. (pp. 383-398). New York: Russell Sage.
- Greenland, S. & O'Rourke, K. (2001). On the bias produced by quality scores in meta-analysis, and a hierarchical view of proposed solutions. *Biostatistics*, 2, 463-471.
- Hager, W. & Westermann, R. (1983). Planung und Auswertung von Experimenten. In J. Bredenkamp & H. Feger (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie, Serie Forschungsmethoden der Psychologie*. (pp. 24-238). Göttingen: Hogrefe.
- Hahn, S., Williamson, P. R., Hutton, J. L., Garner, P. & Flynn, E. V. (2000). Assessing the potential for bias in meta-analysis due to selective reporting of subgroup analyses within studies. *Statistics in Medicine*, 30 (19), 3325-3336.
- Hahn, S., Williamson, P. R. & Hutton, J. L. (2002). Investigation of within-study selective reporting in clinical research: Follow-up of applications submitted to a local research ethics committee. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 8 (3), 353-359.
- Hall, J. A., Tickle-Degnen, L. R. & Rosenthal, R. (1994). Hypotheses and problems in research synthesis. In H. Cooper & L. V. Hedges (Eds.), *The Handbook of Research Synthesis*. New York: Russell Sage Foundation.

- Harris, B. R., Prendergast, M. A., Gibson, D. A., Rogers, D. T., Blanchard, J. A., Holley, R. C., Fu, M. C., Hart, S., Pedigo, N. W. & Littleton, J. M. (2002). Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26 (12), 1779-1793.
- Harris, B. R., Gibson, D. A., Prendergast, M. A., Blanchard, J. A., Holley, R. C., Hart, S. R., Scotland, R. L., Foster, T. C., Pedigo, N. W. & Littleton, J. M. (2003). The neurotoxicity induced by ethanol withdrawal in mature organotypic hippocampal slices might involve cross-talk between metabotropic glutamate type 5 receptors and N-methyl-D-aspartate receptors. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27 (11), 1724-1735.
- Harris, R. A. & Mihic, S. J. (2004). Alcohol and inhibitory receptors: Unexpected specificity from a nonspecific drug. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 6 (101), 2-3.
- Haynes, R. B., McKibbin, K. A. & Kannani, R. (1996). Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet*, 348, 383-386.
- Hedges, L. V. & Olkin, I. (1985). *Statistical methods for meta-analysis*. Orlando, FL: Academic Press.
- Heinz, A., Dettling, M., Kuhn, S., Dufeu, P., Graf, K. J., Kurten, I., Rommelspacher, H. & Schmidt, I. G. (1995). Blunted growth hormone response is associated with early relapse in alcohol-dependent patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19 (1), 62-65.
- Heinz, A., Dufeu, P., Kuhn, S., Dettling, M., Graf, K., Kurten, I., Rommelspacher, H. & Schmidt, L. G. (1996). Psychopathological and behavioral correlates of dopaminergic sensitivity in alcohol-dependent patients. *Archives of General Psychiatry*, 53 (12), 1123-1128.
- Heinz, A., Dufeu, P., Kuhn, S., Dettling, M., Podschus, J., Gräf, K., Rommelspacher, H. & Schmidt, L. G. (1996). Reduced dopaminergic sensitivity is associated with low levels of depression, but not craving, in alcohol-dependent patients with poor treatment outcome. *Alcoholism*, 32, 19-27.
- Heinz, A., Ragan, P., Jones, D. W., Hommer, D., Williams, W., Knable, M. B., Gorey, J. G., Doty, L., Geyer, C., Lee, K. S., Coppola, R., Weinberger, D. R. & Linnoila, M. (1998). Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, 155 (11), 1544-1549.
- Heinz, A. (1999). Anhedonie - nosologieübergreifendes Korrelat einer Dysfunktion des dopaminergen Verstärkungssystems? *Nervenarzt*, 70, 391-398.
- Heinz, A. (2000). *Das dopaminerge Verstärkungssystem. Funktion, Interaktion mit anderen Neurotransmittersystemen und psychopathologische Korrelate*. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- Heinz, A. & Mann, K. (2001). Alkoholismus: Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit. *Deutsches Ärzteblatt*, 98 (36), 2279-2283.

- Heinz, A. & Batra, A. (2003). *Neurobiologie der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Heyser, C. J., Schulteis, G., Durbin, P. & Koob, G. F. (1998). Chronic acamprosate eliminates the alcohol deprivation effect while having limited effects on baseline responding for ethanol in rats. *Neuropsychopharmacology*, 18 (2), 125-133.
- Heyser, C. J., Moc, K. & Koob, G. F. (2003). Effects of naltrexone alone and in combination with acamprosate on the alcohol deprivation effect in rats. *Neuropsychopharmacology*, 28 (8), 1463-1471.
- Hinson, R. E. & Siegel, S. (1982). Nonpharmacological bases of drug tolerance and dependence. *Journal of Psychosomatic Research*, 26 (5), 495-503.
- Holter, S. M. & Spanagel, R. (1999). Effects of opiate antagonist treatment on the alcohol deprivation effect in long-term ethanol-experienced rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 145 (4), 360-369.
- Hopkins, J. S., Garbutt, J. C., Poole, C. L., West, S. L. & Carey, T. S. (2002). Naltrexone and Acamprosate: Meta-analysis of two medical treatments for alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26 (Suppl.)
- Hölzel, D. & Überla, K. (1978). Grundsätze der Versuchsplanung. In H. P. Kiemmerle & H. Busch (Hrsg.), *Methoden der klinischen Pharmakologie*. (pp. 37-57). München: Urban & Schwarzenberg.
- Hu, X. J., Follesa, P. & Ticku, M. K. (1996). Chronic ethanol treatment produces a selective upregulation of the NMDA receptor subunit gene expression in mammalian cultured cortical neurons. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 36 (2), 211-218.
- Hummel, M., Ansonoff, M. A., Pintar, J. E. & Unterwald, E. M. (2004). Genetic and pharmacological manipulation of mu opioid receptors in mice reveals a differential effect on behavioral sensitization to cocaine. *Neuroscience*, 125 (1), 211-220.
- Hunter, J. E., Schmidt, F. L. & Jackson, G. B. (1982). *Meta-analysis: Cumulating research findings across studies*. Beverly Hills: Sage.
- Hunter, J. E. & Schmidt, F. L. (1990). *Methods of meta-analysis: Correcting error and bias in research findings*. Newbury Park, CA: Sage.
- Hunter, J. E. & Schmidt, F. L. (2000). Fixed effects vs. random effects meta-analysis models: Implications for cumulative research knowledge. *Journal for Selection and Assessment*, 8 (3), 275-292.
- Hutton, J. & Williamson, P. (2000). Bias in meta-analysis due to outcome variable selection within studies. *Applied Statistics*, 49, 359-370.
- Imperato, A. & Imperato, G. (1986). Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens by opiates, alcohol, and barbiturates: Studies with transcerebral dialysis in freely moving rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 473, 367-381.
- Itzhak, Y. & Martin, J. L. (1999). Effects of cocaine, nicotine, dizocipiline and alcohol on mice locomotor activity: Cocaine-alcohol cross-sensitization involves upregulation of striatal dopamine transporter binding sites. *Brain Research*, 13 (818), 204-211.

- Jackson, G. B. (1980). Methods for integrative reviews. *Review of Research in Education*, 50, 438-460.
- Jennions, M. D. & Møller, A. P. (2002). Relationships fade with time: A meta-analysis of temporal trends in publication in ecology and evolution. *Proceedings of the Royal Society Series*, 269, 43-48.
- John, U. (1982). Zur Verbreitung des Alkoholismus: Das Problem unbehandelter Alkoholiker. *Das Gesundheitswesen*, 63, 774-780.
- Johnson, B. A., O'Malley, S. S., Ciraulo, D. A., Roache, J. D., Chambers, R. A., Sarid-Segal, O. & Couper, D. (2003). Dose-ranging kinetics and behavioral pharmacology of naltrexone and acamprosate, both alone and combined, in alcohol-dependent subjects. *Journal of clinical psychopharmacology*, 23 (3), 281-293.
- Johnson, E. O., van den Bree, M. B. & Pickens, R. W. (1996). Subtypes of alcohol-dependent men: A typology based on relative genetic and environmental loading. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20 (8), 1472-1480.
- Julien, R. M. (1997). *Drogen und Psychopharmaka*. Heidelberg: Spektrum.
- Jüni, P. M., Witschi, A. M., Bloch, R. M. P. & Egger, M. M. (1999). The Hazards of Scoring the Quality of Clinical Trials for Meta-analysis. *JAMA*, 282, 1054-1060.
- Kalivas, P. W., Taylor, S. & Miller, J. S. (1985). Sensitization to repeated enkephalin administration into the ventral tegmental area of the rat. I. Behavioral characterization. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 235 (2), 537-543.
- Kalivas, P. W. & Duffy, P. (1990). Effect of acute and daily cocaine treatment on extracellular dopamine in the nucleus accumbens. *Synapse*, 5 (1), 48-58.
- Kalivas, P. W. (1995). Interactions between dopamine and excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychostimulants. *Drug and Alcohol Dependence*, 37 (2), 95-100.
- Kalivas, S. W. & Stewart, J. (1991). Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 16 (3), 223-244.
- Kandel, R., Schwartz, J. H. & Jessell, T. M. (1995). *Neurowissenschaften. Eine Einführung*. Heidelberg: Spektrum Verlag.
- Kazdin, A. E. (1983). Meta-analysis of psychotherapy: Criteria for selecting investigations. *The Behavioral and Brain Sciences*, 2 (5), 296.
- Kazrin, A., Durac, J. & Agteros, T. (1979). Meta-meta analysis: A new method for evaluating therapy outcome. *Behaviour Research and Therapy*, 17 (4), 379-399.
- Keiser, J., Utzinger, J., Tanner, M. & Singer, B. H. (2004). Representation of authors and editors from countries with different human development indexes in the leading literature on tropical medicine: Survey of current evidence. *British Medical Journal*, 22 (328), 1229-12232.
- Keller, M. (1972). On the loss-of-control phenomenon in alcoholism. *British Journal of Addiction*, 67, 153-166.

- Keller, R. W. J., Maisonneuve, I. M., Carlson, J. N. & Glick, S. D. (1992). Within-subject sensitization of striatal dopamine release after a single injection of cocaine: An in vivo microdialysis study. *Synapse*, 11 (1), 28-34.
- Khan, K. S., Daya, S. & Jadad, A. (1996). The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. *Archives of Internal Medicine*, 156 (661), 661-666.
- Kiefer, F. (2003). Pharmakotherapeutische Alkoholentzugsbehandlung. In M. Krausz, C. Haasen & D. Naber (Eds.), *Pharmakotherapie der Sucht*. (pp. 8-25). Basel: Karger.
- Kiefer, F., Helwig, H., Tarnaske, T., Otte, C., Jahn, H. & Wiedemann, K. (2005). Pharmacological relapse prevention of alcoholism: Clinical predictors of outcome. *European Addiction Research*, 11 (2), 83-91.
- Kleist, P. (2001). Vorsicht bei Meta-Analysen. *Schweizerische Ärztezeitung*, 82 (24), 1287-1291.
- Koch-Weser, J. (1975). The serum level approach for individualization of drug dosage. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 9, 1-8.
- Kojda, G., Behne, M., Hafner, D. & Wilhelm, M. (2002). *Pharmakologie/Toxikologie systematisch*. (2. Auflage.). Bremen: Uni-Med.
- Kolta, M. G., Shreve, P. & Uretsky, N. J. (1985). Effect of methylphenidate pretreatment on the behavioral and biochemical responses to amphetamine. *European Journal of Pharmacology*, 5 (117), 279-282.
- Koob, G. F. & Le Moal, M. (1997). Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 3 (278), 5335.
- Körkel, J. & Kruse, G. (2001). *Mit dem Rückfall leben. Abstinenz als Allheilmittel?* Bonn.: Psychiatrie-Verlag.
- Körkel, J. & Schindler, C. H. (2003). *Rückfallprävention mit Alkoholabhängigen. Ein strukturiertes Trainingsprogramm*. Berlin, Heidelberg, New York, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio, Wien: Springer-Verlag.
- Kranzler, H. R., Del Boca, F., Korner, P. & Brown, J. (1993). Adverse effects limit the usefulness of fluvoxamine for the treatment of alcoholism. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 10 (3), 283-287.
- Kranzler, H. R., Bureson, J. A., Korner, P., Del Boca, F. K., Bohn, M. J., Brown, J. & Liebowitz, N. (1995). Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, 152 (3), 391-397.
- Kranzler, H. R. & Van Kirk, J. (20019). Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: A meta-analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25, 1335-1341.
- Kratzer, U. & Schmidt, W. J. (2003). Acamprosate does not induce a conditioned place preference and reveals no state-dependent effects in this paradigm. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27 (4), 653-656.

- Krausz, C., Kiefer, F., Wagner, H. B. & Haasen, C. (2003). Behandlung mit Anti-Craving-Substanzen. In Krausz, M., Haasen, C., Naber, D. (Hrsg.), *Pharmakotherapie der Sucht*. (pp. 79-104). Basel: Karger.
- Krishnan-Sarin, S., Wand, G. S., Li, X. W., Portoghese, P. S. & Froehlich, J. C. (1998). Effect of mu opioid receptor blockade on alcohol intake in rats bred for high alcohol drinking. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 59 (3), 627-635.
- Krystal, J. H., Petrakis, I. L., Webb, E., Cooney, N. L., Karper, L. P., Namanworth, S., Stetson, P., Trevisan, L. A. & Charney, D. S. (1998). Dose-related ethanol-like effects of the NMDA antagonist, ketamine, in recently detoxified alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, 55 (4), 354-360.
- Lang, J. M. (1990). The use of a run-in to enhance compliance. *Statistics in Medicine*, 9 (1-2), 87-93.
- Le Magnen, J., Tran, G., Durlach, J. & Martin, C. (1987). Dose-dependent suppression of the high alcohol intake of chronically intoxicated rats by Ca-acetyl homotaurinate. *Alcohol*, 4 (2), 97-102.
- Lehert, P. (1993). Review and discussion of statistical analysis of controlled clinical trials in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 2 Suppl, 157-163.
- LeMagnen, J., Tran, G. & Durlach, J. (1987). Lack of effects of Ca-acetyl homotaurinate on chronic and acute toxicities of ethanol in rats. *Alcohol*, 4, 97-102.
- Lett, B. T. (1989). Repeated exposures intensify rather than diminish the rewarding effects of amphetamine, morphine, and cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*, 98 (3), 357-362.
- Lexchin, J., Bero, L. A., Djulbegovic, B. & Clark, O. (2003). Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: Systematic review. *British Medical Journal*, 31 (326), 1167-1170.
- Li, X. W., Li, T. K. & Froehlich, J. C. (1998). Enhanced sensitivity of the nucleus accumbens proenkephalin system to alcohol in rats selectively bred for alcohol preference. *Brain Research*, 25 (794), 35-47.
- Light, R. J. & Pillemer, D. B. (1984). *Summing Up: The science of Reviewing Research*. Cambridge: Harvard University Press.
- Linde, K., Scholz, M., Ramirez, G., Clausius, N., Melchart, D. & Jonas, W. B. (1999). Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *Journal of Clinical Epidemiology*, 52, 631-636.
- Lingford-Hughes, A. R., Welch, S. & Nutt, D. J. (2004). Evidence-Based Guidelines for the Pharmacological Management of Substance Misuse, Addiction and Comorbidity. *Journal of Psychopharmacology*, 18 (3), 293-335.
- Littleton, J. (1995). Acamprosate in alcohol dependence: How does it work? *Addiction*, 90 (9), 1179-1188.
- Littleton, J. & Zieglsangberger, W. (2003). Pharmacological mechanisms of naltrexone and acamprosate in the prevention of relapse in alcohol dependence. *American Journal on Addictions*, 12 Suppl (1), 3-11.

- Lobo, I. A., Mascia, M. P., Trudell, J. R. & Harris, R. A. (2004). Channel gating of the glycine receptor changes accessibility to residues implicated in receptor potentiation by alcohols and anesthetics. *Journal of Biological Chemistry*, 6 (279), 33919-33927.
- Localio, A. R., Berlin, J. A., Ten Have, T. R. & Kimmel, S. E. (2001). Adjustments for center in multicenter studies: An overview. *Annals of Internal Medicine*, 135, 112–123.
- Lovinger, D. M. (1996). Interactions between ethanol and agents that act on the NMDA-type glutamate receptor. *Alcohol and Alcoholism. Supplement*, 20 Suppl 8, 187A-191A.
- Lubsen, J., Hoes, A. & Grobbee, D. (2000). Implications of trial results: the potentially misleading notions of number needed to treat and average duration of life gained. *Lancet*, 356, 1757-1759.
- Ludwig, A., Wikler, A. & Stark, H. (1974). The first drink: Psychological aspects of craving. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 35 (3), 899-905.
- MacRae, J. R., Scoles, M. T. & Siegel, S. (1987). The contribution of Pavlovian conditioning to drug tolerance and dependence. *British Journal of Addiction*, 82 (4), 371-380.
- Maisto, S. A. & Connors, G. J. (1992). Using subject and collateral reports to measure alcohol consumption. In R. Z. Litten & J. P. Allen (Eds.), *Measuring alcohol consumption: Psychosocial and biological methods*. New Jersey: Humana Press.
- Maldonado, C., Cauli, O., Rodriguez-Arias, M., Aguilar, M. A. & Minarro, J. (2003). Memantine presents different effects from MK-801 in motivational and physical signs of morphine withdrawal. *Behavioral Brain Research*, 15 (144), 25-35.
- Manchanda, R. & Varma, R. (2004). Representation of authors and editors from poor countries: Observed publication bias may reflect who is funding research. *British Medical Journal*, 10 (329), 110.
- Mann, K. & Batra, A. (1993). Die gemeindenahere Versorgung von Alkoholabhängigen. *Psychiatrische Praxis*, 20, 102-105.
- Mann, K. & Rommelspacher, H. (1999). Alkohol. In M. Gastpar, K. Mann & H. Rommelspacher (Eds.), *Lehrbuch der Suchterkrankungen*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Mann, K. (2002). Serie - Alkoholismus: Neue ärztliche Aufgaben bei Alkoholproblemen. *Deutsches Ärzteblatt*, 99 (10), 632-644.
- Mann, K., Lehert, P. & Morgan, M. Y. (2004). Pharmacotherapy of alcohol dependence: A review of the clinical data. *CNS Drugs*, 18, 485-504.
- Manzanares, J., Ortiz, S., Oliva, J. M., Perez-Rial, S. & Palomo, T. (2005). Interactions between cannabinoid and opioid receptor systems in the mediation of ethanol effects. *Alcohol and Alcoholism*, 40 (1), 25-34.
- Mark, T. L., Kranzler, H., Poole, V. P., Bransberger, P., Crosse, S. & Song, X. (2003). Understanding US Addiction Physicians' Low Rate of Naltrexone Prescription. *Drug and Alcohol Dependence*, 7 (3), 219-228.
- Marlatt, G. A. (1978). Alkoholverlangen, Kontrollverlust und Rückfall. *Wiener Zeitschrift für Suchtforschung*, 4, 19-24.

- Marlatt, G. A. & Gordon, J. R. (1985). *Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors*. New York: Guilford Press.
- Marx, A. & Bucher, H. C. (2003). Numbers needed to treat derived from meta-analysis: A word of caution. *Evidence-Based Medicine*, 36 (7), 1548-1551.
- Masur, J., Oliveira de Souza, M. L. & Zwicker, A. P. (1986). The excitatory effect of ethanol: Absence in rats, no tolerance and increased sensitivity in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24 (5), 1225-1228.
- Matsuzawa, S., Suzuki, T., Misawa, M. & Nagase, H. (1999). Different roles of mu-, delta- and kappa-opioid receptors in ethanol-associated place preference in rats exposed to conditioned fear stress. *European Journal of Pharmacology*, 26 (368), 9-16.
- Matt, G. E. & Cook, T. D. (1994). *Threats to the validity of research syntheses*. New York.: Russell Sage.
- Mayer, S., Harris, B., Gibson, D. A., Blanchard, J., Prendergast, M. A., Holley, R. C. & Littleton, J. (2002). Acamprosate has no effect on NMDA-induced toxicity but reduces toxicity induced by spermidine or by changing the medium in organotypic hippocampal slice cultures from rat. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26 (5), 655-662.
- McAuley, L., Pham, B., Tugwell, P. & Moher, D. (2000). Does the inclusion of grey literature influence the estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet*, 7 (356), 1228-1231.
- McAuliffe, W. E. & Gordon, R. A. (1974). A test of Lindesmith's theory of addiction: The frequency of euphoria among long-term addicts. *American Journal of Sociology*, 79 (4), 795-840.
- McGeehan, A. J. & Olive, M. F. (2003). The anti-relapse compound acamprosate inhibits the development of a conditioned place preference to ethanol and cocaine but not morphine. *British Journal of Pharmacology*, 138 (1), 9-12.
- Mehta, A. K. & Ticku, M. K. (2005). Effect of chronic administration of ethanol on GABA(A) receptor assemblies derived from alpha(2)-, alpha(3)-, beta(2)- and gamma(2)-subunits in the rat cerebral cortex. *Brain Research*, 7 (1031), 134-137.
- Melander, H., Ahlqvist-Rastad, J., Meijer, G. & Beermann, B. (2003). Evidence b(i)ased medicine--selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: Review of studies in new drug applications. *British Medical Journal*, 31 (326), 1171-1173.
- Messerer, D., Porzsolt, F., Hasford, J. & Neiss, A. (1987). Advantages and problems of multicenter therapy studies exemplified by a study of the treatment of metastasizing renal cell carcinoma with recombinant interferon-alpha-2c. *Onkologie*, 10 (1), 43-49.
- Meyer, M. C., Straughn, A. B., Lo, M. W., Schary, W. L. & Whitney, C. C. (1984). Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration. *Journal of Clinical Psychiatry*, 45 (15-19).
- Middaugh, L. D., Lee, A. M. & Bandy, A. L. (2000). Ethanol reinforcement in nondeprived mice: Effects of abstinence and naltrexone. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24 (8), 1172-1179.

- Mihic, S. J., Ye, Q., Wick, M. J., Koltchine, V. V., Krasowski, M. D., Finn, S. E., Mascia, M. P., Valenzuela, C. F., Hanson, K. K., Greenblatt, E. P., Harris, R. A. & Harrison, N. L. (1997). Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. *Nature*, 25 (389), 385-389.
- Miller, W. & Wilbourne, P. (2002). Mesa Grande: A methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol disorders. *Addiction*, 97, 265-277.
- Miller, W. R. & Hester, R. K. (1986). The effectiveness of treatment techniques: What the research reveals. In W. R. Miller & N. Heather (Eds.), *Treating addictive behaviors: Process of change*. New York: Plenum Press.
- Moher, D., Jadad, A. R. & Tugwell, P. (1996). Assessing the quality of randomized controlled trials: Current issues and future directions. *Int J Tech Assess in Health Care*, 12, 195-208.
- Moher, D., Pham, B., Jones, A., Cook, D. J., Jadad, A. R. & Moher, M. (1998). Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*, 352, 609-613.
- Moher, D., Cook, D. J., Eastwood, S., Olkin, I., Drummond, R. & Donna, F. (1999). Quorum-Statement. *Lancet*, 354, 1896-9000.
- Monahan, S. C. & Finney, J. W. (1996). Explaining abstinence rates following treatment for alcohol abuse: A quantitative synthesis of patient, research design, and treatment effects. *Addiction*, 91, 797-805.
- Moncrieff, J., Wessely, S. & Hardy, R. (2005). Active placebos versus antidepressants for depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4.
- Morris, S. B. & DeShon, R. P. (2003). Estimating common metric effect sizes from a variety of research designs. *Academy of Management Research Methods Forum*, 8, 1-17.
- Mucha, R. F. & Herz, A. (1985). Motivational properties of kappa- and mu-opioid receptor agonists studied with place and taste preference conditioning procedure. *Psychopharmacology (Berl)*, 86 (274-280).
- Myers, R. D. (1996). Tetrahydroisoquinolines and alcoholism: Where are we today? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20 (3), 498-500.
- Naassila, M., Hammoumi, S., Legrand, E., Durbin, P. & Daoust, M. (1998). Mechanism of action of acamprosate. Part I. Characterization of spermidine-sensitive acamprosate binding site in rat brain. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22 (4), 802-809.
- Naranjo, C. A., Sellers, E. M., Sullivan, J. T., Woodley, D. V., Kadlec, K. & Sykora, K. (1987). The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 41 (3), 266-274.
- Naranjo, C. A., Dongier, M. & Bremner, K. E. (1997). Long-acting injectable bromocriptine does not reduce relapse in alcoholics. *Addiction*, 92 (8), 969-978.
- Nesse, R. M. & Berridge, K. C. (1997). Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science*, 3 (278), 63-66.

- Noble, E. P., Blum, K., Ritchie, T., Montgomery, A. & Sheridan, P. J. (1991). Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 48 (7), 648-654.
- Normand, S. L. (1999). Meta-analysis: Formulating, evaluating, combining, and reporting. *Statistics in Medicine*, 18, 321-359.
- Nunes, E. V., McGrath, P. J., Quitkin, F. M., Stewart, J. P., Harrison, W., Tricamo, E. & Ocepek-Welikson, K. (1993). Imipramine treatment of alcoholism with comorbid depression. *American Journal of Psychiatry*, 150 (6), 963-965.
- Nunes, E. V. & Levin, F. R. (2004). Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: A meta-analysis. *JAMA*, 291 (291), 15.
- O'Brien, C. P., Ehrman, R. N. & Ternes, J. W. (1986). Classical conditioning in human opioid dependence. In S. Goldberg (Ed.), *Behavioral Analysis of Drug Dependence*. San Diego, CA: Academic Press, Inc.
- O'Malley, S. S. & Froehlich, J. C. (2003). Advances in the use of naltrexone: An integration of preclinical and clinical findings. *Recent Developments in Alcoholism*, 16, 217-243.
- Olds, J. & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47 (6), 419-427.
- Olive, M. F., Nannini, M. A., Ou, C. J., Koenig, H. N. & Hodge, C. W. (2002). Effects of acute acamprosate and homotaurine on ethanol intake and ethanol-stimulated mesolimbic dopamine release. *European Journal of Pharmacology*, 15 (437), 55-61.
- Olney, J. W., Labruyere, J., Wang, G., Wozniak, D. F., Price, M. T. & Sesma, M. A. (1991). NMDA antagonist neurotoxicity: Mechanism and prevention. *Science*, 6 (254), 1515-1518.
- Pettinati, H. M., Volpicelli, J. R., Luck, G., Kranzler, H. R., Rukstalis, M. R. & Cnaan, A. (2001). Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *Journal of Clinical Pharmacology*, 21 (2), 143-153.
- Pham, B., Platt, R., McAuley, L., Sampson, M., Klassen, T. & Moher, D. (2000). *Detecting and minimizing publication bias. A systematic review of methods*. Ottawa, Canada: Technical report. Center for Systematic Reviews.
- Phillips, A, Haudiquet, V. ICH E9 guideline 'Statistical principles for clinical trials': A case study. *Statistics in Medicine*, 22 (1), 1-11.
- Piazza, P. V. & Le Moal, M. (1999). Stress as a factor in addiction. In *Principles of Addiction Medicine* (pp. 83-93). In Graham, AW, and Schultz, TK. Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine.
- Pickens, R. W. & Johanson, C. E. (1992). Craving: Consensus of status and agenda for future research. *Drug and Alcohol Dependence*, 30 (2), 127-131.
- Pinel, J. P. (1997). *Biopsychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

- Pinel, J. P. J. & Mucha, R. F. (1980). Increased susceptibility to seizure following brief exposure to alcohol. In K. Erikson (Ed.), *Animal Models in Alcohol Research*. New York: Academic Press.
- Ploog, D. (1990). Neuronale Substrate der Lust und Unlust. In H. Heimann (Ed.), *Anhedonie. Verlust der Lebensfreude. Ein zentrales Phänomen psychischer Störungen*. (Stuttgart: Gustav Fischer).
- Polich, J. M. (1982). The validity of self-reports in alcoholism research. *Addictive Behaviors*, 7, 123-132.
- Popper, K. R. (1976). *Logik der Forschung*. (6. Aufl.). Tübingen: JCB Mohr.
- Potgieter, A. S., Deckers, F. & Geerlings, P. (1999). Craving and relapse measurement in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 34 (2), 254-260.
- Preston, K. L. & Bigelow, G. E. (1993). Differential naltrexone antagonism of hydromorphone and pentazocine effects in human volunteers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 264 (2), 813-823.
- Pullar, T., Kumar, S., Tindall, H. & Feely, M. (1989). Time to stop counting the tablets? *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46 (2), 163-168.
- Putzke, J., Spanagel, R., Tolle, T. R. & Zieglgansberger, W. (1996). The anti-craving drug acamprosate reduces c-fos expression in rats undergoing ethanol withdrawal. *European Journal of Pharmacology*, 12 (17), 39-48.
- Quertemont, E., Brabant, C. & De Witte, P. (2002). Acamprosate reduces context-dependent ethanol effects. *Psychopharmacology (Berl)*, 164 (1), 10-18.
- Rammes, G., Mahal, B., Putzke, J., Parsons, C., Spielmanns, P., Pestel, E., Spanagel, R., Zieglgansberger, W. & Schadrack, J. (2001). The anti-craving compound acamprosate acts as a weak NMDA-receptor antagonist, but modulates NMDA-receptor subunit expression similar to memantine and MK-801. *Neuropharmacology*, 40 (6), 749-760.
- Rezmovic, E. L., Cook, T. J. & Dobson, L. D. (1979). Beyond random assignment: Factors affecting evaluation integrity. *Evaluation Review*, 5, 51-67.
- Rickels, K., Raab, E. & Crranza, J. (1965). Doctor medication guesses: An indicator of clinical improvement in double-blind studies. *Journal of New Drugs*, 5, 67.
- Rickels, K., Lipman, R. S., Fisher, S., Park, L. C. & Uhlenhuth, E. H. (1970). Is a double-blind clinical trial really double blind? Report of doctors' medication guesses. *Psychopharmacologia*, 16, 329-336.
- Rist, F. & Watzl, H. (1999). Psychologische Ansätze. Modelle der Entstehung und Aufrechterhaltung süchtigen Verhaltens. In M. Gastpar, K. Mann & H. Rommelspacher (Hrsg.), *Lehrbuch der Suchterkrankungen*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Robinson, T. E. & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 18 (3), 247-291.

- Rochon, P. A., Gurwitz, J. H., Simms, R. W., Fortin, P. R., Felson, D. T. & Minaker, K. L. (1994). A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Archives of Internal Medicine*, 154, 157-163.
- Rommelspacher, H. (2000). Alkohol. In A. Uchtenhagen & W. Ziegelgänsberger (Hrsg.), *Suchtmedizin - Konzepte, Strategien und therapeutisches Management*. München: Urban & Fischer Verlag.
- Rommelspacher, H. (2003). Alkoholwirkungen im Gehirn. Hamm: DHD.
- Rosenthal, R. (1979). The "File Drawer Problem" and Tolerance for Null Results. *Psychological Bulletin*, 86, 638-641.
- Rosenthal, R. (1984). *Meta-analytic procedures for social research*. Beverly Hills: Sage.
- Rosenthal, R. & Rubin, D. B. (1994). The counternull value of an effect size: A new statistic. *Psychological Science*, 5, 329-334.
- Rosenthal, R. & DiMatteo, M. R. (2001). Meta-analysis: Recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annual Review of Psychology*, 52, 59-82.
- Rubio, G., Jimenez-Arriero, M. A., Ponce, G. & Palomo, T. (2001). Naltrexone versus acamprosate: One year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol and Alcoholism*, 36 (5), 419-425.
- Rudd, P., Byyny, R. L., Zachary, V., LoVerde, M. E., Titus, C., Mitchell, W. D. & Marshall, G. (1989). The natural history of medication compliance in a drug trial: Limitations of pill counts. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46 (2), 169-176.
- Rustenbach, S. J. (2003). *Metaanalyse. Eine anwendungsorientierte Einführung*. Bern: Huber.
- Sackett, D. L., Richardson, W. S., Rosenberg, W. & Haynes, R. B. (1998). *Evidenzbasierte Medizin*. München: Zuckschwerdt-Verlag.
- Saivin, S., Hulot, T., Chabac, S., Potgieter, A., Durbin, P. & Houin, G. (1998). Clinical pharmacokinetics of acamprosate. *Clinical Pharmacokinetics*, 35 (5), 331-345.
- Sanders, D. R. (1956). Moderator variables in prediction. *Educational and Psychological Measurement*, 16, 209-222.
- Sarris, V. (1992). *Methodologische Grundlagen der Experimentalpsychologie*. München: Reinhardt.
- Saß, H., Wittchen, H. U., Zaudig, M. & Houben, I. (2003). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – Textrevision – DSM-IV-TR*. Göttingen: Hogrefe.
- Schäfer, I., Kiefer, F., Reimer, J. & Krausz, M. (2004). Tiaprid in der Behandlung substanzbezogener Störungen. *Suchttherapie*, 5 (5), 37-40.
- Schmidt, L. G., Dettling, M., Graef, K. J., Heinz, A., Kuhn, S., Podschus, J. & Rommelspacher, H. (1996). Reduced dopaminergic function in alcoholics is related to severe dependence. *Biological Psychiatry*, 1 (39), 193-198.

- Schoechlin, C., Engel, R.R. (2000). Meta-analysis of pharmacotherapeutic trials. In Zernig, G., Saria, A., Kurz, M., O'Malley S. (Eds.), *Handbook of Alcoholism*. Innsbruck University Press. 339-351
- Schuckit, M. A., Parker, D. C. & Rossman, L. R. (1983). Ethanol-related prolactin responses and risk for alcoholism. *Biol Psychiatry*, 18 (10), 1153-1159.
- Schuckit, M. A., Edenberg, H. J., Kalmijn, J., Flury, L., Smith, T. L., Reich, T., Bierut, L., Goate, A. & Foroud, T. (2001). A genome-wide search for genes that relate to a low level of response to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25 (3), 323-329.
- Schuckit, M. A. & Smith, T. L. (2001). A comparison of correlates of DSM-IV alcohol abuse or dependence among more than 400 sons of alcoholics and controls. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25 (1), 1-8.
- Schultz, B., Fendt, M., Gasparini, F., Lingenhohl, K., Kuhn, R. & Koch, M. (2001). The metabotropic glutamate receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP) blocks fear conditioning in rats. *Neuropharmacology*, 41 (1), 1-7.
- Schultz, W. (1992). Activity of dopamine neurons in the behaving primate. *Progress in Neuroscience*, 4, 129-138.
- Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E. & Ljungberg, T. (1993). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *Journal of Neuroscience*, 13, 900-913.
- Schulz, K., Chalmers, I., Hayes, R. J. & Altman, D. G. (1995). Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled clinical trials. *JAMA*, 273, 408-412.
- Scott, L. J., Figgitt, D. P., Keam, S. J. & Waugh, J. (2005). Acamprosate: A review of its use in the maintenance of abstinence in patients with alcohol dependence. *CNS Drugs*, 19 (5), 445-464.
- Scott, R. S. (1984). Meta-analysis: How useful in appraising desegregatory effects. *Psychological Bulletin*, 55, 739-743.
- Sellers, E. M. & Sobell, E. B. (1992). *Medications for alcohol abuse and dependence. Methodology for clinical studies*. New York: Springer-Verlag.
- Shapiro, D. A. & Shapiro, D. (1982). Meta-analysis of comparative therapy outcome studies: A replication and refinement. *Psychological Bulletin*, 92, 581-604.
- Sharpe, A. L. & Samson, H. H. (2001). Effect of naloxone on appetitive and consummatory phases of ethanol self-administration. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25 (7), 1006-1011.
- Shear, S. L. (1993). Publication bias in pharmaceutical industry-sponsored research. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 28 (6), 1024.
- Shelton, K. L. & Balster, R. L. (1994). Ethanol drug discrimination in rats: Substitution with GABA agonists and NMDA antagonists. *Behavioral Pharmacology*, 5, 441-451.

- Siegel, S. (1975). Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 498-506.
- Siegel, S. (1979). The role of conditioning in drug tolerance and addiction. In J. D. Keehn (Ed.), *Psychopathology in Animals: Research and Treatment Implications*. (pp. 143-168). New York: Academic Press.
- Siegel, S. (1983). Classical conditioning, drug tolerance, and drug dependence. In R. G. Smart, F. B. Glasser, Y. Israel, H. Kalant, R. E. Popham & W. Schmidt (Eds.), *Research advances in alcohol and drug problems*. New York: Plenum.
- Simes, R. J. (1986). Publication bias: The case for an international registry of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 4, 1529-1541.
- Sinclair, J. D. (1990). Drugs to decrease alcohol drinking. *Annals of Medicine*, 22 (5), 357-362.
- Sinclair, J. D. (2001). Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 36 (1), 2-10.
- Sinden, J. D., Marfaing-Jallat, P. & Le Magnen, J. (1983). The effect of naloxone on intragastric ethanol self-administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 19 (6), 1045-1048.
- Skoubis, P. D., Matthes, H. W., Walwyn, W. M., Kieffer, B. L. & Maidment, N. T. (2001). Naloxone fails to produce conditioned place aversion in mu-opioid receptor knock-out mice. *Neuroscience*, 106 (4), 757-763.
- Smeeth, L., Haines, A. & Ebrahim, S. (1999). Numbers needed to treat derived from meta-analysis - sometimes informative, usually misleading. *British Medical Journal*, 318, 1548-1551.
- Smith, M. L., Glass, G. V. & Miller, T. J. (1980). *The benefits of psychotherapy*. Baltimore: John Hopkins University Press.
- Snell, L. D., Nunley, K. R., Lickteig, R. L., Browning, M. D., Tabakoff, B. & Hoffman, P. L. (1996). Regional and subunit specific changes in NMDA receptor mRNA and immunoreactivity in mouse brain following chronic ethanol ingestion. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 40 (1), 71-78.
- Sobell, L. C., Maisto, S. A., Sobell, M. B. & Cooper, A. M. (1979). Reliability of alcohol abusers' self-reports of drinking behavior. *Behaviour Research and Therapy*, 17, 157-160.
- Sobell, L. C. & Sobell, M. B. (1992). Timeline Follow Back. A technique for assessing self-reported alcohol consumption. In R. Litten & J. P. Allen (Eds.), *Measuring alcohol consumption*. (pp. 41-72). New Jersey: Humana Press.
- Solomon, R. L. (1980). The opponent-process theory of acquired motivation. *American Psychologist*, 35 (8), 691-712.
- Soyka, M. (1996). Glutamat- und Opiatantagonisten in der Therapie der Alkoholabhängigkeit. *Sucht*, 42, 310-330.

- Soyka, M. (1997a). Relapse prevention in alcoholism: Recent advances and future possibilities. *CNS Drugs*, 7 (4), 313-327.
- Soyka, M. (1997b). *Alkoholismus. Eine Krankheit und ihre Therapie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Soyka, M. (1997c). Pharmaceutical trials in alcoholics - some comments on methodological problems. *Addiction*, 92, 956-957.
- Soyka, M. (1999a). *Alkoholabhängigkeit. Grundlagen und Therapie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Soyka, M. (1999b). Psychiatrische Definition der Sucht: Gewöhnung, Missbrauch und Abhängigkeit. *Der Internist*, 40 (6), 590-596.
- Soyka, M. & Zieglgänsberger, W. (1999). Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit mit Acamprosat. Neurobiologische Grundlagen und klinische Ergebnisse. *Der Internist*, 40 (3), 330-336.
- Soyka, M., Bondy, B., Eisenburg, B. & Schutz, C. G. (2000). NMDA receptor challenge with dextromethorphan - subjective response, neuroendocrinological findings and possible clinical implications. *Journal of Neural Transmission*, 107 (6), 701-714.
- Soyka, M., Preuss, U. & Schuetz, C. (2002). Use of acamprostate and different kinds of psychosocial support in relapse prevention of alcoholism. Results from a non-blind, multicentre study. *Drugs*, 3 (1), 1-12.
- Soyka, M., Morhart-Klute, V. & Horak, M. (2002). A combination of carbamazepine/tiapride in outpatient alcohol detoxification. Results from an open clinical study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252 (5), 197-200.
- Soyka, M. & Chick, J. (2003). Use of acamprostate and opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: A European perspective. *American Journal on Addictions*, 12 Suppl 1, 69-80.
- Soyka, M. & Preuss, U. (2003). Glutamatergic mechanisms in alcohol dependence--genetic, molecular-biological and neuropharmacological findings. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 71 Suppl 1, 45-50.
- Spanagel, R., Herz, A. & Shippenberg, T. S. (1992). Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 15 (89), 2046-2050.
- Spanagel, R., Holter, S. M., Allingham, K., Landgraf, R. & Zieglgansberger, W. (1996a). Acamprostate and alcohol: I. Effects on alcohol intake following alcohol deprivation in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 3 (305), 39-44.
- Spanagel, R., Putzke, J., Stefferl, A., Schobitz, B. & Zieglgansberger, W. (1996b). Acamprostate and alcohol: II. Effects on alcohol withdrawal in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 3 (305), 45-50.
- Spanagel, R., Zieglgansberger, W. & Hundt, W. (1996c). Acamprostate and alcohol: III. Effects on alcohol discrimination in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 3 (305), 51-56.

- Spanagel, R. & Zieglgänsberger, W. (1996). Alkohol und neuronale Plastizität. In K. Mann & G. Buchkremer (Eds.), *Sucht. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. (pp. 53-66). Stuttgart Jena New York: Gustav Fischer Verlag.
- Spanagel, R. (1997). Suchtkrankheiten. In T. Herdegen, T. Tölle & M. Bähr (Eds.), *Klinische Neurobiologie* (pp. 282-306). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Spanagel, R. & Zieglgansberger, W. (1997). Anti-craving compounds for ethanol: New pharmacological tools to study addictive processes. *Trends in Pharmacological Sciences*, 18 (2), 54-59.
- Spanagel, R., Sillaber, I., Zieglgansberger, W., Corrigall, W. A., Stewart, J. & Shaham, Y. (1998). Acamprosate suppresses the expression of morphine-induced sensitization in rats but does not affect heroin self-administration or relapse induced by heroin or stress. *Psychopharmacology (Berl)*, 139 (4), 391-401.
- Spanagel, R. & Mann, K. (2003). Acamprosate - New preclinical research aspects. *MMW Fortschritte der Medizin*, 9 Suppl 3 (145), 61-64.
- Spanagel, R., Pendyala, G., Abarca, C., Zghoul, T., Sanchis-Segura, C., Magnone, M. C., Lascorz, J., Depner, M., Holzberg, D., Soyka, M., Schreiber, S., Matsuda, F., Lathrop, M., Schumann, G. & Albrecht, U. (2005). The clock gene *Per2* influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nat Med*, 11 (2), 23-24.
- Spriet, A. & Simon, P. (1985). *Methodology of Clinical Drug Trials*. Basel: Karger.
- Srisurapanont, M. & Jarusuraisin, N. (2002). Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2. CD001867
- Srisurapanont, M. & Jarusuraisin, N. (2005). Naltrexone for the treatment of alcoholism: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Neuropsychopharmacology*, 8, 267-280.
- Sterling, T. D. (1959). Publication decisions and their possible effects on inferences drawn from tests of significance - or vice versa. *Journal of the American Statistical Association*, 54, 30-34.
- Stern, J. M. & Simes, R. J. (1997). Publication bias: Evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *British Medical Journal*, 13 (315), 7109.
- Sterne, J., Bradburn, M. J. & Egger, M. (2001). *Meta-analysis in StataTM*. In M. Egger, G. D. Smith & D. G. Altman (Eds.), *Systematic Reviews in Health Care*. 2nd Edition. London: BMJ Publishing Group.
- Straus, S. (2002). Individualizing Treatment Decisions: The Likelihood of Being Helped or Harmed. *Evaluation and the Health Professions*, 25 (2), 210-224.
- Streeton, C. & Whelan, G. (2001). Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol and Alcoholism*, 36, 544-552.
- Strube, M. J., Gardner, W. & Hartmann, D. P. (1986). Limitations, liabilities, and obstacles in reviews of the literature: The current status of meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 5, 63-78.

- Supnick, J.A., & Colletti, G. (1984). Relapse coping and problem solving training following treatment for smoking. *Addictive Behavior*, 9 (4), 401–404.
- Sutton, A., Duval, S., Tweedie, R., Abrams, K. & Jones, D. (2000). Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *British Medical Journal*, 320, 1574-1577.
- Süß, H. M. (1995). Zur Wirksamkeit der Therapie bei Alkoholabhängigen: Ergebnisse einer Meta-Analyse. *Psychologische Rundschau*, 46, 248-256.
- Süß, M. (2004). Zur differentiellen Wirksamkeit von psychosozialen Behandlungsmaßnahmen bei Alkoholabhängigen. *Abhängigkeiten*, 3, 1-17.
- Swift, R. M., Whelihan, W., Kuznetsov, O., Buongiorno, G. & Hsuing, H. (1994). Naltrexone-induced alterations in human ethanol intoxication. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1463-1467.
- Tabakoff, B. & Hoffman, P. L. (1995). *The Biological Aspects of Alcoholism: Implications for Prevention, Treatment and Policy*. Seattle: Hogrefe & Huber.
- Tabakoff, B., Hellevo, K. & Hoffman, P. L. (1996). Alcohol. In C. R. Schuster, S. W. Gust & M. J. Kuhar (Eds.), *Handbook of Experimental Pharmacology* (pp. 373-458). Berlin: Springer-Verlag.
- Thompson, S. G. & Higgins, J. P. T. (2002). How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Statistics in Medicine*, 21, 1539-1558.
- Tiffany, S. T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: Role of automatic and nonautomatic processes. *Psychological Review*, 97, 147-168.
- Trevisan, L., Fitzgerald, L. W., Brose, N., Gasic, G. P., Heinemann, S. F., Duman, R. S. & Nestler, E. J. (1994). Chronic ingestion of ethanol up-regulates NMDAR1 receptor subunit immunoreactivity in rat hippocampus. *Journal of Neurochemistry*, 62 (4), 1635-1638.
- Tsai, G., Gastfriend, D. R. & Coyle, J. T. (1995). The glutamatergic basis of human alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, 152 (3), 332-340.
- Ulm, R. R., Volpicelli, J. R. & Volpicelli, L. A. (1995). Opiates and alcohol self-administration in animals. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56 (7), 5-14.
- Verebey, K., Volavka, J., Mule, S. J. & Resnick, R. B. (1976). Naltrexone: Disposition, metabolism, and effects after acute and chronic dosing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 20 (3), 315-328.
- Vivian, J. A., Waters, C. A., Szeliga, K. T., Jordan, K. & Grant, K. A. (2002). Characterization of the discriminative stimulus effects of N-methyl- D-aspartate ligands under different ethanol training conditions in the cynomolgus monkey. *Psychopharmacology (Berl)*, 162 (3), 273-281.
- Vogel-Sprott, M. (1995). The psychobiology of conditioning, reinforcement and craving. In Tabakoff, B., Hoffman, B. L. (Eds.), *Biological aspects of alcoholism*. (pp. 49-55). Seattle: Hogrefe & Huber Publishers.

- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Angrist, B., Hitzemann, R., Lieberman, J. & Pappas, N. (1997). Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans: Relationship to dopamine D2 receptors. *American Journal of Psychiatry*, *154* (1), 50-55.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Maynard, L., Fowler, J. S., Jayne, B., Telang, F., Logan, J., Ding, Y. S., Gatley, S. J., Hitzemann, R., Wong, C. & Pappas, N. (2002). Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: A preliminary study. *Psychiatry Research*, *30* (116), 163-172.
- Volpicelli, J. R., Watson, N. T., King, A. C., Sherman, C. E. & O'Brien, C. P. (1995). Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, *152* (4), 613-615.
- Wallner, M., Hanchar, H. J. & Olsen, R. W. (2003). Ethanol enhances alpha 4 beta 3 delta and alpha 6 beta 3 delta gamma-aminobutyric acid type A receptors at low concentrations known to affect humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *100* (25), 15218-1523.
- Wayt, G. W. (1995). Lost science in the Third World. *Scientific American*, *8*, 76-83.
- Wikler, A. & Pescor, F. T. (1967). Classical conditioning of a morphine abstinence phenomenon, reinforcement of opioid-drinking behavior and "relapse" in morphine-addicted rats. *Psychopharmacology*, *10* (3), 255-284.
- Wilde, M. & Wagstaff, A. J. (1997). Acamprosate. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification. *Drugs*, *53* (6), 1038-1053.
- Williams, K. L. & Woods, J. H. (1999). Conditioned effects produced by naltrexone doses that reduce ethanol-reinforced responding in rhesus monkeys. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *23* (4), 708-715.
- Williamson, P. R. & Gamble, C. (2004). Identification and impact of outcome selection bias in meta-analysis. *Statistics in Medicine [Epub ahead of print]*, *6*.
- Winer, B. J. (1971). *Statistical principles in experimental design*. New York: McGraw-Hill.
- Wise, R. A. (2002). Brain reward circuitry: Insights from unsensed incentives. *Neuron*, *36*, 229-240.
- Wittmann, W. & Matt, G. (1986). Meta-analyse als Integration von Forschungsergebnissen am Beispiel deutschsprachiger Arbeiten zur Effektivität von Psychotherapie. *Psychologische Rundschau*, *37*, 20-40.
- Yoshimoto, K., McBride, W. J., Lumeng, L. & Li, T. K. (1992). Ethanol enhances the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens of HAD and LAD lines of rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *16* (4), 781-785.
- Yoshimoto, K., Ueda, S., Kato, B., Takeuchi, Y., Kawai, Y., Noritake, K. & Yasuhara, M. (2000). Alcohol enhances characteristic releases of dopamine and serotonin in the central nucleus of the amygdala. *Neurochemistry International*, *37* (4), 369-376.

- Yoshino, A. & Kato, M. (1995). Influence of social desirability response set on self-report for assessing the outcome of treated alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19 (6), 1517-1519.
- Yusuf, S., Cairns, J. A., Camm, A. J., Fallen, E. L. & Gersh, B. J. (1998). *Evidence-Based Cardiology*. London: BMJ Publishing Group.
- Zeise, M. L., Kasparov, S., Capogna, M. & Zieglgänsberger, W. (1993). Acamprosate (calciumacetylhomotaurinate) decreases postsynaptic potentials in the rat neocortex: Possible involvement of excitatory amino acid receptors. *European Journal of Pharmacology*, 23 (1), 47-52.
- Ziegler, A., Lange, S. & Bender, R. (2004). Systematische Übersichten und Meta-Analysen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, (129), T11-T15.
- Zornoza, T., Cano, M. J., Polache, A. & Granero, L. (2003). Pharmacology of acamprosate: An overview. *CNS Drug Reviews*, 9 (4), 359-374.

Primärstudien

Eingeschlossene Primärstudien zu Acamprosat

- Baltieri, D. A. & de Andrade, A. G. (2003). Efficacy of acamprosate in the treatment of alcohol-dependent outpatients. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 25 (3), 156-159.
- Barrias, J. A., Chabac, S., Ferreira, L., Fonte, A. & Potgieter, A. S. (1997). Acamprosate: multicenter. Portuguese efficacy and tolerance evaluation study. *Psiquiatria Clinica*, 18, 149-160.
- Besson, J., Aeby, F., Kasas, A., Lehert, P. & Potgieter, A. (1998). Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: A controlled study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22 (3), 573-579.
- Chick, J., Howlett, H., Morgan, M. Y. & Ritson, B. (2000a). United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 35 (2), 176-187.
- Geerlings, P. J., Ansoms, C. & van den Brink, W. (1997). Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study in out-patient alcoholics in The Netherlands, Belgium and Luxembourg. *European Addiction Research*, 3, 129-137.
- Gual, A. & Lehert, P. (2001). Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: A double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol and Alcoholism*, 36 (5), 413-418.
- Kiefer, F., Jahn, H., Tarnaske, T., Helwig, H., Briken, P., Holzbach, R., Kämpf, P., Stracke, R., Baehr, M., Naber, D. & Wiedemann, K. (2003). Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: A double-blind, placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 60, 92-99.
- Ladewig, D., Knecht, T., Leher, P. & Fendl, A. (1993). Acamprosate - a stabilizing factor in long-term withdrawal of alcoholic patients. *Therapeutische Umschau*, 50, 182-188.
- Lhuintre, J. P., Moore, N., Tran, G., Steru, L., Langrenon, S., Daoust, M., Parot, P., Ladure, P., Libert, C., Boismare, F. & Hillemand, B. (1990). Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol and Alcoholism*, 25, 613-622.
- Lhuintre, J., Daoust, M., Moore, N. D., Chretien, P., Saligaut, C., Tran, G., Boismare, F. & Hillemand, B. (1985). Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. *Lancet*, 1 (4), 1014-1016.
- Mason, B. J. (2001). Results of the multicenter study of acamprosate in the treatment of alcoholism. (Abstract). *Biological Psychiatry*, 48 Suppl (8), 77.

- Namkoong, K., Lee, B. O., Lee, P. G., Choi, M. J., Lee, E. & Investigators, K. A. C. T. (2003). Acamprosate in Korean alcohol-dependent patients: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol and Alcoholism*, 38 (2), 135-141.
- Niederhofer, H. & Staffen, W. (2003). Acamprosate and its efficacy in treating alcohol dependent adolescents. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 12 (3), 144-148.
- Paille, F. M., Guelfi, J. D., Perkins, A. C., Royer, R. J., Steru, L. & Parot, P. (1995). Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 30 (2), 239-247.
- Pelc, I., Le Bon, O., Lehert, P. & Verbanck, P. (1992). Acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A six month postdetoxification study. In M. Soyka (Hrsg.), *Acamprosate in Relapse Prevention of Alcoholism*. (pp. 133-142). Berlin: Springer-Verlag.
- Pelc, I., Verbanck, P., Le Bon, O., Gavrilovic, M., Lion, K. & Lehert, P. (1997). Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. *British Journal of Psychiatry*, 171, 73-77.
- Poldrugo, F. (1997). Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. *Addiction*, 92, 1537-1546.
- Rousseaux, J. P., Hers, D. & Ferauge, M. (1996). Does acamprosate influence alcohol consumption of weaned alcoholics? *Journal de Pharmacie de Belgique*, 51, 65-68.
- Sass, H., Soyka, M., Mann, K. & Zieglgansberger, W. (1996). Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 53 (8), 673-680.
- Tempesta, E., Janiri, L., Bignamini, A., Chabac, S. & Potgieter, A. (2000). Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: A placebo-controlled study. *Alcohol and Alcoholism*, 35, 202-209.
- Whitworth, A. B., Fischer, F., Lesch, O. M., Nimmerrichter, A., Oberbauer, H., Platz, T., Potgieter, A., Walter, H. & Fleischhacker, W. W. (1996). Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet*, 25 (347), 1438-1442.

Weiter berücksichtigte Publikationen zu Acamprosat

- Annemans, L., Vanoverbeke, N., Tecco, J. & D'Hooghe, D. (2000). Economic evaluation of Campral (Acamprosate) compared to placebo in maintaining abstinence in alcohol-dependent patients. *European Addiction Research*, 6 (2), 71-78.
- Lipha Pharmaceuticals, I. (2002). *Clinical Background Materials for Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee Meeting*. NDA 21-431 Acamprosate for Maintenance of Abstinence.

Sass, H. (1995). Results from a pooled analysis of 11 European Trials comparing acamprosate and placebo on the treatment of alcohol dependence. *Alcohol and Alcoholism*, 30, 484.

Sass, H., Mann, K. & Soyka, M. (1996). Medikamentöse Unterstützung der Rückfallprophylaxe bei alkoholkranken Patienten mit Acamprosat. *Sucht*, 42, 5 (316-322).

Ausgeschlossene Primärstudien zu Acamprosat

Combine Study Research Group (2003). Testing combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (the COMBINE study): A pilot feasibility study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27, 1123-1131.

De Wildt, W. A., Schippers, G. M., van den Brink, W., Potgieter, A. S., Deckers, F. & Bets, D. (2002). Does psychosocial treatment enhance the efficacy of acamprosate in patients with alcohol problems? *Alcohol and Alcoholism*, 37 (4), 375-382.

Fuchs, W. J. & Riebenfeld, D. (2002). Acamprosate and psychosocial intervention. An integrative treatment approach for prevention of alcohol dependent patients in Switzerland. 7. *Schweizerische Rundschau für Medizinische Praxis*, 24 (91), 735-742.

Gerra, G., Caccavari, R., Delsignore, R., Bocchi, R., Fertoni, G. & Passeri, M. (1992). Effects of fluoxetine and Ca-acetyl-homotaurinate on alcohol intake in familial and non-familial alcoholic patients. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 52, 291-295.

Hammarberg, A., Wennberg, P., Beck, O. & Franck, J. (2004). A comparison of two intensities of psychosocial intervention for alcohol dependent patients treated with acamprosate. *Alcohol and Alcoholism*, 39 (3), 251-255.

Pelc, I., Ansoms, C., Lehert, P., Fischer, F., Fuchs, W. J., Landron, F., Pires, P. & Morgan, M. Y. (2002). The European NEAT program: an integrated approach using acamprosate and psychosocial support for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients with a statistical modeling of therapy success prediction. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26 (10), 1529-1538.

Rubio, G., Jimenez-Arriero, M. A., Ponce, G. & Palomo, T. (2001). Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol and Alcoholism*, 36 (5), 419-425.

Rychlik, R., Siedentop, H., Pfeil, T. & Daniel, D. (2003). Cost-effectiveness of adjuvant treatment with acamprosate in maintaining abstinence in alcohol dependent patients. 5. *European Addiction Research*, 9 (2), 59-64.

Schneider, U., Wohlfarth, K., Schulze-Bonhage, A., Haacker, T., Muller-Vahl, K. R., Zedler, M., Becker, H., Dengler, R. & Emrich, H. M. (1999). Effects of acamprostate on memory in healthy young subjects. *Journal of Studies on Alcohol*, 60 (2), 172-175.

Eingeschlossene Primärstudien zu Naltrexon

Anton, R. F., Moak, D. H., Waid, L. R., Latham, P. K., Malcolm, R. J. & Dias, J. K. (1999). Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 156 (11), 1758-1764.

Anton, R. F., Moak, D. H., Latham, P. K., Waid, L. R., Malcolm, R. J., Dias, J. K. & Roberts, J. S. (2001). Posttreatment results of combining naltrexone with cognitive-behavior therapy for the treatment of alcoholism. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21 (1), 72-77.

Ballidin, J., Berglund, M., Borg, S., Mansson, M., Bendtsen, P., Franck, J., Gustafsson, L., Halldin, J., Nilsson, L. H., Stolt, G. & Willander, A. (2003). A 6-month controlled naltrexone study: Combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27 (7), 1142-1149.

Chick, J., Anton, R., Checinski, K., Croop, R., Drummond, D. C., Farmer, R., Labriola, D., Marshall, J., Moncrieff, J., Morgan, M. Y., Peters, T. & Ritson, B. (2000b). A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol and Alcoholism*, 35 (6), 587-593.

Gastpar, M., Bonnet, U., Boning, J., Mann, K., Schmidt, L. G., Soyka, M., Wetterling, T., Kielstein, V., Labriola, D. & Croop, R. (2002). Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: Results from a german multicenter study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22 (6), 592-598.

Guardia, J., Caso, C., Arias, F., Gual, A., Sanahuja, J., Ramirez, M., Mengual, I., Gonzalvo, B., Segura, L., Trujols, J. & Casas, M. (2002). A double-blind, placebo controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26 (9), 1381-1387.

Heinala, P., Alho, H., Kiiänmaa, K., Lonnqvist, J., Kuoppasalmi, K. & Sinclair, J. D. (2001). Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: A factorial double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21 (3), 287-292.

Hersh, D., Van Kirk, J. R. & Kranzler, H. R. (1998). Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine use disorders. *Psychopharmacology (Berl)*, 139 (1), 44-52.

- Kiefer, F., Jahn, H., Tarnaske, T., Helwig, H., Briken, P., Holzbach, R., Kämpf, P., Stracke, R., Baehr, M., Naber, D. & Wiedemann, K. (2003). Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: A double-blind, placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 92-99.
- Killeen, T. K., Brady, K. T., Gold, P. B., Simpson, K. N., Faldowski, R. A., Tyson, C. & Anton, R. F. (2004). Effectiveness of naltrexone in a community treatment program. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *28* (11), 1710-1717.
- Kranzler, H. R., Modesto-Lowe, V. & Van Kirk, J. (2000). Naltrexone vs. nefazodone for treatment of alcohol dependence. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, *22* (5), 493-503.
- Krystal, J. H., Joyce, A., Cramer, B. S., William, F., Krol, P. D., Gail, F., Kirk, M. S., Robert, A. & Rosenheck, M. D. (2001). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *The New England Journal of Medicine*, *345* (24), 1734-1739.
- Latt, N. C., Jurd, S., Houseman, J. & Wutzke, S. E. (2002). Naltrexone in alcohol dependence: A randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Medical Journal of Australia*, *176* (11), 530-534.
- Lee, A., Tan, S., Lim, D., Winslow, R. M., Wong, K. E., Allen, J., Hall, W. & Parker, G. (2001). Naltrexone in the Treatment of Alcoholism - An Effectiveness Study in Singapore. *Drug and Alcohol Review*, *20*, 193-199.
- Monti, P. M., Rohsenow, D. J., Swift, R. M., Gulliver, S. B., Colby, S. M., Mueller, T. I., Brown, R. A., Gordon, A., Abrams, D. B., Niaura, R. S. & Asher, M. K. (2001). Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: Treatment process and 1-year outcomes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *25* (11), 1634-1647.
- Morris, P. L., Hopwood, M., Whelan, G., Gardiner, J. & Drummond, E. (2001). Naltrexone for alcohol dependence. *Addiction*, *96* (11), 1565-1573.
- O'Malley, S. S., Jaffe, A. J., Chang, G., Rode, S., Schottenfeld, R., Meyer, R. E. & Rounsaville, B. (1996). Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, *53* (217-224).
- O'Malley, S. S., Rounsaville, B. J., Farren, C., Namkoong, K., Wu, R., Robinson, J. & O'Connor, P. G. (2003). Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. *Archives of Internal Medicine*, *163* (14), 1695-1704.
- O'Malley, S. S., Jaffe, A. J., Chang, G. & Schottenfeld, R. (1992). Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, *49* (11), 876-880.

- Oslin, D., Liberto, J. G., O'Brien, J., Krois, S. & Norbeck, J. (1997). Naltrexone as an adjunctive treatment for older patients with alcohol dependence. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 5 (4), 324-332.
- Volpicelli, J., Alterman, A. I., Hayashida, M., O'Brien, C. P. & O'Brien, C. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 49 (11), 876-880.
- Volpicelli, J. R., Rhines, J. S., Rhines, K. C., Volpicelli, L. A., Alterman, A. I. & O'Brien, C. P. (1997). Naltrexone and alcohol dependence: role of subject compliance. *Archives of General Psychiatry*, 54 (8), 737-742.

Weiter berücksichtigte Publikationen zu Naltrexon

- Alho, H., Heinälä, P. & Kiiänmaa, K. (1999). Naltrexone for alcohol-dependence: Double-blind placebo-controlled Finnish trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 46A.
- Cramer, J., Rosenheck, R., Kirk, G., Krol, W. & Krystal, J. (2003). Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value Health*, 6 (5), 566-573.
- Jaffe, A. J., Rounsaville, B., Chang, G., Schottenfeld, R. S., Meyer, R. E. & O'Malley, S. S. (1996). Naltrexone, Relapse Prevention, and supportive therapy with alcoholics: An analysis of patient treatment matching. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64 (5), 1044-1053.
- O'Malley, S., Croop, R. S., Wroblewski, J. M. & Labriola, D. F. (1995). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: A combined analysis of two trials. *Psychiatric Annals*, 25 (11), 681-688.
- O'Malley, S. S., Jaffe, A., Chang, G., Witte, G., Schottenfeld, R. S. & Rounsaville, B. J. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: Preliminary findings. In C. A. Naranjo & E. M. Sellers (Eds.), *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism*. . (pp. 148-160). New York: Springer-Verlag.
- O'Malley, S. S. (1996). Opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: clinical efficacy and prevention of relapse. *Alcohol and Alcoholism*, 1, 77-81.
- O'Malley, S. S., Jaffe, A., Rode, S. & Rounsaville, B. J. (1996). Experience of a slip among alcoholics treated with naltrexone or placebo. *American Journal of Psychiatry*, 153 (2), 281-283.
- O'Brien, C. P., Volpicelli, L. A. & Volpicelli, J. R. (1996). Naltrexone in the treatment of Alcoholism: A Clinical Review. *Alcohol*, 13 (1), 35-39.

- Oslin, D. W., Pettinati, H. & Volpicelli, J. R. (2002). Alcoholism treatment adherence: older age predicts better adherence and drinking outcomes. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10 (6), 740-747.
- Oslin, D. W., Berrettini, W., Kranzler, H. R., Pettinati, H., Gelernter, J., Volpicelli, J. R. & O'Brien, C. P. (2003). A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, 28 (8), 1546-1552.
- Volpicelli, J. R., O'Brien, C. P., Alterman, A. I. & Hayashida, M. (1990). Naltrexone and the treatment of alcohol-dependence: Initial observations. In L. D. Reid (Ed.), *Opioids, Bulimia and Alcohol Abuse and Alcoholism*. (pp. 195-214). New York: Springer-Verlag.
- Volpicelli, J., Alterman, A. I., Hayashida, M., O'Brien, C. P. & O'Brien, C. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 49 (11), 876-880.
- Volpicelli, J. R., Watson, N. T., King, A. C., Sherman, C. E. & O'Brien, C. P. (1995). Effect of naltrexone on alcohol 'high' in alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, 152 (4), 613-615.

Ausgeschlossene Primärstudien zu Naltrexon

- Cramer, J., Rosenheck, R., Kirk, G., Krol, W. & Krystal, J. (2003). Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value Health*, 6 (5), 566-573.
- Jaffe, A. J., Rounsaville, B., Chang, G., Schottenfeld, R. S., Meyer, R. E. & O'Malley, S. S. (1996). Naltrexone, Relapse Prevention, and supportive therapy with alcoholics: An analysis of patient treatment matching. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64 (5), 1044-1053.
- O'Malley, S., Croop, R. S., Wroblewski, J. M. & Labriola, D. F. (1995). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: A combined analysis of two trials. *Psychiatric Annals*, 25 (11), 681-688.
- O'Malley, S. S., Jaffe, A., Chang, G., Witte, G., Schottenfeld, R. S. & Rounsaville, B. J. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: Preliminary findings. In C. A. Naranjo & E. M. Sellers (Eds.), *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism*. (pp. 148-160). New York: Springer-Verlag.
- O'Malley, S. S. (1996). Opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: clinical efficacy and prevention of relapse. *Alcohol and Alcoholism*, 1, 77-81.
- O'Malley, S. S., Jaffe, A., Rode, S. & Rounsaville, B. J. (1996). Experience of a slip among alcoholics treated with naltrexone or placebo. *American Journal of Psychiatry*, 153 (2), 281-283.

- O'Brien, C. P., Volpicelli, L. A. & Volpicelli, J. R. (1996). Naltrexone in the treatment of Alcoholism: A Clinical Review. *Alcohol*, 13 (1), 35-39.
- Oslin, D. W., Pettinati, H. & Volpicelli, J. R. (2002). Alcoholism treatment adherence: older age predicts better adherence and drinking outcomes. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10 (6), 740-747.
- Oslin, D. W., Berrettini, W., Kranzler, H. R., Pettinati, H., Gelernter, J., Volpicelli, J. R. & O'Brien, C. P. (2003). A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, 28 (8), 1546-1552.
- Volpicelli, J. R., O'Brien, C. P., Alterman, A. I. & Hayashida, M. (1990). Naltrexone and the treatment of alcohol-dependence: Initial observations. In L. D. Reid (Ed.), *Opioids, Bulimia and Alcohol Abuse and Alcoholism*. (pp. 195-214). New York: Springer-Verlag.
- Volpicelli, J., Alterman, A. I., Hayashida, M., O'Brien, C. P. & O'Brien, C. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 49 (11), 876-880.
- Volpicelli, J. R., Watson, N. T., King, A. C., Sherman, C. E. & O'Brien, C. P. (1995). Effect of naltrexone on alcohol 'high' in alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, 152 (4), 613-615.

8 Anhang

Anhang 1: Beispiel zur Konfundierung von Abstinenz- und Rückfall-Quoten

Die Gefahr möglicher Konfundierung zwischen den Abstinenz- und Rückfall-Quote soll im Folgenden an einem Beispiel verdeutlicht werden: Geht man davon aus, dass das Risiko eines Abstinenzverstoßes in einer unbehandelten Kontrollgruppe bei 50% liegt ($p_K = 0,5$), wobei innerhalb dieser Gruppe wiederum die Hälfte der Patienten kontrolliert, die andere Hälfte unkontrolliert trinkt ($p_R^1 = 0,5$), dann wäre bei einem Stichprobenumfang von $n = 40$ bei 20 Patienten der Kontrollgruppe ein Abstinenzverstoß und bei 10 Patienten einen Rückfall zu unkontrolliertem Trinken zu erwarten. Gleichzeitig soll angenommen werden, dass eine Behandlung das Risiko eines Abstinenzverstoßes im Vergleich zur Kontrollgruppe um 50% reduziert, wogegen das Risiko eines Kontrollverlust innerhalb der Gruppe der Alkohol-Sampler von der Behandlung unbeeinflusst bleibt. Bei einem Stichprobeumfang von $n = 40$ würden erwartungsgemäß 25% der behandelten Patienten Alkohol konsumieren ($n_K = 10$), die Hälfte davon ($n_R = 5$) in unkontrollierter Weise.

Obwohl die Substanz das Rückfallrisiko (unter der Bedingung eines Abstinenzverstoßes) nicht beeinflusst, ergibt sich für das relative Risiko eines Rückfalls bei Relativierung rückfälliger Patienten an der Gesamtgruppe behandelter Patienten ein Wert von $RR = 0,5$.

$$RR = \frac{\frac{5}{40}}{\frac{10}{40}} = \frac{1}{2}$$

Die Substanz reduziert demnach das Risiko eines Rückfalls zu unkontrolliertem Trinken um die Hälfte des Kontrollgruppen-Risikos. Allerdings ist die nachgewiesene Reduktion des Rückfall-Risikos in dem Fall ausschließlich durch den erhöhten Anteil abstinenter Patienten in der Verumgruppe bedingt, so dass der ermittelte Wert auf einer Konfundierung von Abstinenz- und Rückfallquoten basiert. Die Anteile der einzelnen Subgruppen werden durch das Baumdiagramm in Abbildung 27 visualisiert.

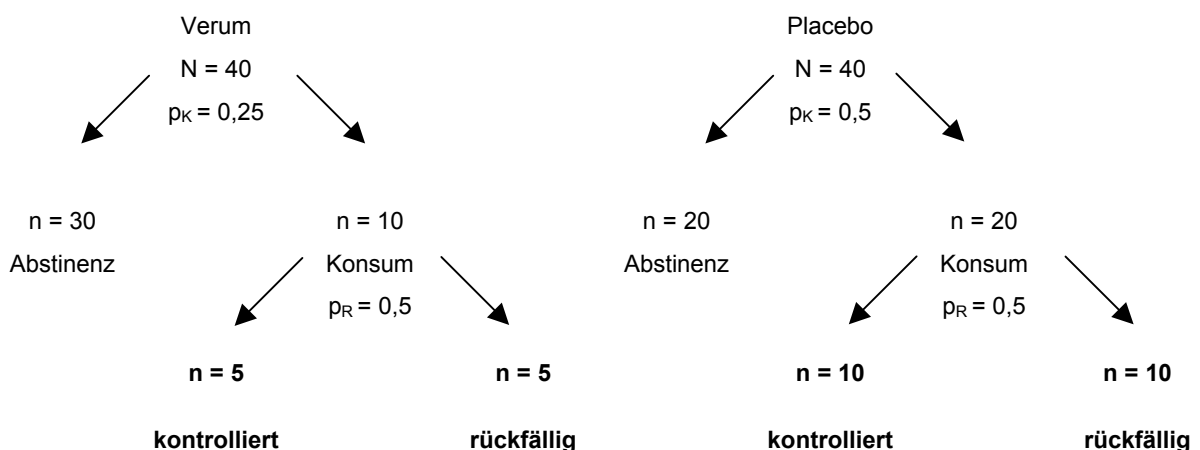


Abbildung 27: Darstellung der Teilgruppen des obigen Beispiels als Baumdiagramm

¹ bedingtes Rückfallrisiko, d. h. das Rückfallrisiko innerhalb der Teilgruppe der Sampler

Anhang 2: Datengrundlage der Meta-Analysen

Anhang 2A: Datengrundlage der Meta-Analysen zu Acamprosat

Autor(en) der Meta-Analyse/ Primärstudie	Schöchlín & Engel (2000)	Kranzler & Van Kirk (2001)	Slattery et al. (2003)	Berglund et al. (2003)	Mann et al. (2004)	Bouza et al. (2004)
Baltieri & de Andrade (2003)						
Barrias et al. (1997)			x	x	x	
Besson et al. (1998)		x	x	x	x	x
Chick et al. (2000a)		x	x	x	x	x
Geerlings et al. (1992)		x	x	x	x	x
Gual & Lehert (2001)			x		x	x
Kiefer et al. (2003)					x	
Ladewig et al. (1993)	x		x	x	x	x
Lhuinire et al. (1985)	x		x	x		
Lhuinire et al. (1990)	x			x		x
Mason (2001)						
Namkoong et al. (2003)			x		x	
Niederhofer & Staffen (2003)						
Paille et al. (1995)	x	x	x	x	x	x
Pelc et al. (1992)		x	x	x	x	
Pelc et al. (1997)		x	x	x	x	x
Poldrugo (1997)		x	x	x	x	x
Rousseaux et al. (1996)			x	x	x	x
Sass et al. (1996)	x	x	x	x	x	x
Tempesta et al. (2000)		x	x	x	x	x
Whitworth et al. (1996)	x	x	x	x	x	x

Anhang 2B: Datengrundlage der Meta-Analysen zu Naltrexon

Autor(en) der Meta-Analyse/ Primärstudie	Schöchlin & Engel (2000)	Kranzler & Van Kirk (2001)	Streeton & Whelan (2001)	Srisurapanont & Jarusuraisin (2001)	Slattery et al. (2003)	Berglund et al. (2003)	Bouza et al. (2004)	Srisurapanont & Jarusuraisin (2005)
Anton et al. (1999)		X	X	X	X	X	X	
Ballin et al. (1999)								X
Chick et al. (2000b)		X	X	X	X	X	X	X
Gastpar et al. (2002)								X
Guardia et al. (2002)								X
Heinälä et al. (2001)					X	X	X	X
Hersh et al. (1998)		X		X			X	X
Kiefer et al. (2003)							X	
Killeen et al. (2004)								X
Kranzler et al. (2000)		X						
Krystal et al. (2001)		X		X	X		X	X
Krystal et al. (2001)				X	X		X	X
Latt et al. (2002)							X	X
Monti et al. (2001)					X		X	X
Morris et al. (2001)				X	X	X	X	X
O'Malley et al. (1992)	X	X	X	X	X	X	X	X
O'Malley et al. (2003)					X			X
Osin et al. (1997)			X	X			X	X
Volpicelli et al. (1992)	X	X	X	X	X	X	X	X
Volpicelli et al. (1997)		X	X		X	X	X	X

Anhang 3: Ausgeschlossene Primärstudien

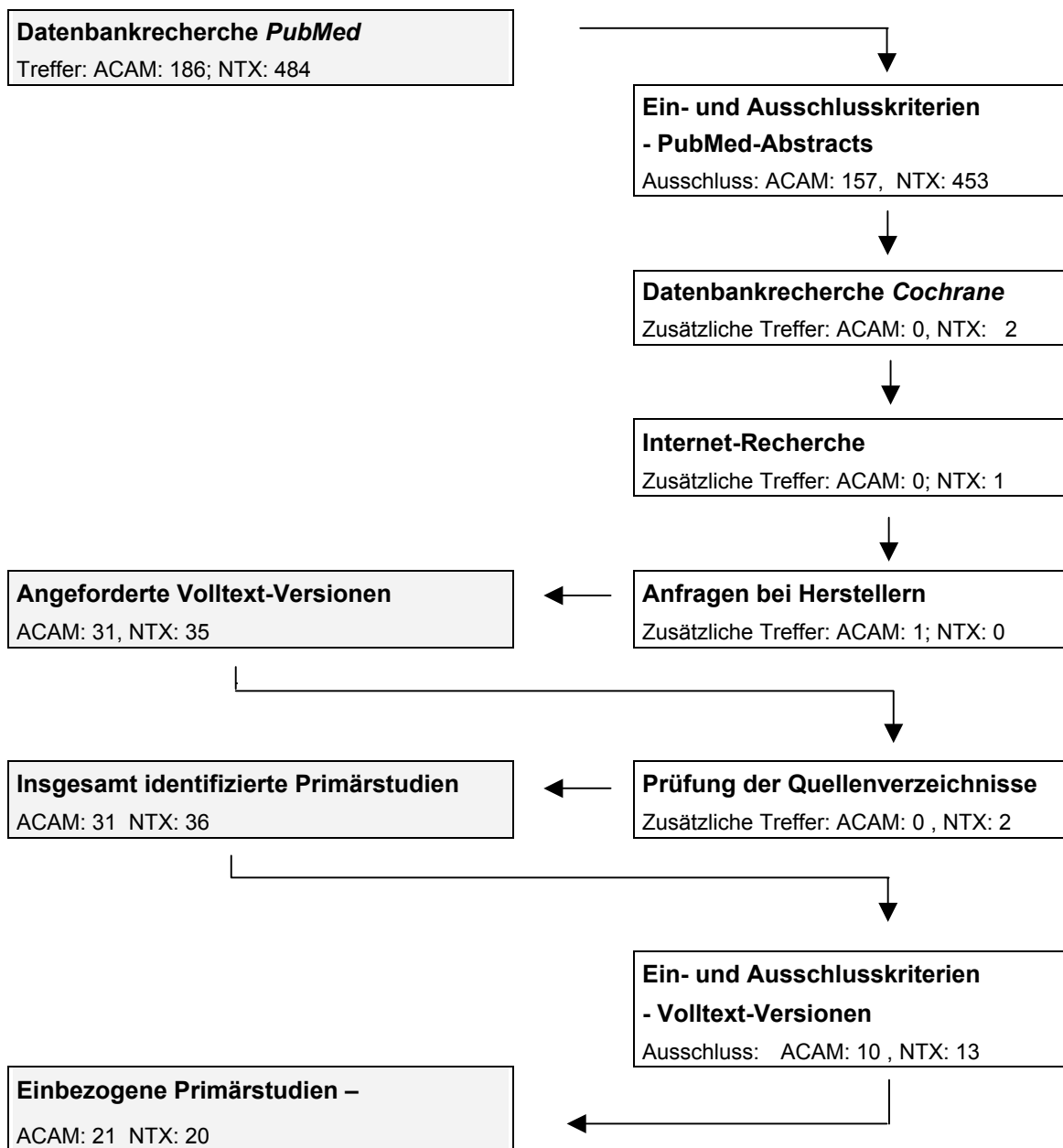
Anhang 3A: Ausgeschlossene Primärstudien zu Acamprosat

Autor(en)	Ausschlussgrund
Borg (1994)	N = 20
COMBINE Study Research Group (2003)	laufende Studie
de Wildt (2002)	ohne Placebo
Fuchs & Riebenfeld (2002)	ohne Placebo
Gerra et al. (1992)	Behandlungsdauer: 4 Wochen
Hammaberg et al. (2004)	ohne Placebo
Pelc et al. (2002)	ohne Placebo
Rubio et al. (2001)	ohne Placebo
Rychlik et al. (2003)	ohne Placebo
Schneider et al. (1999)	Behandlungsdauer: 7 Tage

Anhang 3B: Ausgeschlossene Primärstudien zu Naltrexon

Autor(en)	Ausschlussgrund
Ahmadi & Ahmadi (2002)	ohne Darstellung der Zielkriterien
Ait-Daoud et al. (2001)	ohne Placebo
Auriacome et al. (2000)	ohne Darstellung der Zielkriterien
Carroll et al. (1993)	ohne Placebo
Davidson et al. (1996)	Diagnose: Alkoholmissbrauch
Davidson et al. (2004)	Diagnose: Riskanter Alkoholkonsum
Farren et al. (1999)	Einzeldosis
Galarza (1997)	N = 20
Johnson et al. (2000)	ohne Placebo
Huang et al. (2002)	nicht erhältlich
Knox & Donovan (1999)	Behandlungsdauer: 21 Tage
Kranzler et al. (1997)	Diagnose: Riskanter Alkoholkonsum
Landabaso (1999)	ohne Placebo
Oslin et al. (1999)	ohne Placebo
Rubio et al. (2001)	ohne Placebo
Rubio et al. (2002)	ohne Placebo
Rybakowski (1997)	nicht publiziert

Anhang 4: Sequentielle Identifikation der Primärstudien



Anhang 5: Suchbegriffe der elektronischen Primärstudien-Recherche

Anhang 5A: Suchbegriffe der PubMed-Recherche

Suchbegriffe (Limits:Human)	Treffer
#1 alcohol or alcoholism	259057
#2 drinking	43557
#3 relapse prevention	16021
#4 anti-craving or anticraving	56
#5 acamprosate	190
#6 (#1 or #2 or #3 or #4) and #5	186
#7 naltrexone	1735
#8 (#1 or #2 or #3 or #4) and #7	484

Datum der letzten Recherche: 30.11.2004

Anhang 5B: Suchbegriffe der Recherche im Cochrane Controlled Trials Register

Suchbegriffe	Treffer
#1 Naltrexone and (alcohol or alcoholism)	273
#2 Naltrexone and (relapse prevention)	53
#3 Naltrexone and (anticraving)	5
(#1 or #2 or #3)	331
#1 Acamprosat and (alcohol or alcoholism)	92
#2 Acamprosat and (relapse prevention)	32
#3 Acamprosat and (anticraving)	2
(#1 or #2 or #3)	126

Datum der letzten Recherche: 30.11.2004

Anhang 6: Angefragte Autoren, Hersteller und Dokumentlieferdienste

Angefragte Primärstudien-Autoren

Autoren der Naltrexon-Studien:

Ahmadi, J.
Auriacombe, M.
Balldin, J., Mansson, M.
Chick, J.
Galarza, N.
Gastpar, M.
Guardia, J., Segura, L.
Heinäälä, P.
Kranzler, H. R.
Krystal, J. H., Cramer, J
Latt, N.
Lee, A.
Monti, P. M.
Morris, P. L.
O'Malley, S. S.
Rybakowski, J.
Volpicelli, J. R.

Autoren der Acamprosat-Studien:

Baltieri, D.
Barrias, J. A.
Chick, J.
Geerlings, P. J.
Gual, A.
Ladewig, D.
Namkoong, K.
Niederhofer, H.
Sass, H.
Whitworth, A. B., Potgieter, A.,
Fleischhacker, W. W.

Angefragte Review-Autoren:

Berglund, M.
Srisurapanont, M.
Verheul, R.

Anfragen beim Hersteller:

Hersteller:

Merck-Lipha, Lyon, France
Merck & Co., New York, USA
Bristol-Myers Squibb Company,
Princeton, USA
Dupont Pharmaceuticals,
Delaware, USA

Kontakt, Funktion:

Dr. F. Landron, International Medical Advisor
Dr. T. Musliner, Executive Director Clinical Research,
Dr. J. Palmer, Chief Scientific Officer, President,
Pharmaceutical Research Institute
Dr. D. Labriola, Scientist, Clinical Research
and Development

Angefragte Institutionen:

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
Mirin, S., NIAAA Directors Board, Alcohol and Drug Abuse Research Center, Belmont, USA

Angefragte Dokumentlieferdienste:

Bibliotheksverbund Bayern
subito-Dokumentlieferdienst
Deutsche Zentralbibliothek für Medizin Köln
Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ISI Document Solutions des Institute for Scientific Information®

Anhang 7: Gesamtstichprobe und Anteile unpublizierter Daten

Anhang 7A: Gesamtstichprobe und Anteile unpublizierter Daten für Acamprosat

Zielkriterium	Daten (gesamt)		davon unpubliziert			Quelle		
	Studien	Patienten	Studien	Patienten	Anteil ¹²	Autor	Merck	FDA
Drop-Out-Quoten								
Behandlungsende	20	5280	5	1125	21,3	1	4	0
90 Tage	16	3595	5	1125	31,3	1	4	0
180 Tage	10	3141	5	1148	36,5	0	5	0
360 Tage	5	1673	2	723	43,2	0	2	0
Abstinenz-Quoten								
Behandlungsende	20	4781	1	518	10,8	0	0	1
90 Tage	20	4781	3	928	19,4	2	0	1
180 Tage	13	4069	1	518	12,7	0	0	1
360 Tage	5	1673	0	0	0,0			
Abstinenz-Quoten (Intervall)								
90 Tage	14	3866	8	2432	62,9	0	8	0
180 Tage	14	3866	7	2244	58,0	0	7	0
360 Tage	5	1673	2	723	43,2	0	2	0
Rückfall-Quoten (Intervall)								
Behandlungsende	11	3172	9	2511	79,2	1	7	1
90 Tage	10	2654	8	2432	91,6	1	7	0
180 Tage	8	2762	6	2079	75,3	0	5	1
360 Tage	2	723	2	723	100,0	0	2	0
Zeitintervall (Behandlungsende)								
bis Konsum	6	1863	5	1561	83,8	1	3	1
bis Rückfall	1	142	1	142	100,0	1	0	0
Trinktage								
Behandlungsende	14	3866	14	3866	100	0	14	0
90 Tage	14	3866	14	3866	100	0	14	0
Konsum-Menge								
Behandlungsende	15	3945	14	3866	98,0	1	13	0
90 Tage	14	3866	13	3739	96,7	0	13	0
GGT								
Behandlungsende	6	1263	0,0	0	0,0	0	0	0
90 Tage	5	988	0,0	0	0,0	0	0	0
Follow-up	8	2019	0,0	0	0,0	0	0	0

¹ stichprobengewichteter Anteil an der Gesamtstichprobe

Anhang 7B: Gesamtstichprobe und Anteile unpublizierter Daten für Naltrexon

Zielkriterium	Daten (gesamt)		davon unpubliziert		
	Studien	Patienten	Studien	Patienten	Anteil ¹
Drop-Out-Quoten					
Behandlungsende	18	2182	3	869	39,8
90 Tage	18	2182	3	869	39,8
180 Tage	4	649	2	536	82,6
360 Tage	1	418	1	418	100,0
Abstinenz-Quoten					
Behandlungsende	18	2182	3	738	33,8
90 Tage	12	1865	2	829	44,5
180 Tage	3	231	1	118	51,1
360 Tage	1	418	1	418	100,0
Rückfall-Quoten					
Behandlungsende	20	2475	0	0	0,0
90 Tage	18	2571	0	0	0,0
180 Tage	4	352	0	0	0,0
360 Tage	1	418	0	0	0,0
Zeitintervall (Behandlungsende)					
Zeit bis ersten Konsum	5	770	1	111	4,4
Zeit bis zum ersten Rückfall	5	1259	1	111	4,4
Trinktage					
Behandlungsende	11	1444	1	202	14,0
90 Tage	8	1422	1	202	14,2
Konsum-Menge					
Behandlungsende	6	675	1	111	16,4
90 Tage	6	675	1	111	16,4
GGT					
Behandlungsende	7	741	1	111	15,0
90 Tage	6	623	1	111	17,8
Follow-up	4	781	0	0	0,0

¹ stichprobengewichteter Anteil an der Gesamtstichprobe

Anhang 8: Kodierbogen

KODIERBOGEN

Der vorliegende Kodierbogen dient zur Erfassung von Merkmalen und Ergebniswerten der Primärstudien zur Wirksamkeit von Acamprosat und Naltrexon in der Rückfallprophylaxe alkoholabhängiger Patienten. Die zu kodierenden Informationen sind den Publikationen der Studien zu entnehmen und an der dafür vorgesehenen Stelle im Kodierbogen einzutragen. Neben Studien- und Stichprobenmerkmalen sowie Ergebniswerten sind simultan Seitenzahl und Absatz der Information zu kodieren (vgl. Textfeld *Seitenzahl / Absatz*). Items, für deren Kodierung Zuordnungsregeln oder begriffliche Spezifikationen vorliegen, sind im Kodierbogen entsprechend gekennzeichnet (*). Ergeben sich im Rahmen der anschließenden Kodierungen Schwierigkeiten oder Unsicherheiten, sind diese unter Angabe der Itemkennzahl im *Protokollbogen* zu vermerken.

Weitere Hinweise zur Kodierung entnehmen Sie bitte der Kodieranweisung!

A Allgemeine Informationen zur Studie

Erstautor der Publikation _____

Publikationsjahr _____

Analyseeinheit Gesamtgruppe
 Subgruppe

Spezifikation der Subgruppe* _____

A 1 Herkunft der Studie keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____

- Europa
- USA
- Lateinamerika
- Asien
- Australien

A 2 Studienanlage keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____

- Single-Center
- Multicenter-Studie Anzahl beteiligter Kliniken ____

A3 Prüfsubstanz * keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____

- Acamprosat
- Naltrexon
- Nalmefen

A 3 Stichprobenrekrutierung keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____

- Rekrutierung aus Patientenkollektiv
- Zeitungsinserat
- weitere

A 4 Stichprobenumfang * keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____

	gesamt	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Randomisierung	n= ____	n= ____	n= ____
Behandlungsbeginn	n= ____	n= ____	n= ____
Statistische Analyse	n= ____	n= ____	n= ____

B **Behandlungsmerkmale**

B 1 Vorbehandlung keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____
 ohne Vorbehandlung

- ambulanter Entzug
- stationärer Entzug
- nicht weiter spezifizierte Entzugsbehandlung
- Wash-Out -/ Phase
- Placebokontrollierte Baseline-Phase
- Psychotherapie
- weitere

B 2 Ausschluss nach Randomisierung * keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____
 kein Ausschluss

- Konsum/Rückfall
- Abbruch vor erster Dosisgabe
- Auftreten schwerer Nebenwirkungen
- weitere

B 3 Abstinenzdauer vor Behandlungsbeginn * keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____
 ohne Abstinenzphase

Minimale Abstinenzdauer ____ Tage
Maximale Abstinenzdauer ____ Tage

B 5	Dauer der Behandlung *	<input type="checkbox"/> keine Angabe	Seite/ Absatz ____ / ____
	_____ Tage		
B 6	Dauer der Follow-up-Phase *	<input type="checkbox"/> keine Angabe <input type="checkbox"/> ohne Follow-up	Seite/ Absatz ____ / ____
	_____ Tage		
B 7	Behandlungsform	<input type="checkbox"/> keine Angabe	Seite/ Absatz ____ / ____
	<input type="checkbox"/> ambulant <input type="checkbox"/> stationär		
B 8	Maximale Tagesdosis	<input type="checkbox"/> keine Angabe	Seite/ Absatz ____ / ____
	_____ mg		
B 9	Dosierungsplan	<input type="checkbox"/> keine Angabe	Seite/ Absatz ____ / ____
	<input type="checkbox"/> Standarddosierung * <input type="checkbox"/> individuelle Dosierung *		
B 10	Zugelassene Begleitmedikation *	<input type="checkbox"/> keine Angabe <input type="checkbox"/> ohne Begleitmedikation	Seite/ Absatz ____ / ____
	<input type="checkbox"/> Benzodiazepine <input type="checkbox"/> Disulfiram <input type="checkbox"/> Antidepressiva <input type="checkbox"/> Neuroleptika <input type="checkbox"/> andere		
B 11	Psychosoziale Intervention *	<input type="checkbox"/> keine Angabe <input type="checkbox"/> ohne psychosoziale Betreuung	Seite/ Absatz ____ / ____
	<input type="checkbox"/> Verhaltenstherapie (primäre Rückfallprävention) <input type="checkbox"/> Verhaltenstherapie (sekundäre Rückfallprävention) <input type="checkbox"/> Psychosoziale Unterstützung <input type="checkbox"/> Selbsthilfe-Programme <input type="checkbox"/> Psychoedukation <input type="checkbox"/> andere psychotherapeutische Verfahren <input type="checkbox"/> Verfahren nicht weiter spezifiziert		
B 11.1	Fokussiertes Ziel der Therapie	<input type="checkbox"/> keine Angabe	Seite/ Absatz ____ / ____
	<input type="checkbox"/> Abstinenz <input type="checkbox"/> Reduktion des Alkoholkonsums		

B 11.1 Modalität der psychosozialen Intervention keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____

- Einzeltherapie
- Paar-/ Familientherapie
- Gruppentherapie

B 11.2 Standardisierung der Psychotherapie keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____

- manualgestützte Therapie
- individuelle Therapie

B 11.3 Umfang der Psychotherapie keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____

Durchschnittlicher Umfang: _____ Minuten /Monat

D Operationalisierung, Messung und Analyse der abhängigen Variablen

D1 Abstinenzkontrolle

D 1.1 Methode der Abstinenzkontrolle keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____
zu **Beginn der Behandlung** ohne Abstinenzbewertung

- Patientenbefragung
- Fremdauskunft
- Atemluftanalyse
- Blutanalyse
- Urinanalyse

D 1.1 Kontrolle des Alkoholkonsums keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____
im **Behandlungsverlauf** ohne Abstinenzbewertung

- Patientenbefragung
- Fremdauskunft
- Atemluftanalyse
- Blutanalyse
- Urinanalyse

D 1.3 Methode der Patientenbefragung * keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____

- retrospektive, tagesbezogene Befragung (z. B. Time-Line Follow-Back)
- retrospektive Befragung über Zeitintervall (z. B. Quantity-Frequency)
- Verhaltensprotokollierung (z. B. Diary Cards)
- weitere Methoden
- Methode nicht genauer spezifiziert

D 1.4 Zeitfenster der Befragung /Protokollierung * keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____

- konstantes Zeitfenster _____ Tag(en)
- variables Zeitfenster zwischen _____ Tag(en) und _____ Tagen

D 1.1 Zur Validierung genutzte Laborparameter keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____
 ohne Abstinenzbewertung

- GGT
- CDT
- ALAT
- ASAT
- MCV
- Alkohol (Blut-, Atemluft-, Urinkonzentration)

D 1.5 Häufigkeit durchgeführter Validierungen keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____

	Anzahl im Verlauf der Studie
Atemluftanalyse	_____
Blutanalyse	_____
Urinanalyse	_____
Fremdauskunft	_____

D 1.6 Definition des kontrollierten Konsums * keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____
 ohne Definition kontrollierten Konsums

Oberer Grenzwert des **Durchschnittskonsums (Angaben für männliche Patienten)**

___ Gramm Alkohol pro Konsumepisode
 Konsumtag
 Tag

___ Konsumtage pro Monat

Oberer Grenzwert des **Höchstkonsums (Angaben für männliche Patienten)**

___ Gramm Alkohol pro Konsumepisode
 Konsumtag
 Tag

D 1.7 Definition des Rückfalls * keine Angabe Seite/ Absatz ____ / ____
 ohne Definition

- jeglicher Alkoholkonsum
- Überschreiten des unter 1.6 definierten Grenzwerts

D 2	Complianceverhalten		
D 2.1	Methode der Complianceprüfung	<input type="checkbox"/> keine Angabe <input type="checkbox"/> ohne Complianceprüfung	Seite/ Absatz ____ / ____
	<input type="checkbox"/> Plasmaspiegel <input type="checkbox"/> Compliance-Marker <input type="checkbox"/> Medication Management System <input type="checkbox"/> Pill-Counting <input type="checkbox"/> Patientenbefragung <input type="checkbox"/> Fremdauskunft		
D 2.2	Definition der Compliance	<input type="checkbox"/> keine Angabe	Seite/ Absatz ____ / ____
	<input type="checkbox"/> Anteil eingenommener Dosen <input type="checkbox"/> Anteil complianter Patienten Schwellenwert: ____ % <input type="checkbox"/> Plasmaspiegel /Metabolitenkonzentration <input type="checkbox"/> reguläre Beendigung der Therapie <input type="checkbox"/> andere Definition		
D 3	Behandlung rückfälliger Patienten	<input type="checkbox"/> keine Angabe	Seite/ Absatz ____ / ____
	<input type="checkbox"/> Ausschluss nach Rückfall/Konsum <input type="checkbox"/> Weiterbehandlung <input type="checkbox"/> erneute Entzugsbehandlung		
D 3	Bewertung abwesender Patienten	<input type="checkbox"/> keine Angabe	Seite/ Absatz ____ / ____
	<input type="checkbox"/> unbedingte Wertung der Abwesenheit als Rückfall <input type="checkbox"/> nachträgliche Befragung zum Abstinenzstatus (Selbst- oder Fremdurteil) <input type="checkbox"/> nachträgliche Laborkontrolle <input type="checkbox"/> Regression des Abstinenzstatus (Last-observation-carried-forward)		
D 4	Bewertung vorzeitiger Abbrecher	<input type="checkbox"/> keine Angabe	Seite/ Absatz ____ / ____
	<input type="checkbox"/> unbedingte Wertung des Abbruchs als Rückfall /Konsum <input type="checkbox"/> nachträgliche Befragung zum Abstinenzstatus (Selbst- und Fremdurteil) <input type="checkbox"/> Bewertung unter Berücksichtigung der Abbruchgründe		
D 5	Berechnungsmodus * Nominalskalierte Variablen	<input type="checkbox"/> keine Angabe	Seite/ Absatz ____ / ____
	<input type="checkbox"/> Berechnungsform 1 Erfolgreiche/ Randomisierte <input type="checkbox"/> Berechnungsform 2 Erfolgreiche/ Behandelte <input type="checkbox"/> Berechnungsform 3 Erfolgreiche/ Erreichte		
D 6	Behandlung fehlender Werte Intervallskalierte Variablen	<input type="checkbox"/> keine Angabe	Seite/ Absatz ____ / ____
	<input type="checkbox"/> Ersetzen durch Mittelwert der Gesamtgruppe <input type="checkbox"/> Ersetzen durch Extremwert der Gesamtgruppe <input type="checkbox"/> regressive Schätzung des Mittelwerts <input type="checkbox"/> Ausschluss fehlender Daten		

E Aspekte der methodischen Qualität

E 1 Qualität der Blindung Seite/ Absatz ____ / ____
 fragwürdig
 gesichert
 eingeschränkt

E 2 Compliance-Äquivalenz Seite/ Absatz ____ / ____
 fragwürdig
 gesichert
 eingeschränkt

E 3 Drop-Out-Äquivalenz Seite/ Absatz ____ / ____
 fragwürdig
 gesichert
 eingeschränkt

E 4 Vergleichbarkeit kotherapeutischer Maßnahmen Seite/ Absatz ____ / ____
 fragwürdig
 gesichert
 eingeschränkt

E 5 Pretestäquivalenz * Seite/ Absatz ____ / ____

Merkmale der Abhängigkeit /des Konsums

Schweregrad der Abhängigkeit	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Dauer der Abhängigkeit	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Konsummenge	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Konsumhäufigkeit	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Craving	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Abstinenzdauer/-quote	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Anzahl bisheriger Entgiftungen, Rückfälle	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt

Biologische Indikatoren

Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT)	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Alanin-Amino-Transferase (ALAT)	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Aspartat-Amino-Transferase (ASAT)	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt

Soziale Integration/ Stabilität

Erwerbstätigkeit	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Familienstand / feste Partnerschaft	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Wohnsituation	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Dauer der Schulbildung	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt

Psychiatrische Symptomatik

Angst/ Ängstlichkeit	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Depression/ Depressivität	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Antisoziales Verhalten, Delinquenz	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt
Psychiatrische Symptomatik	<input type="checkbox"/> fragwürdig	<input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> eingeschränkt

C Patientenmerkmale

C1 Nominalskalierte Merkmale

Merkmal	gesamt	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Seite/Ab.
männlich				
abstinent				
erwerbstätig				
mit festem Wohnsitz				
verheiratet				
Depression				
Angststörung				
Konsum illegaler Drogen				
Family history				

C2 Intervallskalierte Merkmale

Merkmal	gesamt		Interventions- gruppe		Kontroll- gruppe		Seite/Ab.
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
Alter							
Body Mass Index							
Dauer der Schulbildung (<i>in Jahren</i>)							
Konsumierte Menge (<i>Gramm/ Konsumtag</i>)							
Konsumierte Menge (<i>Gramm/ Konsumepi.</i>)							
Konsumierte Menge (<i>Gramm/ Tag</i>)							
Konsumtage (<i>pro Monat</i>)							
Dauer der Abhängigkeit (<i>in Jahren</i>)							
Abstinenzdauer (<i>in Tagen</i>)							
Bisherige Entgiftungen							
Bisherige Entwöhnungen							
Craving <i>Kennziffer A</i> ___							
Angst <i>Kennziffer B</i> ___							
Depression <i>Kennziffer C</i> ___							
Schweregrad <i>Kennziffer D</i> ___							
Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)							
Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT)							
Alanin-Amino-Transferase (ALAT)							
Aspartat-Amino-Transferase (ASAT)							
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)							

A Ergebnisse: Fehlende Werte, Compliance und Verweildauer

A1 Anzahl der Patienten mit vorzeitigem Behandlungsabbruch

Seite/ Absatz ____ / ____

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Tag	n	N
30		
90		
180		
270		
360		

A2 Anzahl der Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen

Seite/ Absatz ____ / ____

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Tag	n	n
0		
30		
90		
180		
270		
360		

A3 Anzahl complianter Patienten

Seite/ Absatz ____ / ____

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Tag	n	n
30		
90		
180		
270		
360		

A4 Compliance: Mittlere Einnahmehäufigkeit

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

A5 Verweildauer in der Studie

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

E Ergebnisse: Kontinuierliche Abstinenz**E1 Anzahl kontinuierlich abstinenter Patienten (seit Behandlungsbeginn*)**

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
	n	n
30		
90		
180		
270		
360		

E2 Anzahl abstinenter Patienten (Zeitintervall*)

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
	n	n
30		
90		
180		
270		
360		

E3 Anzahl abstinenter Patienten (Punktprävalenz*)

Seite/ Absatz ____ / ____

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Tag	n	n
30		
90		
180		
270		
360		

E4 Dauer kontinuierlicher Abstinenz* (Tage bis Erstkonsum)

Seite/ Absatz ____ / ____

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Tag	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

E5 Dauer der kumulierten Abstinenz*(konsumfreie Tage)

Seite/ Absatz ____ / ____

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Tag	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

K Ergebnisse: Konsumkontrolle

K1 Anzahl der Patienten mit kontrolliertem Konsum (seit Behandlungsbeginn*)

Seite/ Absatz ____ / ____

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Tag	n	n
30		
90		
180		
270		
360		

K2 Anzahl der Patienten mit kontrolliertem Konsum (Zeitintervall*)

Seite/ Absatz ____ / ____

	Interventionsgruppen		Kontrollgruppe	
Tag	Zeitintervall ¹	N	Zeitintervall ¹	n
30				
90				
180				
270				
360				

K3 Dauer kontinuierlicher Konsumkontrolle (Tage bis Rückfall)

Seite/ Absatz ____ / ____

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Tag	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

K4 Dauer kumulierter Konsumkontrolle (Tage ohne Rückfall)

Seite/ Absatz ____ / ____

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Tag	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

M Ergebnisse: Konsummenge

M1 Konsumierte Menge pro Konsumtag

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

M2 Konsumierte Menge pro Konsumepisode

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

M3 Konsumierte Menge pro Tag

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

B Ergebnisse: Biologische Indikatoren, Laborparameter

B1 Gamma-Glutamyl-Transferase in [U/l]

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

B2 Carbohydrate-Deficient Transferrin in [U/l]

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

B3 Aspartat-Amino-Transferase in [U/l]

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

B4 Alanin-Amino-Transferase in [U/l]

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

B5 Mittleres korpuskuläres Volumen in [fl]

Seite/ Absatz ____ / ____

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Tag	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

P Ergebnisse: Craving, Depression, Angst

P1 Angst/ Ängstlichkeit

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

P2 Depression/ Depressivität

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

P3 Craving

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

P4 Schwere der Abhängigkeit

Seite/ Absatz ____ / ____

Tag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	MW	SD	MW	SD
30				
90				
180				
270				
360				

KODIERANWEISUNG

Zuordnungsregeln und Erläuterungen zum Kodierschema

Kurzbeschreibung

Die vorliegende Kodieranweisung dient als Anleitung für die Kodierung von Merkmalen und Ergebnissen von Primärstudien zur Effizienz pharmakologischer Strategien der Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit. Neben einer Beschreibung der Materialien für die Studienkodierung beinhaltet die Anweisung allgemeine Kodierungsvorschriften sowie itemspezifischer Zuordnungsregeln.

I. Materialien zur Studienkodierung

Kodieranweisung: Die vorliegende Kodieranweisung enthält allgemeine Informationen zur Studienkodierung sowie Erläuterungen und Zuordnungsregeln der Items des Kodierbogens.

Kodierbogen: Der Kodierbogen dient zur Erfassung von Merkmalen und Ergebnissen der Primärstudien, wobei die relevanten Daten aus den Publikationen in den Kodierbogen zu übertragen sind. Informationen, die eine begriffliche Spezifikation oder die Kenntnis von Zuordnungsregeln erfordern, sind im Kodierbogen entsprechend gekennzeichnet (*) und werden durch die vorliegende Kodieranweisung weiter erläutert.

Kennziffernbogen: Der Kennziffernbogen enthält numerische Zuordnungen, welche die Beantwortung umfangreicher Antwortkategorien erleichtern.

Protokollbogen: Ergeben sich im Rahmen der Kodierung Schwierigkeiten oder Unsicherheiten, wenn z. B. Antwortkategorien fehlen oder Begriffe in der Kodieranweisung nicht ausreichend spezifiziert wurden, sind diese unter Angabe der Itemkennzahl im Protokollbogen zu vermerken.

II. Allgemeine Hinweise zur Kodierung:

Voraussetzung einer Kodierung von Studienmerkmalen

Merkmale der Primärstudien sind nur zu kodieren, wenn sie explizit in der Publikation angegeben sind.

Kodierung von Subgruppen

Werden innerhalb der Interventions- und Kontrollgruppe weitere Subgruppen unterschieden, dann ist für jede der Subgruppen ein eigener Kodierbogen auszufüllen.

Zuordnungsregeln und begriffliche Spezifikationen

Informationen, die eine begriffliche Spezifikation oder die Kenntnis von Zuordnungsregeln erfordern, sind im Kodierbogen entsprechend gekennzeichnet (*) und werden durch die vorliegende Kodieranweisung erläutert.

Mehrfachantworten

Wenn für die Beantwortung eines Items im Kodierbogen gleichzeitig mehrere vorgegebene Antwortkategorien zutreffen, sind diese als Mehrfachantworten zu markieren.

Protokollierung fehlender Antwortkategorien

Studienmerkmale, für deren Kodierung keine adäquaten Antwortkategorien vorliegen, sind unter Nennung der fehlenden Kategorie in den Protokollbogen einzutragen.

Kodierung von Ein- und Ausschlusskriterien

Die in den Primärstudien angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien der Primärstudien, sind - sofern eine entsprechende Kategorie vorhanden ist - im Abschnitt B des Kodierbogens *Patientenmerkmale* als solche zu erfassen.

Beispiel: Bei Vorliegen des Ausschlusskriteriums *Psychiatrische Erkrankung* ist die Anzahl von Patienten mit Vorliegen der DSM-Diagnosen *Depression* und *Angststörung* im Abschnitt B des Kodierbogens *Patientenmerkmale* mit Null zu kodieren.

Analog ist bei der Kodierung des Abstinenzstatus zu Behandlungsbeginn vorzugehen. Ist der Anteil abstinenten Patienten zu Behandlungsbeginn nicht explizit erwähnt, ist unter Vorliegen des Einschlusskriteriums *Abstinenz bei Behandlungsbeginn* die Anzahl abstinenten Patienten im Abschnitt B des Kodierbogens *Patientenmerkmale* mit dem Umfang der Analysestichprobe gleichzusetzen.

Dezimalzahlen

Dezimalzahlen sind auf eine Kommastelle zu runden.

Graphisch dargestellte Werte

Zahlenwerte, die in den Primärstudien ausschließlich graphisch dargestellt werden, sind unter Verwendung des beigefügten Millimeterpapiers möglichst genau zu bestimmen und als numerische Werte in die Ergebnistabellen zu übertragen. Falls sich aus graphischer und numerischer Darstellung widersprüchliche Zahlenwerte ergeben, ist stets der numerische Wert zu kodieren.

Umrechnung von Konsumangaben

Soweit dieser nicht explizit in der Primärstudie angegeben ist, sind Standarddrinks bzw. Trinkeinheiten (Units) unter Berücksichtigung länderspezifischer Unterschiede in Gramm umzurechnen. Dabei sind die in Tabelle 1 gegebenen Vorgaben zu berücksichtigen. Ein Umrechnungskalkulator ist zudem online unter <http://www.ex.ac.uk/trol/scol/ccalcoh1.htm> verfügbar.

Tabelle 1: Alkoholgehalt von Standarddrinks nach Ländern

Land	Alkohol (g)	Land	Alkohol (g)	Land	Alkohol (g)
Österreich	6	Australien	10	Kanada	13.6
Irland / England	8	Spanien	10	Portugal	14
Island	9.5	Finnland	11	USA	13,6*
Niederlande	9.9	Dänemark	12	Ungarn	17
Italien	10	Frankreich	12	Japan	19.75
		Schweden	12*		

Quelle : http://www.alcoveb.com/english/for_prof/frames3/def_frame.html

* nach Auskunft von M. Manson (vgl. Balldin et al., 1999)

Beispiel:

In einer Studie aus England wird ein durchschnittlicher Alkoholkonsum von 188 Standarddrinks (STD) pro Woche angegeben. Die vorgegebene Antwortkodierung erfordert eine Umrechnung in Gramm/Tag:

1 STD (UK) = 8g (analog Tabelle 1)

Daraus ergibt sich ein Konsum von $(188 \text{ STD} \times 8 \text{ g}) / 7 \text{ Tage} = 214,9 \text{ Gramm / Tag}$

Berechnung der Häufigkeit komplementärer Ereignisse

Ergebnisse sind ggf. aus den Häufigkeiten komplementärer Ereignisse zu berechnen. Wenn A das Ereignis ist und \bar{A} das Komplementärereignis, so ist die Häufigkeit von A durch folgende Formel zu berechnen: $p(A) = 1 - q(\bar{A})$

wobei p die Wahrscheinlichkeit für das Ereignis und q die Wahrscheinlichkeit für das Komplementäreignis ist.

Beispiel 1: In einer Primärstudie ist der Anteil der Tage mit Alkoholkonsum mit 30% angegeben. Für das komplementäre Ereignis (Tage ohne Konsum) ergibt sich eine Häufigkeit von 70%. Bezogen auf eine Behandlungsdauer von 168 Tagen ergibt sich eine Abstinenzdauer von $0,7 \times 168 = 117,6$ Tagen.

Beispiel 2: In einer Behandlungsgruppe mit 35 Patienten werden 15 Patienten als Alkohol-Sampler ausgewiesen, von denen der Grenzwert für rückfälliges Trinken nicht überschritten wird. Bei 10 liegt die Konsummenge über dem festgelegten Grenzwert.

Die Anzahl abstinenter Patienten ($n_{\text{abst.}}$) berechnet sich dementsprechend als Differenzwert der Gesamtzahl aller Patienten in der Behandlungsgruppe ($N = 35$) und der Summe der Sampler ($n = 15$) und der unkontrollierten Trinker ($n = 10$). Somit sind 10 Patienten als abstinent zu klassifizieren:

$$n_{\text{abst.}} = 35 - (15 + 10) = 10.$$

Berechnung der Standardabweichung aus dem Konfidenzintervall

Die Standardabweichung (SD) errechnet sich als Produkt des Standardfehlers (SE) und der Quadratwurzel des Stichprobenumfangs (n)

$$SD = SE * \sqrt{n}$$

Bei gegebenem Konfidenzintervall und Mittelwert (MW) kann der Standardfehler (SE) nach folgender Formeln berechnet werden

$$\text{Bei 95\%igem Konfidenzintervall} \quad SE = \frac{\text{Obere Grenze des Konfidenzintervalls} - \text{MW}}{1,96}$$

$$\text{Bei 99\%igem Konfidenzintervall} \quad SE = \frac{\text{Obere Grenze des Konfidenzintervalls} - \text{MW}}{2,56}$$

Umrechnung von Varianzen

Varianzen (σ^2) sind durch Ziehen der Quadratwurzel in Standardabweichungen umzurechnen.

Bezeichnung laborchemischer Parameter

Glutamat-Oxalacetat-Aminotransferase (GOT) dient mitunter als synonyme Bezeichnung der Aspartat-Aminotransferase (ASAT); Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) als Synonym der Alanin-Aminotransferase (ALAT).

Umrechnung von Laborwerten

In SI-Einheiten angegebene Laborwerte sind unter Verwendung der beiliegenden Excel-Datei umzurechnen.

Laborparameter sind in folgenden Einheiten anzugeben:

Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	[U/l] Units pro Liter*
Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT)	[U/l] Units pro Liter*
Aspartat-Aminotransferase (ASAT)*	[U/l] Units pro Liter*
Alanin-Aminotransferase (ALAT)	[U/l] Units pro Liter*
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)	[fl] Femtoliter (= 10^{-15} Liter)
Blutalkoholkonzentration (BAK)	[g/l] Gramm pro Liter

* entspricht **International** Units pro Liter [IU/l].

Ist in der Primärstudie der Blutalkoholspiegel in Promille, d.h. Gramm pro Kilogramm Vollblut angegeben, ist der Promillewert mit dem Faktor 1,2312 zu multiplizieren. Zu kodieren ist der multiplizierte Wert als Gramm pro Liter Serum/Plasma.

In einigen Studien ist Fällen ist für das Carbohydrat defizientes Transferrin (CDT) der prozentuale Anteil am Gesamttransferrin angegeben. Da eine Umrechnung von % CDT in *Units pro Liter* nicht möglich ist, muss in diesen Fällen auf eine Kodierung der CDT-Werte verzichtet werden.

Falls weitere Umrechnung erforderlich sind, ist dies im Protokollbogen festzuhalten.

III. Itemspezifische Hinweise zur Studienkodierung

A *Allgemeine Informationen zur Studie*

Prüfsubstanz Als Prüfsubstanz wird die Substanz bezeichnet, deren rückfallprophylaktische bzw. konsumreduzierende Wirkung gegen die Placebowirkung getestet wird.

Randomisierungsstichprobe Der Umfang der Randomisierungsstichprobe bezieht sich auf diejenigen Patienten, die vor Beginn der Studie nach dem Zufallsprinzip auf die Interventions- bzw. Kontrollgruppe verteilt wurden. Deren Umfang kann sich vom Umfang der Stichprobe zu Behandlungsbeginn und Analysestichprobe unterscheiden, wenn Patienten nach randomisierter Zuteilung von der Stichprobe ausgeschlossen wurden.

Analysestichprobe Die Analysestichprobe umfasst diejenigen Patienten, die im Rahmen der statistischen Analyse berücksichtigt wurden. Sollte deren Umfang im Methodikteil der Primärstudie nicht explizit angegeben sein, ist der Stichprobenumfang ggf. den Ergebnistabellen zu entnehmen.

B *Behandlungsmerkmale*

Ausschluss während Vorbehandlung Zu kodieren ist der Ausschluss von Patienten, die während oder unmittelbar nach Abschluss der Vorbehandlungsphase (Entzug, Wash-Out, Baseline) rückfällig wurden.

Ausschluss nach Randomisierung Nachträgliche Ausschlusskriterien betreffen den Ausschluss randomisierter Patienten aus der Analysestichprobe. Dabei handelt es um Patienten, die einer der Untersuchungsgruppen, aber nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen wurden.

Abstinenz zu Beginn der Behandlung Zu kodieren ist die durch die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Primärstudie geforderte minimale und maximale Abstinenzdauer der Patienten vor Behandlungsbeginn.

**Dauer der
Behandlung**

Die Behandlungsphase beginnt und endet mit der pharmakologischen Intervention. Dementsprechend geht die Dauer der Vorbehandlung (Entzugs-, Baseline-, Wash-Out-Phase) sowie des Follow-up-Intervalls nicht in die Behandlungsdauer ein. Eine Behandlungswoche umfasst sieben Behandlungstage. Sofern nicht anders in der Studie vermerkt, sind beispielsweise bei 12 Wochen Behandlungsdauer 84 Tage in das vorgesehene Feld (Dauer der Behandlung) einzutragen.

Dauer der

Follow-up-Phase Die Follow-up-Phase umfasst den Beobachtungszeitraum nach Beendigung der pharmakologischen Behandlung und der abschließenden Kattamneseerhebung.

Dosierungsplan

Bei *individueller Dosisanpassung* wird die Dosierung der Symptomatik des Patienten, dem Körpergewicht oder dem individuellen Wirkungs- bzw. Nebenwirkungsprofil angepasst. Dagegen erhält bei der Standarddosierung jeder Patient die im Behandlungsplan vorgesehene Dosis. Ist eine *Standarddosierung* vorgesehen und werden Abweichungen im Einzelfall zugelassen (z.B. beim Auftreten von Nebenwirkungen), sind beide Antwortoptionen als Mehrfachantworten (d.h. *Standarddosierung* und *individuelle Dosisanpassung*) zu kodieren. Dosisvariationen, die dagegen aus einem unterschiedlichen Compliance-Verhalten der Patienten resultieren, sind nicht im Sinne eines individuell angepassten Dosierungsplans zu interpretieren.

Begleitmedikation

Als Begleitmedikation zu kodieren ist sowohl eine durch das Untersuchungsprotokoll vorgesehene Begleitmedikation mit Psychopharmaka oder Entwöhnungsmitteln sowie die Zulassung einer Bedarfsmedikation.

Psychosoziale**Intervention**

Verhaltenstherapeutisch orientierte Programme, die einen erneuten Konsum vorbeugen und auf entsprechenden Strategien basieren (z.B. Identifikation von Risikosituation, Entwicklung von Bewältigungskompetenzen, Einüben alternativer Verhaltensstrategien, u.s.w.) sind in Anlehnung an Körkel und Schindler (2003) als Methoden der primären Rückfallprävention zu kodieren. Programme, die unter Antizipation eines Abstinenzverstoßes Strategien der Schadensminimierung beinhalten, sind als sekundäre Präventionsprogramme zu bezeichnen.

Fokussiertes Ziel der

Psychotherapie Methoden, die im Sinne schadensbegrenzender Maßnahmen mitunter auf einer gedanklichen Vorwegnahme eines Abstinenzverstoßes basieren, dienen überwiegend der Prophylaxe eines Rückfalls bzw. eines exzessiven Alkoholkonsums. In diesem Fall ist *Konsumreduktion* als fokussiertes Ziel zu kodieren. Dagegen sind Methoden, die auf eine kognitive Auseinandersetzung mit einem potentiellen Abstinenzverstoß verzichten, als abstinentorientierte Methoden zu bezeichnen.

Umfang der

Psychotherapie Falls nur die Anzahl der psychotherapeutischen Sitzungen, nicht aber deren exakter zeitliche Umfang angegeben ist, soll eine Dauer von einer Stunde pro Sitzung angenommen werden. Variiert der Umfang der Psychotherapie im Verlauf der Studie, so ist der Durchschnittswert pro Monat zu kodieren.

C Patientenmerkmale

Craving *Craving* bezeichnet das übermäßige Verlangen, bzw. das stark ausgeprägte Bedürfnis des Patienten, Alkohol zu konsumieren. Auch Skalen und Fragebögen, die das Drogenverlangen der Patienten mit den Begriffen *urge* oder *desire* umschreiben, sind als Craving-Skalen zu kodieren.

Standardisierte

Laborwerte Insbesondere im Rahmen von Multi-Center-Studien sind mitunter verschiedene Labors an der Analyse klinisch-chemischer Parameter beteiligt. Um dadurch erzeugte Variationen biologischer Indikatoren zu reduzieren, wird in einigen Fällen eine Standardisierung des Stichprobenmittelwerts am laborspezifischen Mittel vorgenommen. Der ermittelte Quotient gibt das Vielfache des Labormittels wieder.

**Methode der
Abstinenzkontrolle**

Als Methoden der Abstinenzkontrolle sind alle Verfahren zu verstehen, die in die Bewertung des Abstinenzstatus eingehen. Falls die Bewertung unter Einbeziehung bzw. Validierung der Ergebnisse verschiedener Methoden erfolgt, ist dies als Mehrfachantworten zu kodieren. Unter Patientenbefragung ist jede Form der Befragung des Patienten zu seinem Abstinenz- bzw. Konsumverhalten zu verstehen, unabhängig davon, ob diese in Form eines Interviews oder durch Verhaltensprotokolle erfasst wird. Methoden zur Bestimmung des Alkoholgehalts in Atemluft, Blut/Serum oder Urin sind an dieser Stelle nur zu berücksichtigen, wenn diese als qualitative Merkmale (Unter- bzw. Überschreiten eines Schwellenwerts) in die Abstinenzbewertung eingehen. Nicht zu kodieren sind an dieser Stelle hingegen quantitativ ausgewertete Ergebnisse laborchemischer Prüfungen, wie z.B. Mittelwerte und Standardabweichungen biologischer Parameter.

**Zeitfenster der
Befragung**

In Studien, in denen sich die Befragung der Patienten zu Ihrem Konsumverhalten auf variable Zeiträume seit der letzten Datenerhebung bezieht, ist der zeitliche Rahmen der Befragung unter Angabe der minimalen und maximalen Dauer als *variabel* zu kodieren.

**Häufigkeit der
Validierung**

Die Validierungshäufigkeit bezeichnet die Anzahl der im Untersuchungsprotokoll vorgesehenen Atemluft-, Blut- oder Urinkontrollen sowie die Häufigkeit erfragter Fremdurteile. Falls keine Validierung der Patientenbefragung erfolgt, ist für die Validierungshäufigkeit der Wert 0 zu kodieren. Atemluft-, Blut- oder Urinkontrollen, die in der Publikation nicht explizit als Methode zur Validierung ausgewiesen werden, sind auch nicht als solche zu kodieren.

**Compliance-
Prüfung**

Unter *Markertechniken* (z.B. Riboflavin) sind alle Methoden zu verstehen, bei denen biologische Marker zur Quantifizierung der Urinkonzentration der verordneten Medikation oder assoziierter Metaboliten eingesetzt werden. Das *Medication Management System* überwacht dagegen das Ein-

nahmeverhalten des Patienten, indem jede Öffnung der Pillenschachtel elektronisch registriert wird.

Behandlung rückfälliger

Patienten Bei uneingeschränkter Weiterbehandlung eines Patienten trotz Alkoholkonsums während der Behandlungsphase wird die Behandlung unabhängig vom Auftreten zurückliegender und zukünftiger Abstinenzverstöße weitergeführt. Im Falle einer bedingten Weiterbehandlung ist das Fortführen der Behandlung an bestimmte Bedingungen geknüpft (z. B. einmaliger Abstinenzverstoß, Nachweis eines konsumfreien Zeitintervalls).

Berechnungsmodus

Für die Klassifikation der in den Primärstudien verwendeten Katamnese-Standards werden folgende Berechnungsformen für die Erfolgsquoten unterschieden:

Berechnungsform 1 Die Anzahl der erfolgreichen Erreichten wird an der Anzahl aller randomisierten Patienten relativiert.

Berechnungsform 2 Die Anzahl der erfolgreichen Erreichten wird an der Anzahl aller Behandelten relativiert (entspricht der DGSS-Berechnungsform 4). Im Unterschied zu Berechnungsform 1 werden randomisierte Patienten, die nicht mindestens eine Behandlungsdosis erhalten, von der Analyse ausgeschlossen.

Berechnungsform 3 Die Anzahl der erfolgreichen Erreichten wird an der Anzahl aller Erreichten relativiert (entspricht der DGSS-Berechnungsform 3).

**Blindungs-
qualität**

Die Befragung des Patienten bzw. Arztes, welche der Substanzen er einzunehmen bzw. zu verabreichen glaubt, erlaubt eine nachträgliche Einschätzung der Blindungsqualität. Für die Bewertung der Blindungsqualität soll folgende Zuordnung gelten:

Zuordnung

Die Blindungsqualität ist gesichert, wenn sowohl Arzt als auch Patienten nach der vermuteten Zugehörigkeit zu einer Behandlungsgruppe befragt werden und sich weder von Seiten des Arztes noch von Seiten der Patienten Hinweise auf die Kenntnis der korrekten Behandlungszuordnung ergeben.

Die Blindungsqualität ist fragwürdig, wenn die Realisierung der Blindung nicht überprüft wurde, bzw. keine Angaben vorliegen, ob eine Prüfung der Blindung durchgeführt wurde.

Die Blindungsqualität ist eingeschränkt, wenn die Behandlungszuordnung durch den Arzt und/oder die Patienten der Kontroll- und/oder Interventionsgruppe erkannt wurde.

**Drop-Out-
Äquivalenz**

Für die Bewertung der Drop-Out-Äquivalenz zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe soll folgende Zuordnung gelten:

Zuordnung

Die Drop-Out-Äquivalenz der Behandlungsgruppen ist gesichert, wenn eine Prüfung der Drop-Out-Äquivalenz vorgenommen wurde und sich Kontroll- und Interventionsgruppe nicht in ihren Drop-Out-Raten unterscheiden.

Die Drop-Out-Äquivalenz der Behandlungsgruppen ist fragwürdig, wenn keine Überprüfung der Drop-Out-Äquivalenz vorgenommen wurde.

Die Drop-Out-Äquivalenz der Behandlungsgruppen ist eingeschränkt, wenn gruppenspezifische Unterschiede der Abbruchraten nachgewiesen wurden.

Compliance-Äquivalenz

Für die Bewertung der Compliance-Äquivalenz sind folgende Zuordnungsregeln zu beachten:

Zuordnung

Die Compliance-Äquivalenz zwischen den Behandlungsgruppen ist gesichert, wenn eine Prüfung der Compliance vorgenommen wurde und zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe keine Unterschiede im Complianceverhalten nachgewiesen wurden.

Die Compliance-Äquivalenz zwischen den Behandlungsgruppen ist als fragwürdig zu bewerten, wenn keine Überprüfung der Compliance-Äquivalenz vorgenommen wurde.

Die Compliance-Äquivalenz der Behandlungsgruppen ist als eingeschränkt zu bewerten, wenn gruppenspezifische Unterschiede in der Compliance nachgewiesen wurden.

Vergleichbarkeit therapeutischer Interventionen

Um differentielle Wirkungen begleitender Therapiemaßnahmen ausschließen zu können, ist sicherzustellen, dass sich die Untersuchungsgruppen nicht bzgl. Intensität (Umfang, Dosis, Compliance) und Häufigkeit begleitender Interventionen (psychopharmakologische Begleitmedikation, psycho- bzw. soziotherapeutische Intervention) unterscheiden. Es gilt folgende Zuordnung:

Zuordnung

Die gruppenspezifische Vergleichbarkeit kotherapeutischer Maßnahmen ist gesichert, wenn

a) neben der Gabe der Prüfsubstanz keine zusätzlichen pharmakologischen und psychosozialen angewandt wurden *oder*

b) kotherapeutische Maßnahmen angewandt wurden und gleichzeitig nachgewiesen wurde, es werden konnte, dass keine gruppenspezifischen Unterschiede bzgl. Inanspruchnahme, Dosierung oder Compliance bestehen.

Die Vergleichbarkeit der Gruppen bzgl. kotherapeutischer Interventionen ist fragwürdig, wenn begleitende Therapiemaßnahmen durchgeführt wur-

den und nicht überprüft wurde, ob sich die Behandlungsgruppen bzgl. Inanspruchnahme, Dosierung oder Compliance der Maßnahmen unterscheiden.

Die Vergleichbarkeit der Gruppen bzgl. kotherapeutischer Interventionen ist eingeschränkt, wenn sich die Behandlungsgruppen in ihrer Compliance bzw. Inanspruchnahme begleitender Therapiemaßnahmen unterscheiden.

**Pretest-
äquivalenz**

Die Merkmalsäquivalenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vor Behandlungsbeginn ist für jedes der im Kodierbogen genannten Merkmale separat zu bewerten. Für die Bewertung sollen folgende Kriterien gelten:

Zuordnung

Anzugeben ist für jeden der oben genannten Bereiche die Anzahl der geprüften Indikatoren sowie die Anzahl der Äquivalenznachweise.

Diese gilt als gesichert, wenn die Äquivalenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe statistisch geprüft und nachgewiesen wurde.

Die Pretestäquivalenz der Patientenmerkmale ist fragwürdig, wenn die Prüfung der Äquivalenz versäumt wurde bzw. keine Angaben zur Äquivalenzprüfung vorliegen.

Die Pretestäquivalenz ist eingeschränkt, wenn vor Beginn der Behandlung Unterschiede für eine oder mehrere Variablen nachgewiesen wurden.

Allgemeine**Hinweise**

Für die Ergebniskodierung sind absolute Häufigkeiten, Mittelwerte und Standardabweichungen aus den Primärstudien für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte in die vorgesehenen Ergebnistabellen einzutragen. Die Zeitpunkte sind in der linken Spalte der Tabellen angegeben und bezeichnen den zeitlichen Abstand der Erhebung (in Tagen) seit Beginn der Behandlung. Abweichungen bis zu 7 Tagen sind zu tolerieren, d.h. die Ergebnisse der zwölften Behandlungswochen sind z. B. in die Zeile 90 einzutragen.

Signifikanz

Der α -Fehler des Vergleichs zwischen Verum- und Kontrollgruppe ist für jeden der angegebenen Zeitpunkte einzutragen ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Falls lediglich die Information eines nicht-signifikanten Ergebnisses vorliegt, ist der α -Fehler mit $p > 0,05$ zu kodieren. Liegt nur der Hinweis eines signifikanten Befundes ohne Angabe des Signifikanzniveaus vor, ist ein α -Fehler von $p < 0,05$ anzunehmen.

Graphisch**dargestellte Werte**

Graphisch dargestellte Werte sind unter Verwendung des beigefügten Millimeterpapiers möglichst genau zu bestimmen und als numerische Werte in die Ergebnistabellen zu übertragen. Dezimalzahlen sind auf eine Kommastelle zu runden.

Umrechnung von**Konsumangaben**

Angaben zu Konsummengen und –häufigkeiten sind in die durch die Antwortoptionen vorgegebenen Einheiten umzurechnen. Bei der Umrechnung von Standarddrinks bzw. Trinkeinheiten (Units) in Gramm sind zudem länderspezifische Unterschiede (vgl. Tabelle 1, Seite 2) zu berücksichtigen.

Kontinuierliche**Abstinenz**

Die kontinuierliche Abstinenzphase bezeichnet ein Intervall aufeinanderfolgender alkoholfreier Tage, das durch einen erneuten Konsum beendet wird. Die kontinuierliche Abstinenzdauer entspricht damit der Zeit bis zum ersten Konsum. Der Anteil kontinuierlich abstinenten Patienten beschreibt dementsprechend die Teilstichprobe von Patienten, die seit Beginn der Behandlung keinen Alkohol konsumiert haben. Die kontinuierliche Abstinenz für ein be-

stimmtes Zeitintervall bezeichnet dagegen die Periodenprävalenz des kontinuierlichen Abstinenzverhaltens.

Die kumulierte Abstinenzdauer entspricht der Anzahl alkoholfreier Tage innerhalb eines bestimmten Beobachtungszeitraums. Im Gegensatz zum kontinuierlichen Abstinenzmaß bewirkt ein Substanzkonsum bei Berechnung der kumulativen Abstinenz keinen Abbruch der Abstinenzphase. Es erfolgt lediglich eine Phasenunterbrechung, indem die Konsumtage nicht in die kumulierte Summe alkoholfreier Tage eingehen.

Kontrollierter Konsum

Als Patienten mit kontrolliertem Konsum sind ausschließlich Patienten zu kodieren, deren Konsum innerhalb der festgelegten Grenzwerte des kontrollierten Konsums liegt. Dies ist insbesondere zu berücksichtigen, wenn die Anzahl der Patienten mit kontrolliertem Konsum indirekt aus Angaben zu rückfälligen und abstinenten Patienten zu berechnen ist. Dann sind abstinente Patienten ebenso wie rückfällige Patienten nicht in die Patientengruppe mit kontrolliertem Konsum einzubeziehen.

Anhang 10: Protokollbogen

Protokollbogen zur Primärstudienkodierung

Spezifikation des problematischen Items

Schwierigkeit der Kodierung

- Mangelnde Eindeutigkeit der Zuordnung
 - Unsicherheit bzgl. begrifflicher Bedeutungen Begriff: _____
 - Fehlende Antwortkategorie Bezeichnung der Kategorie: _____
 - sonstige Schwierigkeiten
-
-
-

Spezifikation des problematischen Items

Schwierigkeit der Kodierung

- Mangelnde Eindeutigkeit der Zuordnung
 - Unsicherheit bzgl. begrifflicher Bedeutungen Begriff: _____
 - Fehlende Antwortkategorie Bezeichnung der Kategorie: _____
 - sonstige Schwierigkeiten
-
-
-

Spezifikation des problematischen Items

Schwierigkeit der Kodierung

- Mangelnde Eindeutigkeit der Zuordnung
 - Unsicherheit bzgl. begrifflicher Bedeutungen Begriff: _____
 - Fehlende Antwortkategorie Bezeichnung der Kategorie: _____
 - sonstige Schwierigkeiten
-
-
-

Spezifikation des problematischen Items

Schwierigkeit der Kodierung

- Mangelnde Eindeutigkeit der Zuordnung
- Unsicherheit bzgl. begrifflicher Bedeutungen Begriff: _____
- Fehlende Antwortkategorie Bezeichnung der Kategorie: _____
- sonstige Schwierigkeiten

Anhang 11: Übersicht kodierter Variablen

<p>Allgemeine Informationen zur Studie</p> <p>Erstautor Publikationsjahr Herkunft der Studie Studienanlage Prüfsubstanz Methode der Stichprobenrekrutierung Stichprobenumfang der Randomisierungs-, Behandlungs- und Analyse-Stichprobe)</p> <p>Behandlungsmerkmale</p> <p>Art der Vorbehandlung Mittlere Abstinenzdauer vor Behandlungsbeginn Dauer der Behandlung Dauer der Follow-up-Behandlung Behandlungsform Tagesdosis Dosierungsplan Begleitmedikation Psychosoziale Interventionsmethode Therapeutische Zielsetzung Behandlungsmodalität der Psychotherapie Standardisierung der Psychotherapie Umfang der Psychotherapie Compliance Drop-Out-Quoten Verweildauer</p> <p>Variablenoperationalisierung und –messung</p> <p>Methode der Abstinenzkontrolle Methode der Patientenbefragung</p>	<p>Zeitfenster der Patientenbefragung Definition des kontrollierten Konsums Methode der Compliance-Messung Validierungsmethode Häufigkeit der Validierung Behandlung vorzeitiger Abbrecher und rückfälliger bzw. abwesender Patienten Berechnungsmodus</p> <p>Merkmale der methodischen Qualität</p> <p>Qualität der Blindung Compliance-Äquivalenz Drop-Out-Äquivalenz Vergleichbarkeit kotherapeutischer Maßnahmen Prätestäquivalenz bzgl. Abhängigkeit, biologischer Indikatoren, Sozialer Stabilität und psychiatrischer Symptomatik</p> <p>Patientenmerkmale (Behandlungsbeginn)</p> <p>Alter Body Mass Index Geschlecht Abstinenzstatus Erwerbstätigkeit Wohnstatus Familienstand Dauer der Schulbildung Konsumierte Menge Konsumtage Dauer der Abhängigkeit Abstinenzdauer</p>	<p>Anzahl bisheriger Entgiftungen Anzahl bisheriger Entwöhnungen Schweregrad-Index Konsum illegaler Drogen Family history Biologische Indikatoren Craving Angst Depression</p> <p>Abhängige Variablen</p> <p>Anteil kontinuierlich abstinenter Patienten Zeitdauer bis zum ersten Konsum Anteil der Patienten mit kontrolliertem Konsum Zeitdauer bis zum ersten Rückfall Kumulierte Abstinenzdauer Kumulierte Dauer der Konsumkontrolle Kontinuierliche Konsumkontrolle Durchschnittlich konsumierte Menge Kumulierte Konsummenge Craving Ängstlichkeit Depressivität Gamma-Glutamyltransferase Carbohydrate-Deficient Transferrin Alanin-Amino-Transferase Aspartat-Amino-Transferase Mittleres korpuskuläres Volumen</p>
---	--	--

Anhang 12: Studien-, Stichproben- und Behandlungsmerkmale kodierter Primärstudien

Anhang 12 A-1: Studienmerkmale kodierter Primärstudien zu Acamprosat

Autor	Land	Dauer	Kliniken	N _{GES}	N _{ACAM} ¹	N _{PBO} ²
Baltieri & de Andrade (2003)	Brasilien	84	1	75	40	35
Barrias et al. (1997)	Portugal	360	9	302	150	152
Besson et al. (1998)	Schweiz	360	3	110	55	55
Chick et al. (2000a)	England	168	20	581	289	292
Geerlings et al. (1992)	Benelux	180	22	262	128	134
Gual & Lehert (2001)	Spanien	180	11	288	141	147
Kiefer et al. (2003)	Deutschland	84	1	80	40	40
Ladewig et al. (1993)	Schweiz	180	3	61	29	32
Lhuinire et al. (1985)	Frankreich	90	1	70	33	37
Lhuinire et al. (1990)	Frankreich	90	30	569	279	290
Mason (2001)	USA	180	21	510	253	257
Namkoong et al. (2003)	Südkorea	56	12	142	72	70
Niederhofer & Staffen (2003)	Österreich	90	1	26	13	13
Paille et al. (1995)	Frankreich	360	31	538	361	177
Pelc et al. (1992)	Belgien	180	5	102	55	47
Pelc et al. (1997)	Belgien	90	11	188	62	126
Poldrugo (1997)	Italien	168	5	246	122	124
Rousseaux et al. (1996)	Belgien	90	1	127	64	63
Sass et al. (1996)	Deutschland	360	12	272	136	136
Tempesta et al. (2000)	Italien	180	18	330	164	166
Whitworth et al. (1996)	Österreich	360	5	448	224	224

¹ ACAM: Acamprosat

² PBO: Placebo

Anhang 12 B-1: Studienmerkmale kodierter Primärstudien zu Naltrexon

Autor	Land	Dauer	Kliniken	N _{GES}	N _{NTX} ¹	N _{PBO} ²
Anton et al. (1999)	USA	84	1	131	68	63
Baldin et al. (1999)	Schweden	168	10	118	56	62
Chick et al. (2000b)	England	84	6	164	85	79
Gastpar et al. (2002)	Deutschland	84	7	171	84	87
Guardia et al. (2002)	Spanien	84	7	202	101	101
Heinälä et al. (2001)	Finnland	84	1	121	63	58
Hersh et al. (1998)	USA	56	1	64	31	33
Kiefer et al. (2003)	Deutschland	84	1	80	40	40
Killeen et al. (2004)	USA	84	1	80	40	40
Kranzler et al. (2000)	USA	84	1	87	51	36
Krystal et al. (2001)	USA	91 / 364	15	627	418	209
Latt et al. (2002)	Australien	51	4	107	56	51
Lee et al. (2001)	Singapore	84	1	53	35	18
Monti et al. (2001)	USA	84	1	128	64	64
Morris et al. (2001)	Australien	84	1	111	55	56
O'Malley et al. (1992)	USA	84	1	97	46	51
O'Malley et al. (2003a)	USA	168	1	53	26	27
O'Malley et al. (2003b)	USA	168	1	53	26	27
Oslin et al. (1997)	USA	84	1	44	21	23
Volpicelli et al. (1992)	USA	84	1	70	35	35
Volpicelli et al. (1997)	USA	84	1	97	48	49

¹ NTX: Naltrexon² PBO: Placebo

Anhang 12 A-2: Studienmerkmale kodierter Primärstudien zu Acamprosat

Autor	Dropout				Compliance				
	gesamt		ACAM	PBO	Differenz	Messmethode	Operationalisierung	ACAM	PBO
	%	%	%	%	%		%	%	
Baltieri & de Andrade (2003)	21,5	10,0	7,0	4,9	-	-	-	-	
Barrias et al. (1997)	44,0	64,0	69,0	-2,7	-	-	-	-	
Besson et al. (1998)	65,5	36,0	36,0	0,0	-	-	-	-	
Chick et al. (2000a)	65,1	189,0	189,0	0,7	Pill-Counting	Compliant Patienten	27,0	28,0	
Geertlings et al. (1992)	64,1	76,0	92,0	-9,3	Pill-Counting	Eingenommene Dosen	86,0	88,0	
Gual & Lehert (2001)	37,2	52,0	58,0	-4,1	Pill-Counting	Eingenommene Dosen	91,5 ¹	97,8 ¹	
Kiefer et al. (2003)	66,3	23,0	30,0	-17,5	Pill-Counting	Eingenommene Dosen	81,0	81,0	
Ladewig et al. (1993)	34,4	10,0	11,0	0,1	-	-	-	-	
Lhuinre et al. (1985)					-	-	-	-	
Lhuinre et al. (1990)	37,4	104,0	109,0	-0,3	-	-	-	-	
Mason (2001)	51,9	152,0	117,0	13,9	Pill-Counting	Compliant Patienten	84,0	88,0	
Namkoong et al. (2003)	28,9	19,0	22,0	-5,0	Pill-Counting	Eingenommene Dosen	80,5	74,3	
Niederhofer & Staffen (2003)	65,4	6,0	11,0	-38,5	-	-	-	-	
Paille et al. (1995)	56,0	186,0	115,0	-13,5	Pill-Counting	Compliant Patienten	69,0	66,0	
Pelc et al. (1992)	66,7	31,0	37,0	-22,4	-	-	-	-	
Pelc et al. (1997)	36,7	39,0	30,0	-17,4	Pill-Counting	Compliant Patienten	81,0	79,0	
Poldrugo (1997)	54,5	57,0	77,0	-15,4	-	-	-	-	
Rousseaux et al. (1996)	29,1	19,0	18,0	1,1	-	-	-	-	
Sass et al. (1996)	53,1	63,0	83,0	-14,2	Plasmaspiegel, Pill-C.	Compliant Patienten	61,0	54,0	
Tempesta et al. (2000)	25,5	40,0	44,0	-2,1	Pill-Counting	Compliant Patienten	77,0	84,0	
Whitworth et al. (1996)	60,0	130,0	139,0	-4,0	-	-	-	-	

¹ Compliance regelmäßiger Beender

Anhang 12 B-2: Studienmerkmale kodierter Primärstudien zu Naltrexon

Autor	Dropout				Compliance					
	gesamt		NTX	PBO	Messmethode		Operationalisierung		NTX	PBO
	%	%	%	%				%	%	
Anton et al. (1999)	17,6	9,0	14,0	14,0	-9,0	Markertechnik	Plasmaspiegel	69,0	67,0	
Ballidin et al. (1999)	22,0	11,0	15,0	15,0	-4,6	Pill-Counting	Compliante Patienten	80,0	76,0	
Chick et al.(2000b)	58,3	53,0	49,0	49,0	1,2	Plasmaspiegel	Compliante Patienten	39,0	41,0	
Gastpar et al. (2002)	35,7	28,0	33,0	33,0	-4,6	Plasmaspiegel, Pill-C.	Compliante Patienten	-	-	
Guardia et al. (2002)	27,2	32,0	23,0	23,0	8,9	Pill-Counting	-	22,0	23,0	
Heinäälä et al. (2001)	-	-	-	-	-	Markertechnik	Eingenommene Dosen			
Hersh et al. (1998)	39,1	11,0	14,0	14,0	-6,9	Markertechnik	Eingenommene Dosen	54,0	52,6	
Kiefer et al. (2003)	60,0	18,0	30,0	30,0	-30,0	Pill-Counting	Eingenommene Dosen			
Killeen et al. (2004)	-	-	-	-	-	Med. Man. System	Eingenommene Dosen	42,0	51,2	
Kranzler et al. (2000)	30,7	25,0	13,0	13,0	20,4	Markertechnik	Eingenommene Dosen			
Krystal et al. (2001)	6,5	12,0	15,0	15,0	-1,4	Markertechnik, Pill-C.	Eingenommene Dosen	72,0	70,0	
Latt et al. (2002)	37,4	23,0	17,0	17,0	7,7	Pill-Counting	-	-	-	
Lee et al. (2001)	66,0	21,0	14,0	14,0	-17,8	Pill-Counting	Compliante Patienten	-	-	
Monti et al. (2001)	-	-	-	-	-	Marker Technik	Plasmaspiegel	64,0	64,0	
Morris et al. (2001)	36,0	17,0	23,0	23,0	-10,2	Pill-Counting	Eingenommene Dosen	-	-	
O'Malley et al. (1992)	34,6	15,0	21,0	21,0	-11,5	Marker Technik	Compliante Patienten	-	-	
O'Malley et al. (2003a)	43,4	9,0	14,0	14,0	-17,2	Med. Man. System	Eingenommene Dosen	52,5	32,0	
O'Malley et al. (2003b)	28,3	11,0	6,0	6,0	16,7	Med. Man. System	Eingenommene Dosen	63,4	31,3	
Oslin et al. (1997)	38,6	7,0	10,0	10,0	-10,1	-	-	-	-	
Volpicelli et al. (1992)	35,7	11,0	14,0	14,0	-8,6	-	-	-	-	
Volpicelli et al. (1997)	26,8	13,0	13,0	13,0	0,6	Pill-Counting	Compliante Patienten	58,0	47,0	

Anhang 12 A-3: Stichprobenmerkmale kodierter Primärstudien zu Acamprosat

Autor	Alter		männlich %	erwerbs- tätig %	verheiratet %	Konsum-Menge (Gramm pro Tag)		Dauer der Abhängigkeit (in Jahren)	
	MW	SD				MW	SD	MW	SD
Baltieri & de Andrade (2003)	-	-	95	-	73	-	-	-	-
Barrias et al. (1997)	40,4	8,6	92	-	-	-	-	-	-
Besson et al. (1998)	42,5	-	80	-	58	-	-	12,8	7,5
Chick et al. (2000a)	43,3	-	83	52	-	203,4	-	-	-
Geerlings et al. (1992)	41,0	8,6	76	-	66	-	-	11,2	7,9
Gual & Lehert (2001)	41,0	9,3	77	-	26	-	-	12,8	8,0
Kiefer et al. (2003)	46,0	9,4	71	61	-	259,6	144,7	10,5	8,6
Ladewig et al. (1993)	46,8	10,2	-	-	-	-	-	-	-
Lhuinire et al. (1985)	41,4	7,0	-	-	64	-	-	-	-
Lhuinire et al. (1990)	42,5	9,6	78	-	48	194,5	115,0	-	-
Mason (2001)	44,7	10,3	66	-	76	-	-	-	-
Namkoong et al. (2003)	44,3	8,4	96	60	-	-	-	-	-
Niederhofer & Staffen (2003)	17,1	1,1	65	-	-	-	-	-	-
Paille et al. (1995)	43,2	8,6	80	87	-	187,3	119,4	9,5	7,1
Pelc et al. (1992)	45,9	8,4	69	-	49	-	-	-	-
Pelc et al. (1997)	41,2	9,5	85	-	58	-	-	8,6	10,1
Poldrugo (1997)	43,9	9,7	73	-	32	-	-	-	-
Rousseaux et al. (1996)	42,2	-	70	64	45	-	-	-	-
Sass et al. (1996)	41,2	8,5	77	73	68	222,4	117,7	10,4	6,2
Tempesta et al. (2000)	46,0	11,2	83	-	51	-	-	10,7	8,9
Whitworth et al. (1996)	42,0	8,5	79	-	69	-	-	-	-

Anhang 12 B-3: Stichprobenmerkmale kodierter Primärstudien zu Naltrexon

Autor	Alter		männlich %	erwerbs- tätig %	verheiratet %	Konsum-Menge (Gramm pro Tag)		Dauer der Abhängigkeit (in Jahren)	
	MW	SD				MW	SD	MW	SD
Anton et al. (1999)	42,4	10,0	71	81	56	-	-	-	-
Ballidin et al. (1999)	50,0	7,8	85	72	-	91,3	42,4	-	-
Chick et al.(2000b)	42,6	9,0	75	27	-	132,6	115,8	-	-
Gastpar et al. (2002)	42,7	9,8	73	-	59	-	-	21,2	9,5
Guardia et al. (2002)	41,9	8,5	75	45	-	170,7	92,0	18,3	9,3
Heinäälä et al. (2001)	45,5	7,8	-	-	-	-	-	-	-
Hersh et al. (1998)	35,5	6,0	92	81	28	57,7	46,8	-	-
Kiefer et al. (2003)	45,9	9,6	73	53	34	250,7	138,3	10,3	8,1
Killeen et al. (2004)	36,9	7,8	52	43	43	54,5	45,7	-	-
Kranzler et al. (2000)	40,8	8,3	77	72	33	89,4	52,8	-	-
Krystal et al. (2001)	49,4	10,0	98	-	-	-	-	19,3	10,0
Latt et al. (2002)	44,8	1,0	100	-	74	168,2	10,6	14,1	2,4
Lee et al. (2001)	45,3	9,5	100	42	-	-	-	-	-
Monti et al. (2001)	39,2	9,3	-	-	48	-	-	-	-
Morris et al. (2001)	47,5	8,0	100	-	-	116,3	64,2	30,0	8,0
O'Malley et al. (1992)	40,5	9,5	-	-	-	-	-	-	-
O'Malley et al. (2003a)	46,5	7,8	-	-	-	-	-	-	-
O'Malley et al. (2003b)	45,4	9,2	-	-	16	-	-	-	-
Oslin et al. (1997)	57,8	6,8	100	-	44	-	-	25,9	12,3
Volpicelli et al. (1992)	43,4	9,2	100	41	44	-	-	19,9	9,1
Volpicelli et al. (1997)	38,5	8,8	77	67	0	-	-	-	-

Anhang 13: Häufigkeit der Gründe eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs

Anhang 13-A: Häufigkeit der Gründe eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs für Acamprosat

Abbruchgrund	gesamt		Rückfall		Nebenwirkungen		Krankheit		Tod		Verweigerung		Non-Complian.		Protokollverstoß		nicht erreichbar		weitere Gründe		
	n _i	n _k	n _i	n _k	n _i	n _k	n _i	n _k	n _i	n _k	n _i	n _k	n _i	n _k	n _i	n _k	n _i	n _k	n _i	n _k	
Autor																					
Baltieri & de Andrade (2003)	10	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Barrias et al. (1997)	64	69	0	0	9	4	-	-	1	1	-	-	-	-	4	3	13	14	37	47	
Besson et al. (1998)	36	36	17	20	0	1	4	1	1	1	4	4	1	1	0	0	9	8			
Chick et al. (2000a)	189	189	20	25	38	23	-	-	1	1	-	-	-	-	11	12	65	73	54	55	
Geerlings et al. (1992)	76	92	30	38	7	4	2	1	0	0	-	-	-	-			18	20			
Gual & Leher (2001)	52	58	4	7	3	4	-	-	0	0	-	-	-	-	9	7	24	28	12	12	
Kiefer et al. (2003)	23	30	17	30	3	0	-	-	-	-	3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ladewig et al. (1993)	10	11	2	7	1	0	-	-	0	1	-	-	-	-	-	-	2	1	5	2	
Mason (2001)	152	117	13	13	10	7	-	-	0	0	-	-	-	-	4	3	47	33	78	61	
Namkoong et al. (2003)	19	22	7	8	2	8	-	-	-	-	4	4	2	0	-	-	4	10	-	-	
Niederhofer & Staffen (2003)	6	11	1	6	1	1	1	2	-	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	
Paille et al. (1995)	186	115	70	35	23	12	-	-	4	2	-	-	-	-	0	3	48	27	41	36	
Peic et al. (1997)	39	30	15	10	6	4			0	0					1	0	14	15	3	1	
Poldrugo (1997)	57	77	20	29	2	8	8	8	1	0	10	16	11	7	1	4	4	5	-	-	
Rousseaux et al. (1996)	19	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	18	17	-	-	
Sass et al. (1996)	63	83	8	5	8	6	-	-	2	1	20	44			0	0	25	27	0	0	
Tempesta et al. (2000)	40	44	11	11	2	0	-	-	0	0	9	16	2	2	0	0	16	15	-	-	
Whitworth et al. (1996)	130	139	52	52	11	15	-	-	2	1	31	32	3	0	1	0	33	36	0	0	

n_i: Häufigkeit des Abbruchgrunds in der Interventionsgruppe

n_k: Häufigkeit des Abbruchgrunds in der Kontrollgruppe

Anhang 13-B: Häufigkeit der Gründe eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs für Naltrexon

Abbruchgrund	gesamt		Rückfall		Nebenwirkungen		Krankheit		Tod		Verweigerung		Non-Complian.		Protokollverstoß		nicht erreichbar		weitere Gründe	
	n _i	n _K	n _i	n _K	n _i	n _K	n _i	n _K	n _i	n _K	n _i	n _K	n _i	n _K	n _i	n _K	n _i	n _K	n _i	n _K
Autor																				
Anton et al. (1999)	9	14	1	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	7	11	-	-	-	-
Baldin et al. (1999)	11	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chick et al.(2000b)	53	49	0	0	11	13	-	-	-	-	3	9	2	1	18	12	17	16	-	-
Gaspar et al. (2002)	28	33	0	0	3	4	-	-	-	-	6	7	-	-	0	2	14	18	5	2
Guardia et al. (2002)	32	23	0	0	2	0	-	-	-	-	11	9	-	-	-	-	15	11	4	3
Hersh et al. (1998)	11	14	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	12
Kiefer et al. (2003)	18	30	12	30	4	0	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Morris et al. (2001)	17	23	7	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	12
O'Malley et al. (1992)	15	21	1	2	5	1	1	1	-	-	-	-	-	-	8	16	0	1	0	1
O'Malley et al. (2003a)	9	14	4	10	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	2	2	2	2
O'Malley et al. (2003b)	11	6	4	3	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	4	1	4	1
Oslin et al. (1997)	7	10	2	5	1	0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3
Volpicelli et al. (1992)	11	14	5	11	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3	2	3	2	1
Volpicelli et al. (1997)	13	13	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	12	11	12

n_i: Häufigkeit des Abbruchgrunds in der Interventionsgruppe

n_K: Häufigkeit des Abbruchgrunds in der Kontrollgruppe

Anhang 14: Spezifikation der Regressionsmodelle

Kriteriumsvariable: Konsum			
Prädiktorvariable	gesamt	Acamprosat	Naltrexon
Publikationsjahr			
Publiziert (ja/nein)	V	V	V
Anzahl teilnehmender Kliniken			
Dropout-Anteil			
Compliance-Quote	2	2	2
Compliance-Differenz	2	2	2
Abstinenzquote	T 1		T 1
Umfang der Psychotherapie	4	4	
Dauer der Behandlung			
Kriteriumsvariable: Kontrollierter Konsum			
Prädiktorvariable	gesamt	Acamprosat	Naltrexon
Publikationsjahr		T 2	
Publiziert (ja/nein)	V	V	V
Anzahl teilnehmender Kliniken			
Dropout-Anteil			
Compliance-Quote	O	O	O
Compliance-Differenz	O	O	O
Abstinenzquote	T	T	T
Umfang der Psychotherapie	M	M	
Dauer der Behandlung			

- Prädiktor berücksichtigt
- V Ausschluss aufgrund mangelnde Variabilität der Merkmalsausprägung (< 33,3%)
- O Ausschluss aufgrund mangelnder Variation der Variablen-Messung und -Operationalisierung
- T Ausschluss aufgrund theoretischer Überlegungen
- T 1 Abstinenz zu Behandlungsbeginn gilt nur als Voraussetzung abstinentzunterstützender Effekte von Acamprosat
- T 2 Publikationsjahr: Die postulierte Abnahme von File-Drawer-Effekten im Laufe der Zeit bezieht sich nur auf publizierte Ergebniswerte
- M Ausschluss aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten (> 66,6%)

9 Danksagung

Hiermit möchte ich allen Personen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders hervorheben möchte ich die freundliche und motivierende Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Michael Soyka. Seine fortwährende und engagierte Betreuung war für die Durchführung der Arbeit sehr hilfreich. Hierfür möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. Stefan Leucht für die wertvollen Anregungen und das Korrekturlesen der Arbeit. Von seinem Wissen und seinen Erfahrungen im Bereich systematischer Reviews hat die Arbeit sehr profitiert. Auch Herrn Prof. Dr. Rolf R. Engel und Frau Dr. Claudia Schöchlin möchte ich an dieser Stelle für die vielen wertvollen Anregungen danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Autoren der Primärstudien, die unpublizierte Ergebnisse für die Meta-Analyse bereitgestellt haben. Besonderer Dank gilt in diesem Zusammenhang Herrn Prof. Dr. Philippe Lehert für die arbeits- und zeitintensiven Analysen des unpublizierten Datenmaterials, welche die Prüfung der Fragestellungen erst ermöglicht haben.

Meiner Familie möchte ich für die motivierende und aufmunternde Unterstützung danken, meinem Vater und meinem Bruder Wolfgang zudem besonders für ihre computertechnischen Hilfen.

10 Lebenslauf

Susanne Rösner
Dipl.-Psychologin
* 05.02.1968
Geburtsort: Landshut

Schulbildung

09/78-08/85 Gymnasium Seligenthal Landshut
09/85-07/87 Hans-Carossa-Gymnasium Landshut

Studium

11/88-10/90 Psychologiestudium an der Universität Eichstätt
11/90-02/96 Psychologiestudium an der Universität Regensburg

Berufspraxis

10/93-04/95 Betreuung der Wachtherapie im Bezirkskrankenhaus Landshut
während des Psychologiestudiums

08/96-02/01 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Abteilung für Medizinische
Psychologie der Universität Regensburg

09/01-12/02 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Medizinischen Fakultät der
Technischen Universität München

seit 01/03 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Therapieforschung in
München

03/03-04/04 Nebenberufliche Tätigkeit an der Medizinischen Fakultät der
Technischen Universität München

10/02-12/04 Nebenberufliche Tätigkeit an der Klinik für Psychiatrie und Psycho-
therapie der LMU München