

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 2 – Alkoholentwöhnungsmittel

Vom 25. Juni 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	3
3.1 Stellungnahmeberechtigte	3

1. Rechtsgrundlage

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Ordnungsweise verbindlich festzulegen.

Hierzu kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V).

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach Anlage III Nr. 2 der Arzneimittel-Richtlinie sind Alkoholentwöhnungsmittel von der Versorgung ausgeschlossen, ausgenommen zur Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz bei alkoholkranken Patienten im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts mit begleitenden psychosozialen und soziotherapeutischen Maßnahmen. Demnach sind nur solche Arzneimittel von dem Verordnungs Ausschluss ausgenommen, deren Verordnung auf die Aufrechterhaltung der Abstinenz des Patienten ausgerichtet ist.

Am 25. Februar 2013 wurde das Arzneimittel Selincro® mit dem Wirkstoff Nalmefen, dessen Anwendungsgebiet auf die Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit ausgerichtet ist, zugelassen. Der Stellenwert des Therapieansatzes der Alkoholreduktion in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit war im Mai 2013 Gegenstand einer kleinen Anfrage an die Bundesregierung (siehe auch: *Deutscher Bundestag, 17. Wahlperiode. Antwort der Bundesregierung auf kleine Anfrage zur Behandlungs- und Versorgungssituation Alkoholabhängiger sowie Ausbildungslage im Medizinstudium. Drucksache 17/13641; 24.05.2013*). Die Therapieziele bei der Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen wurden im Juni 2013 im Rahmen einer Sachverständigenanhörung im Deutschen Bundestag zur Substitutionsbehandlung erörtert. Ausgehend hiervon hat der G-BA überprüft, ob sich der Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Therapie der Alkoholabhängigkeit in einer Weise weiterentwickelt hat, die eine Anpassung des Verordnungs Ausschlusses erfordert.

Der G-BA hat sich diesbezüglich einen Überblick über den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse verschafft und festgestellt, dass neben der Abstinenztherapie auch eine Behandlung zur Reduktion des Alkoholkonsums im Sinne eines schrittweisen Therapieansatzes zur Erreichung einer Abstinenz in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit in Betracht zu ziehen ist (siehe Anlage).

Vor diesem Hintergrund sollen die Regelungen in Anlage III Nr. 2 der Arzneimittel-Richtlinie dahingehend angepasst werden, dass Arzneimittel, deren zugelassene Anwendung auf die Reduktion des Alkoholkonsums ausgerichtet ist, von dem Verordnungs Ausschluss unter bestimmten Voraussetzungen ausgenommen werden.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III Nummer 2 wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 25. Juni 2013 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 25. Juni 2013 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	4. Juni 2013	Beratung über eine Änderung der AM-RL hinsichtlich des Verordnungsausschlusses in Nr. 2 der Anlage III
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2013	Beratung über eine Änderung der AM-RL hinsichtlich des Verordnungsausschlusses in Nr. 2 der Anlage III
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2013	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

3.1 Stellungnahmeberechtigte

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der

Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Zudem wird dem Bundesbeauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit nach § 91 Abs. 5a SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 25. Juni 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Anlage:



Systematischer Literaturreview zum Stand der medizinischen Erkenntnisse hinsichtlich des Prinzips der Reduktion des Alkoholkonsums im Vergleich zur Abstinenz zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit

Datum: 26.06.2013

Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>Einleitung</u>	7
<u>2</u>	<u>Methode</u>	8
<u>2.1</u>	<u>Fragestellung</u>	8
<u>2.2</u>	<u>Suchstrategie</u>	8
<u>2.3</u>	<u>Identifikation relevanter Studien</u>	8
<u>2.4</u>	<u>Datenextraktion und Bewertung der Studienqualität</u>	9
<u>2.5</u>	<u>Einordnung aus institutioneller Sicht</u>	10
<u>3</u>	<u>Ergebnisse</u>	11
<u>3.1</u>	<u>Beschreibung der Studien</u>	11
<u>3.2</u>	<u>Ergebnisse zur Abstinenz</u>	15
<u>3.3</u>	<u>Ergebnisse zur Reduktion</u>	17
<u>3.4</u>	<u>Institutionelle Einschätzung</u>	20
<u>4</u>	<u>Diskussion</u>	22
<u>4.1</u>	<u>Zusammenfassung</u>	22
<u>4.2</u>	<u>Exemplarische Analyse von Primärstudien zu Acamprosat, Naltrexon und Nalmefen</u>	22
<u>4.3</u>	<u>Limitationen</u>	23
<u>5</u>	<u>Literatur</u>	25

1. Einleitung

In der Therapie der Alkoholabhängigkeit werden zwei Therapieziele diskutiert: das Ziel der absoluten Abstinenz und das Ziel der Reduktion des Alkoholkonsums. Die Reduktion des Alkoholkonsums ist ein Baustein des Public Health Ansatzes der harm reduction (Schadensminimierung). Darunter fallen Maßnahmen, die die Risiken des Drogenkonsums senken, ohne dass sie zur Substanzfreiheit beitragen müssen. Nach Körkel (2009) setzt „kontrolliertes Trinken“ – ein Ansatz der Reduktion des Alkoholkonsums – voraus, dass der Konsument seine Trinkmenge an einem zuvor festgelegten Trinkplan ausrichtet. Die Umsetzung des Ziels soll im Rahmen strukturierter verhaltenstherapeutischer Programme entweder autodidaktisch oder im Rahmen von Gruppen- oder Einzeltherapien eingebettet werden (Körkel 2009). Die Befürworter des Reduktionsziels argumentieren, dass das Ziel der Abstinenz von vielen Alkoholikern nicht angestrebt werde und daher nur ein geringer Teil der alkoholabhängigen und behandlungsbedürftigen Personen im Zuge der Alkoholtherapie erreicht werden könne (Körkel 2005a). Zudem führe schon eine geringe Reduktion des Konsums zur Abnahme chronischer und akuter Erkrankungen (Körkel et al. 2005b). Die Befürworter des Abstinenzziels argumentieren hingegen, dass die Reduktion des Alkoholkonsums für alkoholabhängige Personen nicht erreichbar sei, weil die Kontrollminderung ein zentrales Abhängigkeitskriterium nach ICD-Kriterien darstelle (Körkel et al. 2005).

Für und Wider der Ziele der Reduktion des Alkoholkonsums und der absoluten Abstinenz werden in der Fachliteratur ausführlich diskutiert (Körkel et al. 2005a, Cloud et al. 2003, Lloyd et al. 1975). Die Diskussionspapiere beziehen sich dabei jedoch auf Studien mit geringer Evidenz. Vor diesem Hintergrund wurden die Ergebnisse systematischer Reviews von randomisierten kontrollierten Studien zum Nutzen der Therapie einer bestehenden Alkoholabhängigkeit mit dem Ziel der Abstinenz oder der Reduktion des Alkoholkonsums untersucht.

2. Methode

2.1 Fragestellung

Der vorliegende systematische Review untersuchte die Evidenz zum Nutzen von Interventionen bei alkoholabhängigen Menschen mit dem Ziel der Alkoholabstinenz oder dem Ziel der Reduktion des Alkoholkonsums.

2.2 Suchstrategie

Es wurde am 20. März 2013 eine systematische Recherche in Medline, Embase, Embase Alert, Psynex und PsychINFO (OVIDSP) und The Cochrane Library durchgeführt. Die Recherche wurde auf den Studientyp „systematic reviews“ (inklusive Cochrane Reviews) und auf Erwachsene eingeschränkt. Eine zeitliche Einschränkung wurde nicht vorgenommen. Als Suchbegriffe wurden verwendet: alcoholism, alcohol drinking, dependen*, disorder*, misuse*, abuse*, consumpt*, addict*, alcohol*, drink*, intervention*, program*, programme*, manage*, procedure*, psychotherap*, treatment*, treating, treated, therapy, therapies, counselling*, counseling*, reduction*, reduce*, lower*, lowering*, abstinence, abstinent, cessation, withdrawal, self-controlled drinking. Nach Abgleich der Dubletten wurden insgesamt 583 Treffer identifiziert. Davon wurden im ersten Screening 125 potenziell relevante Publikationen ausgewählt und im Volltext bestellt. Nach dem zweiten Screening verblieben 18 Publikationen für den Einschluss in den systematischen Review.

2.3 Identifikation relevanter Studien

Es wurden Studien eingeschlossen, die folgende Voraussetzungen erfüllten:

Studiendesign. Meta-Analysen oder systematische Reviews aus RCTs zum Nutzen pharmakologischer oder nicht-pharmakologischer Interventionen zur Therapie einer bestehenden Alkoholabhängigkeit mit dem Ziel der Abstinenz oder der Reduktion des Alkoholkonsums. Systematische Reviews und Meta-Analysen, die sowohl RCTs als auch CTs berücksichtigten, wurden eingeschlossen, sofern die Ergebnisse von RCTs und CTs getrennt ausgewertet wurden.

Patientenpopulation. Alkoholabhängigkeit definiert nach dem “International Statistical Classification of Diseases“ (ICD) 10 oder dem „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM) III oder DSM IV. Eine Alkoholabhängigkeit nach DSM IV liegt vor, wenn mindestens drei der folgenden sieben Kriterien erfüllt sind:

- 1.) Toleranz (um die gewünschte Wirkung hervorzurufen, sind zunehmend größere Mengen an Alkohol erforderlich oder es treten bei fortgesetztem Konsum der gleichen Menge deutlich geringere Effekte auf).
- 2.) Körperliche Entzugserscheinungen bei Konsumstopp oder Konsumreduktion beziehungsweise ein anhaltender Substanzmissbrauch zur Vermeidung von Entzugserscheinungen.
- 3.) Verminderte Kontrollfähigkeit in Bezug auf Menge, Beginn oder Ende des Konsums (es wird oft mehr Alkohol oder über einen längeren Zeitraum konsumiert als geplant).

- 4.) Es bestehen der anhaltende Wunsch oder wiederholte Versuche, den Alkoholkonsum zu verringern oder zu kontrollieren.
- 5.) Hoher Zeitaufwand, die Substanz zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen.
- 6.) Vernachlässigung anderer Interessen zugunsten des Alkoholkonsums.
- 7.) Anhaltender Substanzkonsum trotz eindeutig schädlicher psychischer oder körperlicher Folgen.

Zusätzlich wurden neben der Definition des DSM III und IV systematische Reviews eingeschlossen, in denen die Alkoholabhängigkeit mittels anderer validierter Messinstrumente erhoben und bestätigt wurde.

Interventionen. a) Experimentelle Intervention: alle pharmakologischen oder nicht-pharmakologischen Interventionen, unabhängig vom Zulassungsstatus in Deutschland. b) Kontrollintervention: Wenn die untersuchte Intervention gegen aktive Substanzen und gegen Placebo oder keine Interventionen getestet wurde, wurden nur die Ergebnisse mit Placebo oder keiner Intervention berichtet, da es nicht Ziel des Reviews war, ein bestimmtes Programm oder Medikament als überlegen zu identifizieren, sondern die globale Evidenz für den Nutzen von Programmen zur Abstinenzerrreichung oder Alkoholtrinkmengenreduktion zu beleuchten. Ergebnisse des Vergleichs verschiedener aktiver Interventionen wurden nur dann berichtet, wenn kein Vergleich beider aktiver Interventionen zu Placebo oder keiner Intervention vorlag.

Endpunkte. Mindestens einer der folgenden Endpunkte musste berichtet sein: kontinuierliche komplette Abstinenz, Rückkehr zum Alkoholkonsum, Rückkehr zum schweren Alkoholkonsum, Menge an Tagen mit Alkoholkonsum, kontrolliertes Trinken.

Ausschlusskriterien. Es wurden Studien ausgeschlossen, wenn 1.) die Reduktion des Alkoholkonsums ein begleitendes Ziel in der Behandlung eines anderen substanzmissbrauchenden Verhaltens oder einer psychischen Erkrankung war, 2.) mehr als 20% der eingeschlossenen Studienpopulation keine Alkoholabhängigkeit aufwies, 3.) der Versorgungskontext oder der sozioökonomische Status der Studienpopulation nicht auf Deutschland übertragbar war (z.B. Interventionen in Entwicklungsländern und Schwellenländern), 4.) keine systematische Suchstrategie angegeben war.

2.4 Datenextraktion und Bewertung der Studienqualität

Daten zu folgenden Endpunkten aus den eingeschlossenen systematischen Reviews wurden extrahiert: Studienautor, Veröffentlichungsjahr, Inhalt der untersuchten Programme in den Interventions- und Kontrollgruppen, Anzahl der eingeschlossenen Studien, Anzahl der eingeschlossenen Patienten, Dauer der Intervention, Probandencharakteristika, Studiendesign der berücksichtigten Studien, berücksichtigte Outcomes mit Bezug zur Alkoholreduktion bzw. zur Abstinenz wie kontinuierliche komplette Abstinenz, Rückkehr zum Alkoholkonsum, Menge an Tagen mit Alkoholkonsum, kontrolliertes Trinken. Weitere Endpunkte wie Lebensqualität, Adhärenz, Mortalität, Organschäden, Laborparameter, Häufigkeit des Alkoholkonsums in einem definierten Zeitraum und Notwendigkeit institutioneller Betreuung wurde nur dann extrahiert, wenn die Parameter eindeutig der Gruppe der Abstinenzler oder der Gruppe mit reduziertem Alkoholkonsum zugeschrieben werden konnten. Waren die Outcomes über die gesamte Patientenpopulation berichtet,

wurden die Ergebnisse nicht extrahiert. Zu den Outcomes wurden, sofern angegeben, Effektparameter und Heterogenitätsmaße extrahiert.

Die systematischen Reviews wurden mit dem Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ) nach Oxman und Guyatt (1991) bewertet.

2.5 Einordnung aus institutioneller Sicht

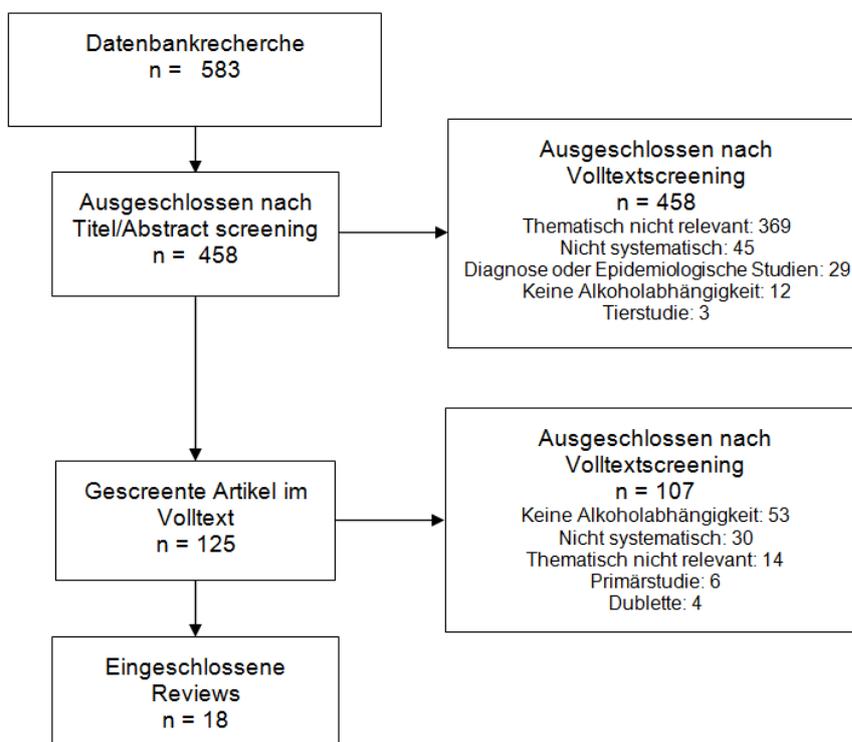
Zusätzlich zu dem systematischen Review wurde eine orientierende, nicht systematische Recherche durchgeführt, um den Stellenwert der beiden Ziele Abstinenz und Reduktion im Hinblick auf die institutionellen Rahmenbedingungen zu berücksichtigen. In die zusätzliche Recherche wurden Leitlinien und Stellungnahmen deutscher Institutionen oder Institutionen anderer Länder, die einen mit Deutschland vergleichbaren sozioökonomischen Hintergrund und ein vergleichbares Gesundheitssystem aufweisen, eingeschlossen. Zudem wurden Studien berücksichtigt, die die Akzeptanz der beiden Ziele auf Seiten der Leistungserbringer evaluierten.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studien

Die systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews und Meta-Analysen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit ergab 583 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 18 Quellen in den systematischen Review eingeschlossen (siehe Abbildung 1). In acht systematischen Reviews wurde die Wirksamkeit von Acamprosat untersucht (Bouza et al. 2004, Dranitsaris et al. 2009, Mann et al. 2004, Mason et al. 2005, Rösner et al. 2010a, Miller et al. 2011, Petrov et al. 2011, Rösner et al. 2008), sieben systematische Reviews untersuchten die Wirksamkeit von Naltrexon (Pettinati et al. 2006, Rösner et al. 2010b, Srisurapanont et al. 2005, Streeton et al. 2001, Miller et al. 2011, Petrov et al. 2011, Rösner et al. 2008). Drei systematische Reviews evaluierten die Wirksamkeit von Disulfiram zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit (Jorgensen et al. 2011, Petrov et al. 2011, Olbrich et al. 2007). Jeweils ein systematischer Review schloss Primärstudien zu Topiramat (Olmsted et al. 2008), Baclofen (Muzyk et al. 2012) und Gamma-Hydroxybutansäure (GHB) (Leone et al. 2010) ein. Eine Studie poolte verschiedene pharmakologische Interventionen (Schoechlin et al. 2000). Ob die untersuchten Interventionen das Ziel der Abstinenz oder der Reduktion verfolgten, war in keinem systematischen Review als Einschlusskriterium für Studien definiert.

Abbildung 1. Flow Chart



In den meisten in die systematischen Reviews eingeschlossenen Primärstudien zur Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit erhielten die Probanden zusätzlich zur

Pharmakotherapie eine psychosoziale Betreuung (PSB). Es konnte kein systematischer Review zur psychosozialen Intervention ohne begleitende Pharmakotherapie eingeschlossen werden. Die Dauer der Interventionen lag zwischen 2 und 18 Monaten. Außer bei explizit als post-treatment ausgewiesenen Endpunkten wurden alle berichteten Endpunkte während der Intervention erhoben. Die wenigsten systematischen Reviews gaben für die gepoolten Endpunkte einen einheitlichen Zeitpunkt an, zu dem der Endpunkt in den Primärstudien erhoben wurde. Wenn ein Zeitpunkt der Endpunkterhebung definiert wurde, wurde dieser in den Ergebnistabellen (Tabelle 2 und 3) angegeben. Ansonsten ist davon auszugehen, dass die Endpunkte über verschiedene Erhebungszeitpunkte gepoolt wurden.

Die Qualität der Studien wurde anhand des OQAQ Instruments nach Oxman und Guyatt (1991) evaluiert. Acht systematische Reviews erreichten eine hohe Qualität (Bouza et al. 2004, Mann et al. 2004, Mason et al. 2005, Rösner et al. 2010a, Rösner et al. 2010b, Jorgensen et al. 2011, Rösner et al. 2008, Leone et al. 2010), sechs eine mittlere Qualität (Dranitsaris et al. 2009, Streeton et al. 2001, Srisurapanont et al. 2005, Miller et al. 2011, Petrov et al. 2011, Muzyk et al. 2012) und vier systematischen Reviews hatten eine geringe Qualität (Pettinati et al. 2006, Olbrich et al. 2007, Schoechlin et al. 2000, Olmsted et al. 2008). Die Studiencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Studiencharakteristika

Autor (Jahr)	Inhalt des Programms Intervention Kontrolle		N Studien	N Probanden	Studiendauer (Ø)	Probandencharakteristika	Datenbanken (Suchzeitraum)	eingeschl. Studien	Qualität
Acamprosat									
Bouza (2004)	ACMP + PSB	PLAC, aktive Kontrolle + PSB	13	4.000	6 bis 18 Monate (Ø 7,1 Monate)	Alkoholabhängigkeit (n.d., DSM oder andere Skalen in Studien).	MEDLINE (1990-2002), EMBASE (1990-2002), CINAHL (1990-2002)	RCTs, CTs	hoch
Dranitsaris (2009)	ACMP (k.A. zu PSB)	PLAC (k.A. zu PSB)	16	4.026	2 bis 12 Monate (Ø 6,5 Monate)	Alkoholabhängigkeit (DSM III oder IV)	Cochrane Libr. (1990-2007), MEDLINE (1990-2007), EMBASE (1990-2007)	RCTs	mittel
Mann (2004)	ACMP (k.A. zu PSB)	PLAC (k.A. zu PSB)	17	4.087	2-12 Monate (Ø 7 Monate)	Alkoholabhängigkeit (79%) oder -missbrauch (21%)	MEDLINE, CINAHL, EMBASE, PsycInfo (1985-2003)	RCTs	hoch
Mason (2012)	ACMP + PSB	PLAC + PSB	22	6.111	6 bis 12 Monate (k.A.)	Alkoholabhängigkeit (n.d. oder DSM III oder IV)	Cochrane Libr. (bis 2011), MEDLINE (bis 2011), PsycINFO (bis 2011)	RCTs	hoch
Rösner (2010a)	ACMP + PSB	PLAC, aktive Kontrolle + PSB	24	6.915	8 Wochen bis 6 Monate (in den meisten RCTs 6 Monate)	Alkoholabhängigkeit (DSM III oder IV oder ICD)	CENTRAL (2009), MEDLINE (1966-2009), EMBASE (1988-2009), CINAHL (1982-2009)	RCTs	hoch
Opioidantagonisten									
Pettinati (2006)	NTX + PSB	PLAC + PSB	29	5.997	8 bis 60 Wochen (überwiegend 12 Wochen)	Alkoholabhängigkeit (n.d., DSM in Studien)	MEDLINE (1990-2006)	RCTs	gering
Rösner (2010b)	Opioidantagonisten (NTX, NMF) ++ PSB in 48 von 50 Trials	PLAC, aktive Kontrolle + PSB in 48 von 50 Trials	Gesamt 50, NTX 47, NMF 3	Gesamt 7.793	4 bis 52 Wochen (in den meisten RCTs 3 Monate)	Alkoholabhängigkeit (DSM III oder IV oder ICD)	CENTRAL (2010), MEDLINE (1966-2010), EMBASE (1988-2010), CINAHL (1982-2010)	RCTs	hoch
Srisurapanont (2005)	NTX + PSB	PLAC, aktive Kontrolle + PSB	Gesamt 24; 22 mit Placebovergleich	2.861	12 Wochen bis 6 Monate (Ø 3,3)	Alkoholabhängigkeit (n.d., DSM in Studien)	MEDLINE (bis 2003), EMBASE (bis 2003), CINAHL (bis 2003), CENTRAL (bis 2003)	RCTs	mittel
Streeton (2001)	NTX + PSB	PLAC, aktive Kontrolle + PSB	7 (alle gegen PLAC)	833	12 Wochen (Ø 12 Wochen)	Alkoholabhängigkeit (n.d., DSM in Studien)	MEDLINE (1976-2001), EMBASE (1976-2001)	RCTs	mittel
Disulfiram									
Jorgensen (2011)	DSFR + PSB in 10 von 11 Trials	PLAC, aktive Kontrolle, keine Intervention	11	1.527	2-12 Monate (Ø 8 Monate)	Alcohol use disorder (DSM IV oder ICD 10 Alkoholabhängigkeit in den Studien)	CENTRAL (k.A.), MEDLINE (k.A.), EMBASE (k.A.)	RCTs	hoch
Olbrich	DSFR (k.A. zu	PLAC, aktive	9	920	3 bis 12 Monate,	Alkoholabhängigkeit	MEDLINE (k.A.)	RCTs	gering

Autor (Jahr)	Inhalt des Programms Intervention Kontrolle		N Studien	N Probanden	Studiendauer (Ø)	Probandencharakteristika	Datenbanken (Suchzeitraum)	eingeschl. Studien	Qualität
(2007)	PSB)	Kontrolle	PLAC Kontrolle:2	PLAC Kontrolle: 280	3 Monate für PLAC Kontrolle	(DSM III oder IV)	PsycINFO (k.A.)		
Pharmakologische Interventionen allgemein									
Miller (2011)	ACMP, DSFR, NTX, Antidepressiva (k.A. zu PSB)	PLAC	85	18.937	3 Monate bis 1 Jahr (k.A.)	>18 Jahre, Alkoholabhängigkeit (Verschiedene Skalen, DSM, ICD)	MEDLINE (1960-2010), EMBASE (1960-2010), CINAHL (1960-2010), SCOPUS (1960-2010), PsycINFO (1960-2010)	RCTs	mittel
Petrov (2011)	ACMP, DSFR, NTX + PSB	PLAC, aktive Kontrolle + PSB	45, ACMP: 18, NTX: 20, DSFR: 7	k.A.	ACMP: 2 bis 12 Monate; NTX: 11 bis 36 Wochen; DSFR: k.A. (Ø k.A.)	Alkoholabhängigkeit (DSM III oder IV)	MEDLINE (bis 2010), EMBASE (bis 2010), PsycINFO (bis 2010), Cochrane Libr. (bis 2010)	RCTs	mittel
Rösner (2008)	ACMP, NTX + PSB	PLAC + PSB	41, ACMP: 21, NTX: 20	7462, ACMP: 5.280, NTX: 2.182	ACMP: 2 bis 12 Monate (Ø 6,2), NTX: 2 bis 12 (Ø 3,7)	Alkoholabhängigkeit diagnostiziert durch ein standardisiertes Diagnosesystem (in den Trials: DSM III oder IV)	CENTRAL (bis 2004), MEDLINE (bis 2004)	RCTs	hoch
Schoechlin (2000)	Pharmakologische Interventionen (k.A. zu PSB)	PLAC (k.A. zu PSB)	18	2.658	3 bis 12 Monate (Ø 6,2)	Alkoholabhängigkeit (überwiegend nach DSM)	Mitte 1997	RCTs	gering
Andere									
Leone (2010)	GHB	PLAC, aktive Kontrolle	13	648	1-12 Monate	Alkoholabhängigkeit (DSM III oder IV oder Definition der Studienautoren)	MEDLINE (1950-2008), EMBASE (1988-2008), PsycINFO (1967-2008), CINAHL (1982-2008), Cochrane Libr. (2008)	RCTs	hoch
Muzyk (2012)	Baclofen + PSB	PLAC + PSB	3	203	4 bis 12 Wochen (Ø 9,3 Wochen)	Alkoholabhängigkeit (DSM III oder IV)	MEDLINE (1966-2011), EMBASE (1966-2011)	RCTs	mittel
Olmsted (2008)	Topiramate + PSB	PLAC + PSB	2	521	12 bis 14 Wochen (Ø 13 Wochen)	Alkoholabhängigkeit (DSM IV)	MEDLINE (1966-2008), Cochrane Libr. (bis 2008)	RCTs	gering

ACMP: Acamprosat, CENTRAL: The Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, DSFR: Disulfiram, GHB: Gamma-Hydroxybutansäure, NMF: Nalmefen, NTX: Naltrexon, PLAC: Placebo, PSB: psychosoziale Betreuung

3.2 Ergebnisse zur Abstinenz

Als Abstinenzoutcomes wurden die Endpunkte kontinuierliche komplette Abstinenz, Abstinenzrate, Rückkehr zum Alkoholkonsum und Verbleiben in der Abstinenz extrahiert. Die kontinuierliche komplette Abstinenz ist definiert als zusammenhängender Zeitraum von Beginn der Teilnahme des Probanden an der Studie bis zum Ende der Studie, ohne dass in dieser Zeit Alkohol konsumiert wurde. Die Abstinenzrate wurde in den systematischen Reviews weniger genau definiert und sollte vorsichtig interpretiert werden. So kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, dass in den Endpunkt Abstinenzrate tatsächlich nur Probanden eingehen, die über den gesamten Zeitraum der Studie gar keinen Alkohol konsumiert haben. Der Endpunkt Rückkehr zum Alkoholkonsum ist definiert als ein Rückfall in jede Form des Alkoholkonsums, unabhängig von der konsumierten Menge. Damit deckt dieser Endpunkt die Population ab, die nicht die kontinuierliche komplette Abstinenz erreicht hat. Im Folgenden werden zunächst nur die Ergebnisse der systematischen Reviews dargestellt, in denen quantitative Auswertungen berichtet wurden (Tabelle 2).

Acamprosat vs. Placebo

Alle Meta-Analysen zur Wirksamkeit von Acamprosat im Vergleich zu Placebo zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil der Acamprosat-Therapie zur Erreichung der Abstinenz. Vierundzwanzig bis 31% der mit Acamprosat behandelten Probanden erreichten im Durchschnitt die Abstinenz. In den Kontrollgruppen konnten 15 bis 23% der Probanden die Abstinenz erreichen. Der Effekt in den Kontrollgruppen ist vermutlich auf die psychosoziale Unterstützung zurückzuführen.

Naltrexon vs. Placebo

Drei der systematischen Reviews zur Wirksamkeit der Naltrexontherapie konnten statistisch signifikante Vorteile der Intervention nachweisen (Petrov et al. 2011, Streeton et al. 2001, Rösner et al. 2008), in zwei systematischen Reviews wurde ein statistisch signifikanter Effekt nicht gefunden (Rösner et al. 2010b, Srisurapanont et al. 2005). 29 bis 40% der mit Naltrexon behandelten Probanden erreichten im Durchschnitt die Abstinenz. In den Kontrollgruppen konnten 28 bis 35% der Probanden die Abstinenz erreichen.

Weitere Studien

Jorgensen et al. (2011) fanden einen signifikanten Vorteil der Disulfiramtherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt kontinuierliche komplette Abstinenz nach drei Monaten (basierend auf einem RCT), nicht aber nach zwölf Monaten (basierend auf 2 RCTs). Auch in der Studie von Leone et al. (2010) konnte ein vorhandener Effekt nach drei Monaten für den Vergleich von GHB gegenüber Placebo nach sechs Monaten nicht bestätigt werden. Muzyk et al. (2012) untersuchten zwei Studien zum Vergleich Baclofen vs. Placebo. In beiden Studien wurde ein statistisch signifikanter Vorteil der Baclofentherapie in Bezug auf den Endpunkt Verbleiben in der Abstinenz nachgewiesen.

Tabelle 2. Ergebnisse Abstinenz

Autor (Jahr)	N Studien	N Patienten	Outcomes	Effektschätzer [95% CI] ^b , Heterogenität (p Wert Heterogenität ^c)	Intervention absolut	%	Kontrolle absolut	%
Acamprosat vs. PLAC								
Bouza (2004)	11	3.324	Kontinuierliche komplette Abstinenz	OR 1,88 [1,57; 2,25], $\chi^2=17$ (p=0,074)	417/1775	23,5%	231/1549	15,1%
Dranitsaris (2009)	16	4.026	Abstinenzrate	AR 1.58 [1,35; 1,84], $I^2=30,4\%$	521/2128	24,5%	305/1898	16,1%
Mann (2004)	17	4.087	Kontinuierliche komplette Abstinenz	6 Monate^a: RR 1.47 [1.29, 1.69]	k.A.	36,1%	k.A.	23,4%
	5	1.670	Kontinuierliche komplette Abstinenz	12 Monate^a: RR 1.95 [1.58, 2.42]	k.A.	27,3%	k.A.	12,6%
Mason (2012)	21	k.A.	Kontinuierliche komplette Abstinenz	OR 1.87 [1.6, 2.2; p < 0.001]	847/3.201	26,5%	531/2.916	18,2%
Rösner (2010a)	24	6.172	Rückkehr zum Alkoholkonsum	RR 0.86 [0.81, 0.91], $I^2=79\%$	2416/3233	74,7%	2447/2939	83,3%
	7	1.986	Post-treatment: Rückkehr zum Alkoholkonsum	RR 0.91 [0.87, 0.96], $I^2=34\%$	864/1082	79,9%	784/904	86,7%
	9	3.069	Post-treatment: Kontinuierliche Abstinenz in Tagen (T) pro Person (P)	MD 8.92 [5.08, 12.77], $I^2=51\%$	84.908,4 T/1617 P	52,5 T/P	63.207 T/1452 P	43,5 T/P
Petrov (2011)	16	3.787	kontinuierliche komplette Abstinenz	RR 1,52 [1,35; 1,72], $I^2=14\%$	613/2.008	30,5%	359/1.779	20,2%
Rösner (2008)	20	4.777	Rückkehr zu Alkoholkonsum	RR 0.84 [0,78; 0,91], $I^2=83,6\%$	1833/2507	73,1%	1877/2270	82,7%
Naltrexon vs. PLAC								
Petrov (2011)	12	1.346	kontinuierliche komplette Abstinenz	RR 1,27 [1,06;1,52], $I^2=20\%$	243/679	35,8%	184/667	27,6%
Rösner (2008)	18	2.203	Rückkehr zu Alkoholkonsum	RR 0.93 [0,88; 0,99], $I^2=33,8\%$	740/1106	66,9%	799/1097	72,8%
Rösner (2010b)	27	4.693	Rückkehr zu Alkoholkonsum	RR 0.96 [0.92, 1.00], $I^2=28\%$	1.823/2.561	71,2%	1.576/2.132	67,5%
	2	185	Post-treatment (3-12 Monate): Rückkehr zum Alkoholkonsum	RR 0.94 [0.79, 1.11], $I^2=0\%$	65/92	70,7%	70/93	75,3%
Srisurapanont (2005)	8	916	Rückkehr zum Alkoholkonsum	3 Monate ^a : RR 0,91 [0,81;1,02]; $I^2=21,4\%$	273/459	59,5%	299/457	65,4%
Streeton (2001)	k.A.	k.A.	Abstinenzrate	3 Monate^a: RR 1,28 [1,08;1,52], $\chi^2=9,7$ (p=0,14)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Disulfiram vs. PLAC								
Jorgensen (2011)	2	733	Kontinuierliche komplette Abstinenz	12 Monate ^a : OR 1,48 [0,98; 2,23], $I^2=0\%$	104/492	21,1%	37/241	15,4%
	1	26	Kontinuierliche komplette Abstinenz	3 Monate^a: p=0,0063	7/13	53,8%	2/13	15,4%
GHB vs. PLAC								
Leone (2010)	1	71	Abstinenzrate	3 Monate^a: RR 5.35 [1.28, 22.41]	11/36	30,6%	2/35	5,7%
	1	17	Abstinenzrate	6 Monate ^a : RR 1.33 [0.58, 3.07]	6/9	66,7%	4/8	50,0%
Baclofen vs. PLAC								
Muzyk (2012)	1	39	Verbleiben in der Abstinenz	p<0,005	k.A.	70%	k.A.	21,2%
	1	84	Verbleiben in der Abstinenz	OR 6,3 [2,4; 16,1]	k.A.	71%	k.A.	29,0%

Fett: statistische Signifikanz (95% Konfidenzintervall). AR: Abstinenzrate (binär), CI: Konfidenzintervall, GHB: Gamma-Hydroxybutansäure, MD: mean difference, PLAC: Placebo, RR: Relatives Risiko.

^a: Es wurden nur die Studien in die gepoolte Analyse einbezogen, die den Endpunkt zum angegebenen Zeitpunkt erhoben hatten.

^b: oder wenn kein Effektschätzer angegeben, p Wert.

^c: nur wenn kein I^2 angegeben.

Die in Tabelle 2 abgebildeten systematischen Reviews erreichten eine mittlere bis hohe Qualität in OQAQ. Eine erhebliche Verzerrung der berichteten Ergebnisse muss daher nicht angenommen werden.

Neben den in Tabelle 2 dargestellten systematischen Reviews wurden in weiteren qualitativen systematischen Reviews Ergebnisse von Primärstudien präsentiert. Pettinati et al. (2006) fanden für den Vergleich von Naltrexon vs. Placebo 25 Studien zum Endpunkt Abstinenz. Davon wiesen neun (36%) ein positives Ergebnis zu Gunsten der Naltrexontherapie auf. Petrov et al. (2011) und Olbrich et al. (2007) untersuchten den Outcome kontinuierliche komplette Abstinenz für Disulfiram vs. Placebo in qualitativen Reviews. Beide in Petrov et al. (2011) eingeschlossenen Studien mit insgesamt 683 Patienten zum Vergleich Disulfiram vs. Placebo wiesen für Abstinenzendpunkte keinen signifikanten Vorteil der Disulfiramtherapie nach. Olbrich et al. (2007) berichteten für eine kleinere Studie mit 26 Teilnehmern und eine weitere Studie mit 254 Teilnehmern eine Erfolgsquote des Erreichens der kontinuierlichen kompletten Abstinenz in der Disulfiramgruppe von 54% (77%) und in der Placebogruppe von 15% (66%). Schoechlin et al. (2000) berechneten die Korrelation zwischen unterschiedlichen pharmakotherapeutischen Interventionen und dem Erreichen der Abstinenz und des kontrollierten Trinkens. In fünf von Schoechlin et al. untersuchten Studien wurden beide Endpunkte erhoben. Aus diesen fünf Studien ergab sich für die Abstinenz ein r von 0,12. Für das kontrollierte Trinken lag eine Korrelation von $r=0,22$ vor. Der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz ($p=0,15$). Die Reviews von Schoechlin et al. (2000), Olbrich et al. (2007) und Pettinati et al. (2006) erreichten eine geringe Qualität, so dass die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten.

3.3 Ergebnisse zur Reduktion

Zur Messung der Reduktion wurden die Endpunkte Rückkehr zum starken Alkoholkonsum, Risiko des starken Alkoholkonsums in der Subgruppe der nicht-abstinenten Probanden, Menge des Alkoholkonsums pro Tag an dem Alkohol konsumiert wurde gemessen in Gramm und Anzahl alkoholischer Getränke an Tagen mit Alkoholkonsum berücksichtigt. Diese Endpunkte schließen, anders als der Endpunkt durchschnittliche konsumierte Menge, die abstinente Population aus, so dass hier tatsächlich nur diejenigen Probanden beobachtet wurden, die die Abstinenz nicht erreicht hatten. Im Folgenden werden zunächst nur die Ergebnisse der systematischen Reviews dargestellt, in denen Effektschätzer berichtet wurden (Tabelle 3).

Acamprosat vs. Placebo

Beide Meta-Analysen zur Wirksamkeit von Acamprosat im Vergleich zu Placebo zeigten keinen statistisch signifikanten Vorteil der Acamprosattherapie zur Erreichung der Reduktion des Alkoholkonsums (Rösner et al. 2010a, Rösner et al. 2008). Vierundsechzig Prozent der Probanden in der Acamprosat-Gruppe und 68% der Probanden in der Kontrollgruppe in Rösner et al. 2010a kehrten zu einem starken Alkoholkonsum zurück. Im Review von Rösner et al. (2008) war das Risiko des starken Alkoholkonsums in der Gruppe mit Acamprosattherapie geringfügig kleiner als in der Kontrollgruppe (79 vs. 82%), ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Opioidantagonisten vs. Placebo

Für den Opioidantagonisten Naltrexon konnte in vier systematischen Reviews ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Ziels der Alkoholreduktion nachgewiesen werden (Rösner et al. 2010b, Rösner et al. 2008, Srisurapanont et al. 2005, Streeton et al. 2001). Bei Rösner et al. (2008) lag das Risiko des starken Alkoholkonsums in der Subgruppe nicht-abstinenter Probanden bei 68% in der Naltrexongruppe und 77% in der Kontrollgruppe. Rösner et al. (2010b) wiesen für die Rückkehr zum starken Alkoholkonsum und die konsumierte Menge Alkohols in Gramm pro Tag einen signifikanten Effekt für Naltrexon, jedoch keinen signifikanten Effekt für Nalmefen vs. Placebo nach. In der Naltrexongruppe wurde an Tagen mit Alkoholkonsum im Durchschnitt 11 Gramm Alkohol weniger konsumiert als in der Placebogruppe. Dies entspricht etwa einem Standardgetränk (ein Glas Wein, ein Glas Bier). In den systematischen Reviews von Srisurapanont et al. (2005) und Streeton et al. (2001) erfuhren nach drei Monaten 28% (41%) der Probanden der Naltrexongruppe und 45% (53%) der Probanden der Kontrollgruppe einen Rückfall in schweren Alkoholkonsum.

Weitere Studien

Für Topiramamat beschrieben Olmsted et al. (2008) zwei RCTs, in welchen nach etwa drei Monaten jeweils ein statistisch signifikanter Rückgang der konsumierten Alkoholmenge nachgewiesen werden konnte. Leone et al. (2010) untersuchten den Endpunkt kontrolliertes Trinken definiert als ein Konsum unterhalb von 40 Gramm für Männer und 20 Gramm für Frauen für den Vergleich GHB vs. Placebo. Nach drei Monaten erreichten 42% der Probanden in der GHB Gruppe und 17% der Probanden in der Kontrollgruppe den Endpunkt.

Der systematische Review von Olmsted (2008) erreichte nach den Kriterien von Oxman und Guyatt (1991) eine geringe Qualität, alle anderen der in Tabelle 3 aufgeführten Studien erreichten einen mittlere bis hohe Qualität.

Tabelle 3. Ergebnisse Reduktion

Autor (Jahr)	N Studien	N Patienten	Outcomes	Effektschätzer [95% CI] ^b , Heterogenität (p Wert Heterogenität ^c)	Intervention absolut	%	Kontrolle absolut	%
ACMP vs PLAC								
Rösner (2010a)	6	2.132	Rückkehr zum starken Alkoholkonsum	RR 0.99 [0.94, 1.04], I ² =0%	708/1100	64,40%	702/1032	68,0%
Rösner (2008)	11	2.398	Risiko des starken Alkoholkonsums in der Subgruppe nicht-abstinenter Probanden	RR 0.98 [0,94; 1.02], I ² =44,7%	908/1147	79,20%	1029/1251	82,3%
Opioidantagonisten vs. PLAC								
Rösner (2008)	16	1.455	Risiko des starken Alkoholkonsums in der Subgruppe nicht-abstinenter Probanden (NTX vs. PLAC)	RR 0.88 [0,80; 0,96], I²=55,8%	478/695	68,80%	587/760	77,2%
Rösner (2010b)	28	4.433	Rückkehr zu starkem Alkoholkonsum (NTX vs. PLAC)	RR 0.83 [0.76; 0.90], I²=61%	1180/2330	50,60%	1286/2103	61,2%
	16	1.838	Menge pro Tag mit Alkoholkonsum in Gramm (NTX vs. PLAC)	MD -10.83 [-19.69, -1.97], I²=66%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	3	396	Rückkehr zum starken Alkoholkonsum (NMF vs. PLAC)	RR 0.85 [0.67, 1.08], I ² =35%	193/286	67,50%	82/110	74,5%
	2	126	Menge pro Tag mit Alkoholkonsum in Gramm (NMF vs. PLAC)	MD -4.16 [-32.69, 24.37], I ² =52%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Srisurapanont (2005)	7	822	Rückfall (schwerer Alkoholkonsum) (NTX vs. PLAC)	3 Monate^a: RR 0,64 [0,51;0,82], I²=32,3%	115/415	27,70%	173/407	42,5%
Streeton (2001)	7	808	Rückfall (schwerer Alkoholkonsum) (NTX vs. PLAC)	3 Monate^a: RR 0,72 [0,55;0,94], $\chi^2=12,2$ (p=0,058)	166/406	40,90%	213/402	53,0%
Topiramamat vs. PLAC								
Olmsted (2008)	1 1	150 371	Anzahl Getränke pro Tag mit Alkoholkonsum	3 Monate^a: MD - 3,10 [-4,88; -1,31] 14 Wochen^a: p<0,001	k.A. k.A.	k.A. k.A.	k.A. k.A.	k.A. k.A.
GHB vs. PLAC								
Leone (2010)	1	71	Kontrolliertes Trinken (Controlled drinking is defined as drinking less than 40g alcohol per day for men and less than 20g per day for women)	3 Monate^a: RR 2.43 [1.07, 5.54]	15/36	41,6%	6/35	17,1%

Fett: statistische Signifikanz (95% Konfidenzintervall). CI: Konfidenzintervall, GHB: Gamma-Hydroxybutansäure, MD: mean difference, PLAC: Placebo, RR: Relatives Risiko.

^a: Es wurden nur die Studien in die gepoolte Analyse einbezogen, die den Endpunkt zum angegebenen Zeitpunkt erhoben hatten.

^b: oder wenn kein Effektschätzer angegeben, p Wert.

^c: nur wenn kein I² angegeben.

Neben den in Tabelle 3 dargestellten systematischen Reviews wurden in weiteren qualitativen systematischen Reviews Ergebnisse von Primärstudien präsentiert. Im systematischen Review von Miller et al. (2011) wurde keine Primärstudie mit statistisch signifikantem Ergebnis zu Gunsten von Acamprosat zur Reduktion des Alkoholkonsums berichtet. Für Topiramamat ergab sich aus einer Studie eine signifikante Reduktion der Alkoholmenge an Tagen mit Alkoholkonsum. Von drei Studien zu Naltrexon, in denen die Menge des Alkoholkonsums an Tagen mit Alkoholkonsum gemessen wurde, wiesen laut Miller et al. (2011) zwei eine statistisch signifikante Reduktion zu Gunsten der Naltrexontherapie aus und eine Studie konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigen.

Olmsted et al. (2008) berichteten den Endpunkt Reduktion auf sichere Trinkmenge gemessen anhand einer Selbstangabe über kontinuierlichen Perioden von 1 bis 2 Wochen mit einer Menge konsumierten Alkohols von maximal zwei Getränken für Männer und einem Getränk für Frauen. Demnach erreichten 44% der Probanden in der Topiramamatgruppe und 26% der Probanden in der Kontrollgruppe eine kontinuierliche einwöchige Periode mit Reduktion auf eine sichere Trinkmenge (nach zwei Wochen 31% vs. 10%).

Pettinati et al. (2006) berichten für 19 von 27 Studien (70%), die den Endpunkt Rückkehr zum starken Alkoholkonsum untersucht hatten, ein positives Ergebnis zu Gunsten der Naltrexontherapie. Da ein deutlich geringerer Anteil (36%) der Studien mit dem Endpunkt Abstinenz ein positives Ergebnis erreichten, schlussfolgern die Autoren, dass die Therapie mit Naltrexon besser zur Erreichung der Reduktion als zur Abstinenz geeignet ist. Diese Ergebnisse beruhen allerdings auf einer geringen Qualität des systematischen Reviews.

3.4 Institutionelle Einschätzung

Die European Medicines Agency (EMA) veröffentlichte 2010 eine Leitlinie für die Entwicklung medizinischer Produkte für die Therapie der Alkoholabhängigkeit (EMA 2010). Die Leitlinie umfasst Anforderungen an pharmakologische Therapiestudien zur Alkoholabhängigkeit. Die EMA argumentiert, dass im Lichte der Abhängigkeitsforschung das primäre Therapieziel die stabile Abstinenz durch Prävention eines Rückfalls nach Entgiftung sei. Die klinisch signifikante Reduktion des Alkoholkonsums mit nachweisbarer Schadensminimierung sei zwar ein sinnvoller Ansatz, allerdings nur als erster Schritt auf dem Weg zur Abstinenz. Auch das Robert Koch-Institut (RKI 2008) vertritt die Ansicht, dass das maßgebliche Ziel der Alkoholtherapie die Abstinenz darstellt.

Die Guidline des National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2011) zur Therapie des Alkoholkonsums präferiert ebenfalls das Ziel der Abstinenz. Bei Konsumentenpräferenzen, die auf eine Alkoholreduktion ausgerichtet sind, bei Konsumenten mit gefährlichem Konsumverhalten oder geringer Abhängigkeit oder bei stark abhängigen Konsumenten, die das Ziel der Abstinenz ablehnen, erkennt das NICE die harm reduction als alternatives Therapieziel an. Die australischen Leitlinien (Haber et al. 2009) raten zu Programmen zum kontrollierten Trinken als Therapiestrategie bei Patienten mit geringer oder mäßiger Abhängigkeit und wenn der Konsument und der Arzt eine Trinkmengenreduktion als sinnvolles Therapieziel erachten (LoE 1b, GoR A). Dieses Therapieziel wird jedoch nur empfohlen, wenn der Konsument zuvor 3 bis 6 Monate abstinent war (Haber et al. 2009). In der S2-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht) und der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

(DGPPN) (2003) wird bei schädlichem Alkoholgebrauch und bei Alkoholmissbrauch im Rahmen der ärztlichen Kurzintervention empfohlen, den Konsumenten je nach Veränderungsbereitschaft Unterstützung zur Trinkmengenreduktion (kontrolliertes Trinken), Trinkpause oder Abstinenz anzubieten. Empfehlungen zur Reduktion bei Alkoholabhängigkeit enthält die Leitlinie nicht. Die Leitlinie befindet sich gerade in Überarbeitung zu einer S3-Leitlinie.

In einer Stellungnahme der fünf Selbsthilfe- und Abstinenzverbände zum Ambulanten Gruppenprogramm zum kontrollierten Trinken (AkT) (Janßen 2000) wird das Programm des kontrollierten Trinkens kritisch diskutiert. Besonders problematisch erscheint demnach die nicht ausreichend definierte Zielgruppe des Programms, die sowohl Risikotrinker und Missbraucher als auch Alkoholranke umfasst. Vor allem für Alkoholranke wird das Ziel des kontrollierten Trinkens nicht als sinnvolle Strategie angesehen. Vielmehr erwies sich für diese Personengruppe ein Angebot zum kontrollierten Trinken als rückfallgefährdend, krankheitsverlängernd und damit gesundheitsschädigend. Darüber hinaus wird von den Verbänden der Sucht-Selbsthilfe in Zweifel gezogen, dass sich die primär angesprochene Gruppe der Risikotrinker und Missbraucher ausreichend deutlich von der der Alkoholranke abgrenzen lässt, da Risikotrinken bzw. missbräuchlicher Konsum häufig Vorstufen einer manifesten Alkoholabhängigkeit seien. Kontrolliertes Trinken könne nur dann erfolgreich sein, wenn therapeutische Unterstützung gewährleistet und der jeweilige Abhängigkeitsgrad klar definiert ist und wenn Zutrauen in die eigene Kontrollfähigkeit und Disziplinierung besteht sowie das unterstützende Umfeld mit einbezogen wird (Janßen 2000).

Einige Studien untersuchten die Akzeptanz des Ziels der Trinkmengenreduktion bei den Leistungserbringern. Luquiens et al. (2011) untersuchten die Frage, ob die Reduktion des Alkoholkonsums in Frankreich ein akzeptiertes Therapieziel bei Alkoholabhängigkeit sei. In einer Befragung gaben 105 von 216 (49%) auf die Alkoholtherapie spezialisierte Ärzte verschiedener Fachrichtungen an, die Reduktion des Alkoholkonsums als sinnvolles Therapieziel zu akzeptieren. In Großbritannien gaben dreiviertel von 300 Alkoholhilfseinrichtungen an, die Reduktion als Therapieziel zu akzeptieren (Rosenberg et al. 1992), wobei die Hälfte der Einrichtungen dieses Ziel nur für 1 bis 25% der bei ihnen betreuten Konsumenten als sinnvoll erachtete. In der Schweiz sprachen sich nach Ergebnissen einer Befragung von 2009 78% von 200 befragten Alkoholhilfseinrichtungen dafür aus, die Reduktion des Alkoholkonsums als eigenständiges Ziel in der Therapie des Alkoholmissbrauchs zu verfolgen (Klingermann et al. 2009). Der Anteil nahm deutlich ab, wenn nicht Alkoholmissbrauch, sondern Alkoholabhängigkeit im Fokus stand. Für die Alkoholabhängigkeit waren noch 43% der Ärzte der Ansicht, dass die Reduktion des Konsums ein geeignetes eigenständiges Therapieziel sei.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung

In allen sieben systematischen Reviews zur Wirksamkeit der Acamprosattherapie zur Erhaltung der Abstinenz konnte ein statistisch signifikanter Vorteil der Intervention gegenüber Placebo gezeigt werden. Für Naltrexon wiesen einige systematische Reviews einen Vorteil zur Erhaltung der Abstinenz nach und andere fanden keinen Vorteil gegenüber Placebo. Für die Reduktion des Alkoholkonsums konnten alle vier systematischen Reviews zur Naltrexontherapie einen statistisch signifikanten Effekt nachweisen. In den zwei systematischen Reviews zur Acamprosattherapie mit Endpunkten zur Reduktion konnte keine statistische Signifikanz gegenüber Placebo nachgewiesen werden.

In der Regel blieben zwischen 20 und 40% der Probanden über den Zeitraum der Intervention abstinent im Vergleich zu 15 bis 30% in der Kontrollgruppe. Die nicht abstinenten Probanden, die eine Naltrexontherapie erhielten, hatten ein um etwa 12% geringeres Risiko für den Rückfall in einen starken Alkoholkonsum als die Probanden in der Kontrollgruppe (Rösner et al. 2008) und tranken an Tagen, an denen Alkohol konsumiert wurde, im Schnitt elf Gramm Reinalkohol weniger als die Probanden in der Kontrollgruppe (etwa ein Standardgetränk) (Rösner et al. 2010).

Nur Rösner et al. (2008) unterschieden explizit zwischen den Zielen der Abstinenz und der Reduktion. Die Autoren machten darauf aufmerksam, dass die Auswertung des Rückfalls in den schweren Alkoholkonsum nur dann tatsächlich etwas über die Wirksamkeit der Medikation zur Reduktion des Alkoholkonsums aussage, wenn die Gruppe der Probanden, die eine Alkoholabstinenz nicht erreichten, getrennt ausgewertet werde. Da die Frage der unterschiedlichen Ziele der Reduktion und der Abstinenz in den systematischen Reviews darüber hinaus nicht adressiert wurde, untersuchten wir jeweils ein bis zwei der größten publizierten RCTs für die drei Arzneimittel Acamprosat, Naltrexon und Nalmefen, um eine Einschätzung zu erhalten, ob Abstinenz und Reduktion in den Primärstudien als gleichwertige Ziele angesehen wurden und wie die Endpunkte zur Messung der Abstinenz und Reduktion operationalisiert waren.

4.2 Exemplarische Analyse von Primärstudien zu Acamprosat, Naltrexon und Nalmefen

In der 24-wöchigen Studie zu Nalmefen von Mann et al. (2012) mit 604 randomisierten Teilnehmern wurde explizit keine Vorrangigkeit der Ziele Abstinenz und Reduktion ausgegeben. Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der Tage mit starkem Alkoholkonsum. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Rückgang der Tage mit starkem Alkoholkonsum von im Schnitt 2,3 Tagen pro Monat zu Gunsten des Nalmefenarms im Vergleich zum Placeboarm. Eine Subgruppenanalyse mit den Probanden die keine Abstinenz erreichten wurde nicht durchgeführt, so dass der Effekt auch auf die Probanden zurückgehen kann, die über den Zeitraum der Studie abstinent waren.

In einer Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Acamprosat vs. Placebo von Chick et al. (2000) mit 581 randomisierten Teilnehmern, wurden als primäre Endpunkte kontinuierliche komplette Abstinenz und kontinuierliche komplette Abstinenz plus kontrolliertes Trinken nach

sechs Monaten untersucht. Kontrolliertes Trinken wurde definiert als ein durchschnittlicher täglicher Konsum von fünf oder weniger Getränken pro Tag für Männer und drei oder weniger Getränken pro Tag für Frauen und kein Tag mit einem höheren Konsum als acht alkoholische Getränke für Männer und sechs alkoholische Getränke für Frauen. Chick et al. (2000) konnten weder für die Abstinenz noch für das kontrollierte Trinken einen Vorteil der Acamprosatherapie nachweisen.

Krystal et al. (2001) untersuchten die Wirksamkeit von Naltrexon gegenüber Placebo bei 627 Probanden. Endpunkte der Studie waren die Zeit bis zum Rückfall, definiert als der erste Tag mit starkem Alkoholkonsum (sechs oder mehr alkoholische Getränke für Männer und vier oder mehr alkoholische Getränke für Frauen) innerhalb der ersten drei Monate, die Prozentzahl von Tagen mit Alkoholkonsum innerhalb von zwölf Monaten und die Anzahl an alkoholischen Getränken an Tagen, an denen Alkohol konsumiert wurde. Ziel des die Pharmakotherapie begleitenden 12-Schritte Programms war die Unterstützung der Abstinenz. Krystal et al. (2001) fanden keinen signifikanten Unterschied in keinem der Endpunkte. Eine weitere Studie zur Wirksamkeit von Naltrexoninjektionen (380 mg oder 190 mg) gegenüber Placeboinjektionen mit 627 randomisierten Probanden stellte nicht explizit auf das Ziel der Abstinenz oder der Reduktion ab (Garbutt et al. 2005). Primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit und Intensität der Tage mit hohem Alkoholkonsum (fünf oder mehr alkoholische Getränke für Männer und vier oder mehr alkoholische Getränke für Frauen) nach 24 Wochen. Probanden in der Naltrexongruppe (380 mg) erreichten eine statistisch signifikant größere Reduktion der Tage mit starkem Alkoholkonsum als Probanden der Kontrollgruppe. Der Effekt ließ sich für Naltrexoninjektionen mit 190 mg nicht nachweisen. Eine getrennte Auswertung für Probanden die keine Abstinenz erreichten wurde nicht vorgelegt, so dass nicht eindeutig beantwortet werden kann, auf welche Gruppe (Abstinenzler oder Reduzierer) der Effekt zurückgeht.

4.3 Limitationen

Viele der in den systematischen Reviews genannten Endpunkte waren nicht dazu geeignet, den Nutzen der Interventionen bezüglich der Abstinenz oder Reduktion zu bestimmen. So wurde häufig der Endpunkt Reduktion des Alkoholkonsums gemessen. Ein Effekt in diesem Endpunkt kann im Extremfall darauf zurückzuführen sein, dass alle Probanden weniger Trinken, aber keiner die Abstinenz erreicht. Andererseits könnte der Effekt auf die komplette Abstinenz einiger weniger Probanden zurückzuführen sein, während bei den anderen Probanden keine Änderung im Alkoholkonsum zu beobachten ist. In dem vorliegenden systematischen Review wurden nur Endpunkte einbezogen, die eindeutig das Erreichen der Abstinenz oder der Reduktion abbildeten. Mit Vorsicht ist nur der Endpunkt Rückkehr zum starken Alkoholkonsum zu interpretieren. In diesem Endpunkt sind Probanden erfasst, die weder die Abstinenz noch eine Reduktion unterhalb einer gefährlichen Konsummenge erreichten. Die Probanden, die nicht zu einem starken Alkoholkonsum zurückkehrten, könnten daher Abstinenzler oder Reduzierer sein.

Derzeit sind in Deutschland nur Naltrexon und Acamprosät zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen. Da der vorliegende Review die allgemeine Erreichbarkeit der Ziele Abstinenz und Reduktion – unabhängig von der Intervention – beleuchtete, wurden auch systematische Reviews aufgenommen, die den Nutzen von in Deutschland nicht zugelassenen Interventionen untersuchten.

Die systematischen Reviews zeigen durchgängig auch Effekte in der Placebogruppe. Diese Effekte sind möglicherweise auf die begleitenden psychosozialen Betreuungsangebote zurückzuführen. Zudem zeigt der Einschluss der Probanden in die Studien bereits eine Bereitschaft zur Abstinenz oder der Reduktion des Konsums, wodurch eine Verhaltensänderung auch ohne Intervention zumindest zeitweise vorstellbar ist.

Nur wenige systematische Reviews wählten einen einheitlichen Zeitpunkt, zu dem der Endpunkt in den gepoolten Studien erhoben wurde, meist nach drei Monaten. Eine verlässliche Aussage zur Erreichung der Ziele der Reduktion und der Abstinenz lässt sich möglicherweise nach so kurzer Beobachtungsdauer nicht treffen. Die meisten Reviews gaben den Zeitpunkt der Endpunkterhebung nicht an und poolten vermutlich über unterschiedliche Zeitpunkte zwischen zwei und zwölf Monaten, zu denen der Endpunkt in den Primärstudien erhoben wurde.

5. Literatur

- Carmen B, Angeles M, Ana M, Maria AJ. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A systematic review. *Addiction* 2004; 99 (7): 811-28.
- Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B. United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol* 2000; 35 (2): 176-87.
- Cloud RN, McKiernan MS, Cooper L. Controlled Drinking as an Appropriate Treatment Goal. A Critique of Current Approaches. *Alcoholism Treatment Quarterly* 2003; 21 (4): 67-82.
- Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Akutbehandlung alkoholbezogener Störungen. *Sucht* 2003; 49 (3): 147-167.
- Dranitsaris G, Selby P, Negrete JC. Meta-analyses of placebo-controlled trials of acamprosate for the treatment of alcohol dependence: Impact of the combined pharmacotherapies and behavior interventions study. *J Addict Med* 2009; 3 (2): 74-82.
- European Medicines Agency. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. Stand: Februar 2010. London, 2010.
- Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, Loewy JW, Ehrich EW; Vivitrex Study Group. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293 (13): 1617-25.
- Haber P, Lintzeris N, Proude E, Lopatko O. Guidelines for the treatment of alcohol problems. Australian Government. Department of Health and Aging. Sydney, 2009.
- Janßen HJ. Stellungnahme der fünf Selbsthilfe- und Abstinenzverbände zum „Ambulanten Gruppenprogramm zum kontrollierten Trinken“ (AkT). *Sucht* 2000; 46: 457-458.
- Jorgensen CH, Pedersen B, Tonnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35 (10): 1749-58.
- Klingermann H, Rosenberg H. Acceptance and therapeutic practice of controlled drinking as an outcome goal by swiss alcohol treatment programmes. *Eur Addict Res* 2009; 15 (3): 121-127.
- Körkel J, Soyka M, Bottlender M, Spanagel R. For and against: controlled drinking as useful and necessary treatment alternative. *Psychiatr Prax* 2005a; 32 (7): 324-6.
- Körkel J. Kontrolliertes Trinken bei Personen mit alkoholbezogenen Störungen (Missbrauch, Abhängigkeit) – pro. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 2410.
- Körkel J. Kontrolliertes Trinken: Zwischen freiem Willen und biologischem Determinismus. In Fontane-Klinik Motzen Willensfreiheit - eine nützliche Illusion in der Psychotherapie. Fontane-Klinik. Eigendruck 2005b: 66-88.
- Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA; Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study 425 Group. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001; 345 (24): 1734-9.
- Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2 CD006266.
- Lloyd RW Jr, Salzberg HC. Controlled social drinking: an alternative to abstinence as a treatment goal for some alcohol abusers. *Psychol Bull* 1975; 82 (6): 815-42.

- Luquiens A, Reynaud M, Aubin HJ. Is controlled drinking an acceptable goal in the treatment of alcohol dependence? A survey of French alcohol specialists. *Alcohol Alcohol* 2011; 46 (5): 586-91.
- Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013; 73 (8): 706-13.
- Mann K, Lehert P, Morgan MY. The Efficacy of Acamprosate in the Maintenance of Abstinence in Alcohol-Dependent Individuals: Results of a Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28 (1): 51-63.
- Mason BJ, Lehert P. Acamprosate for Alcohol Dependence: A Sex-Specific Meta-Analysis Based on Individual Patient Data. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36 (3): 497-508.
- Miller PM, Book SW, Stewart SH. Medical treatment of alcohol dependence: A systematic review. *Int J Psychiatry Med* 2011; 42 (3): 227-66.
- Muzyk AJ, Rivelli SK, Gagliardi JP. Defining the role of baclofen for the treatment of alcohol dependence: A systematic review of the evidence. *CNS Drugs* 2012; 26 (1): 69-78.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alcohol-use disorders: Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence (CG115). London, 2011.
- Olbrich R, Olbrich R. Using disulfiram (Antabuse) in substance-abuse treatment. *Sucht* 2007; 53 (2): 72-81.
- Olmsted CL, Kockler DR. Topiramate for alcohol dependence. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (10): 1475-80.
- Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44 (11): 1271-78.
- Petrov I, Krogh J, Nordentoft M. [Meta-analysis of pharmacological therapy with acamprosate, naltrexone, and disulfiram--a systematic review]. *Ugeskr Laeger* 2011; 173 (48): 3103-9.
- Pettinati HM, O'Brien CP, Rabinowitz AR, Wortman SP, Oslin DW, Kampman KM, Dackis CA. The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: Specific effects on heavy drinking. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26 (6): 610-25.
- Robert Koch-Institut. Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 40. Berlin, 2008.
- Rosenberg H, Melville J, Levell D, Hodge JE. A 10-Year Follow-up Survey of Acceptability of Controlled Drinking in Britain. *J. Stud. Alcohol* 1992; 53: 441-446.
- Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9 CD004332.
- Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12 CD001867.
- Rösner S, Leucht S, Lehert P, Soyka M. Acamprosate supports abstinence, Naltrexone prevents excessive drinking: Evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (1): 11-23.
- Schoechlin C, Engel RR. Meta-analysis of pharmacotherapeutic trials. In: Zernig, Gerald [Ed] et.al.: *Handbook of alcoholism*. Boca Raton: CRC Press, 2000. S.339-351.
- Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Naltrexone for the treatment of alcoholism: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8 (2): 267-80.

Streeton C, Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol Alcohol* 2001; 36 (6): 544-52.