

Zuwendungsempfänger:	Prof. Dr. Michael Smolka
Förderkennzeichen:	01ZX1611H
Vorhabensbezeichnung:	Verbundprojekt: Alkoholabhängigkeit: Eine systemorientierte Herangehensweise, Anteil Dresden TP 12, 2. Förderperiode
Laufzeit des Vorhabens:	01.03.2017 bis 30.06.2024

Schlussbericht

Verbundprojekt: Alkoholabhängigkeit: Eine systemorientierte Herangehensweise,

TP 12, 2. Förderperiode

Inhalt

I.	Kurzdarstellungen zu.....	3
I.1.	Ausgangssituation und Ziele des Vorhabens.....	3
I.2.	Vorgehensweise und Projektverlauf.....	3
I.2.1.	Planung und Genehmigung.....	3
I.2.2.	Herstellung und Einsatz der Prüfmedikation.....	4
I.2.3.	Durchführung der klinischen Prüfung.....	4
I.2.4.	Kooperationen, Monitoring, Audit.....	4
I.3.	Wesentliche Ergebnisse und Ausblick.....	4
II.	Eingehende Darstellungen.....	6
II.1.	Ausgangslage und Übersicht.....	6
II.2.	Durchgeführte Arbeiten und Abgleich mit der ursprünglichen Planung.....	6
II.2.1.	Arbeitsplan und Anpassungen.....	6
II.2.2.	Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.....	6
II.2.3.	Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten.....	7
II.3.	Zusammenfassender Darstellung und Bewertung der Ergebnisse der klinischen Prüfung.....	8
II.4.	Darstellung der Ergebnisse der klinischen Prüfung im Detail.....	10
II.4.1.	Methodik.....	10

II.4.2.	Auswertungspopulationen.....	10
II.4.3.	Studienbehandlung und Compliance.....	13
II.4.4.	Primärer Endpunkt	14
II.4.5.	Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit.....	15
II.4.6.	Weitere sekundäre Fragestellungen	17
II.4.7.	Sekundäre Endpunkte der Sicherheit	19
II.5.	Publikationen	20
II.6.	Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen,	20
II.7.	Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans	21
III.	Erfolgskontrollbericht	22

I. Kurzdarstellungen zu

I.1. Ausgangssituation und Ziele des Vorhabens

Das vorliegende Teilvorhaben ist eingebettet in den BMBF-Verbund „Alkoholabhängigkeit: Eine systemorientierte Herangehensweise“. Ziel des Teilprojekts war es, ein innovatives experimentelles Testverfahren zu validieren, um zukünftig medikamentöse Ansätze zur Behandlung alkoholabhängiger Menschen schneller, kostengünstiger und zuverlässiger beurteilen zu können.

Anknüpfend an den aktuellen Forschungsstand sowie basierend auf Ergebnissen der ersten Förderperiode wurde untersucht, inwieweit das bereits zugelassene Medikament Acamprosat und ein Calciumpräparat die Motivation beeinflussen, für Alkohol Arbeit zu leisten.

Im Rahmen der klinischen Prüfungen kam ein standardisiertes Labor-Paradigma zum Einsatz, welches den Probanden ermöglichte, sich in einer kontrollierten Umgebung computergestützt Alkohol zuzuführen. Dabei wurde ein computergestütztes Verfahren zur Alkoholselbstinfusion eingesetzt, um eine präzisere experimentelle Kontrolle über die Alkoholexposition zu ermöglichen. Um suchtspezifisches Verhalten authentischer abzubilden, mussten die Studienteilnehmer vor jeder Alkoholinfusion eine Arbeitsleistung erbringen, die sich entsprechend eines progressiven Arbeitsschemas schrittweise erhöhte.

Ein weiterer Schwerpunkt des Projekts lag darauf, die Praktikabilität dieses experimentellen Ansatzes sowie die zuverlässige Erfassung von Wirkungen und Nebenwirkungen zu überprüfen.

Langfristiges Ziel ist es, dieses Verfahren als valides Testsystem für neue Wirkstoffkandidaten in der Behandlung von Alkoholabhängigkeit zu etablieren.

Aus klinischer Sicht bestand und besteht nach wie vor Bedarf an der Entwicklung wirksamerer medikamentöser Therapien der Alkoholabhängigkeit. Trotz vielversprechender präklinischer Ergebnisse in der Vergangenheit waren für viele der getesteten Substanzen die Ergebnisse der dazugehörigen klinischen Studien negativ. Andererseits gab es auch Beispiele dafür, dass präklinische Evidenz durchaus zu positiven Studienergebnissen im Sinne von verringerten Trinkrückfällen bei Alkoholikern führte.

Der Ablauf der klinischen Studie kann dem Visitenplan (Anhang I) entnommen werden.

I.2. Vorgehensweise und Projektverlauf

I.2.1. Planung und Genehmigung

Zu Beginn des Vorhabens am 01.03.2017 standen die Entwicklung eines detaillierten Prüfplans, Anträge beim Projektträger sowie die Abstimmung mit Sponsor (Technische Universität Dresden), Ethikkommission und Bundesoberbehörde (BfArM).

Wiederholt notwendige Anpassungen der Entwürfe (z. B. wegen des Wechsels des Calciumpräparats wegen Marktrücknahme der ursprünglich geplanten Substanz, geänderten rechtliche Vorgaben, Lieferengpässen bei Medikamenten) führten zu Verzögerungen bei der Vorbereitung.

Im August 2020 erfolgte die offizielle Initiierung des Studienzentrums und Beginn der Probandenrekrutierung.

I.2.2. Herstellung und Einsatz der Prüfmedikation.

Die Klinikapotheke stellte ab Juni/Juli 2020 zunächst Acamprosat, Calciumcarbonat und Placebo verblindet her. Vor Studienbeginn waren jeweils Genehmigungen und Qualitätsnachweise erforderlich. Wiederholte Lieferengpässe erforderten neue Chargen und Nachgenehmigungen (u. a. Oktober 2019, Juli 2020). Die Produktion der Prüfmedikation wurde bis 2021 fortgeführt, um genügend Material für alle Probanden zu haben.

I.2.3. Durchführung der klinischen Prüfung

Die Rekrutierung erfolgte über Online-Anzeigen, Flyer, E-Mail-Verteiler sowie persönliche Vorstellung in Kliniken und Suchtberatungsstellen. Der erste Proband (FPFV) wurde im August 2020 untersucht. Der Letzte Proband (LPLV) erfolgte im September 2023.

Aufgrund der COVID-19-Pandemie kam es in den Jahren 2020 bis 2023 zu mehreren Verzögerungen, u.a. aufgrund der zeitweisen Unterbrechung des Forschungsbetriebs, der Notwendigkeit der Erstellung eines Hygiene-Konzepts sowie Rekrutierungsschwierigkeiten wegen geringere Bereitschaft zur Studienteilnahme (Sorge vor Ansteckung beim Aufsuchen der Prüfzentrums, später reduzierte Bereitschaft zur Einhaltung der sog. „3G-Regeln“)

Ein zwischenzeitlicher Lieferstopp des Alkoholkonzentrats verursachte weitere Verzögerungen. Erschwerend für die Durchführung war der mehrfache Wechsel der Studienassistenten in Folge von Schwangerschaft, Elternzeit und unerwarteter Kündigung.

Trotz dieser Verzögerungen und Erschwernisse wurde bis August 2023 die angestrebte Fallzahl erreicht, da die Drop-out-Rate unter den vor Beginn angenommenen Werten lag.

Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgte ab August 2023 die Datenbereinigung sowie die Vervollständigung und Schließung der Datenbank. Während der Studie gesammelte und tiefgefrorene Proben wurden aufbereitet und an externe Kooperationspartner versandt. Parallel erfolgte die statistische Auswertung anhand des statistischen Analyseplans.

I.2.4. Kooperationen, Monitoring, Audit

Es erfolgte eine enge Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum für klinische Studien (KKS). Regelmäßige Monitorings und Audits (z. B. Juni 2021, November 2023) erfolgten durch das KKS sowie externe Prüfer. Externer Kooperationspartner wurden zur Messung von Acamprosatspiegeln und Biomarkern (z. B. saure Sphingomyelinase) mit einbezogen.

I.3. Wesentliche Ergebnisse und Ausblick.

Die Ergebnisse wurden im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse vorgestellt und diskutiert (z.B. Kongress der Research Society on Alcohol, Juni 2024, deutscher Suchtkongress, September 2024). Mehrere Veröffentlichungen sind in Arbeit und sollen 2025 eingereicht werden.

Die Ergebnisse können für die Weiterentwicklung der experimentellen Labor-Testungen für Medikation gegen Alkoholabhängigkeit genutzt werden. Dies könnte dazu beitragen, künftig vielversprechende Wirkstoffe für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit schneller und gezielter zu identifizieren.

Zudem konnte nachgewiesen werden, dass Probanden mit Alkoholgebrauchsstörung (gemäß DSM 5) bzw. Alkoholabhängigkeit (gemäß ICD-10), durch die kontrollierte, intravenöse Gabe von Alkohol die Alkohol-Trinkmenge nicht erhöhen und die Teilnahme an einer kontrollierten Studie mit Alkoholgabe sogar die Bereitschaft erhöht, den Alkohol-Konsum zu reduzieren.

Dennoch wurde das primäre Ziel, die Validierung des Testsystems durch den Nachweis, dass Acamprosat oder Calciumionen im Vergleich zu Placebo in Testsystem die Bereitschaft verringern, für Alkohol Arbeit zu leisten, nicht erreicht. Die Unterschiede in der primären Zielgröße und den sekundären Zielgrößen zwischen den Medikamentengruppen und der Placebogruppe waren nicht signifikant. Ein Grund dafür war ein ausgeprägter Placeboeffekt, der unerwartet auftrat, da ursprünglich angenommen wurde, dass dieser durch die Integration einer Placebo-Lead-in-Phase in allen Behandlungsgruppen vor der Baseline-Messung minimiert werden könnte. Ein weiterer möglicher Grund war, dass die eingeschlossenen Probanden zwar eine Alkoholgebrauchsstörung aufwiesen, diese jedoch nur gering ausgeprägt war, wodurch die Wirksamkeit der Medikation möglicherweise abgeschwächt wurde. Dass mit dem Testsystem prinzipiell eine Medikamentenwirkung nachgewiesen werden kann, wurde bereits während der ersten Förderperiode anhand experimenteller Analysen demonstriert.

II. Eingehende Darstellungen

II.1. Ausgangslage und Übersicht

Im Rahmen des Verbundprojekts „Alkoholabhängigkeit: Eine systemorientierte Herangehensweise“ wurden für das Teilprojekt in Dresden von **März 2017** bis **Juni 2024** durchgeführt. Im Folgenden wird dargestellt, wie sich die Mittelverwendung im Vergleich zur ursprünglichen Planung entwickelt hat und welche wesentlichen Gründe zu Budgetverschiebungen oder -erhöhungen geführt haben.

II.2. Durchgeführte Arbeiten und Abgleich mit der ursprünglichen Planung

II.2.1. Arbeitsplan und Anpassungen

Die ursprüngliche Projektlaufzeit war vom 01.03.2017 bis zum 28.02.2019 geplant. Aufgrund mehrerer unvorhersehbaren Faktoren, wie neuer regulatorischer Vorgaben, mehrfacher Anpassungen des Prüfplans (z. B. Wechsel des Calciumpräparats, Lieferengpässe bei Acamprosat und notwendige Änderungen bei der Alkohol-Infusionslösung) sowie Verzögerungen durch die COVID-19-Pandemie, wurde die Projektlaufzeit mehrfach verlängert. Beantragt wurden Verlängerungen zunächst bis zum 30.11.2020, dann zum 31.08.2021, erneut bis zum 30.06.2023 und zuletzt bis zum 30.06.2024. Diese wiederholten Anpassungen verursachten nicht nur Verschiebungen bei Personal- und Sachkosten, sondern auch zusätzliche Ausgaben für Prüfmedikation, verlängerte Versicherungen und erhöhten Monitoring-Aufwand.

Die **grundsätzlichen Zielsetzungen und Arbeitspakete** des Vorhabens wurden trotz der genannten Hürden und Verzögerungen **vollständig durchgeführt**.

Die geplanten Arbeitsschritte (Entwicklung und Genehmigung des Prüfplans, Herstellung und Einsatz der Prüfmedikation, klinische Datenerhebung inkl. Alkoholselbstinfusionsexperimente, Auswertung) konnten allesamt umgesetzt werden, jedoch verschoben sich definierte Meilensteine mehrfach zeitlich nach hinten.

II.2.2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Personalkosten:

Verzögerungen im Genehmigungsprozess, Engpässe bei der Prüfmedikation sowie pandemiebedingte Einschränkungen führten jedoch zu einem verlängerten Personalbedarf. Damit wurde der für die ursprüngliche Projektdauer definierter Stellenumfang für Studienarzt, Studienassistent, wissenschaftliche Mitarbeiter überschritten. Um den Projektfortgang sicherzustellen, wurden Stellenanteile mehrfach angepasst und Beschäftigungszeiträume verlängert. Zusätzliche Personalmittel waren insbesondere für regulatorische Nacharbeiten (Amendments, Verträge, Anpassungen des Prüfplans), pandemiebedingten Mehraufwand (Hygienekonzept, COVID-Tests, organisatorische Umplanungen) erforderlich. Weitere Kosten fielen durch zusätzlich notwendiges Monitoring der klinischen Prüfung sowie Arzneimittelsicherheit (SAE-/SUSAR-Management, Sicherheitsberichte) im Kontrollzentrum für klinische Studien (KKS) an.

Daraus resultierten höhere Personalkosten, da die klinische Prüfung insgesamt deutlich länger dauerte und intensiver administrativer Aufwand notwendig wurde.

Sachkosten:

Die Prüfmedikation (Acamprosat, Calciumpräparate, Placebo) wurde in mehreren Chargen hergestellt bzw. verblindet. Aufgrund unerwarteter Lieferprobleme (wie Marktrücknahmen von Calcium Dura® und Schwierigkeiten bei der Beschaffung von Alkoholkonzentrat Braun 95 %) entstanden zusätzliche Material- und Herstellungskosten für die Klinikapotheke (u. a. Placebotabletten, Verkapselung, Analytik). Teilweise mussten kurzfristig andere Präparate Calciumcarbonat eingesetzt werden, was Anpassungen des Studienprotokolls und erneute behördliche Genehmigungen nach sich zog, welche ebenfalls die Kosten steigerten.

Auch die Versicherungen mussten mit jeder Projektverlängerung angepasst werden, insbesondere die Probandenversicherung, deren Kosten durch die verlängerte Laufzeit stiegen (teilweise um etwa 700 Euro pro Jahr). Wegeunfallversicherungen wurden ebenfalls entsprechend verlängert.

Sonstige Sachmittel umfassten Ausgaben für Hygienekonzepte und Materialien (Masken, Desinfektionsmittel, Schnelltests) während COVID-19, aber auch für Büromaterialien, Softwarelizenzen sowie Druckkosten für Rekrutierungsunterlagen und Flyer.

Darüber hinaus fielen Laborkosten für externe Dienstleistungen an, darunter Bestimmungen der Acamprosat-Konzentrationen und weiterer Laborparameter (wie saure Sphingomyelinase). Hinzu kamen wiederholte Kalibrierungen und Qualitätskontrollen der Infusionspumpen für Alkoholinfusionen. Diese konnten wie ursprünglich geplant, eingehalten werden.

Reisekosten:

Reisekosten waren initial von untergeordneter Bedeutung, da geplante Reisen zu Konferenzen und Treffen aufgrund pandemiebedingter Einschränkungen größtenteils virtuell stattfanden oder entfielen. Die dadurch eingesparten Mittel konnten teilweise zur Kompensation anderer Mehrkosten verwendet werden. Nach der Studiendurchführung erfolgte zur Darstellung und Diskussion der Ergebnisse mit den Mitautoren der geplanten Veröffentlichungen, eine Reise zu Kongress der Research Society on Alcoholism nach Minneapolis.

Projektpauschale: Die übliche Projektpauschale (Overhead) wurde gemäß den tatsächlich abgerufenen Mitteln berechnet.

II.2.3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Verlängerte Laufzeit: Die Kombination aus regulatorischen Anforderungen (u. a. Einstufung von Ethanol als Prüfpräparat), pandemiebedingten Einschränkungen und Lieferengpässen ließ sich nicht voraussehen. Ohne die personelle und finanzielle Mehrbelastung hätte das Vorhaben seine wissenschaftlichen Ziele nicht erreichen können.

Sachmittel: Die mehrmalige Neuherstellung der Prüfmedikation und die Nutzung alternativer Calciumpräparate waren unverzichtbar, um das Studienprotokoll durchzuführen. Jeder dieser Schritte bedurfte einer behördlichen Genehmigung (Amendment) und verursachte sachbezogene Kosten, die in ihrer Gesamthöhe über den anfangs veranschlagten Budgetrahmen hinausgingen.

Auswirkungen auf die Projektziele: Trotz des erhöhten Aufwands konnten die zentralen Ziele (Validierung des Labor-Paradigmas, Vergleich Acamprosat vs. Calcium vs. Placebo) erfolgreich umgesetzt werden.

II.3. Zusammenfassender Darstellung und Bewertung der Ergebnisse der klinischen Prüfung.

Hauptfragestellung der Studie war es, ob mit dem vorliegenden „Verhaltenstest für die Entwicklung von Medikamenten bei Alkoholabhängigkeit“ (TEMA) nachgewiesen werden kann, dass die Gabe von Acamprosat oder ionisiertem Calcium (Ca^{2+} = Fertigarzneimittel Calcium-Verla®) im Vergleich zu Placebo die Bereitschaft verringert, im Anschluss an eine 15- bis 20 tägige Periode der Alkoholabstinenz in einem Laborexperiment Arbeit zu leisten, um sich Alkohol zuführen zu können.

Die Bereitschaft, für Alkohol Arbeit zu leisten, wurde mit der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge im „constant attention task“ (CAT) operationalisiert. Die durch Gabe von Acamprosat, Ca^{2+} oder Placebo induzierte Veränderung dieser Bereitschaft wurde als Differenz der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge im CAT zwischen Visite 2 (ohne Medikation) und Visite 5 (nach Gabe von Acamprosat, Ca^{2+} oder Placebo) ausgedrückt.

Es wurde die Hypothese getestet, ob die Gabe von Acamprosat verglichen mit Placebo oder die Gabe von Calcium-Ionen verglichen mit Placebo zu einer relevanten Verringerung der Bereitschaft führt, in dem Laborexperiment Arbeit zu leisten, um sich dafür Alkohol zuführen zu können.

Basierend auf den Literaturberichten, die der Fallzahlplanung zugrunde lagen, sollte als relevante Änderung angesehen werden, wenn es in einer der Verum-Gruppen zwischen 2. und 5. Visite im Vergleich zur Placebogruppe zu einer Reduktion der BAK um mindestens 0,1 Promille kommt. Bezogen auf die primäre Zielgröße entsprach dies einer Reduktion der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge um 60.

Da vor Veröffentlichung des Ergebnisberichts keine Entblindung erfolgte, wurden alle 3 Gruppen gegeneinander verglichen.

Zusammenfassend ließ sich anhand der vorab definierten Zielgrößen weder das primäre Ziel noch eines der sekundären Ziele erreichen. Die primäre Zielgröße unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Allenfalls zeichnete sich bei graphischer Betrachtung eine Überlegenheit der Acamprosatgruppe (Gruppe C) ab. Von den sekundären Parametern der Alkoholselbstinfusion unterschieden sich lediglich die kumulative Anzahl für Kochsalzinfusionen signifikant zwischen den Gruppen A (Calcium) und C (Acamprosat); $Z = -2,471$, $p = 0,013$. Dieser Vergleich war in den vordefinierten Analysen jedoch nicht vorgesehen.

Diese weitgehend negativen Studienergebnisse der vorliegenden Studie lassen jedoch nicht zwangsläufig darauf schließen, dass das Design des Versuchsaufbaus grundsätzlich nicht geeignet ist, um Medikationseffekte nachzuweisen bzw. das TEMA nicht geeignet ist, die Wirkung von Medikamenten bei Alkoholabhängigkeit nachzuweisen.

Dass die hier verwendete Methodik grundsätzlich geeignet sein kann, um Medikationseffekte nachzuweisen geht aus explorativen Analysen einer Vorläuferstudie hervor (Spreer u. a. 2023).

Nur falls eine Gruppen gegenüber einer anderen 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 dies aber in der vorliegenden Studienpopulation nicht der Fall war, spricht dies eher dafür, dass Acamprosat bzw. Calcium nur in der vorliegenden Studienpopulation keine Wirkung zeigte.

Solche negativen Befunde traten auch bei einzelnen Studien an alkoholabhängigen Patienten auf (z.B. Anton u. a. 2006), obwohl die Wirksamkeit von Acamprosat bei Alkoholabhängigkeit metaanalytisch zweifelsfrei gesichert ist (Rösner u. a. 2010).

Trotz Placebo-lead in kam es offenbar zu einem starken Placebo-Effekt. Die Arbeitsleistung für Alkohol war in allen 3 Behandlungsgruppen deutlich geringer unter Medikationsbedingungen (Visite 5) als bei Baseline (Visite 2). Es ist anzunehmen, dass aufgrund dieses starken Placebo-Effekts, die Überlegenheit in einer Gruppe nicht nachgewiesen werden konnte.

Für diesen starken Placebo-Effekt kommen unterschiedliche Erklärungen in Frage. Zum einen wurden zwar Probanden mit einer Alkoholgebrauchsstörung eingeschlossen, die keine Therapiemotivation hatten. Andererseits ist nicht auszuschließen, dass die Probanden dennoch einen gewissen Grad an Veränderungsmotivation hatten und die Studie dazu verwendeten ihren Alkoholkonsum zu reduzieren.

In diesem Zusammenhang könnte eine weitere Erklärung für die Ergebnisse die fehlende Motivation sein, nach mindestens 14-tägiger Abstinenz unter Laborbedingungen Alkohol zuzuführen.

Darüber hinaus wurden Probanden mit nennenswerten Entzugszeichen nicht in die Studie eingeschlossen. In der Literatur und klinischen Erfahrung gibt es Hinweise, dass Acamprosat nur bei Patienten wirksam ist, bei denen eine schwere Abhängigkeit vorliegt bzw. bei denen Entzugszeichen bekannt sind (Mann u. a. 2008).

Bezogen auf Calcium gibt es keine placebokontrollierte randomisierte Studie, die einen Effekt von Calcium bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit nachweist. Dies ist lediglich präklinisch nachgewiesen (Spanagel u. a. 2014). Insofern war gab es weder ausreichend Information zu Dosierung noch zu genauer Medikation (z.B. Calcium-Citrat vs. Calcium-Carbonat) im Vorfeld. Es ist nicht auszuschließen, dass für einen Wirksamkeitsnachweis eine andere Dosierung oder Formulierung notwendig gewesen wären.

Die Studienprozeduren, inklusive der intravenösen Gabe von Alkohol und dem aufwendigen Studiendesign mit 6 persönlichen Vorstellungen waren praktikabel. Die Drop-out-Rate war geringer als vor Beginn der Studie angenommen.

Die Studienmedikation war gut verträglich. Die aufgetretenen AEs waren typisch für die Medikation und entsprachen sowohl in Anzahl als auch Inhalt den Erwartungen

Erwähnenswert ist das zufällige Erkennen des Vitamin-D-Mangels bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer. Dieses wurde nach Studienbeginn erkannt, da zum bei Einschluss keine Messung des Vitamin-D-Spiegels erfolgte und daher als AE gewertet. Es kann im Kontext der allgemeinen Prävalenz von Vitamin-D-Mangel in der Bevölkerung betrachtet werden. Vitamin-D-Mangel ist in vielen Populationen, insb. in den Wintermonaten bei geringer Exposition von Sonnenlicht weit verbreitet. Es ist nicht davon auszugehen,

Ein SAE trat nicht auf.

Sowohl die Trinkmenge als auch die Veränderungsbereitschaft (readiness to change) veränderte sich – unabhängig von den Gruppen – durch die Studienteilnahme signifikant. Hierbei ist erwähnenswert, dass allein die Teilnahme an den studienspezifischen Maßnahmen diesbezüglich wirksam war. Signifikante Veränderungen wurden noch vor der störungsspezifischen Kurzintervention, die zu Visite 6 regulär im Rahmen der Studie stattfand.

Gruppenunterschiede vor Intervention zeigten sich in den Laborparametern (Leukozyten, ALAT), der Dauer des starken Alkoholkonsums (lifetime drinking history) und den DSM-5-Kriterien 5 und 11. Da diese Unterschiede auf spezifische Gruppenmerkmale hinweisen und könnten wurden sie in ANOVAS als Kovariaten berücksichtigt, woraus sich jedoch ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse ergaben.

II.4. Darstellung der Ergebnisse der klinischen Prüfung im Detail

II.4.1. Methodik

Die TEMACA-Studie wurde als monozentrische, placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde klinische Prüfung in drei Behandlungsgruppen durchgeführt. Ein Ablaufplan findet sich in Anlage I.

Die Randomisierung in eine der drei Behandlungsgruppen erfolgte zur Visite 4, nachdem alle eingeschlossenen Probanden eine Placebo lead-in Phase sowie das erste Alkoholselbstverabreichungsexperiment gemäß den Auswahlkriterien absolviert hatten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Merkmalen:

- a) Ausprägung von Suchtmerkmalen bis zur Visite 4
- b) Antwort der Probanden zu Frage bezüglich einer geplanten Verringerung des Alkoholkonsums („Ich möchte meinen Alkoholkonsum reduzieren? Ja/Nein“)

Ein regelmäßiges zentrales und vor-Ort Monitoring fand in Abhängigkeit von der Anzahl an rekrutierten Probanden im Prüfzentrum statt.

Im Verlauf der Studie fand eine Data Safety Monitoring Board (DSMB) Sitzung statt. Als Ergebnis wurden keine Bedenken gegen die Weiterführung der Studie geäußert.

Es wurde keine Interimsanalyse durchgeführt. Für eine ausführliche Beschreibung der statistischen Methoden wird auf den statistischen Analyseplan verwiesen (STATISTICAL ANALYSIS PLAN: Investigation of the Efficacy of Acamprosate and Calcium in Comparison to Placebo as Validation of a Behavioural Test for Alcohol Dependence (TEMACA), Version 1.3F, 02.04.2024), abzurufen z.B. unter <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03634917?term=TEMACA&rank=1> (Technische Universität Dresden 2024) [letzter Zugriff am 12.12.2024].

II.4.2. Auswertungspopulationen

Eine Übersicht findet sich im Consort Flow Diagramm in Abbildung 1. Die auszuwertende Intent-to-Treat-Population (ITT) umfasste alle randomisierten Probanden, denen mindestens einmal das Prüfpräparat (exklusive des Placebos lead-in Medikation und Alkohol) verabreicht wurde. Die statistische Analyse dieses Kollektivs entscheidet über die Aussage statistisch signifikant bzw. statistisch nicht signifikant.

Ausgewertet wurde ebenfalls die Per-Protocol-Population (PP). Diese Population umfasste alle Probanden der Intent-to-Treat Population, die an den Visiten V5 und V6 teilgenommen haben. Von der Per-Protocol-Auswertung ausgeschlossen wurden zudem Probanden, bei denen schwere Protokollverletzungen vorliegen. Dies waren laut Definition für die Auswertung der primären Zielgröße, z.B. Teilnehmer der Acamprosate-Gruppe, bei denen kein Acamprosate-Spiegel im Blut nachgewiesen werden konnte. Zudem waren Teilnehmer der Calcium-Gruppe, bei denen der zeitliche Verlauf von Parametern der Körpercalciumvorräte

darauf hinweisen, dass sie das Prüfpräparat nicht eingenommen haben (z.B. deutlicher Abfall der Calciumspiegel, Anstieg von Parathormon), zum Ausschluss vorgesehen.

Explorativ war laut Datenanalyseplan vorgesehen, die Subgruppen der Probanden zu analysieren, die zu Visite 5 mindestens einmalig für Alkoholinfusionen Arbeit geleistet haben. Dies erfolgt explorativ in separaten Veröffentlichung und ist nicht Gegenstand dieses Berichts. Zudem soll bezüglich der Geschlechter eine Subgruppenanalyse stattfinden. Auch diese wird an anderer Stelle veröffentlicht.

Wie oben erwähnt, wurden keine Zwischenauswertungen vorgenommen.

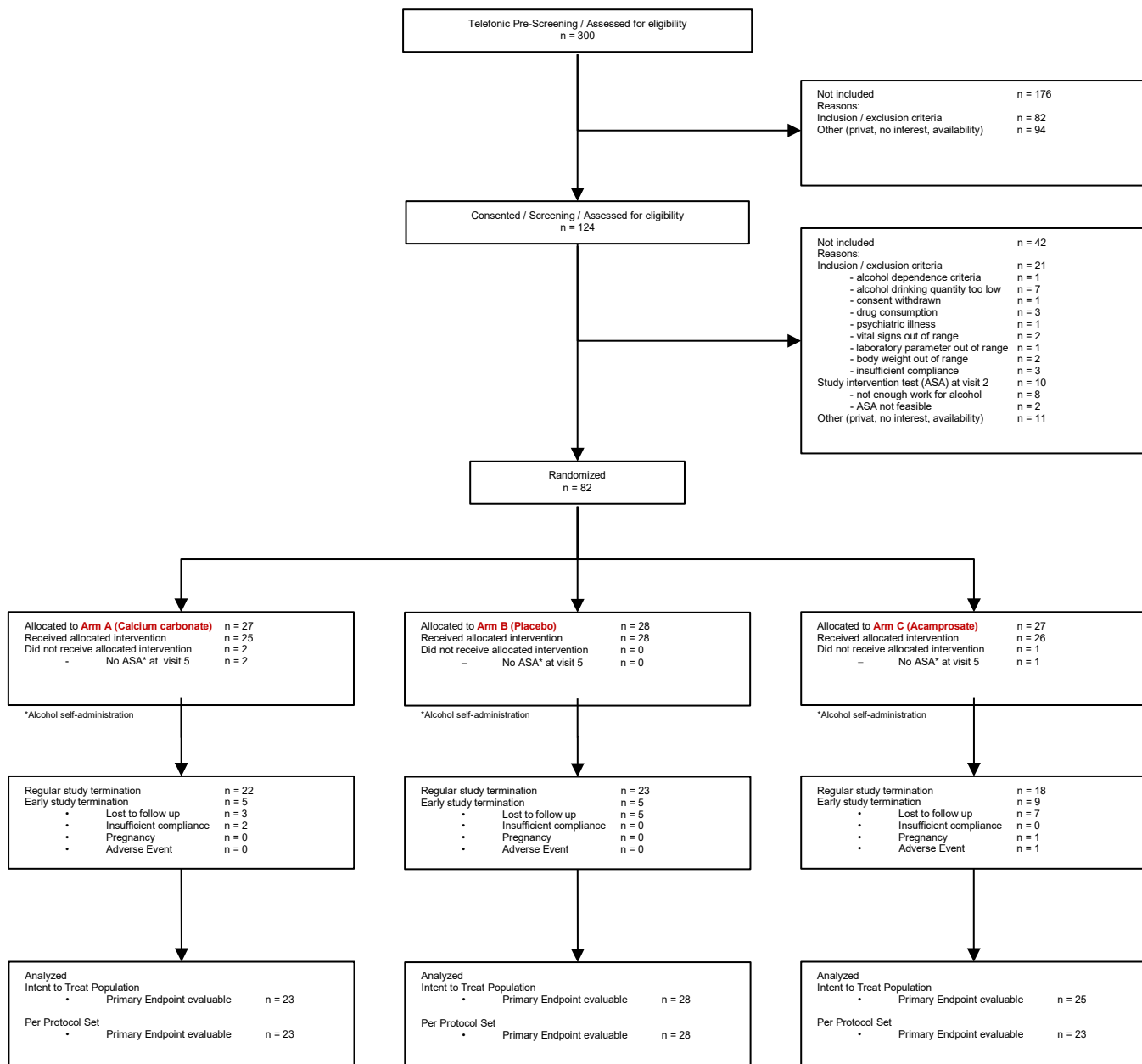


Abbildung 1: Consort Flow Diagramm

Demografische Daten:

Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 39,2 Jahre, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,768$). 69,5 % der Teilnehmer waren männlich, wobei Gruppe A (Placebo) mit 85,2 % den höchsten Männeranteil hatte ($p = 0,072$).

70,7 % der Teilnehmer befanden sich in einer festen Partnerschaft, ohne signifikante Gruppenunterschiede ($p = 0,319$). Die Probanden hatten überwiegend eine abgeschlossene Berufsausbildung (65,9 %), gefolgt von Hochschulabschlüssen (29,3 %), ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,749$). Das Haushaltseinkommen war mit 32,9 % am häufigsten in der Kategorie „mehr als 3000 Euro“. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Laborparameter:

Die Leukozytenwerte wiesen Unterschiede zwischen den Gruppen auf, wobei Gruppe C (Acamprosat) die höchsten Werte zeigte ($p = 0,049$). Signifikante Unterschiede bestanden zudem bei den ALAT-Werten, mit höheren Werten in Gruppe A ($p = 0,041$). Die anderen Laborparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Klinische Interviews:

Zwischen 10% und 14% der Probanden in den Gruppen wiesen eine psychiatrische Verdachtsdiagnose (erhoben mittels Mini-DIPS) auf. Diese waren zum Zeitpunkt des Screenings nicht behandlungsrelevant (Ausschlusskriterium). Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Insgesamt erfüllten 45,1 % der Teilnehmer die ICD-10-Kriterien für Alkoholabhängigkeit, ohne signifikante Gruppenunterschiede ($p = 0,256$).

Innerhalb der DSM-5-Kriterien wiesen die Kriterien „Wiederholter Substanzgebrauch, der zum Versagen bei Verpflichtungen führt“ sowie „Entzugszeichen“ statistisch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen auf ($p = 0,049$ und $p = 0,012$).

Lebenszeit-Trinkverhalten und Familienanamnese:

Die durchschnittliche Dauer des starken Alkoholkonsums, gemessen mittels „lifetime drinking history“ war in Gruppe C (Acamprosat) mit 13,2 Jahren signifikant höher ($p = 0,030$). Der Gesamtkonsum von Alkohol und der tägliche Durchschnittskonsum waren zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

61 % der Teilnehmer berichteten über eine Alkoholabhängigkeit in der Familie (erstgradige Verwandte), ohne signifikante Gruppenunterschiede ($p = 0,287$).

Fragebögen zu Rauchverhalten, Abhängigkeitsrisiko und Impulsivität bei Baseline:

Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede bei den Ergebnissen der Fagerström-Testwerte für Nikotinabhängigkeit, Anzahl der Raucher, den AUDIT-Werten, den Scores der Barratt-Impulsivitätsskala oder den Ergebnissen (Subskalen) der substance use risk profile scale.

Weitere klinische Untersuchungen:

Teilnehmer der Gruppe A hatten eine signifikant höhere Körpergröße ($p = 0,039$). Das Gewicht zeigte eine Tendenz zu signifikanten Unterschieden, wobei Gruppe C (Acamprosat) im Durchschnitt leichter war ($p = 0,053$). Puls- und Blutdruckwerte

II.4.3. Studienbehandlung und Compliance

Randomisierung und Erhebung der Zielgrößen

Die Zuteilung der Teilnehmer zu den Behandlungsarmen erfolgte zu Visite 4 nach Randomisierung. Die Medikation umfasste entweder Acamprosat, Calcium oder ein Placebo. Die Studienmedikation wurde doppelt verblindet gegeben.

Die Teilnehmer gaben die nicht verwendeten Medikamentenbestände bei jeder Visite zurück. Die Studienleitung überprüfte die Bestände und dokumentierte Abweichungen vom Einnahmeschema. Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls systematisch erhoben und zwischen den Behandlungsarmen analysiert.

Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich insbesondere in den Maßen der Alkoholselbstverabreichung zu Visite 5. Weitere Gruppenunterschiede wurde durch Erhebung der Parameter in der Abstinenzphase und im Rahmen der Erfassung der Abstinenzmotivation erhoben. Die Teilnehmer wurden während der Visite nach Randomisierung (ab Visite 4) regelmäßig befragt, ob sie eine dauerhafte Abstinenz anstreben oder ihren Alkoholkonsum verringern wollten. Diese Befragungen sowie die Abstinenzmotivation der Teilnehmer wurden in allen Behandlungsarmen protokolliert und verglichen.

Während der Nachbetreuungsphase (Visite 6 und telefonisches Follow-up) wurden die Motivation zur Trinkreduktion, die Berichte über den Alkoholkonsum seit der letzten Visite und die Inanspruchnahme suchtspezifischer Beratungen erfasst.

Eine Übersicht über die über Gründe des Ausscheidens und Zuteilung zu ITT und PP-Population findet sich in Abb. 1 (Consort-Flow-Diagramm).

In Gruppe A (Calcium Carbonat) wurden 27 Probanden, in Gruppe B (Placebo) 28 Probanden und in Gruppe C (Acamprosat) 27 Probanden randomisiert.

Bestimmung des Acamprostspiegels

Zu Visite 5 wurde bei jedem Teilnehmer Serum zur Bestimmung des Acamprosat-Spiegels abgenommen. Nach Abschluss der letzten Visite des letzten Teilnehmers wurden die Serum-Proben zur Spiegelbestimmung geschickt.

In Gruppe C wurde bei 2 Teilnehmern, die die Visite 5 durchgeführt hatten, kein Acamprosat-Spiegel nachgewiesen. Dies betraf die Teilnehmer mit den Screening-Nummern 3078 und 3123. Bei allen übrigen Teilnehmern in Gruppe C wurde ein Acamprosat-Spiegel nachgewiesen.

Bemerkenswert ist der Nachweis eines Acamprosat-Spiegels in Gruppe B (Placebo). Aufgrund der vordefinierten Kriterien für den Einschluss in die PP-Population wurde der Proband in dieser belassen. Eine Verwechslung der Studienmedikation kann ausgeschlossen werden, da die Nummern auf den Verpackungen der Studienmedikation mehrfach überprüft wurden. Eine Falschbeschriftung der Serumproben erscheint ebenfalls wenig wahrscheinlich, da die Proben unmittelbar nach der Abnahme beschriftet und anschließend bei -80°C eingefroren wurden. Eine Verwechslung während der Analyse kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ebenso ist eine eigenständige, nicht abgesprochene Einnahme von Acamprosat durch den Probanden, unabhängig von der Studienmedikation, nicht auszuschließen.

II.4.4. Primärer Endpunkt

Die primäre Zielgröße bestand in der Differenz der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge für Alkohol im „constant attention task“ (CAT) zwischen erstem (V2) und zweitem (V5) Selbstverabreichungsexperiment, verglichen zwischen den mit Acamprosat vs. Placebo bzw. Calcium vs. Placebo behandelten Gruppen. Da zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht entblindet worden war, wurden in der vorliegenden Auswertung alle Gruppen miteinander verglichen. Die Mittelwerte (Standardabweichungen) der primären Zielgröße in der ITT-Population für die Gruppen betragen in Gruppe A (Calcium) = -148,5 (247,4), in Gruppe B (Placebo) = -168,5 (221,8) und in Gruppe C (Acamprosat) = -218,2 (253,8). Die Stichprobengrößen für die Gruppen A, B und C betragen $n = 23$, $n = 28$ bzw. $n = 25$.

Um die Annahme der Normalverteilung der Daten zu überprüfen, wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Die Ergebnisse zeigten keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung mit p-Werten von 0,327 für Gruppe A (Calcium), 0,364 für Gruppe B (Placebo) und 0,281 für Gruppe C (Acamprosat), was darauf hindeutet, weswegen Normalverteilung in allen drei Gruppen angenommen wurde.

Paarweise t-Tests wurden durchgeführt, um die Mittelwerte zwischen den Gruppen zu vergleichen. Die Ergebnisse dieser Tests zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 1 und Abbildung 2).

Tabelle 1: Primäre Zielgröße (Differenz der Arbeitsdurchgänge im Constant Attention Task, zwischen Visiten 5 und 2) in der ITT-Population. Ergebnisse der T-Tests.

	T	df	p
A-B Calcium-Placebo	0,304	49	0,762
A-C Calcium-Acamprosat	0,962	46	0,341
B-C Placebo-Acamprosat	0,761	51	0,450

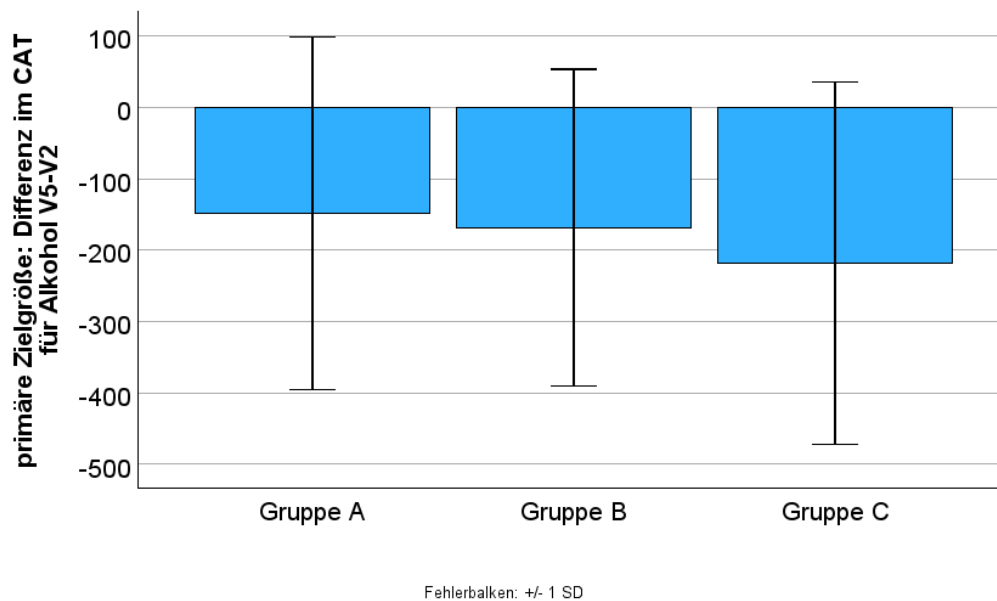


Abbildung 2: Mittelwert und Standardabweichung der primäre Zielgröße in der ITT-Population. (A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat).

In der PP-Population wurden 23 Probanden aus Calcium-Gruppe A (Mittelwert = -148,52, SD: 247,43), 28 Probanden in Placebo-Gruppe B (Mittelwert = -168,54; SD = 221,82) sowie 23 Probanden in Acamprosat-Gruppe C (Mittelwert = -202,17; SD = 243,06) untersucht. Die Gruppen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant (Siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Primäre Zielgröße (Differenz der Arbeitsdurchgänge im Constant Attention Task, zwischen Visiten 5 und 2) in der PP-Population. Ergebnisse der T-Tests.

	T	df	p
A-B Calcium-Placebo	0,304	49	0,762
A-C Calcium-Acamprosat	0,516	49	0,608
B-C Placebo-Acamprosat	0,742	44.986	0,462

II.4.5. Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit

Sekundäre Endpunkte der Alkoholselbstverabreichung

Auch die sekundären Endpunkte der Alkoholselbstverabreichung, d.h., die „break points“ für Alkohol (Nummer des letzten vollständig durchgeführten Arbeitssets für Alkohol) sowie die erreichten mittleren und maximalen Blutalkoholkonzentrationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Tabelle 3: Break points in der ITT-Population. Gruppenunterschiede: Ergebnisse nicht-parametrischer Tests. A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat.

Statistik / Test	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Median	-1,0	-2,0	-2,0
Range	15,0	16,0	16,0
Minimum	-13,0	-14,0	-15,0
Maximum	2,0	2,0	1,0
n	23	28	25
Shapiro-Wilk	W = 0,823 p<0,001	W = 0,865 p=0,002	W = 0,795 p<0,001
Kruskal-Wallis	H=1,001, df=2, p = 0,606		
Mann-Whitney A-B	U = 288,0 Z = -0,648 p = 0,517		
Mann-Whitney A-C	U = 242,5 Z = -0,940 p = 0,347		
Mann-Whitney B-C	U = 323,0 Z = -0,484 p = 0,628		

Tabelle 4: Mittlere und maximale Blutalkoholkonzentration in der ITT-Population. A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat.

Gruppe	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Maximum BAC Mean (SD)	-0.16 (0.37)	-0.23 (0.40)	-0.34 (0.43)
Maximum BAC n	23	28	25
Mean BAC (SD)	-0.15 (0.31)	-0.18 (0.31)	-0.29 (0.32)
Mean BAC n	23	28	25
Shapiro-Wilk Maximum BAC	W = 0,928 p=0,097	W = 0,932 p=0,07	W = 0,92 p=0,052
Shapiro-Wilk Mean BAC	W = 0,925 p=0,086	W = 0,96 p=0,348	W = 0,927 p=0,082

Für die maximale Blutalkoholkonzentration (BAC) ergab eine ANOVA $F(2) = 1,225$, $p = 0,300$. Für die durchschnittliche BAC ergab die Analyse: $F(2) = 1,291$, $p = 0,281$. In beiden Fällen zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die kumulativen Arbeitsanforderungen für Kochsalzlösung unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 5). Gruppe C leistete die meisten Arbeitsdurchgänge für Kochsalzlösung. Die Ergebnisse der Mann-Whitney-Tests für drei Gruppenpaare (A-B, A-C, B-C) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe A und C.

Tabelle 5: Kumulative Arbeitsanforderungen für Kochsalzlösung in der ITT-Population: Ergebnisse nicht parametrischer Tests. A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat.

Statistik / Test	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
mean (SD)	28,3 (154,7)	81,0 (182,8)	122,6 (197,9)
n	23	28	25
Shapiro-Wilk	W(23)=0,747 p<0,001	W(28)=0,649 p<0,001	W(25)=0,716 p<0,001
Median	0	7,5	32
Range	733	992	857
Minimum	-227	-159	-41
Maximum	506	833	816
n	23	28	25
Kruskal-Wallis H	H(2)=6,135 p=0,047		
Mann-Whitney A-B	U = 242,5 Z = -1,515 p = 0,130		
Mann-Whitney A-C	U = 168,5 Z = -2,471 p = 0,013		
Mann-Whitney B-C	U = 292,5 Z = -1,010 p = 0,312		

II.4.6. Weitere sekundäre Fragestellungen

Subjektive Alkoholeffekte

Die Ergebnisse der subjektiven Maße der Alkoholinfusion werden in separaten Veröffentlichungen dargestellt. Es wird auf den Abschlussbericht für das BfArM verwiesen.

Maße der Calciumversorgung

Eine weitere sekundäre Fragestellung war, ob die Wirksamkeit von Acamprosat oder Calciumionen durch die Basalspiegel oder Veränderungen im Zeitverlauf in Bezug auf Maße der Calciumspiegel im Körper vorhergesagt werden kann. Dazu wurden die Werte von Gesamtcalcium, Phosphat, Magnesium, Albumin, Parathormon und 25-Hydroxyvitamin D zu Visite 2 und Visite 5 gemessen. Die Ausgangswerte und die Unterschiede zwischen den zu V2 und V5 gemessenen Werten wurden in Bezug auf den primären Endpunkt in den drei Behandlungsgruppen untersucht. Für diesen Bericht wurde nur die Beziehung zwischen Calciumspiegeln und der Wirksamkeit mittels einer Korrelationsanalyse untersucht. Gruppenvergleiche wurden mittels einer ANOVA durchgeführt. Die Analyse ergab für den Unterschied in den Calciumwerten (V2-V5) und den in der primären Zielgröße (Durchgänge im CAT V2-V5) eine sehr schwache, nicht signifikante Korrelation (Pearson $-0,056$, $p=0,638$, $n=72$). Für den Zusammenhang zwischen dem Screening-Calciumspiegel und dem der primären Zielgröße (Durchgänge im CAT V2-V5) zeigte sich ebenfalls keine signifikante Korrelation (Pearson $0,016$, $p=0,893$, $n=75$).

Alkohol-Craving im Alltag (OCDS)

In einer weiteren sekundären Fragestellung sollte untersucht werden, inwieweit die Gabe von Acamprosat oder Calciumionen das Verlangen nach Alkohol im Alltag beeinflusst, gemessen mithilfe der „Obsessive Compulsive Drinking Scale“ (OCDS) vor beiden Selbstverabreichungsexperimenten. Detaillierte Ergebnisse werden in separaten Veröffentlichungen dargestellt. Es wird auf den Abschlussbericht für das BfArM verwiesen. OCDS-Scores und die beiden Subscores der OCDS wurde zwischen den drei Gruppen mithilfe von ANOVAs für wiederholte Messungen verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Scores für OCDS Total, OCDS Obsessiv und OCDS Kompulsiv in allen Gruppen bei V5 signifikant niedriger waren als bei V2 ($F(1;75)=60,040$, $F(1;75)=35,731$, $F(1;75)=50,456$, jeweils $p<0,001$). Es ergaben gibt zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($F(2;75)=0,492$, $F(2;75)=0,516$, $F(2;75)=0,785$) und auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Verlauf ($F(2;75)=0,393$, $F(2;75)=1,398$, $F(2;75)=0,012$).

Einfluss der auferlegten Abstinenz während der Studie

Untersucht wurde zudem die Häufigkeit des berichteten Alkoholkonsums während der auferlegten Abstinenzphase zwischen den Behandlungsgruppen und inwieweit sich diese auf die Arbeit für Alkohol nach der auferlegten Abstinenzphase auswirkte. Verstöße gegen die auferlegte Abstinenz wurden als Prozentsatz der Tage mit berichteten Alkoholkonsum (gemessen mittels timeline follow-back Interview) erfasst, um sie zwischen den drei Behandlungsgruppen zu vergleichen und ihren Einfluss auf die primäre Zielgröße zu untersuchen.

Die Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests für V5 zeigten, dass die Verteilung der Daten in den Gruppen A ($W=0,662$, $df=24$, $p<0,001$), B ($W=0,409$, $df=28$, $p<0,001$) und C ($W=0,444$, $df=26$, $p<0,001$) nicht normalverteilt waren, weshalb entgegen der geplanten ANOVA-Analyse nicht parametrisch mittels Kruskal-Wallis-Test untersucht wurde. Dabei unterschieden sich die drei Gruppen nicht signifikant zwischen dem Prozentsatz der Trinktage während der auferlegten Abstinenz (gemessen zu Visite 5; $H(2)=1,937$; $p=0,38$).

Eine Korrelationsanalyse der zwischen der Anzahl der Trinktage während der auferlegten Abstinenz und der kumulativen Arbeitsleistung für Alkoholinfusionen zu Visite 5 ergab einen kleinen, aber signifikanten Zusammenhang (Spearman $\rho=0,286$, $p=0,012$, $n=76$).

Änderungsmotivation („readiness to change“)

Es wurde untersucht, ob die Teilnahme an der Studie das Stadium der Veränderungsmotivation („Stages of change“, SoC) beeinflusst, gemessen mittels „readiness to change“-Fragebogen (RTC-Q).

Die SoC wurden zu drei Zeitpunkten erfasst: vor der Studienteilnahme (Screening), nach Abschluss der studienspezifischen Maßnahmen (Visite 6) und nach Abschluss der Kurzintervention (telefonisches Follow-up). Die Analysen erfolgten unabhängig von der Behandlungsgruppe. Es wurde die Anzahl der Teilnehmer, die ihr Änderungsstadium verbesserten, beibehielten oder verschlechterten, erfasst.

Die Veränderung der SoC wurde, da ordinal skaliert, mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests analysiert.

Die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests zeigen, dass sowohl zwischen dem Screening und Visit 6 ($n=81$, $Z=-2,881$, $p=0,004$) als auch zwischen dem Screening und dem Follow-up ($n=66$, $Z=-2,811$, $p=0,005$) signifikante Verbesserungen in den SoC auftraten. Dies deutet darauf hin, dass sich allein durch die Teilnahme an der Studie die Änderungsmotivation in beiden Zeiträumen signifikant veränderte.

Trinkverhalten im täglichen Leben

Das Trinkverhalten im alltäglichen Leben wurde mittels Timeline follow-back zum Screening, zu Visite 3, zu Visite 5, zu Visite 6 sowie zum Follow-up erfasst. In diesem Bericht werden nur die Veränderungen des Trinkverhaltens zwischen Screening (45 Tage rückwirkend erfasst) und Follow-up (6-8 Wochen nach Visite 6) erfasst.

Die Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung zeigten, dass der Prozentsatz der Trinktage beim Follow-up in allen Gruppen (sowohl zusammen als auch einzeln) signifikant niedriger ist war als beim Screening ($F(1;60)=43,209$; $p<0,001$). Die Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander ($F(2;60)=0,416$; $p=0,662$), und auch der Verlauf der Gruppen unterschied sich nicht signifikant ($F(2;60)=0,342$; $p=0,712$).

Für den Prozentsatz der Binge tage zeigte sich ein ähnliches Muster. Beim Follow-up war dieser Wert in allen Gruppen (sowohl zusammen als auch einzeln) signifikant niedriger als beim Screening ($F(1;60)=41,960$; $p<0,001$). Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($F(2;60)=0,025$; $p=0,976$) oder in deren Verlauf ($F(2;60)=1,280$; $p=0,286$).

Die Trinkmenge pro Binge tag war beim Follow-up ebenfalls signifikant niedriger als beim Screening, wenn alle Gruppen zusammen betrachtet wurden ($F(1;60)=4,740$; $p=0,033$). Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen, waren die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten jedoch nicht signifikant (A: $p=0,637$; B: $p=0,081$; C: $p=0,139$). Die Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander ($F(2;60)=1,635$; $p=0,203$), und auch der Verlauf der Gruppen unterschied sich nicht signifikant ($F(2;60)=0,501$; $p=0,609$).

Die durchschnittliche Trinkmenge pro Trinktag war beim Follow-up in allen Gruppen zusammen signifikant niedriger als beim Screening ($F(1;60)=8,577$; $p=0,005$). Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied nur in der Acamprosat-Gruppe C (A: $p=0,108$; B: $p=0,171$; C: $p=0,045$). Die

Gruppen unterschieden sich insgesamt nicht signifikant voneinander ($F(2;60)=0,002$; $p=0,998$), und auch der Verlauf der Gruppen unterschied sich nicht signifikant ($F(2;60)=0,130$; $p=0,878$).

Aktivität der sezernierten sauren Sphingomyelinase

Ausgangswerte sowie Änderungen der Aktivität der sezernierten sauren Sphingomyelinase (S-ASM) im Serum (zum Screening und zu beiden Selbstverabreichungsexperimenten, Visite 2 und 5) in Bezug auf Trinkverhalten, primäre und sekundäre Zielgrößen der Alkoholselbstverabreichung wurden untersucht. Die Ergebnisse werden separat veröffentlicht.

II.4.7. Sekundäre Endpunkte der Sicherheit

AEs und SAEs

Das Auftreten von (severe) Adverse Events ist in den folgenden Tabellen 6 und 7 dargestellt.

Tabelle 6: Anzahl der AEs, Kausalität und SAEs in den Gruppen A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat.

Gruppe	A (n=27)	B (n=28)	C (n=27)	Summe
Probanden mit AE	25 (92,6 %)	20 (71,4 %)	24 (88,9 %)	69
Anzahl AE ¹	38	40	48	126
AE Kausalität ²	4	6	14	24
SAE	0	0	0	0

(1) AE mind. einmal durch Proband angegeben

(2) laut Einschätzung des Prüfers Kausalität zu eines der Prüfpräparaten möglich oder wahrscheinlich

Probanden, die ab Visite 1 mit der Placebo-Lead-In Phase begonnen hatten, dann aber nicht randomisiert wurden (n=6) berichteten insgesamt 9 AEs. Ein Proband beendete Teilnahme an der Studie aufgrund des Auftretens eines AEs („Erkältung“) auf eigenen Wunsch vor der Visite 2. Es trat kein SAE oder Todesfall im Verlauf der Studie auf.

Tabelle 7: Häufige AEs in den Gruppen A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat.

Gruppe	A	B	C
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	2	6	4
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Vitamin D-Mangel	17	12	11
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe	4	4	6

Die in Tabelle 7 aufgeführten AEs wurden mindestens 2 mal berichtet. Bei Kopfschmerzen und Diarrhöe handelt sich um die zu erwartenden laut Fachinformation häufig auftretenden AEs bei Behandlung mit Acamprosat.

Das zufällige Erkennen des Vitamin-D-Mangels kann im Kontext der allgemeinen Prävalenz von Vitamin-D-Mangel in der Bevölkerung betrachtet werden. Vitamin-D-Mangel ist in vielen Populationen, insb. in den Wintermonaten bei geringer Exposition von Sonnenlicht weit verbreitet.

II.5. Publikationen

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieses Berichts befinden sich fünf Manuskripte für Publikationen in Arbeit, die bis Ende 2025 eingereicht werden sollen:

- Publikation zur Darstellung der Hauptergebnisse der Studie
- Publikation zur Veränderung der Trinkmenge im täglichen Leben (Ermittelt mittels Timeline follow-back Interview) sowie auf die Veränderung der „Readiness to change“ durch die Studienteilnahme
- Publikation zu Prädiktoren der Veränderung der „Readiness to change“
- Publikation zu Einfluss der Alkoholselbstinfusion sowie der Trinkmenge im täglichen Leben (Ermittelt mittels Timeline follow-back Interview) die Aktivität der sezernierten Sphingomyelinase als Biomarker für Alkoholkonsum
- Zusammenhang zwischen Laborparametern und Trinkverhalten bei Patienten mit riskantem Alkoholkonsum mit und ohne AUD.

Weitere Publikationen zum Vergleich und Synthese der Ergebnisse der ersten und 2. Förderperiode, weiteren Biomarkern des Alkoholkonsums.

II.6. Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen,

Es wurden fortlaufend elektronische Suchen in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE und Cochrane Library für Veröffentlichungen seit dem Zeitpunkt der Antragstellung durchgeführt, zuletzt im Dezember 2024.

Der Zuwendungsempfänger nahm ferner regelmäßig an nationalen und internationalen Kongressen zum Thema Alkoholabhängigkeit teil, bei denen Berichte über neue Studien und Ergebnisse über die Entwicklung neuer Substanzen zur Behandlung alkoholabhängiger Patienten zu erwarten gewesen wären. Es wurden dort Zwischenergebnisse anderen ähnlich angelegter experimenteller Studien zur Testung neuerer medikamentöser Ansätze bei Alkoholabhängigkeit berichtet, jedoch noch keine abschließenden Schlussfolgerungen berichtet, die für die Durchführung des eigenen Vorhabens relevant gewesen wären oder auf ein neues dem Zweck dienendes Testverfahren hinweisen würden.

Das vorliegende Testsystem ist unverändert das erste weltweit, die das Prinzip der progressiven Arbeit für Alkohol beim Menschen anwendet.

II.7. Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

- *Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und erteilte Schutzrechte, die vom Zuwendungsempfänger oder von am Vorhaben Beteiligten gemacht oder in Anspruch genommen wurden, sowie deren standortbezogene Verwertung (Lizenzen u.a.) und erkennbare weitere Verwertungsmöglichkeiten:*
 - Keine –

- *Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende*
 - keine unmittelbare wirtschaftliche Verwertung geplant –

- *Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten nach Projektende*

Obwohl mit vorab definierten Zielgrößen das primäre Ziel nicht erreicht werden konnte, konnte bereits in der 1. Förderperiode des Teilprojekts mittels nicht vorgeplanter explorativer Analysen gezeigt werden, dass die verwendete Methodik des TEMA grundsätzlich für den Nachweis des primären Ziels geeignet ist.

Angesichts der auch seit Studienbeginn stagnierenden Entwicklung neuer Medikamente bleibt die Entwicklung geeigneter Laborparameter jedoch ein dringendes Erfordernis.

Die Ergebnisse aus dem Projekt können verwendet werden, um Testsysteme weiter zu optimieren und perspektivisch zu validieren. Mit einem optimierten und validierten Testsystem können perspektivisch nicht nur neue Substanzen untersucht werden, sondern ebenfalls untersucht werden, welche zugelassenen Präparaten unter welchen Umständen gut oder ggf. auch weniger gut wirken. Dies gilt z.B. für Dosisfindung oder Untersuchung der Wirkung bei spezifischen Patientensubgruppen (Geschlecht, Begleiterkrankungen, Alter).

Unabhängig davon bestehen ethische Bedenken bezüglich der experimentellen Gabe von Alkohol bei Probanden mit einer Alkoholgebrauchsstörung. Die Studie leistete einen Beitrag dazu, diesen Bedenken entgegenzuwirken, was für weitere Studien mit kontrollierter Alkoholgabe nützlich sein kann.

III. Erfolgskontrollbericht

- separate Anlage beim Projektträger -

Dresden, 13.03.2025



Prof. Dr. Michael Smolka

ANLAGE I – VISITENPLAN

(* = Anmerkungen, s.u.)

	Nr.	Untersuchung	Tel. Pre-screening	Screening	V1* Ausgabe Prüfpräparat für Placebo lead-in	V2 1. ASA		V3 Entzugszeichen	V4 Randomisierung und Ausgabe Prüfmedikation	V5 2. ASA	V6 Nachuntersuchung	Tel. Follow-up		
		Medikationstag					-1	0	1	14 (+ 5)				
		Zeitverlauf			Screening + 7 bis 35 Tage	V1 + 7-10 Tage	V3 -1 Tag	V2 +4 -12 Tage	V3 + 1 Tag	V4 + 13 - 18 Tage	V5 + 7 - 14 Tage	V6 + 6 - 8 Wochen		
		Zeitaufwand (h:min)	0:20	2:30	0:30	9:00		0:30	0:45	9:00	1:00	0:30		
allgemeine Prozeduren	1	Aufklärung + Einwilligungserklärung		x			Beginn der auferlegten Abstinenz				Ende der auferlegten Abstinenz und Medikation			
	2	Ein-/Ausschlusskriterien	x	x	x	x		x	x					
	3	Ausgabe bzw. Rücknahme der Placebo lead-in Medikation			A	R								
	4	Randomisierung Acamprosat-/Calcium-/Placebogruppe								x				
	5	Telefonische Erinnerung an Einhaltung der Alkoholabstinenz (Beginn, Ende)								B		E		
	6	Auszahlung Fahrtkostenzuschuss/ Aufwandsentschädigung		x	x	x			x	x		x	x	
	7	Ggf. Beratung zur Reduktion des Trinkens bzw. sofortiger Abstinenz,		x								x		x
	9	Ausgabe bzw. Rücknahme der Prüfpräparate								A		R		
	10	Erhebung basaler Probandencharakteristika*		x										
basale Daten und Outcome	11	Atemalkohol*		x	x	x			x	x		x	x	
	12	Drogenschnelltest im Urin*		x		x						x		
	13	Blutspiegel von Acamprosat*										x		
	14	Anamnese / Zwischenanamnese*		x	x	x			x	x		x		
	15	Timeline Follow-back Interview (TLFB)*		x	x				x			x	x	x

V / Nr.	* = Anmerkung
V1	Falls V1 später als 35 Tage nach Screening stattfindet, wird zuvor aus Sicherheitsgründen die Screening-Untersuchung wiederholt.
5	Zwischen V4 und V5 werden die Teilnehmer mindestens dreimal im Abstand von 3-7 Tagen angerufen und daran erinnert, Alkoholabstinenz einzuhalten. Falls sie Alkoholkonsum angeben wird ihnen nochmals erläutert warum dies wichtig ist.
10	<p><u>Demographische Daten und Kontaktdaten</u></p> <p>Klinische Interviews:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Diagnostisches Kurz-Interview bei psychischen Störungen“ (Mini-DIPS) • Befragung zu Alkoholunverträglichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte • Erfassung aller jemals konsumierten Suchtmittel • ärztliche Erhebung der Abhängigkeitskriterien von Alkohol gemäß DSM-5 sowie Alkoholabhängigkeit gemäß ICD-10 • Jemals aufgetretene Alkoholentzugszeichen • Lifetime Drinking History • Familienanamnese mittels Family History Assessment Module und Individual Assessment Module (FHAM-IAM) für Eltern, Großeltern und Geschwister <p>Verwendete Fragebögen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTND) • Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) • Alcohol Dependence Scale (ADS) • Barrat Impulsiveness Scale (BIS) • substance use risk profile scale (SURPS) <p>weitere laborchemische sowie klinische Untersuchungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter (Puls, Blutdruck), Größe, Gewicht • körperliche Untersuchung

11	<p><u>Atemalkohol:</u></p> <p>Während der Selbstinfusion wird die BAK alle 20 Minuten mit Hilfe eines Atemalkoholtestgerätes bestimmt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Screening: Bei positiven Befunden wird das Screening unterbrochen und ein neuer Termin angeboten. Sofern die Interessenten auch zu einem zweiten Screeningversuch alkoholisiert erscheinen, werden sie von der Studienteilnahme ausgeschlossen. <p>V1: Bei positivem Befund wird ein neuer Termin für V1 vereinbart. Bei einem zweiten positiven Befund werden die Probanden wegen offensichtlicher Unfähigkeit zur Abstinenz von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen.</p> • V2 – V5: Bei positivem Befund kann die jeweilige Visite einmalig auf einen späteren Tag verschoben werden. Bei einem zweiten positiven Befund werden die Probanden wegen offensichtlicher Unfähigkeit zur Abstinenz von der jeweiligen Visite sowie den nachfolgenden Visiten bis einschließlich V5 ausgeschlossen und Termine für Visite 6 und FU vereinbart • V4: Bei positivem Atemalkohol zu V4 oder berichtetem Alkoholkonsum seit Visite 3 wird die Visite nicht durchgeführt, sondern mit den Probanden ein weiterer Termin für V4 vereinbart. Bei einem zweiten positiven Atemalkohol oder berichtetem Alkoholkonsum werden die Visite 4 und 5 nicht durchgeführt und ein Termin für V6 und FU vereinbart, da offensichtlich nicht von einer zuverlässigen Einhaltung der Abstinenz ausgegangen werden kann. • V5: Bei positivem Befund kann die Visite bis spätestens zum 19. Medikationstag verschoben werden. Bei einem zweiten positiven Befund wird die Visite nicht durchgeführt und ein Termin für V6 und FU vereinbart. • V6: Ein positiver Befund wird registriert, hat aber keine Konsequenzen.
----	---

12	<p><u>Drogenschnelltest im Urin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: Bei positiven Befunden wird das Screening unterbrochen und ein neuer Termin angeboten. Sofern die Interessenten auch zu einem zweiten Screeningversuch mit positivem Drogenscreening erscheinen, werden sie von der Studienteilnahme ausgeschlossen. • V1: Bei positivem Befund wird ein neuer Termin für V1 vereinbart. Bei einem zweiten positiven Befund werden die Probanden wegen offensichtlicher Unfähigkeit zur Abstinenz von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen. • V2 – V5: Bei positivem Befund kann die jeweilige Visite einmalig auf einen späteren Tag verschoben werden. Bei einem zweiten positiven Befund werden die Probanden wegen offensichtlicher Unfähigkeit zur Abstinenz von den nachfolgenden Visiten bis einschließlich V5 ausgeschlossen und Visite 6 und FU vereinbart.
13	<p><u>Acamprosatspiegel:</u></p> <p>V5: Zur Bestimmung werden 10 ml Blut nach Anlegen des venösen Zuganges entnommen</p>
14	<p><u>Anamnese/Zwischenanamnese:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Screening: Anamnese zu aktuellen und früheren Erkrankungen, aktuelle Begleitmedikation, frühere Behandlung mit Acamprosat, Erfassung jemals konsumierter Suchtmittel, körperliche Untersuchung, anstehende relevante Lebensereignisse. • zu Visite 1 bis Visite 5: Frage nach Änderungen seit der letzten Visite bzgl. der Begleitmedikation, Neuauftreten oder Verschlechterung von Begleiterkrankungen, Lebensereignisse, Abweichungen der alltäglichen Lebensroutine

15	<p><u>TLFB:</u></p> <p>Die Erfassung der Trinkmenge mittels Timeline Follow-back-Interview erfolgt während der Studie zu fünf Zeitpunkten sowie einmal zum telefonischen Follow-up.</p> <p>Zeiten für TLFB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: Trinkmengen über die letzten 45 Tage vor dem Screening-Termin • V1: Trinkmenge seit dem (Re-)Screening; Im Falle einer starken Reduktion der Anzahl der Trinktage (mindestens eine Periode von mehr als 6 aufeinanderfolgenden abstinenten Tagen) erfolgt ein Studienabbruch. • V3: Trinkmenge seit dem (Re-)Screening • V5 Trinkmenge seit der Visite 3 • V6: Trinkmenge seit V3 • Follow-up: Trinkmenge seit V6
17	<p><u>ASA und CAT</u></p> <p>Wird im ersten Selbstverabreichungsexperiment (V2) zu wenig Arbeit für Alkohol (weniger als 200 Arbeitsdurchgänge für Alkohol im „constant attention task“), so wird für diesen Patienten mit dieser Visite die Studie beendet.</p>
18	<p><u>VAS-Skalen:</u></p> <p>jeweils einmal vor, zwei Mal während und einmal nach der Selbstverabreichung</p>
20	<p>Readiness to change-Fragebogen</p>
21	<p><u>Parameter der Calciumversorgung:</u></p> <p>Blutentnahme erfolgt vor der Alkoholselbstverabreichung für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtcalcium, • Magnesium, • Phosphat, • Albumin, • Parathormon, • 25-Hydroxy-Vitamin D
22	<p><u>Saure Sphingomyelinase:</u></p> <p>Blutentnahme erfolgt vor und nach der Selbstverabreichung</p>

23	<p><u>Blutentnahme zur Untersuchung von Sicherheitsparametern:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kl. Blutbild, • ALAT, • ASAT, • Lipase, • Kreatinin, • eGFR, • Quick-Wert
25	<p><u>Entzugszeichen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening und V1: Bei CIWA von >6 oder bei systolischem Blutdruck >160 mm Hg oder diastolischem Blutdruck > 100 mm Hg oder Herzfrequenz >105/min wird der Interessent von der Studienteilnahme ausgeschlossen. • V2: Sofern der CIWA-Wert oder der Blutdruck oder der Puls denen im Ausschlusskriterium 6 entsprechen, wird die Visite sowie V3 bis einschließlich V5 nicht durchgeführt und ein Termin für V6 und FU vereinbart. • V3 – V5: Sollte ein Punkt des Ausschlusskriteriums 6 erfüllt sein, wird eine sofortige ambulante oder stationäre Überwachung und ggf. Behandlung der Entzugssymptome angeraten und am Studienzentrum angeboten. Falls der Proband sich an die entsprechenden Empfehlungen nicht hält und daraus eine Gesundheitsgefährdung erwächst, wird die Visite sowie die nachfolgenden bis einschließlich V5 nicht durchgeführt und ein Termin für Visite 6 und FU vereinbart.
26	<p><u>Schwangerschaftstest:</u></p> <p>Bei positivem Ergebnis erfolgt ein Ausschluss bzw. die jeweilige Visite und alle folgenden bis Visite 5 werden nicht mehr durchgeführt. Stattdessen findet Visite 6 statt.</p>
31	<p>Falls der Proband sofort abstinent werden will, wird er - vor der ersten Einnahme der Prüfmedikation in V1 - aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Fällt die Entscheidung zur sofortigen Abstinenz zu einem späteren Zeitpunkt der Studienteilnahme, so werden ab diesem Zeitpunkt nur noch V6 und die Follow-Up-Visite durchgeführt.</p>