

Der Prorektor für Forschung

ERGEBNISBERICHT (SYNOPSIS)

VALIDIERUNG EINES TESTSYSTEMS FÜR DIE ENTWICKLUNG VON MEDIKAMENTEN BEI ALKOHOLABHÄNGIGKEIT TEMANX

monozentrische Studie in placebokontrolliertem randomisiertem, doppel-
blinden, zweiarmigen Parallelgruppendesign

Version: 5.0F, 26.08.2016

Autor: Prof. Dr. med. Ulrich Zimmermann

Sponsor:

Technische Universität Dresden

Prüfplancode des Sponsors : TUD-TEMANX-065

Geändert durch Prüfplanamendments vom 08.10.2015, 08.01.2016 und
30.08.2016

EudraCT-Nummer : 2015-002831-16

LKP:

Prof. Dr. med. Ulrich Zimmermann
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

STUDIENBEGINN – STUDIENABSCHLUSS

05.11.2015 – 13.09.2017

Sponsor	Technische Universität Dresden 01062 Dresden
Studienleiter / Coordinating Investigator	Prof. Dr. med. Ulrich Zimmermann Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Technische Universität Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden Telefon: 0351 458-3594 Fax: 0351 458-5396 E-Mail: Ulrich.Zimmermann@uniklinikum-dresden.de
Name Prüfpräparat / Name of Finished Product	Adepend®
Name Wirkstoff/ Name of Active Ingredient	Naltrexonhydrochlorid
Titel der Studie / Title of Study	Validierung eines Testsystems für die Entwicklung von Medikamenten bei Alkoholabhängigkeit (TEMA)
Prüfer (Prüfzentren) Investigators (Study centres)	Prof. Dr. med. Michael Smolka Maik Spreer Philipp Riedel Johannes Petzold
Veröffentlichung (Referenz) / Publication (reference)	keine
Studienzeitraum / Studied period	FPFV: 11.12.2015 LPLV: 04.09.2017
Phase d. Klinischen Prüfung / Phase of development	4
Studienziele / Objectives:	<p><u>Primäres Ziel der Prüfung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mit TEMA kann nachgewiesen werden, dass die Gabe von Naltrexon (NTX) die Bereitschaft verringert, in einem Laborexperiment Arbeit zu leisten, um sich dafür Alkohol zuführen zu können <p><u>Sekundäre Ziele der Prüfung</u></p> <p>Es soll untersucht werden, ob</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Gabe von Naltrexon im Vergleich zu Placebo zur Abnahme von Trinkverlangen und Trinken im täglichen Leben führt - Die Gabe von Naltrexon im Vergleich zu Placebo zur Abnahme des CDT-Wertes führt - Die Gabe von Naltrexon im Vergleich zu Placebo zu veränderter subjektiver Wahrnehmung von Alkoholeffekten führt - Die Wirksamkeit von Naltrexon durch den OPRM1-Polymorphismus vorhergesagt wird. - Die Gabe von Naltrexon die basale und alkoholinduzierte Inhibitionsfähigkeit verändert. - Die Gabe von Naltrexon die basale und alkoholinduzierte regionale Hirnperfusion verändert. - Die Gabe von Naltrexon die basale und alkoholinduzierte Ruheaktivität des Gehirns verändert. - Durch Naltrexon im Vergleich zu Placebo bewirkte Veränderungen von Alkoholeffekten auf die Hirnaktivität mit Effekten von Naltrexon auf die Arbeit für Alkoholselbstzufuhr korrelieren.

Primärer Zielparameter	Die Differenz in der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge für Alkohol im „constant attention task“ (in der Verum und Placebogruppe) zwischen Visite 1 und Visite 2
Sekundäre Zielparameter	<p><u>erhoben in der Verum und Placebogruppe</u></p> <p>(1) Endpunkte bezogen auf die Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Differenz zwischen Visite 1 und Visite 2 der „break points“ im „progressive work“-Arbeitsschema für die Arbeit für Alkohol - Maximal erreichte Blutalkoholkonzentration (BAK) während der Alkoholselbstverabreichung zu Visite 1 und Visite 2 - Die Differenz zwischen Visite 1 und Visite 2 in der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge für Kochsalzlösung im „constant attention task“ - Trinkgewohnheiten gemessen mit Timeline Follow-back Interview, während der 45 Tage vor Studienbeginn (gemessen zum Screening bzw. Re-Screening) und über die gesamte Dauer der Einnahme des Prüfpräparats (von Tag 1 bis einschließlich dem letztem Tag der Einnahme des Prüfpräparats, d.h. Tag 28, erhoben zum Nachuntersuchungstermin): Trinktage, Trinkmenge pro Trinktag und Zahl der Tage mit Alkoholkonsum über 60 g (Männer) bzw. 48 g (Frauen) - CDT-Werte (Carbohydrat-defizientes Transferrin) gemessen zu Visite 1 sowie zum Nachuntersuchungstermin - Alkoholverlangen im Alltag (OCD-Skala) gemessen zu Visite 1 und Visite 4 - Differenz zwischen Visite 1 und Visite 2 der Werte für subjektive Alkoholwirkungen, erfasst mit visuellen Analogskalen („Quizzer“) vor, während und nach dem Versuch - Inhibitionsfähigkeit während Infusion von physiologischer Kochsalzlösung oder Alkohol (einfach verblindet), gemessen mit der Counting Stroop Task (CST) (in der Verum und Placebogruppe) zu Visite 3 und 4. - Gehirnperfusion während Infusion von physiologischer Kochsalzlösung oder Alkohol (einfach verblindet), gemessen mit arterial spin labelling (ASL) (in der Verum- und Placebogruppe) zu Visite 3 und 4. - Ruheaktivität des Gehirns während Infusion von physiologischer Kochsalzlösung oder Alkohol (einfach verblindet), gemessen mit BOLD fMRI (in der Verum- und Placebogruppe) zu Visite 3 und 4. <p>(2) Endpunkte bezogen auf Sicherheit während der Behandlungsperiode</p> <ul style="list-style-type: none"> - Laboruntersuchungen: ALAT, ASAT, Gamma-GT, Kreatinin, Lipase, CRP, kl. Blutbild vor Einschluss (Screening bzw. Re-Screening); ALAT, ASAT, kl. Blutbild an Visite 4 sowie ALAT, ASAT, kl. Blutbild, Lipase und Gamma-GT nach Ende aller studienbedingten Interventionen (Visite 5) - Ärztliche Befragung hinsichtlich auftretender unerwünschter Ereignisse zu Visite 1 bis 5
Studiendesign/ Methodology:	<p>Die Studie wurde monozentrisch in placebokontrolliertem randomisiertem, doppelblinden, zweiarmigen Parallelgruppendesign durchgeführt.</p> <p>Es handelt sich um die erste Studie, mit der mittels eines Alkohol-Selbstinfusionsexperiments an nicht suchtkranken freiwilligen Studienteilnehmern überprüft wurde, ob das betreffende Medikament Alkoholkonsum unter standardisierten Laborbedingungen</p>

	<p>beim Menschen reduziert. Im Vergleich zu anderen Experimenten dieser Art wurde in der vorliegenden Studie durch die Alkoholselbstinfusion eine bessere experimentelle Kontrolle über die Alkoholexposition erreicht. Darüber hinaus wurde durch die für Alkoholinfusionen erforderliche Arbeitsleistung nach einem progressiven Arbeitsschema suchtspezifisches Verhalten besser abgebildet.</p> <p>Die Dauer der Einnahme der Prüfmedikation betrug 28 Tage (Tag 1 bis Tag 28). Die Teilnehmer nahmen an diesen Tagen jeweils morgens eine Kapsel Naltrexon oder Placebo ein. Von Tag 1 bis Tag 3 fand bei den Teilnehmern im Naltrexon-Arm eine Aufdosierung bis auf 50 mg Tagesdosis statt.</p> <p>Die einzelnen Studienabschnitte und Visiten samt Interventionen und Dokumentationszeitpunkten sind in der Visitenübersicht im Anhang 1 ersichtlich.</p> <p><u>Patientenpopulation und Fallzahl:</u> Es wurden männliche und weibliche freiwillige nicht alkoholabhängige Probanden mit mindestens mittelgradig riskantem Alkoholkonsum gemäß European Medicines Agency (EMA, February 2010), d.h. mit Trinkmengen von mindestens 41g / Tag für Männer bzw. mindestens 31g / Tag für Frauen im Mittel der zurückliegenden 45 Tage, im Alter von 25 bis 55 Jahren eingeschlossen. Insgesamt sollten 34 (17 pro Behandlungsarm) Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Bei einer erwarteten drop-out-Rate von 8 Teilnehmern pro Behandlungsarm wurde angestrebt, 50 Probanden (25 je Behandlungsarm) zu randomisieren.</p> <p><u>Daten-Safety-Monitoring-Board:</u> Ein unabhängiges Gremium – das Data Safety Monitoring Board – bewertete regelmäßig den Sicherheitsaspekt dieser klinischen Prüfung hinsichtlich des Auftretens von SAEs und Kriterien, für deren Auftreten der Abbruch der klinischen Prüfung definiert worden war. Es bestand aus zwei externen Fachleuten (PD Dr. M. Kluge, psychiatrische Universitätsklinik Leipzig und Dr. Christian Müller, psychiatrische Klinik, Charite Campus Mitte, Berlin sowie einem Biometriker (Prof. Dr. I. Röder, Technische Universität Dresden). Die Mitglieder waren unabhängig von der Prüfung.</p> <p>Die klinische Prüfung sollte abgebrochen werden, wenn es zu mehr als einem mit der Einnahme von Naltrexon assoziierten Suizidversuch oder zu einer mit Naltrexon assoziierten Rhabdomyolyse kommt oder wenn sich nach einer Zwischenauswertung der ersten 25 abgeschlossenen Probanden zeigt, dass die tägliche Trinkmenge der Teilnehmer während der Teilnahme an der Studie im Vergleich zur Zeit vor der Teilnahme im Durchschnitt um 50 Prozent zugenommen hat.</p> <p>Das Data Safety Monitoring Board führte am 21.12.2016 eine Telefonkonferenz zu vorgenannter Zwischenauswertung durch, wonach bezüglich der Studie keine Sicherheitsbedenken geäußert wurden und empfohlen wurde, die Studie weiterzuführen.</p>
Gesamtzahl Patienten / Number of patients (planned and analysed)	Geplante Fallzahl: 50 Gescreente/eingeschlossene Probanden: 193 randomisierte Probanden: 46 Drop-out: 0
Ein – und Ausschlusskriterien /	Einschlusskriterien:

<p>Diagnosis and main criteria for inclusion:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Männliche und weibliche freiwillige Probanden im Alter von 25 bis 55 Jahren - mindestens wöchentlicher, mittelgradig riskanter Alkoholkonsum im Timeline Follow-back Interview über die letzten 45 Tage gemäß WHO mit durchschnittlichen Trinkmengen für Männer: 41 g/ Tag, für Frauen 31 g/Tag - mindestens 6 Tage mit einem Alkoholkonsum von > 100g/ Tag (Männer) bzw. 75 g (Frauen) und mindestens 4 nichtzusammenhängende alkoholabstinente Tage in den letzten 45 Tagen - mindestens einen Trinktag in jeder vollen Woche zwischen (Re-)Screening und V1 und nicht mehr als 6 abstinente Tage in der Woche vor V1. - kein Behandlungsanliegen bezüglich des riskanten Alkoholkonsums - Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Alkohol oder einem der eingesetzten Medikamente oder deren Inhaltsstoffen oder gegenüber Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur • Teilnahme der Probandin/des Probanden an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Einschluss • Sucht- oder sonstige Erkrankungen, die es der oder dem Betroffenen nicht erlauben, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der klinischen Prüfung abzuschätzen • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, außer Frauen, die die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> - Post-menopausal (12 Monate natürliche Amenorrhoe oder 6 Monate Amenorrhoe mit Serum FSH > 40 ml U/ml) - Postoperativ (6 Wochen nach beidseitiger Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie) - Regelmäßige und korrekte Anwendung einer Verhütungsmethode mit Fehlerquote < 1 % pro Jahr (z. B. Implantate, Depotspritzen, orale Kontrazeptiva, Intrauterin- pessar- IUP). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die kombinierte orale Kontrazeption – im Gegensatz zu reinen Progesteronpräparaten – eine Versagerquote von < 1 % hat. Hormonspiralen sind mit einem Pearl Index < 1 % sicherer als Kupferspiralen. - Sexuelle Enthaltbarkeit - Vasektomie des Partners • Anzeichen dafür, dass die Probandin/der Proband den Prüfplan voraussichtlich nicht einhalten wird (z. B. mangelnde Kooperationsbereitschaft) • Aktuelle oder frühere Alkohol- oder Substanz-abhängigkeit gemäß DSM-IV (Ausnahme: Tabak-abhängigkeit ist kein Ausschlussgrund) • Aktuelle oder frühere Therapien aufgrund von Alkohol, z.B. Suchtberatungsstelle, Selbsthilfegruppe, Entgiftungsbehandlung • Aktuelle oder frühere Erkrankungen, bei denen Alkoholinfusion eine klinisch relevante Gefährdung auslösen könnte (z.B. Pankreatitis, Leberzirrhose)
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle oder geplante Einnahme von Opiat-Analgetika • Aktuelle psychiatrische Behandlung oder Einnahme von Psychopharmaka oder Vorliegen einer behandlungsbedürftigen psychiatrischen Erkrankung • Suizidversuche in der Vorgeschichte • CIWA-Punktwert > 5 zum (Re-)Screening (Alkoholentzugsskala) • Alkoholentzugssymptome, Epileptische Anfälle oder Delir in der Anamnese • Auslenkung der Routinelaborparameter, die auf eine relevante Leber-, Pankreas- oder Nierenschädigung, einen akuten Infekt, Blutarmut oder Vitaminmangel hinweisen (ASAT, ALAT über das Zweifache des Normwertes am (Re-)Screening Tag, Gamma-GT, Lipase über das Dreifache des Normwertes erhöht, CRP über 15 mg/l, Kreatinin-Erhöhung, welche auf eine mittelschwere Niereninsuffizienz hindeutet (d.h. eGFR < 60 ml/min), Leukozyten über 12000/µl, Hämoglobin kleiner 7,5 mmol/l (Männer) bzw. 6,5 mmol/l (Frauen), MCV größer 100 fl) • Gewicht > 130 kg • Drogenscreening im Urin: zum (Re-)Screening einmalig positiv auf Opiate, Cannabis, Kokain, Amphetamine, Benzodiazepine oder zu Visite 1 einmalig positiv auf Opiate oder zweimalig positiv auf Cannabis, Kokain, Amphetamine, Benzodiazepine • Atemalkoholwert zum (Re-)Screening einmalig > 0,00 Promille oder zu Visite 1 zweimalig > 0,00 Promille • fMRT ungeeignet (Herzschrittmacher, Klaustrophobie, etc.) • Darüber hinaus spezifische Kontraindikationen gegen Naltrexon laut den Fachinformationen: <ul style="list-style-type: none"> ○ akute Hepatitis ○ schwere oder akute Lebererkrankung ○ schwere Nierenerkrankung ○ seltene hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactase-Malabsorption
<p>Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika /</p> <p>Demography</p>	<p>In die Studie wurden insgesamt 46 Probanden, davon 40 Männer und 6 Frauen, im Alter von 25 bis 54 Jahren eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 29,7 Jahre.</p> <p>Alle eingeschlossenen Probanden erfüllten die Einschlusskriterien, kein eingeschlossener Proband erfüllte ein Ausschlusskriterium.</p> <p>24 erhielten das Prüfpräparat A und 22 das Prüfpräparat B. Die Entblindung im November 2018 ergab, dass es sich beim Prüfpräparat A um Placebo, beim Prüfpräparat B um Naltrexon handelte.</p> <p>17 Probanden waren Träger des G-Allels im OPRM1-Polymorphismus (9 in Gruppe A und 8 in Gruppe B). 30 Probanden waren Raucher.</p> <p>Die Ausgangswerte für Alter, Rauchstatus, Fragebögen zu Abhängigkeit und problematischem Alkoholkonsum (ADS, AUDIT), Trinkmaße des täglichen Lebens, (erhoben mittels Timeline follow-back), Craving (erhoben mittels OCDS), waren in beiden Analysegruppen vergleichbar. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p>

	<p>Auch die Ausgangswerte der Parameter der Alkoholselbstverabreichung unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant.</p> <p>Von den 46 randomisierten Probanden wurden alle der ITT- und 43 Probanden der Per-Protokoll-Population zugeordnet. 1 Proband wurde aus der PP-Protokoll-Population ausgeschlossen, da er die Einnahme der Prüfmedikation nach 3 Tagen beendete. Bei 2 weiteren Probanden der Gruppe B war zu Visite 2 (2. Alkoholselbstverabreichung) kein Naltrexonspiegel nachweisbar. Da bei allen anderen Probanden der Gruppe B eindeutig Naltrexon im Blut nachweisbar war, wurden diese beiden Teilnehmer unter der Annahme einer schweren Protokollverletzung gemäß Punkt 11.3.2. im Prüfplan von der per-Protokoll-analyse ausgeschlossen.</p>
<p>Studienpopulation / Study population</p>	<p>Beschreibung d. Studienpopulation siehe Punkt „Demographie“ Alle eingeschlossenen Probanden erfüllten die Einschlusskriterien, kein eingeschlossener Proband erfüllte ein Ausschlusskriterium.</p> <p>2 Teilnehmer beendeten die Teilnahme an studienspezifischen Interventionen vorzeitig auf eigenen Wunsch. Proband Nr. 11 beendete nach 3 Tagen die Einnahme der Studienmedikation. Bis dahin war lediglich Visite 1 durchgeführt worden..</p> <p>Proband Nr. 35 beendete die Einnahme der Studienmedikation an Tag 21. Bis dahin wurden alle Experimentaltage absolviert. Andere vordefinierte Abbruchkriterien traten nicht auf. Somit wurde kein Proband trotz aufgetretener Abbruchkriterien nicht aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Keiner der Probanden nahm unerlaubte Begleitmedikation ein. Eine Liste aller Protokollabweichungen findet sich im Anhang</p> <p>In die auszuwertende <u>Intent-to-Treat-Population</u> gingen alle randomisierten Personen ein, denen mindestens einmal das Prüfpräparat verabreicht wurde. Alle der 46 randomisierten Probanden wurden der ITT-Population zugeordnet.</p> <p>Ausgewertet wurde ebenfalls die <u>Per-Protocol-Population</u>. Für die Auswertung der primären Zielgröße waren das diejenigen Personen, die am Screening sowie mindestens den Visiten V1, V2 und V5 teilgenommen haben. Für die sekundären Zielgrößen zur Alkoholselbstverabreichung waren das diejenigen Personen, die am Screening sowie mindestens den Visiten V1, V2 und V5 teilgenommen haben. Ausgeschlossen aus der Per-Protokoll-Auswertung wurden Probanden, bei denen schwere Protokollverstöße vorlagen. Dies waren Proband Nr. 11, der nur an Visite 1 teilnahm. Probanden Nr. 15 und 65 wurden von der per-protocol-Analyse ausgeschlossen, da bei ihnen im Gegensatz zu 19 anderen Teilnehmern der Behandlungsgruppe B zu Visite 2 kein Naltrexonspiegel nachweisbar war. Somit wurden 43 Probanden der Per-Protokoll-Population zugeordnet.</p> <p>Für die Auswertung der sekundären Zielgrößen zur Alkoholinfusion im MR-Scanner wurden diejenigen Probanden der Per-Protokoll-Population zugeordnet, die mindestens an der Screeningvisite und den Visiten V3 und V4 teilgenommen haben. Für die Auswertung der MRT-Daten wurden per Protocol Teilnehmer der</p>

	<p>Behandlungsgruppe B ausgeschlossen, bei denen zu Visite 4 kein Naltrexonspiegel im Blut nachgewiesen werden konnte.</p> <p>4 Probanden (Probanden Nr. 11, 12, 32 und 50) nahmen nicht an Visite 3 und 6 Probanden nicht an Visite 4 teil (Probanden Nr. 11, 12, 32, 50, 36 und 45).</p> <p>Bei 3 Probanden konnten die MRT-Daten nur unvollständig erhoben werden (Probanden Nr. 2, 13 und 22)</p> <p>Bei den Probanden Nr. 15 und 65 wurde im Gegensatz zu 19 anderen Teilnehmern der Behandlungsgruppe B auch zu Visite 4 kein Naltrexonspiegel nachgewiesen.</p> <p>Damit wurden für die Auswertung der sekundären Zielgrößen zur Alkoholinfusion im MR-Scanner 35 Probanden der Per-Protokoll-Population zugeordnet.</p>
<p>Prüfpräparat Behandlungsstrategie Test product, dose and mode of administration, batch number</p>	<p>Handelsname: Adepend® Wirksubstanz: Naltrexonhydrochlorid Dosis: Tag 1 bis 3: 25 mg Tag 4 bis 28: 50 mg Modus der Verabreichung: per os Dauer der Behandlung: 28 Tage</p> <p>Zusammensetzung Naltrexon 25 mg-Kapseln: ½ Filmtablette Adepend® 50mg, mikrokristalline Cellulose PH 102 Ph. Eur. 244 mg, Hartgelatine kapsel weiß Größe 00</p> <p>Zusammensetzung Naltrexon 50 mg-Kapseln: 1 Filmtablette Adepend® 50mg, mikrokristalline Cellulose PH 102 Ph. Eur. 282 mg, Hartgelatine kapsel weiß Größe 00</p> <p>Chargen-Nummer: 102015, 082016 Lagerungsbedingungen: bei 15°C bis 25°C und in der Originalverpackung aufbewahren</p>
<p>Behandlung/Intervention Duration of treatment</p>	<p>Es wurden insgesamt 5 Studienvisiten durchgeführt.</p> <p>Der erste Einnahmetag war einen Tag nach Visite 1. Alle Probanden nahmen über 28 Tage jeweils morgens oral eine Kapsel mit entweder Naltrexon (25 mg an den ersten 3 Tagen, 50 mg ab dem 4. Tag) oder Placebo ein. Während dieser Zeit fanden die Visiten 2 bis 4 statt.</p> <p>Zur genauen Beschreibung der Prüfpräparate siehe Punkt „Prüfpräparat Behandlungsstrategie“.</p> <p>Visite 5 wurde 3 bis 5 Tage nach dem letzten Einnahmetag durchgeführt.</p> <p>Die genauen Abfolge, Dauer der Studienabschnitte sowie die stattfindenden Interventionen sind in der Visitenübersicht im Anhang ersichtlich.</p>
<p>Vergleichsbedingung/ -medikation Reference therapy, dose and mode of administration, batch number</p>	<p>Placebo Handelsname: mikrokristalliner Cellulose Wirksubstanz: keine Dosis: nicht zutreffend Modus der Verabreichung: per os Chargen-Nummer: 102015, 082016 Dauer der Behandlung: 28 Tage</p>
<p>Darstellung Wirksamkeit Criteria for evaluation (efficacy)</p>	<p>Blutproben zur Bestimmung der Naltrexonspiegel wurden zu Visite 2 (2. Alkohol selbstverabreichungsexperiment) und Visite 4 (2. Termin im MRT) abgenommen. Aus den Blutproben wurde</p>

	<p>Serum gewonnen und bis zur letzten Visite des letzten Probanden bei -80°C gelagert. Die Bestimmung der Naltrexonspiegel erfolgte für alle Probanden im Oktober 2017.</p> <p>In Behandlungsgruppe A war bei keinem Probanden ein Naltrexonspiegel nachweisbar. Bei 2 Probanden aus Behandlungsgruppe B war kein Naltrexonspiegel nachweisbar. Ein Proband aus Behandlungsgruppe B hatte die Prüfmedikation 3 Tage nach Behandlungsbeginn auf eigenen Wunsch abgesetzt, weshalb bei diesem Probanden keine Spiegelbestimmungen erfolgten.</p> <p>Somit ist davon auszugehen, dass mindestens 19 Probanden (aus Behandlungsgruppe B) die Medikation regelmäßig einnahmen.</p> <p>Zudem wurden die Probanden zu den Visite 2 bis 4 sowie zur Nachuntersuchung hinsichtlich einer vom vereinbarten Einnahmeschema abweichenden Einnahme der Studienmedikation befragt. Dabei gaben nur 2 Probanden an, die Prüfmedikation an 2 zusammenhängenden Tagen nicht eingenommen zu haben. Keiner der übrigen Probanden gab an, die Studienmedikation länger als einen Tag nicht eingenommen zu haben.</p> <p>Alle Angaben zur Einnahme stimmten mit den zurückgenommenen Restbeständen bzw. leeren Behältnissen überein.</p> <p>Eine Zwischenauswertung erfolgte durch das Data Safety Monitoring board (siehe oben)</p>
<p>Darstellung der Sicherheit Criteria for evaluation (Safety)</p>	<p><u>Analyse der Unerwünschten Ereignisse</u></p> <p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte gesondert für jedes einzelne berichtete AE bezüglich der Anzahl der betroffenen Teilnehmer mittels Chi-Quadrat-Test, der bei geringen Stichprobengrößen gemäß Yates korrigiert wurde. Die einzelnen AEs sind im Anhang tabellarisch dargestellt. Signifikante Gruppenunterschiede traten auf bei „Müdigkeit“ und „Übelkeit“.</p> <p>Die Mehrheit der AEs wurde in der Intensität mit leicht eingestuft (20 in Behandlungsgruppe A, 28 in Behandlungsgruppe B). Nur ein AE („Müdigkeit“) wurde in der Intensität als schwer eingestuft (Auftreten in Behandlungsgruppe B). Zu Visite 5 wurde ein AE („Müdigkeit“) als weiter anhaltend beschrieben.</p> <p>In der Studie traten keine Todesfälle auf. Es trat ein SAE auf. Der Proband Nr. 65 musste nach Wespenstich in den Rachen stationär dermatologisch behandelt werden. Das SAE stand vermutlich in keinem Zusammenhang mit der Prüfmedikation. Die Verabreichung der Prüfsubstanz wurde unverändert fortgesetzt.</p> <p>Zur Beurteilung von AEs hinsichtlich der Laborsicherheitsparameter wurden die Transaminasen ALAT, ASAT, GGT zum Screening und zu Visite 5 untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p>2 Probanden setzten auf eigenen Wunsch die Prüfmedikation ab. Proband Nr. 11 beendete nach 3 Tagen Einnahme aufgrund von Haarausfall; Proband Nr. 35 beendete die Einnahme an Tag 21 aufgrund von Knieschmerzen.</p> <p>Keine der Begleitbehandlung musste auf ein kausal auf die Studienmedikation zurückzuführendes AE durchgeführt werden.</p>

Statistische Methoden/ Statistical methods	<p><u>Primäre Zielgröße (Primärer Endpunkt der Prüfung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Differenz zwischen Visite 1 und Visite 2 in der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge für Alkohol im „constant attention task“ (in der Verum und Placebogruppe) <p><u>Sekundäre Zielgrößen (Sekundäre Endpunkte der Prüfung)</u></p> <p>(1) Endpunkte bezogen auf die Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Differenz zwischen Visite 1 und Visite 2 der „break points“ im „progressive work“-Arbeitsschema für die Arbeit für Alkohol. Der „break point“ entspricht derjenigen Leistungsanforderung, ab der es den Probanden nicht mehr wert ist, für eine weitere Belohnung (Alkohol) Arbeit zu leisten und sie deshalb die Bearbeitung des CAT vor Erreichen der nächsten Belohnung einstellen. - Maximal erreichte Blutalkoholkonzentration (BAK) während der Alkoholselbstverabreichung zu Visite 1 und Visite 2 - Die Differenz zwischen Visite 1 und Visite 2 in der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge für Kochsalzlösung im „constant attention task“ - Trinkgewohnheiten gemessen mit Timeline Follow-back Interview, während der 45 Tage vor Studienbeginn (gemessen zum Screening- bzw. Re-Screening) und über die gesamte Dauer der Einnahme des Prüfpräparats (von Tag 1 bis einschließlich dem letztem Tag der Einnahme des Prüfpräparats, d.h. Tag 28, erhoben zum Nachuntersuchungstermin: Trinktage, Trinkmenge pro Trinktag und Zahl der Tage mit Alkoholkonsum über 60 g (Männer) bzw. 48 g (Frauen) - Alkoholverlangen im Alltag (OCD-Skala) gemessen zu Visite 1 und Visite 4 - Differenz zwischen Visite 1 und Visite 2 der Werte für subjektive Alkoholwirkungen, erfasst mit visuellen Analogskalen („Quizzer“) vor, während und nach dem Versuch - Inhibitionsfähigkeit während Infusion von physiologischer Kochsalzlösung oder Alkohol (einfach verblindet), gemessen mit der Counting Stroop Task (CST) (in der Verum und Placebogruppe) zu Visite 3 und 4. Individuelle Inhibitionsfähigkeit operationalisiert als Interferenzkosten (Mittelwert Reaktionszeiten inkongruente Trials – Mittelwert Reaktionszeiten kongruente Trials: $RT_i - RT_k$). - Gehirnperfusion während Infusion von physiologischer Kochsalzlösung oder Alkohol (einfach verblindet), gemessen mit arterial spin labelling (ASL) (in der Verum- und Placebogruppe) zu Visite 3 und 4. Berechnet wird die globale Hirnperfusion in ml/100 g Gewebe pro Minute. - Ruheaktivität des Gehirns während Infusion von physiologischer Kochsalzlösung oder Alkohol (einfach verblindet), gemessen mit BOLD fMRI (in der Verum- und Placebogruppe) zu Visite 3 und 4. Ruheaktivität parametrisiert mittels Indepen-

	<p>dent Component Analysis (ICA) durch GIFT Software. Berechnet wird das Komponentengewicht für das Default Mode Netzwerk.</p> <p>(2) Endpunkte bezogen auf Sicherheit während der Behandlungsperiode</p> <ul style="list-style-type: none"> - Laboruntersuchungen (ALAT, ASAT, Gamma-GT, Kreatinin, CRP, Lipase) vor Einschluss (Screening/Re-Screening-Termin); ALAT und ASAT an Visite 3 sowie ALAT, ASAT und Gamma-GT nach Beendigung der Einnahme des Prüfpräparats (Nachuntersuchung) - Ärztliche Befragung hinsichtlich auftretender AEs und Nebenwirkungen der verabreichten Medikation/Alkohol zu Visite 1 bis 5 und zur Telefonvisite <p><u>Auswertegruppen und statistische Methoden</u></p> <p>Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft. Bei normalverteilten Daten erfolgte die Auswertung, je nach Skalenniveau, mittels t-Tests bzw. Pearson-Korrelation, bei Nichtnormalverteilung entsprechend mit Mann-Whitney-Tests bzw. Spearman-Korrelation. Die Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.</p> <p>In die auszuwertende <u>Intent-to-Treat-Population</u> gingen alle randomisierten Personen ein, denen mindestens einmal das Prüfpräparat verabreicht wurde.</p> <p>Bei fehlenden Daten wurde versucht, diese durch Imputation zu ersetzen. Für die primäre Fragestellung war dies bei Randomisierungsnr. 11 erforderlich, da Visite 2 nicht durchgeführt wurde. Die primäre sowie die sekundären Zielgrößen der Alkoholselfverabreichung zu Tag 2 wurden, wie im Imputationsprotokoll beschrieben, ersetzt. Alle weiteren Imputationen sowie der Umgang mit weiteren fehlenden Werten sind ebenfalls dem beigefügten Imputationsprotokoll zu entnehmen. Bei 2 Probanden wurde nach Einfrieren der Datenbank eine sinnentstellende Fehleingabe eines Datums festgestellt. Mittels dieser Datumsangabe wurde der Zeitraum der Auswertung von Angaben zu Trinkverhalten (Time line follow back-Interview) definiert. Vor der Auswertung des TLFB wurden diese beiden Datumsangaben durch die in den Quelldaten erfassten Datumsangaben korrigiert.</p> <p><u>Complete-case-Analyse:</u> Bei der Messung des Alkoholverlangens, der Inhibitionsfähigkeit und der Ruheaktivität des Gehirns war keine Imputation möglich, da wie im Imputationsprotokoll beschrieben zu viele Werte fehlten und alternative erklärende Variablen für eine multiple Imputation nicht zur Verfügung standen. Für diese Variablen wurde statt der ITT-analyse deshalb eine Complete-case-Analyse durchgeführt.</p> <p>Die Arterial Spin Labeling (ASL) – Daten zur Gehirnperfusion waren leider aufgrund eines systematischen Bedienfehlers nicht auswertbar. Im MRT-Protokoll wird eine Signalunterdrückung des statischen Gewebes vorgenommen. Hierzu muss eine Saturierungsschicht über das Auslesevolumen gelegt werden. Fünf der</p>
--	--

	<p>sieben radiologischen Assistentinnen haben aber leider diese Sättigungsschicht, wie bei anderen Messungen zur Unterdrückung von Bluteinfluss üblich, inferior zum Auslesevolumen verschoben. Dadurch ist bei 35 von 42 Probanden zu Visite 3 und bei 34 von 40 Probanden zu Visite 4 kein Perfusionskontrast mehr vorhanden. Leider konnte dieser Fehler erst nach Erhebung der Daten rekonstruiert werden. Im Nachhinein ist eine Fehlerbehebung nicht möglich, so dass die ASL-Daten in Gänze nicht auswertbar sind.</p> <p>Ausgewertet wurde ebenfalls die <u>Per-Protocol-Population</u>. Für die Auswertung der primären Zielgröße sind das diejenigen Personen, die am Screening sowie mindestens den Visiten V1, und V2 teilgenommen haben. Für die sekundären Zielgrößen zur Alkoholselbstverabreichung sind das diejenigen Personen, die am Screening sowie mindestens den Visiten V1, V2 und V5 teilgenommen haben. Für die Auswertung der sekundären Zielgrößen zur Alkoholinfusion im MR-Scanner sind dies diejenigen Probanden, die mindestens an der Screeningvisite und den Visiten V3 und V4 teilgenommen haben.</p> <p>Von der Per-Protocol-Auswertung ausgeschlossen wurden zudem Probanden bei denen schwere Protokollverletzungen vorlagen.</p> <p>Demzufolge wurden für die Auswertung der Visiten 1 und 2 der Proband mit den Randomisierungsnummern 11 ausgeschlossen, weil die Person nicht an V2 teilgenommen hatte. Ferner wurden die Teilnehmer 15 und 65 ausgeschlossen, weil bei ihnen im Gegensatz zu allen anderen Teilnehmern derselben Gruppe keinen Naltrexonspiegel zu V2 nachweisbar war.</p> <p>Für die Auswertung der MRT-Daten zu Visite 3 und 4 wurden per Protocol die 9 Teilnehmer mit Randomisierungnr. 2, 11, 12, 13, 22, 32, 36, 45 und 50 ausgeschlossen, da entweder V3 oder V4 nicht durchgeführt bzw. ausgewertet werden konnte. Ferner wurden die Teilnehmer 15 und 65 ausgeschlossen weil bei ihnen im Gegensatz zu allen anderen Teilnehmern derselben Behandlungsgruppe kein Naltrexonspiegel zu V4 nachweisbar war.</p> <p><u>Drop-Outs:</u> Es gab keine drop-outs im Sinne von Kontaktabbruch zum Studienzentrum.</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> wie im Prüfplan vorgesehen wurden die Analysen getrennt je nach Trägern bzw. Nicht-Trägern des A118G-Polymorphismus im OPRM1-Gen durchgeführt. Darüber hinaus konnten aufgrund der geringen Stichprobenumfanges keine weiteren Subgruppen von Teilnehmern analysiert werden.</p> <p><u>Explorative Auswertungen:</u> Hingegen war es möglich, den Ablauf des Selbstverabreichungsexperimentes explorativ in <u>zwei Phasen</u> zu unterteilen, die sich bezüglich der Anflutung des verabreichten Alkohols unterscheiden. In der ersten Hälfte (75 Minuten) der Selbstverabreichung ist es den Probanden möglich, durch Arbeit für Alkohol stetig ansteigende Alkoholspiegel zu erzeugen. Diese Gelegenheit nutzten alle Probanden mehr oder weniger intensiv. Ab der Mitte der Selbstverabreichungsphase war der zeitliche Aufwand für die Arbeit für jede neue Alkoholanforderung so hoch, dass die Alkoholspiegel während der Bearbeitung der Aufgabe bereits wieder</p>
--	--

	<p>nennenswert abfielen. In dieser Experimentalphase konnten die Teilnehmer durch die Arbeit für Alkohol den Alkoholspiegel nur noch aufrechterhalten, aber kaum mehr nennenswert erhöhen. Andererseits konnten sie bis dahin den von ihnen angestrebten Alkoholspiegel wahrscheinlich bereits erreichen, sofern dieser unterhalb der maximal erreichbaren Spiegels von 1,6 Promille lag.</p> <p>Dies könnte zwei unterschiedliche Vorbedingungen für die Wirksamkeit von Naltrexon bedingen, weshalb die primäre Zielgröße (geleistete Arbeit für Alkohol) explorativ getrennt nur für die erste und für die zweite Hälfte der Selbstverabreichungsperiode analysiert wurde.</p> <p>Des Weiteren wurde in der ITT-Population die Korrelation der primären Zielgröße mit den gemessenen Naltrexonspiegeln innerhalb der Naltrexongruppe untersucht. Die Korrelationsanalysen erfolgten sowohl für die Dauer des gesamten Experiments als auch nur für die Anflutungs- und Erhaltungsphase.</p>
--	--

ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY:

Der am 01.10.2015 vom BfArM und 20.10.2015 von der zuständigen Ethikkommission genehmigte Prüfplan wurde durch 3 Prüfplanamendments geändert:

Die 1. Änderung wurde nach inhaltlichen Nachforderungen der Ethikkommission vom 02.10.2015 am 08.10.2015 beim BfArM eingereicht und am 29.10.2015 genehmigt. Sie betraf die Korrektur Gewichtsangabe von 95 auf 100 kg, die Änderung der Zeitdauer des Anstiegs der Blutalkoholkonzentration auf 0,8 Promille in Visiten 3 und 4 von 20 auf 25 min sowie die Reduktion der Durchgänge der Erfassung der subjektiven Alkoholwirkungen (Quizzer) in den Visiten 3 und 4.

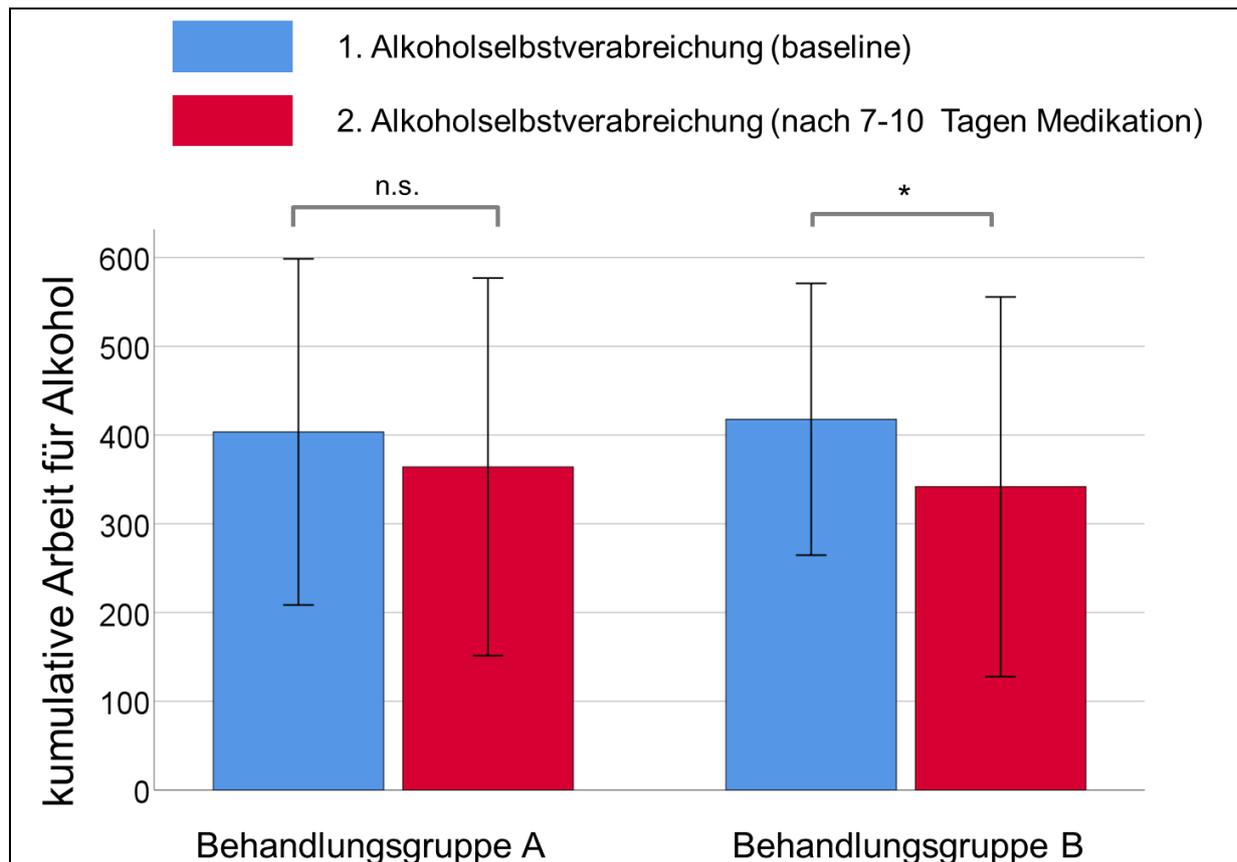
Die 2. Prüfplanänderung wurde am 08.01.2016 beantragt und am 28.01.2016 vom BfArM und 16.02.2016 von der Ethikkommission genehmigt. Sie betraf die Korrektur des Einschlusskriteriums Gewichts von 100 auf 130 kg, die Entfernung des Ausschlusskriteriums negativer ETG-Wertes trotz Angabe von Alkoholkonsum und die Aufhebung des finanziellen Anreizes für die Heimfahrt mit öffentlichen Verkehrsmitteln anstatt mit Taxi.

Die 3. Prüfplanänderung wurde am 30.08.2016 eingereicht und am 13.09.2016 vom BfArM und 19.09.2016 von der Ethikkommission genehmigt. Diese Änderung betraf die Einführung einer Re-Screening-Visite, die Veränderung der Zeiten im Visitenplan sowie die Veränderung des Auswertungszeitraum für das TLFB.

ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT / EFFICACY RESULTS:

1. Analyse der Intent-to-treat- Population

Primäres Ziel: Der Vergleich der Behandlungsgruppen A und B zeigte KEINEN statistisch signifikanten Unterschied in der Differenz der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge für Alkohol im „constant attention task“ zwischen Visite 1 und Visite 2 ($t[44]= 0,7$; $p=0,47$). Anhand der primären Zielgröße konnte also mit TEMA NICHT nachgewiesen werden, dass die Gabe von Naltrexon (NTX) die Bereitschaft verringert, in einem Laborexperiment Arbeit zu leisten, um sich dafür Alkohol zuführen zu können. In beiden Gruppen kann es zu einer Reduktion der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge zwischen erster und zweiter Alkoholselfverabreichung. Dieser Unterschied war nur in Behandlungsgruppe B (Naltrexon-Gruppe) signifikant ($t[21] = 2,14$; $p=0,044$), nicht aber in der Behandlungsgruppe A (Placebogruppe, $t[23] = 1,1$; $p=0,281$). Mittelwerte und SD sind in nachfolgender Abbildung 1 dargestellt.



-Abb 1- ITT-Analyse, n = 46. Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Arbeitsdurchgänge für Alkohol im „constant attention task“ (CAT) zur 1. Alkohol selbstverabreichung, ohne Medikation (blaue Balken) und 2. Alkohol selbstverabreichung, nach 7 bis 10 Tagen Einnahme der Prüfmedikation (rote Balken). ITT-Analyse aller 46 Probanden. Zahlenwerte siehe nachfolgende Tabelle 1.

Sekundäre Ziele: Die Differenz zwischen V1 und V2 unterschied sich in KEINER der vordefinierten sekundären Zielgrößen, die in der intent-to-treat-Population ausgewertet werden konnten, signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die einzelnen Parameter sind in nachfolgender Tabelle 1 aufgeführt:

normalverteilte Variablen (Intent-to-treat-Population, Mittelwert, Standardabweichung, 95%-Konfidenzintervall, t-Test)

Parameter	Behandlungsgruppe A			Behandlungsgruppe B			Teststatistik für die Differenz
	vor Behandlung	nach Behandlung	Differenz	vor Behandlung	nach Behandlung	Differenz	
Kumulative Arbeit für Alkohol	403 (195) [321; 486]	364 (213) [274; 454]	-39,3	418 (153) [350; 486]	342 (214) [247; 437]	-76,0	t[44]= 0,7; p=0,471
max. BAK	1,14 (0,22) [1,04; 1,23]	1,11 (0,27) [1,00; 1,23]	-0,03 (0,26)	1,11 (0,27) [1,00; 1,22]	1,06 (0,33) [0,92; 1,21]	-0,13 (0,31)	t(44)=1,3 p=0,205
% Trinktage	69,72 (15,02) [63,38; 76,06]	63,51 (20,18) [54,99; 72,03]	-6,21 (19,45)	73,74 (15,47) [66,88; 80,60]	67,01 (20,8) [57,79; 76,24]	-6,73 (14,78)	t(44)=0,1, p=0,920

% Tage mit > 60 bzw. 48 g Alkoholkonsum	47,5 (16,15) [40,68; 54,32]	41,34 (18,7) [33,44; 49,23]	-6,16 (17,07)	47,07 (16,59) [39,72; 54,43]	39,61 (18,02) [31,62; 47,60]	-7,46 (13,99)	t(44)=0,3 p=0,780
---	--------------------------------	--------------------------------	---------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------	----------------------

Nicht normalverteilte Variablen (Intent-to-treat-Population, Median und Interquartilbereich, Mann-Whitney-Test)

Parameter	Behandlungsgruppe A			Behandlungsgruppe B			Teststatistik für die Differenz
	vor Behandlung	nach Behandlung	Differenz	vor Behandlung	nach Behandlung	Differenz	
Breakpoint Arbeit für Alkohol	M=13,0 IQR=3,0	M=12,0 IQR=3,8	M=-0,5 IQR=2,0	M=13,0 IQR=1,0	M=12,0 IQR=4,0	M=-1,0 IQR=3,3	U = 207,0; p=0,201
kum. Arbeit für Kochsalz	M=62,0 IQR=144,3	M=13,0 IQR=347,8	M=1,5 IQR=131,3	M=29,5 IQR=117,3	M=68,0 IQR=158,3	M=16,5 IQR=86,75	U=261,5; p=0,956
Trinkmenge Gramm Alkohol pro Trinktag	M=100,8 IQR=48,6	M=89,4 IQR=59,3	M=-3,9 IQR=32,1	M=93,9 IQR=54,4	M=86,5 IQR=43,7	M=-5,5 IQR=28,0	U=239,0; 0,582
CDT	M=1,1 IQR=1,4	M=1,1 IQR=1,1	M=0,1 IQR=0,5	M=1,3 IQR=1,0	M=1,4 IQR=0,9	M=0,0 IQR=0,5	U=218,0; p=0,310

Tabelle 1.

2. Complete-Case-Population

Auch bei denjenigen Parametern, die wie oben aufgeführt nur per complete-case-Analyse untersucht werden konnten, fand sich KEIN Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die einzelnen Parameter sind in nachfolgender Tabelle 2 aufgeführt:

normalverteilte Variablen (Complete-Case-Analyse, Mittelwert, Standardabweichung, 95%-Konfidenzintervall, t-Test)

Parameter	Behandlungsgruppe A			Behandlungsgruppe B			Teststatistik für die Differenz
	vor Behandlung	nach Behandlung	Differenz	vor Behandlung	nach Behandlung	Differenz	
Trinkverlangen (OCD-Skala)	M=9,0 IQR=6,3	M=7,0 IQR=6,0	M=-1,0 IQR=4,0	M=9,0 IQR=8,0	M=8,0 IQR=7,0	M=-1,0 IQR=4,0	U=185,5; p=0,782
Ruheaktivität im Gehirn	10,83 (2,8) [9,55; 12,1]	9,35 (3,16) [7,91; 10,79]	-1,48 (2,85)	11,06 (2,31) [9,83; 12,29]	10,12 (2,55) [8,76; 11,48]	-0,94 (1,47)	t(35)= -0,7 p=0,461
Inhibitionsfähigkeit	46,01 (22,99) [36,07; 55,95]	38,61 (28,82) [26,15; 51,07]	-7,40 (30,01)	57,18 (21,42) [46,17; 68,19]	57,68 (20,94) [46,91; 68,44]	0,50 (20,31)	t(38)= -0,9 p=0,355

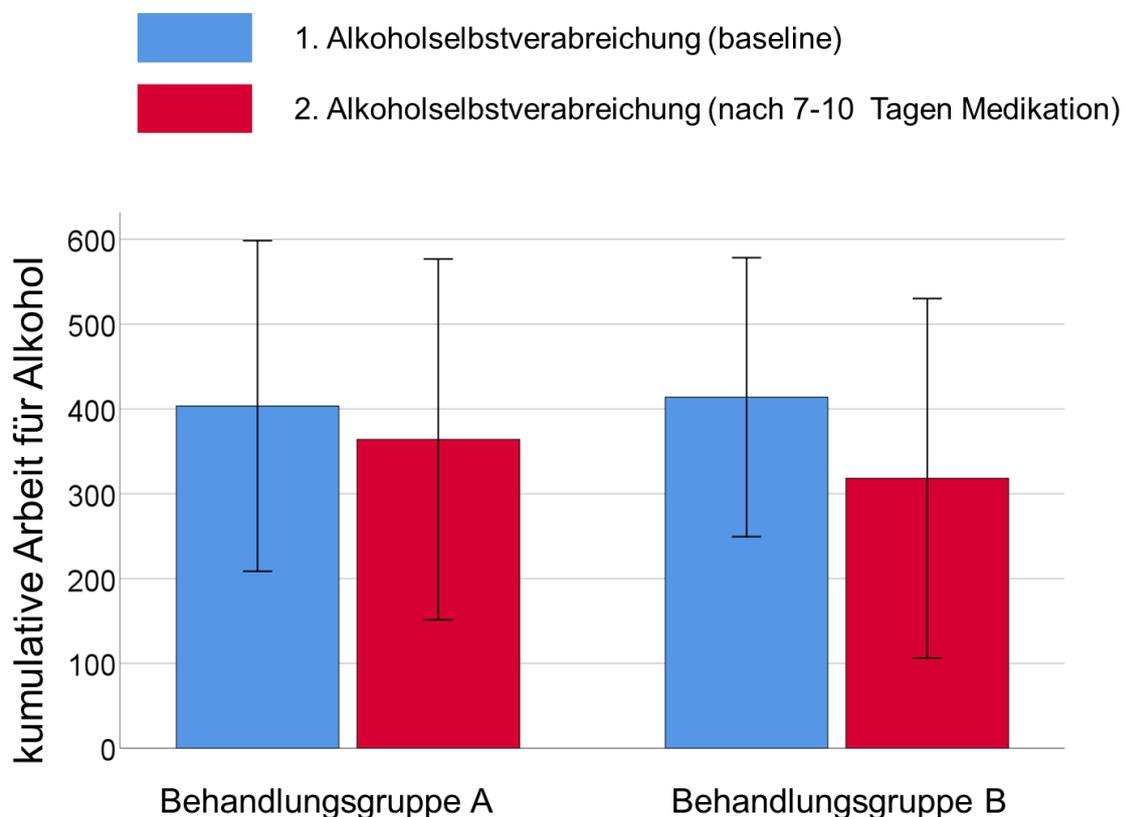
Tabelle 2.

Als weitere sekundäre Fragestellung war zu klären, ob die Wirksamkeit von Naltrexon durch den OPRM1-Polymorphismus vorhergesagt wird. Dazu wurden die oben angeführten Analysen der primären und sekundären Zielgrößen in einer Subgruppenanalyse getrennt für die 17 Träger des A118G-Allels und für die 29 Probanden die den Polymorphismus nicht trugen wiederholt. Sowohl für die Träger als auch für die Nicht-Träger des Polymorphismus fanden sich in KEINER der angestellten Gruppenvergleiche statistisch signifikante Unterschiede. Die Wirksamkeit von Naltrexon konnte somit nicht durch den A118G-Polymorphismus vorausgesagt werden.

Zudem sollte untersucht werden, ob durch Naltrexon im Vergleich zu Placebo bewirkte Veränderungen von Alkoholeffekten auf die Hirnaktivität mit Effekten von Naltrexon auf die Arbeit für Alkohol selbstzufuhr korrelieren. Dazu wurde getrennt für die beiden Behandlungsgruppen die primäre Zielgröße (Differenz der kumulativen Arbeit für Alkohol zwischen Visite 1 und 2) mit dem Alkoholeffekt auf die Ruheaktivität des Gehirns (Differenz der Ruheaktivität zwischen Placebo- und Alkoholinfusion) verglichen. Da beide Differenzmaße normalverteilt sind, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. In der Behandlungsgruppe A lag dieser bei 0,15 ($p=0,525$) und in Gruppe B bei -0,26 ($p=0,329$), das heißt, es bestehen lediglich geringe Zusammenhänge, welche nicht signifikant sind. Die vermutete hohe Korrelation konnte NICHT bestätigt werden.

3. Per-Protocol-Analyse

Für die per-protocol-analyse des Behandlungseffektes auf die Arbeit für Alkohol wurden die o.g. drei Probanden ausgeschlossen. Bei den übrigen 43 Probanden wurden die o.g. Analysen wiederholt. Bei der primären Zielgröße fand sich erneut KEIN signifikanter Einfluss der Behandlung ($t[41] = 1,1$; $p=0,286$). Auch in der Per-Protocol-Analyse kam es in beiden Gruppen zu einer Reduktion der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge zwischen erster und zweiter Alkoholselbstverabreichung. Dieser Unterschied war ebenfalls nur in Behandlungsgruppe B (Naltrexon-Gruppe) signifikant ($t[18] = 2,55$; $p=0,02$), nicht aber in der Behandlungsgruppe A (Placebogruppe, $t[23] = 1,1$; $p=0,281$). Mittelwerte und SD dazu sind in nachfolgender Abbildung 2 und Tabelle 3 dargestellt.



-Abbildung 2-

Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Arbeitsdurchgänge für Alkohol im „constant attention task“ (CAT) zur 1. Alkoholselbstverabreichung, ohne Medikation (blaue Balken) und 2. Alkoholselbstverabreichung, nach 7 bis 10 Tagen Einnahme der Prüfmedikation (rote Balken). PP-Analyse, $n=43$.

Parameter	Behandlungsgruppe A			Behandlungsgruppe B			Teststatistik für die Differenz
	vor Behandlung	nach Behandlung	Differenz	vor Behandlung	nach Behandlung	Differenz	
Kumulative Arbeit für Alkohol	404 (195) [321; 486]	346 (213) [274; 454]	-39,3	414 (164) [335; 493]	318 (212) [216; 420]	-95,7	t(41)=1,082; p=0,286

Tabelle 3: per-protocol-Analyse der primären Zielgröße.

Auch für die sekundären Zielgrößen der Alkoholselbstverabreichung (Differenzen der maximalen Blutalkoholkonzentration, des Break Point der Arbeit für Alkohol sowie der kumulativen Arbeit für Kochsalz) fanden sich KEINE signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die per-protocol-Analysen der sekundären Zielgrößen zur Alkoholinfusion im MR-Scanner wurden die o.g. 11 Probanden ausgeschlossen. Bei den verbleibenden 35 fand sich KEIN signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Alkoholeffekt auf die Ruheaktivität des Gehirns.

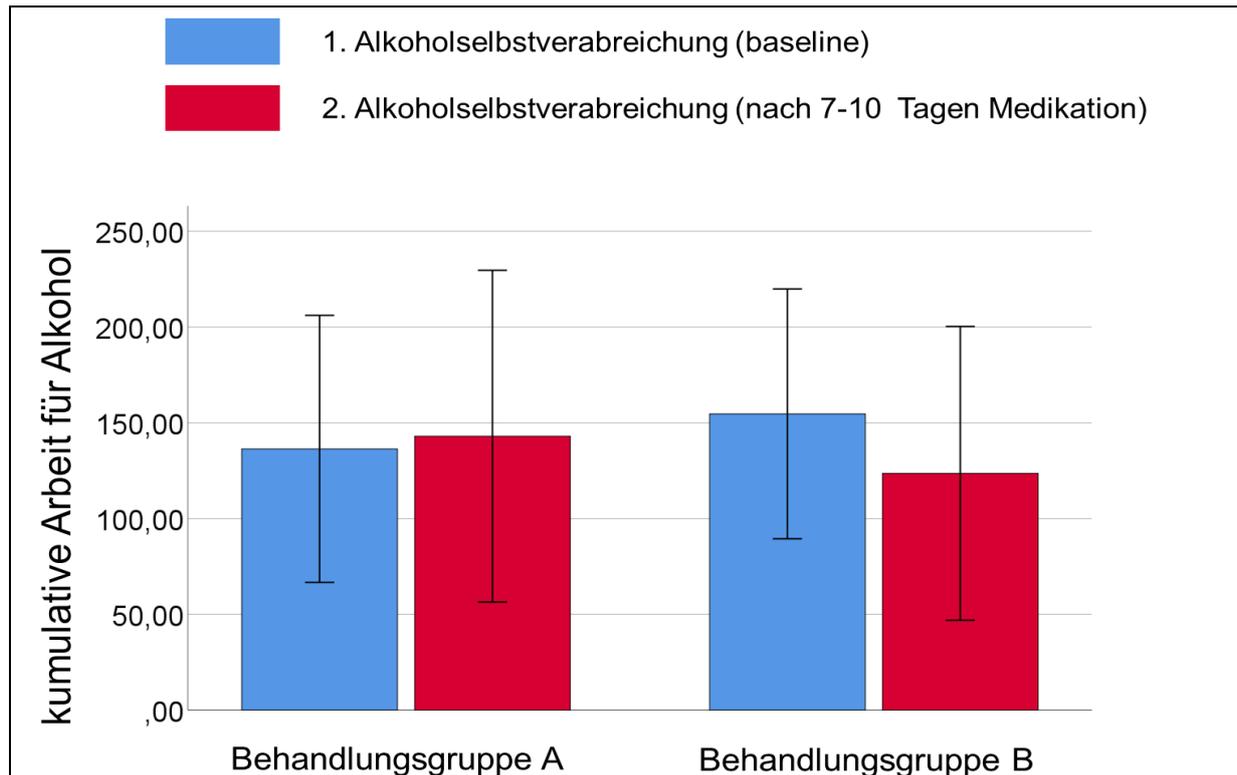
4. Zusätzliche, nicht vorgeplante explorative Analysen zur Wirksamkeit

a) Untersuchung der Phasen des Selbstverabreichungsexperimentes:

Wie oben begründet wurde explorativ untersucht, ob sich das Ergebnis bezüglich des primären Studienzieles ändert wenn nur die erste Hälfte (75-minütige Anflutungsphase) bzw. nur die zweite Hälfte (75-minütige Aufrechterhaltungsphase) der Alkoholselbstverabreichung in die Analyse einbezogen wird. In der Intent-to-treat-Population der Anflutungs- sowie der Erhaltungsphase fanden sich hierbei keine Gruppenunterschiede in der primären Zielgröße; lediglich in der Anflutungsphase fand sich ein Trend zu einer stärkeren Reduktion der Arbeit für Alkohol in Gruppe B (Naltrexongruppe) als in Gruppe A ((t[44] = 1,6; p=0,12).

Bei der per-protocol-Analyse der Anflutungsphase fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, hier lag die primäre Zielgröße in Gruppe A höher als in Gruppe B (t[41] = 2,1; p=0,043, siehe nachfolgende Abbildung 3 und Tabelle 4). Dies bedeutet, dass die Arbeit für Alkohol in Gruppe B signifikant stärker abfiel als in Gruppe A.

Bei einer per-protocol-Analyse der Aufrechterhaltungsphase fand sich KEIN signifikanter Unterschied der primären Zielgröße zwischen den Behandlungsgruppen.



-Abb 3- Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Arbeitsdurchgänge für Alkohol im „constant attention task“ (CAT) **in der ersten Hälfte des Experiments** zur 1. Alkohol selbstverabreichung, ohne Medikation (blaue Balken) und 2. Alkohol selbstverabreichung, nach 7 bis 10 Tagen Einnahme der Prüfmedikation (rote Balken). PP-Analyse, n=43.

Parameter	Behandlungsgruppe A			Behandlungsgruppe B			Teststatistik für die Differenz
	vor Behandlung	nach Behandlung	Differenz	vor Behandlung	nach Behandlung	Differenz	
Kumulative Arbeit für Alkohol	128 (70) [100; 158]	134 (86,6) [97,6; 171]	6	146 (64,8) [115; 176]	114 (76,7) [77,0; 151]	-32,4	t(41)=2,093; p=0,043

Tabelle 4: Auswertung nur der ersten Hälfte des Experimentes, PP-Analyse der primären Zielgröße.

c) Untersuchung der Korrelation mit den Naltrexon-Blutspiegeln in der Naltrexongruppe:
 Die Korrelation der Naltrexonspiegel mit den Zielgrößen wurde für die Probanden der ITT-Population untersucht, die tatsächlich Naltrexon erhielten (n=22). Bei Untersuchung der Korrelation der primären Zielgröße mit den Naltrexon-Blutspiegeln in der Naltrexongruppe fand sich ein mittelstarker negativer linearer Zusammenhang (n=22, r = -0,515, p = 0,014). Höhere Naltrexon/ Naltrexolspiegel waren also in signifikant mit der Abnahme der Arbeit für Alkohol (primäre Zielgröße) assoziiert. Dieser Zusammenhang zeigt sich auch bei Betrachtung des Zusammenhangs der Naltrexonspiegel und der Arbeitsleistung in der Anflutungsphase innerhalb der Naltrexon-Gruppe (n=22, r = -0,487, p = 0,021) und in der Aufrechterhaltungsphase (n=22, r = -0,441, p = 0,04). Bei einer per-protocol-Analyse nur der Aufrechterhaltungsphase korrelierte die Änderung der Arbeit für Alkohol NICHT signifikant mit den Naltrexon/ Naltrexolspiegeln (n=46, r = -0,126, p=0,404).

ERGEBNISSE SICHERHEIT / SAFETY RESULTS:

Während der Studie kam es zu keinem Todesfall und zu einem SAE in der Behandlungsgruppe B, das in einer durch Wespenstich ausgelösten kurzzeitigen stationären Behandlung bestand. Hierfür ist kein Zusammenhang mit der Prüfmedikation erkennbar. 2 Teilnehmer entschieden sich aufgrund von unerwünschten Wirkungen, die Prüfmedikation abzusetzen und die weitere Teilnahme an studienbedingten Interventionen abubrechen. Bei Teilnehmer 35 bestanden die Nebenwirkungen in anhaltenden Gelenkschmerzen, Teilnehmer 11 berichtete über subjektiv empfundenen Haarausfall. Dosisänderungen waren aufgrund des Medikationsschemas nicht möglich. Bei keinem Teilnehmer wurde eine Begleitmedikation gegeben. Aufgrund der geringen Nebenwirkungen erübrigt sich eine Analyse von Teilnehmergruppen mit erhöhtem Risiko.

Eine ausführliche Auflistung der beobachteten AE und SAE ist im Anhang in Tabelle 3 zusammengestellt. Die Gesamtzahl von Teilnehmern mit AEs war in der Behandlungsgruppe B höher als in A, was vor allem auf das häufigere Auftreten von Müdigkeit und Übelkeit zurückzuführen war.

Zusammenfassend wurde das Prüfpräparat gut vertragen und kann als sicher eingeschätzt werden.

Laborsicherheitsparameter

Aufgrund der potentiellen hepatotoxischen Wirkung von Naltrexon mit Anstieg der Transaminasen wurde zur Baseline und zu Visite 5 bei allen Teilnehmern ALAT, ASAT und GGT gemessen. Die deskriptive Statistik und Testung der Differenz zwischen beiden Zeitpunkten auf Gruppenunterschiede ist in nachfolgender Tabelle 5 wiedergegeben.

Parameter	Behandlungsgruppe A			Behandlungsgruppe B			Teststatistik für die Differenz
	vor Behandlung	nach Behandlung	Differenz	vor Behandlung	nach Behandlung	Differenz	
ALAT	M=0,52, IQR=0,34	M=0,42, IQR=0,32	M= -0,04, IQR=0,14, Max=0,39	M=0,52, IQR=0,28	M=0,5, IQR=0,24	M=0,0 IQR=0,13, Max=0,4	Mann-Whitney U= 229, p=0,435
ASAT	MW=0,48, SD=0,13 ,	MW=0,46, SD=0,15	MW=-0,02, SD=0,13	MW=0,48, SD=0,12	MW=0,46, SD=0,13	MW=-0,02, SD=0,13	t(44)=-0,219, p=0,828
GGT	M=0,46, IQR=0,54	M=0,55, IQR=0,48	M= -0,005, IQR=0,19, Max= 0,52	M=0,61, IQR=0,52	M=0,51, IQR=0,41	M= -0,07 , IQR=0,15, Max=1,03	Mann-Whitney U= 200, p=0,156

Tabelle 5: Deskriptive Statistik und Gruppenvergleich der Laborsicherheitsparameter. M= Median, IQR= Interquartilbereich, MW= Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, Max= Maximum

Sowohl zur Baseline als auch in der Differenz der beiden Zeitpunkte wurden KEINE signifikanten Gruppenunterschiede gefunden, so dass sich kein Hinweis auf eine durch das Prüfpräparat induzierte Leberschädigung ergibt. Bei keinem Teilnehmer kam es zu einem Anstieg der Transaminasen, der als klinisch bedeutsam zu werten wäre.

SCHLUSSFOLGERUNG / CONCLUSION:

Zusammenfassend ließ sich anhand der vorab definierten Zielgrößen weder das primäre Ziel noch eines der sekundären Ziele erreichen. Angesichts der auch seit Studienbeginn stagnierenden Entwicklung neuer Medikamente bleibt die Entwicklung geeigneter Laborparameter jedoch ein dringendes Erfordernis (Ray et al., 2018). Die vorliegende Studie ist eine der ersten weltweit, die dazu das Prinzip der progressiven Arbeit für Alkohol beim Menschen anwendete. Das zugrundeliegende Untersuchungsparadigma inklusive der Methode der intravenösen Alkoholselbstverabreichung wurde mittlerweile dahingehend validiert dass ein Zusammenhang der Arbeit für Alkohol mit der Ausprägung von Alkoholgebrauchsstörungen nachgewiesen werden konnte (Bujarski et al., 2018). Dies untermauert, dass die hier verwendete Methodik grundsätzlich geeignet für das primäre Ziel war. Seit Antragstellung wurde eine andere Studie veröffentlicht, die dasselbe Ziel wie die hier vorliegende mit einer ähnlichen Methodik verfolgte (Setiawan et al., 2011). Die Teilnehmer nahmen für 6 Tage Naltrexon bis 50 mg tgl. ein und absolvierten danach einen Untersuchungstag mit einfacher Arbeitsform (einen Knopf

drücken) mit progressiver Anforderung, um sich dafür Alkohol oral zuführen zu können. Mit diesem Querschnittsdesign konnte bei den untersuchten 40 sozialen Trinkern kein Naltrexoneffekt auf die Arbeit für Alkohol nachgewiesen werden.

Auch wenn die Studienergebnisse der vorliegenden Studie negativ waren, erscheint es geboten, diese kritisch zu hinterfragen.

Trotz des negativen Ergebnisses bezüglich der primären Zielgröße kann nicht zwangsläufig geschlossen werden, dass das TEMA keine Vorhersagekraft bezüglich der Wirkung von Medikamenten bei Alkoholabhängigkeit hat: Nur falls Naltrexon gegenüber Placebo den Alkoholkonsum im echten Leben verringert hätte, hätte dies bedeutet, dass das TEMA die Wirkung von Medikamenten nicht vorhersagen kann und seinen Zweck somit nicht erfüllt. Da aber Naltrexon in der vorliegenden Studienpopulation weder Einfluss auf das Trinken im echten Leben, noch auf Veränderungen von Craving und laborchemischen Trinkmaßen (CDT) hatte, spricht dies eher dafür, dass Naltrexon nur in der vorliegenden Studienpopulation keine Wirkung zeigte. Solch negative Befunde traten auch bei einzelnen Studien an alkoholabhängigen Patienten auf (Mann et al., 2013), obwohl die Wirksamkeit von Naltrexon bei Alkoholabhängigkeit metaanalytisch zweifelsfrei gesichert ist.

Nichtsdestotrotz kam es innerhalb der Naltrexongruppe es zu einer signifikanten Reduktion der Arbeitsleistung für Alkohol zwischen 1. und 2. Alkoholselbstverabreichung, wenngleich aufgrund eines starken Placebo-Effekts, die Überlegenheit von Naltrexon gegenüber Placebo nicht nachgewiesen werden konnte. Innerhalb der Placebogruppe war diese Reduktion nicht signifikant.

Darüber hinaus konnte, obwohl mit vorab definierten Zielgrößen das primäre Ziel nicht erreicht werden konnte, mittels nicht vorgeplanten explorativen Analysen gezeigt werden, dass die verwendete Methodik des TEMA grundsätzlich für den Nachweis des primären Ziels geeignet ist: Da das verwendete Versuchsdesign sehr innovativ ist und noch nicht im Kontext von Medikamentenwirkungen untersucht wurde, bedeutete die Auswahl der geeigneten Versuchsbedingungen eine große Herausforderung. Ein wesentlicher Parameter bestand dabei in der Dauer des Alkoholselbstverabreichungsexperimentes, dessen zeitlicher Verlauf sich in 2 Phasen unterteilen lässt: Zu Beginn des Experimentes ist die zu leistende Arbeit für jede Alkoholanforderung noch relativ gering und beansprucht deshalb wenig Zeit (z.B. ca. 3 Minuten für die 8. von maximal 15 erreichbaren Anforderungen). Die Probanden sind also in der Lage, durch intensive Arbeit für Alkohol rasch aufeinanderfolgende Alkoholanforderungen zu tätigen und dadurch ihren Blutalkoholspiegel zu erhöhen, ohne dass er durch die arbeitsbedingten Intervalle zwischen den Anforderungen wieder nennenswert abfällt („Anflutungsphase“). Dagegen steigt ab der Hälfte der Versuchsdauer die Arbeitsanforderung so sehr an, dass beispielsweise für die 12. Alkoholanforderung bereits 10 Minuten gearbeitet werden muss. Dies bedingt längere Intervalle zwischen den Anforderungen, während derer die Blutalkoholkonzentration wieder abfällt. Dies führt dazu, dass die Teilnehmer selbst durch intensive Arbeit für Alkohol es nur noch schaffen, den erreichten Blutalkoholspiegel aufrechtzuerhalten, ihn jedoch nicht mehr weiter erhöhen können („Erhaltungsphase“). Bei der Planung des Experimentes konnte keine fundierte Voraussage gemacht werden, ob Naltrexon sich zu beiden Phasen gleichermaßen oder unterschiedlich auswirkt. Dies konnte jedoch in einer nicht geplanten Analyse exploriert werden; mit dem Ergebnis, dass für die Anflutungsphase in der per-protocol-Population ein signifikanter Gruppenunterschied in der primären Zielgröße zu verzeichnen war, der in der Erhaltungsphase nicht auftrat. Demzufolge hätte das primäre Ziel der Studie erreicht werden können, wenn das Selbstverabreichungsexperiment nur halb so lange gedauert hätte. Dieser Befund ließe sich so interpretieren, dass Naltrexon vor allem in der frühen Phase einer Trinkepisode wirkt, solange die Blutalkoholspiegel ansteigen. Dies sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Ein weiterer Hinweis dafür, dass das TEMA geeignet ist, die Wirkung von Medikamenten vorherzusagen, ist die Tatsache, dass die Naltrexon-Blutspiegel mittelstark signifikant mit der Reduktion der Arbeitsleistung für Alkohol (= primäre Zielgröße) korrelieren. Diese Korrelation ist auch für die Arbeitsleistung in der in der Anflutungsphase und weniger stark auch für die Erhaltungsphase ausgeprägt.

Vorgenannte Ergebnisse zeigten sich, obwohl sich der Alkoholkonsum des alltäglichen Lebens nicht zwischen Naltrexon- und Placebogruppe unterschied. Dies untermauert die These, dass das TEMA - obwohl wir es in der vorliegenden Studie nicht sicher nachweisen konnten - in der Lage sein könnte, sensitiver als herkömmliche Methoden nachzuweisen, ob ein Medikament in der Lage ist, die Bereitschaft zu verringern, für Alkohol Arbeit zu leisten.

Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um den vorgenannten vermuteten Zusammenhang nachzuweisen, damit der hypothesengenerierende Charakter der zusätzlichen explorativen Analyse verdeutlicht wird.

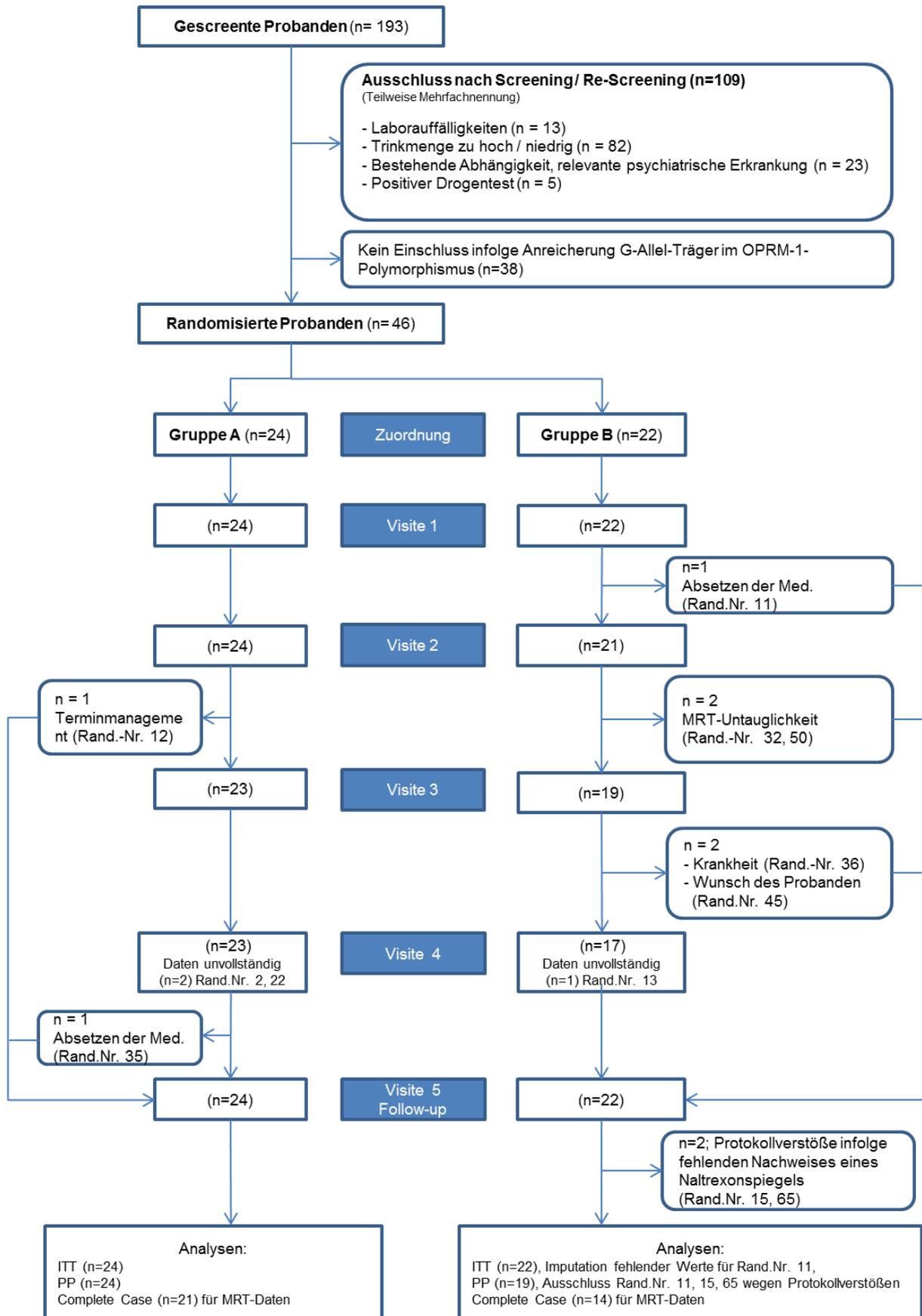
Literatur:

Bujarski S, Jentsch JD, Roche DJO, Ramchandani VA, Miotto K, Ray LA. Differences in the subjective and motivational properties of alcohol across alcohol use severity: application of a novel translational human laboratory paradigm. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Aug;43(9):1891-1899.

Ray LA, Bujarski S, Roche DJO, Magill M. Overcoming the "Valley of Death" in Medications Development for Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018 Jul 3. doi: 10.1111/acer.13829. [Epub ahead of print]

Setiawan E, Pihl RO, Cox SM, Gianoulakis C, Palmour RM, Benkelfat C, Leyton M. The effect of naltrexone on alcohol's stimulant properties and self-administration behavior in social drinkers: influence of gender and genotype. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 Jun;35(6):1134-41

CONSORT Flow Diagramm



UNTERSCHRIFTEN

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Für die Richtigkeit: Sauer, Cathrin Sauer
(Name Biometriker) (Unterschrift)

Bestätigt: ZIMMERMAN, ULRICH [Signature]
(Name Studienleiter) (Unterschrift)

Anhänge:

1. Visitenübersicht
2. Liste aller Prüfplanverstöße
3. Imputationsprotokoll
4. Liste aller AE/ SAE
5. Abkürzungsverzeichnis

Anhang 1 - Visitenübersicht

Untersuchung	Telefon. Pre- screening	Screening	Re- Screening (wenn zwi- schen Screening und V1 >42 Tage liegen)	Visite V1 (= Tag 0) 7-42 Tage nach Scee- ning oder 1-42 Tage nach Re- Screening	Visite V2 Tag 7-10	Visite V3 Tag 10-26 mind. 3 Tage nach V2	Visite V4 Tag 12-28 2-12 Tage nach V3	Visite V5 Tag 31-34
Zeitaufwand (h)	¼	3	3	9	9	4	4	1
Aufklärung + Einwilligungserklärung		√						
Ein-/Ausschlusskriterien	√	√	√	√				
Demographische Daten		√	√					
Anamnese/ Begleiterkrankungen, Begleit- medikation		√	√	√				
Anamnese zu Lebensereignissen seit letzter Visite				√	√	√	√	√
Klinische Interviews: Mini-DIPS, CIDI Sektion I		√	√					
Life-time-drinking-history		√	√					
Familienanamnese (FHAM-IAM)		√	√					
Fragebögen: FTND, AUDIT, ADS		√	√					
Depressive Symptomatik (BDI),		√	√	√	√	√	√	√
Vitalparameter (Blutdruck / Puls)		√	√	√	√	√	√	√
Blutentnahme		√ ¹	√ ²	√ ³	√ ⁴		√ ⁵	√ ⁶
Randomisierung Naltrexon/ Placebogabe so- wie Reihenfolge Alkohol/ Kochsalzinfusion zu V3/V4				√				
Timeline Follow-back Interview ⁷		√	√			√		√
Erfassung der Trinktage seit (Re-)Screening				√				
Atemalkohol		√	√	√	√	√	√	
Drogenschnelltest im Urin		√	√	√	√	√	√	
ETG im Urin		√	√	√	√	√	√	
Schwangerschaftstest im Urin		√	√	√	√	√	√	√
CIWA-Score		√	√	√	√	√	√	

Untersuchung	Telefon. Pre- screening	Screening	Re- Screening (wenn zwi- schen Screening und V1 >42 Tage liegen)	Visite V1 (= Tag 0) 7-42 Tage nach Scree- ning oder 1-42 Tage nach Re- Screening	Visite V2 Tag 7-10	Visite V3 Tag 10-26 mind. 3 Tage nach V2	Visite V4 Tag 12-28 2-12 Tage nach V3	Visite V5 Tag 31-34
Fragebogen Trinkverlangen (OCDS)				√			√	
Fragebogen zu unerwünschten Wirkungen von Alkohol				√	√	√	√	
progressive Arbeit für Alkoholzufuhr (ASA und CAT)				√	√			
Alkohol- oder NaCl-Lösung-Infusion im MRT-Scanner						√	√	
Messung der Inhibitionsfähigkeit mittels Counting Stroop Task						√	√	
Ausgabe Prüfmedikation				√	√			
Kontrolle bzw. Rücknahme der Prüfmedikation					√	√	√	√
AEs und SAEs					√	√	√	√
VAS-Skalen zu subjektiven Alkoholeffekten				√	√	√	√	
Auszahlung Aufwandsentschädigung / Fahrtkostenerstattung				√	√	√	√	√
Kurzintervention zur Reduktion des Trinkens								√

- 1 für Genotypisierung, ALAT, ASAT, Gamma-GT, Lipase, Kreatinin, CRP, kl. Blutbild zum Screening,
- 2 für ALAT, ASAT, Gamma-GT, Lipase, Kreatinin, CRP, kl. Blutbild
- 3 für CDT zu Visite 1
- 4 für Naltrexonspiegel zu V2
- 5 ALAT, ASAT, kl. Blutbild und Naltrexonspiegel zu V4
- 6 ALAT, ASAT, GAMMA-GT, Lipase, kl. Blutbild CDT zu V5
- 7 Die Erfassung der Trinkmenge während der Studie mittels Timeline Follow-back-Interview erfolgt nur zu zwei Zeitpunkten, um einen möglichst standardisierten Vergleich mit der zum (Re-)Screening erfassten Trinkmenge vor Studienteilnahme zu gewährleisten. Außerdem sollen die Trinkgewohnheiten möglichst nicht durch mehrfache Auseinandersetzung mit den gemachten Angaben zur Trinkmenge beeinflusst werden.

Anhang 2 – Liste der Protokollverstöße

Prüfzentrum	PZ-NR.	Prüfer	Stand
Uniklinikum Dresden	001	Prof. Zimmermann	20.02.2018

Code der Prüfplanverstöße**fett** = neu gefundene Verstöße

1 = Ein- / Ausschlusskriterien	6 = Zielparame-ter
2 = Visitenzeitpunkt	7 = Prüfpräparat - Lagerung/ Zubereitung ect.
3 = Begleitmedikation/ -therapie	8 = autorisierte Personen
4 = Therapie (Schema, Zeitpunkt, Dosis)	9 = sonstiges
5 = Safety - Diagnostik (Zeitpunkt, Methode)	SC = Screeningvisite

* Bewertung erfolgte durch den Studienleiter im Rahmen der TUD-Statusberichte

Nummer des Verstoßes	Probanden-ID	Visite (V)	Code	Begründung	*1 = minor 2 = major 3 = critical
01	05-13	SC	1	Gewicht des Probanden lag über 100 kg. Diese Kriterium wurde mit dem Amendment geändert.	1
02	05-13	1	2	V 13 Tage zu spät. Genotypisierung war noch ausstehend.	1
03	05-13	5	2	V 3 Tage zu früh. Proband konnte nicht später, da er anschließend verreiste.	1
04	17-25	3	2	V 5 Tage zu spät. Verzögerung aufgrund anderer Termine des Probanden.	1
05	17-25	4	2	V Tag 24 - Verzögerung aufgrund anderer Termine des Probanden.	1
06	20-14	1	2	V 30 Tag zu spät. Genotypisierung war ausstehend.	1
07	20-14	4	2	V 2 Tage zu spät aufgrund Probandenwunsch.	1
08	20-14	5	2	V 2 Tage zu früh aufgrund Probandenwunsch.	1
09	22-30	SC	9	V wurde ein 2. Mal durchgeführt, da der Abstand zwischen Sc und Einschluss zu lang gewesen wäre.	1
10	25-28	1	2	V 18 Tage zu spät. Genotypisierung war ausstehend.	1
11	25-28	3	2	V 2 Tage zu früh. Proband hatte Terminprobleme.	1
12	25-28	4	2	V 5 Tage zu spät. Für den Probanden war kein anderer Termin möglich.	1
13	26-23	1	2	V 2 Tage zu spät. Genotypisierung war noch ausstehend.	1
14	26-23	2	2	V 4 Tage zu spät. V musste aufgrund eines tech. Fehlers abgebrochen und 4 Tage später wiederholt werden.	1
15	26-23	4	2	V war am Tag 22. Proband musste aufgrund pers. Termine verschieben.	1
16	38-22	1	2	V war 14 Tage zu spät. Genotypisierung war ausstehend.	1

17	38-22	3	2	V war 4 Tage zu spät. Für Probanden war kein anderer Termin möglich.	1
18	38-22	4	2	V war am Tag 22. Für Probanden war kein anderer Termin möglich.	1
19	39-15	1	2	V war 21 Tage zu spät. Für Probanden war kein anderer Termin möglich.	1
20	44-12	1	2	V war 40 Tage zu spät. Proband ist für einen anderen "nachgerutscht".	1
21	44-12	2	2	V war 12 Tage zu spät. Proband kam zum 1. Versuch der V mit positivem Atemalkohol-Test. Arbeitsbedingt war dann kein anderer Termin möglich.	2
22	68-21	SC	9	V wurde ein 2. Mal durchgeführt, da der Abstand zwischen Sc und Einschluss zu lang gewesen wäre.	1
23	68-21	3	2	V war 4 Tage zu spät. Für den Probanden war kein anderer Termin möglich.	1
24	68-21	4	2	V war am Tag 26 statt MAXIMAL am Tag 21. Für den Probanden war kein anderer Termin möglich.	1
25	70-10	1	2	V war 28 Tage zu spät. Genotypisierung war ausstehend.	1
26	72-09	1	2	V war 17 Tage zu spät. Genotypisierung war noch ausstehend.	1
27	72-09	2	2	V war 1 Tag zu spät aus organisatorischen Gründen.	1
28	74-07	1	2	V war 27 Tage zu spät. Genotypisierung war noch ausstehend.	1
29	79-08	1	2	V war 19 Tage zu spät. Genotypisierung war noch ausstehend.	1
30	79-08	3	2	V war 1 Tag zu spät aus organisatorischen Gründen.	1
31	80-01	1	2	V war 32 Tage zu spät. Genotypisierung war noch ausstehend.	1
32	84-29	2	2	V war 3 Tage zu spät.	1
33	90-26	1	2	V war 2 Tage zu spät.	1
34	91-11	1	2	V war 4 Tage zu spät.	1
35	80-01	2	2	V war 1 Tag zu spät.	1
36	80-01	3	2	V war 4 Tage zu spät.	1
37	80-01	4	2	V war am Tag 27 statt spätestens am Tag 21, d.h. 6 Tage zu spät.	1
38	89-06	5	2	V war am Tag 48 statt spätestens am Tag 34, d.h. 14 Tage zu spät.	1
39	90-26	1	2	V war 2 Tage zu spät.	1
40	90-26	2	2	V war 1 Tag zu spät.	1
41	90-26	5	2	V war 7 Tage zu spät.	1
42	91-11	1	2	V war 4 Tage zu spät.	1
43	93-20	4	2	V war 1 Tag zu früh, statt 3 Tage nur 2 Tage nach V3.	1
44	93-20	5	2	V war 1 Tag zu spät.	1
45	98-02	1	2	V war 8 Tage zu spät.	1
46	98-02	5	2	V war 9 Tage zu spät.	1
47	99-05	1	2	V war 14 Tage zu spät.	1
48	108-31	1	2	V war 13 Tage zu spät.	1
49	05-13	1-4	4	Proband hat 2 Tabletten zu wenig eingenommen.	1
50	23-03	1-4	4	Proband hat 2 Tabletten zu wenig eingenommen.	1

51	70-10	1-4	4	Proband hat 1 Tablette zu wenig genommen.	1
52	74-7	1-4	4	Proband hat 1 Tablette zu wenig eingenommen.	1
53	68-21	1-4	4	Proband hat 1 Tablette zu wenig eingenommen.	1
54	22-30	1-4	4	Proband hat 1 Tablette zu wenig eingenommen.	1
55	107-27	1-4	4	Proband hat 5 Tabletten zu wenig eingenommen.	1
56	114-36	1-4	4	Proband hat 3 Tabletten zu wenig eingenommen.	1
57	108-31	1-4	4	Proband hat 3 Tabletten zu wenig eingenommen.	1
58	112-35	1-4	4	Proband hat 9 Tabletten zu wenig eingenommen.	1
59	114-36	1-4	4	Proband hat 3 Tabletten zu wenig eingenommen.	1
60	44-12	3,4	4	Visiten haben nicht stattgefunden.	2
61	114-36	4	4	Visite hat nicht stattgefunden.	2
62	114-36	4	5	Naltrexon wurde nicht bestimmt.	1
63	159-66	1-4	4	Proband hat 1 Tablette zu viel genommen.	1
64	161-45	4	4	V hat nicht stattgefunden, da sie vom Probanden abgesagt wurde.	2
65	161-45	4	5	Naltrexon wurde nicht bestimmt.	1
66	156-68	1-4	4	Proband hat 1 Tablette zu wenig eingenommen.	1
67	166-37	1-4	4	Proband hat 1 Tablette zu wenig eingenommen.	1
68	170-50	1-4	4	Proband hat 5 Tabletten zu wenig eingenommen.	1
69	170-50	3	4	V wurde vorzeitig abgebrochen, da Proband nicht MRT-tauglich war, was beim Sc nicht mitgeteilt wurde.	2
70	170-50	4	4	V wurde nicht durchgeführt, da Proband nicht MRT-tauglich war.	2
71	170-50	4	5	Naltrexon wurde nicht bestimmt.	1
72	170-50	1	5	keine VAS-Scalen nach dem Experiment.	1
73	191-49	1-4	4	Proband hat 1 Tablette zu wenig eingenommen.	1
74	191-49	5	2	V war 21 Tage zu spät, da Proband im Urlaub war.	1
75	193-52	5	2	V war 2 Tage zu spät, da Proband im Urlaub war.	1
76	193-52	2	5	keine VAS-Scalen nach dem Experiment.	1
77	197-59	1-4	4	Proband hat 1 Tablette zu wenig eingenommen.	1
78	210-32	3	4	V wurde nicht durchgeführt, da Proband nicht MRT-tauglich war, was zum Sc nicht angegeben wurde.	2
79	210-32	4	4	V wurde nicht durchgeführt, da Proband nicht MRT-tauglich war, was zum Sc nicht angegeben wurde.	2
80	210-32	1	5	keine VAS-Scalen nach dem Experiment.	1
81	210-32	5	4	V war 3 Tage zu früh, da die Studie beendet wurde.	1

82	210-32	4	5	Naltrexon wurde nicht bestimmt.	1
83	183-40	1-4	4	Proband hat 12 Tabletten zu wenig eingenommen.	1
84	183-40	5	4	V war 4 Tage zu früh, da die Studie beendet wurde.	1
85	183-40	1	5	keine VAS-Scalen nach dem Experiment.	1
86	204-34	1-4	4	Proband hat 7 Tabletten zu wenig eingenommen.	1
87	204-34	5	4	V war 6 Tage zu früh, da die Studie beendet wurde.	1
88	204-34	1	5	CDT wurde nicht bestimmt.	1
89	198-67	1-4	4	Proband hat 15 Tabletten zu wenig eingenommen.	1
90	198-67	5	4	V war 18 Tage zu früh, da die Studie beendet wurde.	1
91	198-67	1	4	keine VAS-Scalen vor dem Experiment.	1
92	44-12	4	5	Naltrexon wurde nicht bestimmt.	1
93	70-10	2	5	ETG wurde nicht bestimmt.	1
94	91-11	1-4	4	Proband hat 25 Tabletten zu wenig eingenommen.	1
95	91-11	2	4	Visite und somit auch Blutentnahme für Naltrexonbestimmung hat nicht stattgefunden.	1
96	210-32	4-5	4	Proband hat 14 Tabletten zu wenig eingenommen.	1
97	91-11	2-4	4	Studienabbruch auf Wunsch des Probanden.	1

Anhang 3 – Imputationsprotokoll

Imputations-/ Korrekturprotokoll TUD-TEMANX-065

1. Imputationen/ Korrekturen in Datei „Arbeitsdatei“

Datum der Imputation	Variablenname	Zeile	Ran- dom- nr	alter Wert	geänderter Wert, ggf. mit Berechnung	Grund der Imputation/ Korrektur
1.8.2018	CAT_alc_V2		11	fehlt	Ausgangswert vor Behandlung CAT_alc_V1 = 422. Mittlere Änderung der n=21 übrigen Probanden in Gruppe B= -76. Imputierter Wert= 422-76=346	V2 nicht durchgeführt
1.8.2018	BreakPoint_Alc_V2		11	fehlt	Ausgangswert vor Behandlung BreakPoint_Alc_V1= 22. Mittlere Änderung der n=21 übrigen Probanden in Gruppe B= -11. Imputierter Wert= 22-11=11	V2 nicht durchgeführt
1.8.2018	BAC_max_V2		11	fehlt	Ausgangswert vor Behandlung BAC_max_V1= 1,08. Mittlere Änderung der n=21 übrigen Probanden in Gruppe B= -0,1224. Imputierter Wert= 1,08-0,1224=0,96	V2 nicht durchgeführt
1.8.2018	CAT_NaCl_V2		11	fehlt	Ausgangswert vor Behandlung CAT_NaCl_V1 = 160. Mittlere Änderung der n=21 übrigen Probanden in Gruppe B= 35. Imputierter Wert= 160+35=195.	V2 nicht durchgeführt
1.8.2018	TLFB_Exp_dd_perc_calc		11	fehlt	Ausgangswert vor Behandlung TLFB_ReScr_dd_percent= 82,2. Mittlere Änderung der n=21 übrigen Probanden in Gruppe B= -6,7. Imputierter Wert= 75,5	V2 nicht durchgeführt
1.8.2018	TLFB_Exp_grams_dd_calc		11	fehlt	Ausgangswert vor Behandlung TLFB_ReScr_grams_dd= 64,6. Mittlere Änderung der n=21 übrigen Probanden in Gruppe B= -6. Imputierter Wert=58,6.	V2 nicht durchgeführt
1.8.2018	TLFB_Exp_binge_perc_calc		11	fehlt	Ausgangswert vor Behandlung TLFB_ReScr_binge_percent = 28,9. Mittlere Änderung der n=21 übrigen Probanden in Gruppe B= -7,5. Imputierter Wert=21,4.	V2 nicht durchgeführt
8.8.2018	CDT_V1	46	68	fehlt	Verlaufswert nach Behandlung (CDT_V5) = 7,9. Mittlere Änderung der n= 21 Probanden in Gruppe A = -0,3476. Imputierter Wert = 7,5524	Die chromatographische Trennung der Isotransferrine war durch interferierende Substanzen im Bereich des Disialo-Transferrin stark beeinträchtigt. Ein valider CDT-Wert war nicht anzugeben.
8.8.2018	CDT_V1	5	6	fehlt	Sowohl Ausgangs- als auch Verlaufswert nach Behandlung (CDT_V5) fehlen. CDT_V1 imputiert durch Mittelwert der n = 44 Probanden beider Behandlungsgruppen, bei denen CDT zu V1 bestimmt wurde. Imputierter Wert = 1,8523.	Durch das Auftreten zusätzlicher Isotransferrine (genetisch bedingt) konnte kein valider CDT-Wert bestimmt werden.

Datum der Imputation	Variablenname	Zeile	Ran- dom- nr	alter Wert	geänderter Wert, ggf. mit Berechnung	Grund der Imputation/ Korrektur
8.8.2018	CDT_V5	1	1	fehlt	Ausgangswert vor Behandlung CDT_V1 = 1,00. Mittlere Änderung der n = 21 Probanden in Gruppe A = 0,3476. Imputierter Wert = 1,3476	Wert wurde nicht bestimmt.
8.8.2018	CDT_V5	5	6	fehlt	Imputierter Ausgangswert vor Behandlung CDT_V1 = 1,8523. Mittlere Änderung der n = 21 Probanden in Gruppe B = 0,0905 Imputierter Wert = 1,9428	Durch das Auftreten zusätzlicher Isotransferrine (genetisch bedingt) konnte kein valider CDT-Wert bestimmt werden.
8.8.2018	CDT_V5	15	20	fehlt	Ausgangswert vor Behandlung CDT_V1 = 0,6. Mittlere Änderung der n = 21 Probanden in Gruppe A = 0,3476. Imputierter Wert = 0,9476	Wert wurde nicht bestimmt.
08.08.2018	BreakPoint_Alc_V1		Alle	0 2 2 3 4 5 7 9 12 16 22 29 39 53 72 99	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15	In der Datenbank Macro wurden die notwendigen kumulativen Arbeitsdurchgänge bei der jeweils letzten erhaltene Infusion eingetragen. Daraus ergibt sich anhand des feststehenden progressive-work-Schemas die Anzahl der erhaltenen Infusionen, die der im Prüfplan als „break point“ bezeichneten Variable entspricht..
08.08.2018	BreakPoint_NaCl_V1		Alle	Analog zu BreakPoint_Alc_V1	Analog zu BreakPoint_Alc_V1	wie in darüberstehender Zeile
08.08.2018	BreakPoint_Alc_V2		Alle	Analog zu BreakPoint_Alc_V1	Analog zu BreakPoint_Alc_V1	wie in darüberstehender Zeile
08.08.2018	BreakPoint_NaCl_V2		Alle	Analog zu BreakPoint_Alc_V1	Analog zu BreakPoint_Alc_V1	wie in darüberstehender Zeile
10.8.2018	NTXv2		11	fehlt	Mittelwert aller anderen Probanden derselben Behandlungsgruppe = 2,29	V2 nicht durchgeführt
10.8.2018	NTLv2		11	fehlt	Mittelwert aller anderen Probanden derselben Behandlungsgruppe= 24,2	V2 nicht durchgeführt
10.8.2018	CAT_alc_25_100_V2		11	fehlt	Ausgangswert vor Behandlung CAT_alc_25_100_V1=148. Mittlere Änderung der n=21 übrigen Probanden in Gruppe B= -23. Imputierter Wert= 148-23=125	V2 nicht durchgeführt
10.8.2018	CAT_alc_100_175_V2		11	fehlt	Ausgangswert vor Behandlung CAT_alc_100_175_V1=267.	V2 nicht durchgeführt

Datum der Imputation	Variablenname	Zeile	Rand- dom- nr	alter Wert	geänderter Wert, ggf. mit Berechnung	Grund der Imputation/ Korrektur
					Mittlere Änderung der n=21 übrigen Probanden in Gruppe B=-55. Imputierter Wert= 267-55=212.	
15.8.2018	GammaGT_Screening	5	6	fehlt	Verlaufswert zu V5= 0,46. Mittlere Änderung zwischen Screening und V5 der auswertbaren n=20 Fälle in Gruppe 2= -0,28. Imputierter Wert: 0,46+0,28=0,74	Befundung nicht angefordert
15.8.2018	GammaGT_Screening	7	8	fehlt	Verlaufswert zu V5= 0,32. Mittlere Änderung zwischen Screening und V5 der auswertbaren n=22 Fälle in Gruppe 1= +0,011. Imputierter Wert: 0,32-0,01=0,31	Befundung nicht angefordert
15.8.2018	GammaGT_V5	26	32	fehlt	Wert zum Screening= 0,59. Mittlere Änderung zwischen Screening und V5 der auswertbaren n=22 Fälle in Gruppe 1= +0,011. Imputierter Wert: 0,59+0,01=0,6	Befundung nicht angefordert
15.8.2018	GammaGT_V5	32	40	fehlt	Wert zum Screening= 1,08. Mittlere Änderung zwischen Screening und V5 der auswertbaren n=20 Fälle in Gruppe 2 = -0,28. Imputierter Wert: 1,08-0,28=0,8	Befundung nicht angefordert

2. Imputationen/ Korrekturen in der Datei „Datenarchiv TUD_TEMANX065“

Datum der Imputation	Variablenname	Zeile	Random- nr	alter Wert	geänderter Wert, ggf. mit Berechnung	Grund der Imputation/ Korrektur
01.08.2018	StA_SA_EOTDTC		38	22.02.2017	22.03.2017	Datumsangabe in Datenbank fehlerhaft (Eingabefehler), mit altem Wert Berechnung der TLFB-Werte nicht möglich
01.08.2018	StA_SA_EOTDTC		45	12.05.2017	09.05.2017	Datumsangabe in Datenbank fehlerhaft (Eingabefehler), mit altem Wert Berechnung der TLFB-Werte nicht möglich

3. Nicht imputierte fehlende Werte

Datum des Entscheids	Variablenname	Grund unterlassener Imputation
08.08.2018	OCDS_V4	Zuviele und zwischen den Behandlungsgruppen ungleich verteilt fehlende Datenpunkte: Bei 1/24 in Gruppe A und 5/22 in Gruppe B. Zudem keine alternativen Variablen, die eine Schätzung per multipler Imputation ermöglichen würden.
08.08.2018	MRT_RSA_V3 und MRT_RSA_V4	Zuviele fehlende Werte: bei 9 Probanden fehlt sowohl die Beobachtung unter Placebo- als auch unter Alkoholinfusion
08.08.2018	MRT_CST_V3 und MRT_CST_V4	Zuviele fehlende Werte: fehlt 4x beide Beobachtungspunkte, zusätzlich 2x nur der Wert zu Visite V4

Anhang 4 – Liste aller AE/SAE

	Probanden mit AE (incl. SAE)		Teststatistik für AE	SAE		Andauernde AEs	
	A	B		A	B	A	B
Erkrankung des Nervensystems							
Kopfschmerzen	3	3	Yates' $X^2=0,11$; $p>0,7$				
Müdigkeit	0	5	Yates' $X^2=4$; $p<0,05$			0	1
Schlafstörungen	2	1	Yates' $X^2=0,006$; $p>0,9$			1	1
Unruhe	0	1	Yates' $X^2=0,002$; $p>0,9$				
Schwitzen	1	1	Yates' $X^2=0,44$; $p>0,5$				
Schwindel	0	1	Yates' $X^2=0,002$; $p>0,9$			0	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes							
Magenschmerzen/Krampf; Epigastrischer Schmerz	1	0	Yates' $X^2=0,002$; $p>0,9$				
mulmiges Gefühl im Magen	1	0	Yates' $X^2=0,002$; $p>0,9$				
Bauchschmerzen	0	3	Yates' $X^2=1,622$; $p>0,2$				
Erbrechen	0	2	Yates' $X^2=0,62$; $p>0,4$				
Übelkeit	0	7	Yates' $X^2=6,71$; $p<0,01$				
Diarrhoe	2	0	Yates' $X^2=0,44$; $p>0,5$				
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- -u. Knochenerkrankung							
Wadenkrampf	1	0	Yates' $X^2=0,002$; $p>0,9$				
Gliederschmerzen	0	1	Yates' $X^2=0,002$; $p>0,9$				
Kniegelenkschmerzen/-entzündung /-schwellung.	1	0	Yates' $X^2=0,002$; $p>0,9$				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
merkwürd. Geschmack	0	1	Yates' $X^2=0,002$; $p>0,9$				

	Probanden mit AE (incl. SAE)		Teststatistik für AE	SAE		Andauernde AEs	
	A	B		A	B	A	B
Metallgeschmack	1	1	Yates' $\chi^2= 0,44$; $p>0,5$				
Kreislaufschwäche	0	1	Yates' $\chi^2= 0,002$; $p>0,9$				
Appetitlosigkeit	0	2	Yates' $\chi^2= 0,62$; $p>0,4$				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums							
Bronchitis	0	1	Yates' $\chi^2= 0,002$; $p>0,9$			0	1
Erkältung	3	1	Yates' $\chi^2= 0,19$; $p>0,6$				
Husten	0	1	Yates' $\chi^2= 0,002$; $p>0,9$				
Schnupfen	0	1	Yates' $\chi^2= 0,002$; $p>0,9$				
Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes							
Hautveränderungen	1	0	Yates' $\chi^2= 0,002$; $p>0,9$				
Haarausfall	0	1	Yates' $\chi^2= 0,002$; $p>0,9$				
Sonstige							
ca. 5mm große hypointense fleckige Veränderung im Pons rechts	1	0	Yates' $\chi^2= 0,002$; $p>0,9$				
Epistaxis	1	0	Yates' $\chi^2= 0,002$; $p>0,9$				
Unterleibskrämpfe	1	0	Yates' $\chi^2= 0,002$; $p>0,9$				
verstärkte lokale Reaktion nach Wespenstich im Rachen (mit Dyspnoe, Schwellung)	0	1	Yates' $\chi^2= 0,002$; $p>0,9$		1		
Spaltensummen	20	36		0	1	1	4

Tabelle 3: Anzahl der Teilnehmer, die jemals eins der genannten AEs (einschließlich SAEs) angaben, bzw. bei denen SAEs auftraten, getrennt nach Behandlungsgruppen A und B. Chi2-Test, ggf. korrigiert nach Yates. Berechnung mittels <http://quantpsy.org/chisq/chisq.htm>.

Anhang 5 – Verzeichnis der Abkürzungen

a	akut
AAT	Atemalkoholtest
ADS	Alcohol Dependence Scale
AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
ALAT	Alaninaminotransferase
ASA	Alkoholselbstverabreichung
ASAT	Asparataminotransferase
AR	Adverse Reaction (Nebenwirkung)
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BAK	Blutalkoholkonzentration
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CAT	Constant attention task
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
CIWA	Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol
CRF	Case Report Form (Erhebungsbogen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DSMB	Data Safety Monitoring Board (Datensicherheitskomitee)
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Erhebungsbogen)
FHAM-IAM	Family History Assessment Module -Individual Assessment Module
FPFV	First patient first visit
FSADR	Fatal Serious Adverse Drug Reaction
FTND	Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit
GCP	Good Clinical Practice
i. v.	intravenös
ICH	International Conference on Harmonization
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
LKP	Leiterin/Leiter der klinischen Prüfung
LPLV	Last patient last visit
Mini-DIPS	Diagnostische Kurz-Interview bei psychischen Störungen
NA	not applicable (nicht verfügbar)
NIC	Neuroimaging Center
ND	not done (nicht durchgeführt)
NTX	Naltrexon
OPRM	Opioid Receptor, Mu 1
p. o.	per os
PW	progressive work
SAE	Serious Adverse Event (Schwerwiegend unerwünschtes Ereignis)
SAR	Serious Adverse Reaction (Schwerwiegende Nebenwirkung)

SAS	Statistical Analysis System
SDV	Source Data Verification (Originaldatenabgleich)
SMB	Safety Management Beauftragte/r
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SOP	Standard Operating Procedure
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TEMA	Testsystem zur Entwicklung von Medikamenten bei Alkoholabhängigkeit
TMF	Trial Master File (Zentraler Prüfungsordner)
UAR	Unexpected Adverse Reaction (Unerwartete Nebenwirkung)
VAS	Visuelle Analogskala