

ERGEBNISBERICHT (SYNOPSIS)

gemäß ICH E3 Guideline

Version 1.2, 01.02.2025

UNTERSUCHUNG DER WIRKSAMKEIT VON ACAMPROSAT UND CALCIUM IM VERGLEICH ZU PLACEBO ALS VALIDIERUNG EINES VERHALTENSTESTS BEI ALKOHLABHÄNGIGKEIT (TEMACA)

Prüfplan Version 4.1F, 10.07.2019, einschließlich Amendment 01 Version 5.0F, 07.10.2019
und Amendment 02 Version 6.0F, 16.03.2020

*Diese Version 1.2 des Ergebnisberichts ersetzt die vor der Entblindung
erstellte und am 23.12.2024 eingereichte Version 1.1 vom 22.12.2024.*

Sponsor	Technische Universität Dresden 01062 Dresden
Studienleitung	Maik Spreer Medizinische Fakultät der TU Dresden Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Autoren des Berichts	Maik Spreer Medizinische Fakultät der TU Dresden Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Fetscherstraße 74, 01307 Dresden Cathrin Sauer Medizinische Fakultät der TU Dresden Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Sponsor Code:	TUD-TEMACA-069
EudraCT-Nummer:	2018-001386-16
Name des Prüfpräparats / Name Wirkstoff:	Prüfpräparat I: Campral® Wirkstoff: Acamprosate-Calcium
	Prüfpräparat II: Calcium-Verla® Wirkstoff: Calcium als Calciumcarbonat
	Prüfpräparat III: Placebo Wirkstoff: nichtzutreffend
	Prüfpräparat IV: Alkohol-Konzentrat 95% Braun® = Provokations- substanz Wirkstoff: Alkohol-Konzentrat 95%

INHALTSVERZEICHNIS

1	Kurzinformation zur klinischen Prüfung.....	3
2	Individuelle Studientabelle	8
3	Prüfer und Prüfzentren	8
4	Methodik	9
5	Statistische Methoden	9
6	Ergebnisse.....	10
6.1	Consort Flow Diagramm	10
6.2	AuswertePopulationen	11
6.3	Baseline Charakteristika	11
6.4	Studienbehandlung und Compliance	15
6.5	Primärer Endpunkt.....	16
6.6	Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit.....	17
6.7	Sekundäre Endpunkte der Sicherheit	32
7	Zusammenfassung.....	34
8	Publikationen.....	36
9	Unterschriften.....	37
10	Abkürzungsverzeichnis.....	38
11	Literaturverzeichnis.....	40

1 KURZINFORMATION ZUR KLINISCHEN PRÜFUNG

Sponsor	Technische Universität Dresden 01062 Dresden
Studienleitung	Maik Spreer
Titel	Untersuchung der Wirksamkeit von Acamprosat und Calcium im Vergleich zu Placebo als Validierung eines Verhaltenstests bei Alkoholabhängigkeit (TEMACA)
Kurztitel	TEMACA
Prüfplan	Prüfplan Version 4.1F, 10.07.2019, einschließlich Amendment 01 Version 5.0F, 07.10.2019 und Amendment 02 Version 6.0F, 16.03.2020
Indikation	Männliche und weibliche freiwillige Probanden mit mindestens leicht ausgeprägter Alkoholgebrauchsstörung gemäß DSM-5 im Alter von 25 bis 55 Jahren mit aktuellen Trinkmengen von im Mittel mindestens 61 g/Tag für Männer (entspricht 3 Halbliterflaschen Bier) bzw. mindestens 40 g/Tag für Frauen (entspricht zwei Halbliterflaschen Bier), entsprechend mindestens hochgradig riskantem Alkoholkonsum gemäß WHO und European Medicines Agency (EMA, February 2010).
Phase	II
Studiendesign	Monozentrische, placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde klinische Prüfung in drei Gruppen
Ziele der klinischen Prüfung	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <p>Validierung des Verhaltenstests „TEMA“: Kann der TEMA nachweisen, dass die Gabe von Acamprosat oder ionisiertem Calcium (Ca^{2+} = Fertigarzneimittel Calcium-Verla®) die Bereitschaft verringert, im Anschluss an eine mindestens 15 (bis 20)- tägige Periode der Alkoholabstinenz, Arbeit zu leisten, um sich Alkohol zuführen zu können?</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <p>Untersuchung, ob</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die Gabe von Acamprosat oder Calcium im Vergleich zu Placebo zu veränderter subjektiver Wahrnehmung von Alkoholeffekten führt 2. die Wirksamkeit von Acamprosat oder Ca^{2+} vorhergesagt werden kann durch Basalwerte oder die zeitliche Veränderung von Maßen der Körpercalciumvorräte, welche einen möglichen Calciummangel widerspiegeln 3. die Gabe von Acamprosat oder Ca^{2+} das Alkoholverlangen im Alltag reduziert 4. die Häufigkeit von berichtetem Alkoholkonsum während der auferlegten Abstinenzperiode sich zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet und wie dies die Arbeit für Alkohol nach der auferlegten Abstinenzperiode beeinflusst 5. die Teilnahme an der Studie die Änderungsmotivation bezüglich der Trinkgewohnheiten befördert oder die Trinkgewohnheiten oder die Inanspruchnahme von Suchthilfeangeboten verändert 6. die Aktivität der sezernierten Sphingomyelinase als Biomarker für Alkoholkonsum und Prädiktion der Medikamentenwirkung geeignet ist

	7. bei der Anwendung der Prüfpräparate Sicherheitsprobleme auftreten
Endpunkte der klinischen Prüfung	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Die Differenz der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge für Alkohol im „constant attention task“ zwischen erstem (V2) und zweitem Selbstverabreichungsexperiment (V5), verglichen zwischen den mit Acamprosate vs. Placebo bzw. Calcium vs. Placebo behandelten Gruppen.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p><i>Wirksamkeit</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Weitere Parameter der Alkoholselbstverabreichung <ol style="list-style-type: none"> Differenz zwischen erstem und zweitem Selbstverabreichungsexperiment in den „break points“ im „progressive work“-Arbeitsschema für die Arbeit für Alkohol Die Differenz der maximal erreichten Blutalkoholkonzentration (BAK) zwischen erstem und zweitem Selbstverabreichungsexperiment Die Differenz zwischen erstem und zweitem Selbstverabreichungsexperiment in der kumulativen Zahl der Arbeitsdurchgänge für Kochsalzlösung im „constant attention task“ Untersuchung der primären und der o.g. sekundären Parameter der Alkoholselbstverabreichung unter separater Berücksichtigung jeweils nur der ersten bzw. zweiten Hälfte des Experimentes Alkoholinduzierte Änderung der Werte für subjektive Alkoholwirkungen zwischen erstem und zweitem Selbstverabreichungsexperiment, erfasst mit visuellen Analogskalen („Quizzer“) vor, während und nach dem Versuch in den 3 Behandlungsgruppen Ausgangswerte sowie Änderungen von Parametern der Calciumversorgung zwischen V2 und V5 (Blutspiegel von Gesamtcalcium, Phosphat, Magnesium, Albumin, Parathormon, 25-Hydroxy-Vitamin D) in den drei Behandlungsgruppen in Bezug zur primären Zielgröße Änderung des Alkoholverlangens im Alltag (mittels OCDS-Scores), gemessen jeweils vor beiden Selbstverabreichungsexperimenten in den 3 Behandlungsgruppen Verstöße gegen die auferlegte Abstinenz als Anteil (%) der Tage mit (per Timeline Follow-Back-Interview (TLFB) festgestelltem) Alkoholkonsum in den drei Behandlungsgruppen und deren Einfluss auf die primäre Zielgröße Stadium der Änderungsmotivation bezüglich Trinkgewohnheiten (Readiness to change-Fragebogen) zum Screening, Visite 6 und zur telefonischen Nachuntersuchung Trinkverhalten (mittels TLFB) für den Zeitraum beginnend 45 Tage vor Screening bis einen Tag vor der telefonischen Nachuntersuchung Jegliche angegebene Inanspruchnahme des Suchthilfesystems, erhoben zum Screening sowie nach Ende der Studieninterventionen (Nachuntersuchung V6 und zur telefonischen Nachuntersuchung)

	<p>9. Ausgangswerte sowie Änderung der Aktivität der sezernierten sauren Sphingomyelinase (zum Screening und zu beiden Selbstverabreichungsexperimenten, V2 und V5) im Serum in Bezug auf Trinkverhalten, primäre und sekundäre Zielgrößen der Alkoholselbstverabreichung sowie die Medikamentenwirkungen hierauf</p> <p>10. Acamprosatspiegel in Bezug auf primäre und sekundäre Zielgrößen der Alkoholselbstverabreichung in der Acamprosate-Gruppe</p> <p><i>Sicherheit (während und nach der Behandlungsperiode)</i></p> <p>1. Ärztliche Befragung hinsichtlich aufgetretener unerwünschter Ereignisse zu Visiten V1 bis V6</p> <p>2. CIWA-Ar-Score, Werte für Blutdruck und Puls zum Screening und den Visiten 1 bis 6 nennen</p>
Teilnehmerzahl	<p>geplante Teilnehmerzahl: 84</p> <p>Probanden telefonisch pre-gescreent: 300</p> <p>Probanden gescreened: 124</p> <p>Probanden eingeschlossen: 96 mit (Placebo Lead-In Phase)</p> <p>Probanden randomisiert: 82</p> <p>Probanden analysiert: 76</p>
Studienzeitraum	<p>First patient in (FPI): 01.09.2020</p> <p>Last patient in (LPI): 23.05.2023</p> <p>Last patient last visit (LPLV): 05.09.2023</p> <p>Grund für vorzeitigen Studienabbruch:</p> <p>erhebliche Verzögerung bei der Rekrutierung, die zusätzlich durch die COVID-19-Pandemie erschwert wurde</p>
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche und weibliche freiwillige Probanden im Alter von 25 bis 55 Jahren, die aktuell oder in der Vorgeschichte die diagnostischen Kriterien einer mindestens leicht ausgeprägten Alkoholgebrauchsstörung gemäß DSM-5 aufweisen, aber ihren Alkoholkonsum nicht sofort und dauerhaft einstellen wollen 2. Bereitschaft zu 15-20- tägiger kontinuierlicher und vollständiger Abstinenz von Alkohol, Beruhigungsmitteln und illegalen Drogen zum Zweck der Studienteilnahme 3. Gemäß WHO hochgradig riskanter Alkoholkonsum mit durchschnittlichen Trinkmengen für Männer: > 60 g/Tag, für Frauen > 40 g/Tag im Timeline Follow-back Interview über die letzten 45 Tage vor der Screening-Untersuchung, verteilt auf im Mittel mindestens 4 Trinktage pro Woche 4. Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung 5. Erfolgreicher Versuch, bei der Screeningvisite eine Placebokapsel der Prüfpräparate zu schlucken 6. Zwischen Screening-Termin und Visite 2 keine Periode von mehr als 6 aufeinanderfolgenden abstinenten Tagen

Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aktuelle, aktive Abhängigkeit von illegalen Drogen, festgestellt durch ärztliche Befragung und Abgleich mit den entsprechenden ICD-10 oder DSM-IV-Kriterien. 2. Auf konkrete Nachfrage, Angabe der Interessenten, den Alkoholkonsum unabhängig von der Studienteilnahme sofort und dauerhaft einzustellen 3. Bekannte aktuelle oder frühere Erkrankungen, bei denen Alkoholinfusion oder Alkoholentzug eine klinisch relevante Gefährdung auslösen könnte (z.B. Pankreatitis, Leberzirrhose, metabolische Acidose, anamnestisch frisches Schädel-Hirn-Trauma) festgestellt durch ärztliche Befragung und klinische Untersuchung. 4. Nierensteinleiden in der Vorgeschichte 5. Aktuelle psychiatrische Behandlung oder Einnahme von Psychopharmaka oder Vorliegen einer behandlungsbedürftigen psychiatrischen Erkrankung 6. Zum Screening oder bei V1 oder V2 Alkoholentzugszeichen mit Punktwert in der CIWA-Alkoholentzugsskala > 6 oder Blutdruck systolisch > 160 mm Hg oder diastolisch > 100 mm Hg oder Herzfrequenz > 105/min, jeweils bei Atemalkoholkonzentration von 0 Promille 7. Epileptische Anfälle oder Delir in der Anamnese 8. Auslenkung der Routinelaborparameter, die auf eine mögliche Gefährdung durch die Studienprozeduren hinweisen: ASAT, ALAT, Lipase jeweils über das Dreifache des Normwertes, Quick-Wert < 70 %, Kreatinin > 120 µmol/l, eGFR < 30 ml/min/1.73 m², Leukozyten über 13000/µl, Hämoglobin < 7 mmol/l (Männer) bzw. < 6,5 mmol/l (Frauen), MCV > 105 fl, Ca²⁺-Spiegel zum Screeningtermin > 2,7 mmol/l 9. Gewicht > 100 kg zum Screening 10. Beim Screening oder zu Visiten 1, 2 oder 3 Atemalkoholkonzentration (AAK) zweimalig > 0 Promille oder Drogenscreening im Urin zweimalig positiv auf Opiate, Cannabis, Kokain, Amphetamine, Benzodiazepine. Bei positivem Befund kann die Untersuchung einmalig an einem späteren Tag wiederholt werden 11. Anamnestisch angegebene Überempfindlichkeit gegenüber Alkohol oder eines der eingesetzten Medikamente oder deren Inhaltsstoffe oder gegenüber Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur 12. Früherer Behandlungsversuch mit Acamprosat, der vom Interessenten oder Therapeuten als unwirksam eingeschätzt wurde 13. Teilnahme des Probanden an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Einschluss 14. Erkrankungen, die es der oder dem Betreffenden nicht erlauben, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der klinischen Prüfung abzuschätzen 15. Schwangere oder stillende Frauen 16. Frauen im gebärfähigen Alter, außer Frauen, die die folgenden Kriterien erfüllen: <ol style="list-style-type: none"> a. Postmenopausal (12 Monate natürliche Amenorrhö oder 6 Monate Amenorrhö mit Serum FSH > 40 ml U/ml)
----------------------------	--

	<p>b. Postoperativ (6 Wochen nach beidseitiger Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie)</p> <p>c. Regelmäßige und korrekte Anwendung einer Verhütungsmethode mit Fehlerquote < 1 % pro Jahr (z. B. Implantate, Depotspritzen, Intrauterinpessar– 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.</p> <p>d. Sexuelle Enthaltsamkeit</p> <p>e. Vasektomie des Partners</p> <p>17. Anzeichen dafür, dass der Proband den Prüfplan voraussichtlich nicht einhalten wird (z. B. mangelnde Kooperationsbereitschaft)</p> <p>18. Darüber hinaus spezifische Kontraindikationen gegen Acamprosat oder Calciumcarbonat laut den Fachinformationen:</p> <p>a. Krankheiten oder Umstände, die eine Hypercalcämie oder Hypercalcurie verursachen können, z.B. infolge Hyperparathyreoidismus, calciumhaltigen Nierensteinen, Nephrocalcinose, längerer Immobilisation mit begleitender Hypercalciurie oder Hypercalcämie</p> <p>b. Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²), Kreatinin > 120 µmol/l</p> <p>19. Einnahme von Vitamin D-Präparaten oder herzwirksamen Glykosiden</p>
Prüfpräparat I (Arm C)	<p><u>Wirkstoff 1:</u> Acamprosat-Calcium (verblindet)</p> <p>Nach Entblindung: Arm C</p> <p><u>Dosis:</u> 666 mg</p> <p><u>Modus der Verabreichung:</u> per os</p> <p><u>Batch Nummern:</u> Siehe unten</p>
Prüfpräparat II (Arm A)	<p><u>Wirkstoff 2:</u> Calciumcarbonat (verblindet)</p> <p>Nach Entblindung: Arm A</p> <p><u>Dosis:</u> 1500 mg (entsprechend 600 mg Ca²⁺)</p> <p><u>Modus der Verabreichung:</u> per os</p> <p><u>Batch Nummern:</u> Siehe unten</p>
Vergleichsbehandlung, - medikation (Placebo, Prüfpräparat III)	<p><u>Wirkstoff 3:</u> nichtzutreffend (verblindet)</p> <p>Nach Entblindung: Arm B</p> <p><u>Dosis:</u> nichtzutreffend</p> <p><u>Modus der Verabreichung:</u> per os</p> <p><u>Batch Nummern:</u> Siehe unten</p>
Batch Nummern Prüfpräparat I, II und III	<p>Für die klinische Prüfung wurden für die Prüfpräparate I, II und III Fertigarzneimittel verkapselt, entsprechend AMG gekennzeichnet, um dadurch eine Verblindung zu ermöglichen.</p> <p>In der klinischen Prüfung verwendete Batchnummern: 062020, 052021, 112021, 102022</p>
Prüfpräparat IV (Provokationssubstanz)	<p>Alkohol-Konzentrat 95%</p> <p><u>Dosis:</u> 5 %ige (v/v) Ethanollösung in physiologischer Kochsalzlösung</p> <p><u>Modus der Verabreichung:</u> intravenös</p>

	Batch Nummern: 20124Z96, 21031Z96
Dauer der Behandlung	<p><u>Placebo lead-in (alle Behandlungsgruppen)</u></p> <p>Produkt: Placebo</p> <p>Dosis: nichtzutreffend, 3-mal täglich per os</p> <p>Dauer: 7 bis 10 Tage</p> <p><u>Behandlungsgruppe I (Verum 1) = Arm C</u></p> <p>Produkt: Acamprosate-Calcium (verblindet)</p> <p>Dosis: 3 x 666 mg/d per os</p> <p>Dauer: 14-19 Tage</p> <p><u>Behandlungsgruppe II (Verum 2) = Arm A</u></p> <p>Produkt: Calciumcarbonat (verblindet)</p> <p>Dosis: 3 x 1500 mg (entsprechend 600 mg Ca²⁺) per os</p> <p>Dauer: 14-19 Tage</p> <p><u>Behandlungsgruppe III (Placebo) = Arm B</u></p> <p>Produkt: Placebo (verblindet)</p> <p>Dosis: nichtzutreffend, 3 mal täglich per os</p> <p>Dauer: 14-19 Tage</p> <p><u>Provokationssubstanz - Prüfpäparat IV</u></p> <p>Produkt: Alkohol-Konzentrat 95%</p> <p>Dosis: 5 %ige (v/v) Ethanol-Lösung in physiologischer Kochsalzlösung</p> <p>Dauer: nicht zutreffend, Verabreichung Visite 2 und 5</p>

2 INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE

Nichtzutreffend.

3 PRÜFER UND PRÜFZENTREN

Nr.	Prüfzentrum	Prüfer
01	Technische Universität Dresden Medizinische Fakultät C. G. Carus Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Fetscherstr. 74, 01307 Dresden	Maik Spreer

4 METHODIK

Die TEMACA-Studie wurde als monozentrische, placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde klinische Prüfung in drei Behandlungsgruppen durchgeführt.

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.

5 STATISTISCHE METHODEN

5.1 STATISTISCHER ANALYSEPLAN

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].

5.2 AUSWERTUNGSPOPULATIONEN:

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 Acamprosategruppe, 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.

6 ERGEBNISSE

6.1 CONSORT FLOW DIAGRAMM

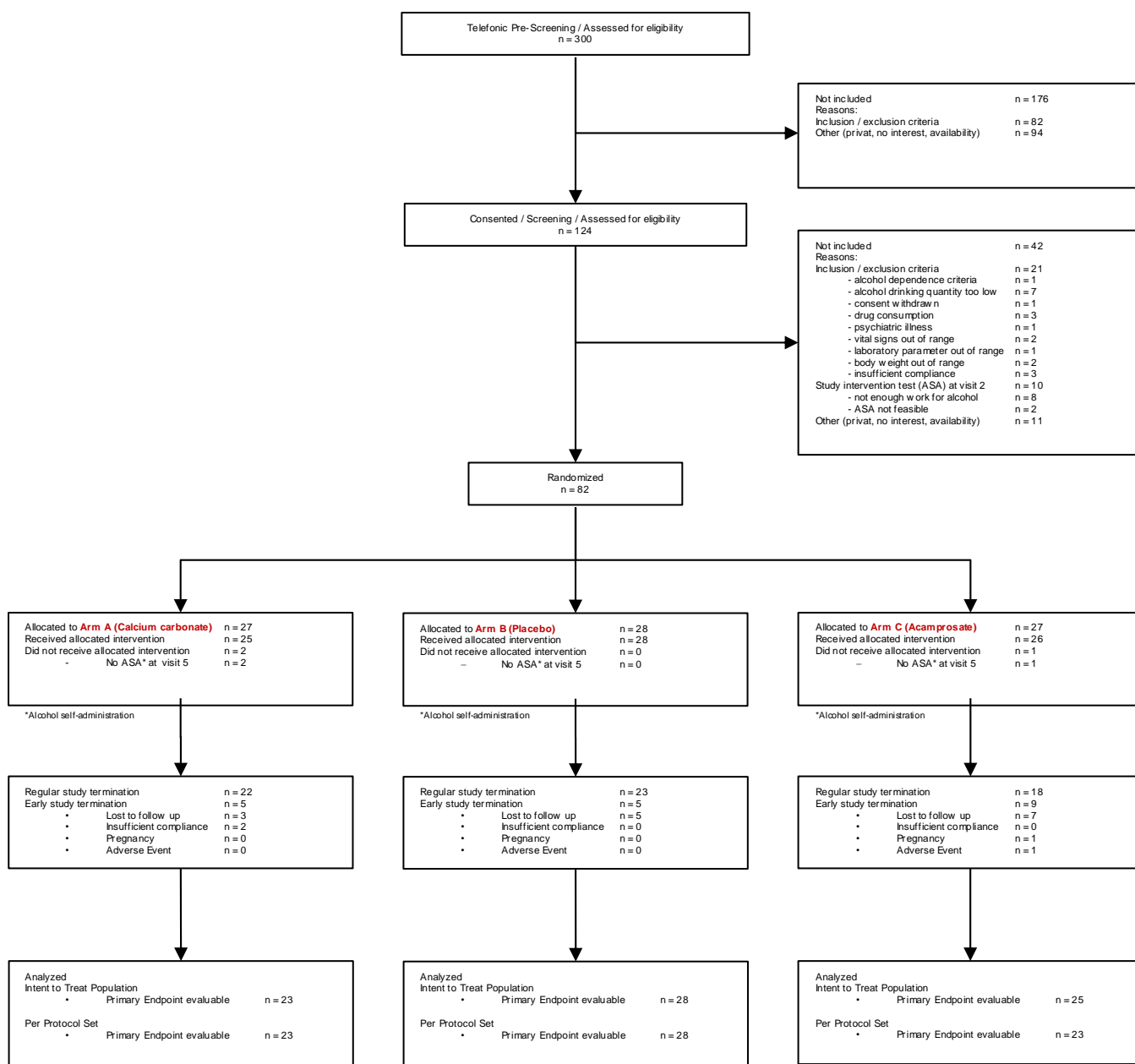


Abbildung 1: Consort Flow Diagramm

6.2 AUSWERTEPOPULATIONEN

Zur Definition der Auswertepopulationen wird auf Punkt 5.1. verwiesen.

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

Es wurden für die Auswertung der PP-Population 2 Probanden aus Gruppe C (Acamprosat-Gruppe) ausgeschlossen, bei denen kein Acamprosat-Spiegel nachgewiesen werden konnte.

Der vorgesehene Ausschluss von Teilnehmern der Calcium-Gruppe (nach Entblindung als Gruppe A identifiziert) im Falle von Verläufen der Parameter der Körpercalciumvorräte darauf hinweisen, dass sie das Prüfpräparat nicht eingenommen wurde, erfolgte nicht. In keiner der Gruppen waren Verläufe der Calcium-Parameter vorhanden, die eine Nicht-Einnahme von Calcium mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen ließen.

6.3 BASELINE CHARAKTERISTIKA

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.

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika: Demografische und sozioökonomische Merkmale nach Gruppe (A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat). Gruppenunterschiede mittels χ^2 -Tests und p-Werte.

	Anzahl A/B/C	MW (SD)	n (%)	A (n=27)	B (n=28)	C (n=27)	p
Demographie							
Alter	27/28/27	39,2 (7,6)		38,8 (8,5)	38,6 (6,5)	40,0 (8,0)	0,768
Geschlecht n männlich (%)	27/28/27		57 (69,5%)	23 (85,2%)	16 (57,1%)	18 (66,7%)	0,072
feste Partnerschaft	27/28/27		58 (70,7%)	22 (81,5%)	18 (64,3%)	18 (66,7%)	0,319
zusammenlebend	22/18/18		47 (57,3%)	18 (81,8%)	16 (88,9%)	13 (72,2%)	0,440
Schulabschluss	27/28/27						0,293
Haupt- oder Realschule			52 (63,4%)	18 (66,7%)	20 (71,4%)	14 (51,9%)	0,749
(Fach)-Hochschulreife			30 (36,6%)	9 (33,3%)	8 (28,6%)	13 (48,1%)	
Ausbildungsabschluss	27/28/27						
kein berufl. Abschluss, nicht in Ausbildung			2 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)	1 (3,7%)	0,749
noch in berufl. Ausbil- dung (Lehre)			1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	
noch in berufl. Ausbil- dung (Student)			1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	

abgeschlossene Berufsausbildung	54 (65,9%)	19 (70,4%)	18 (64,3%)	17 (63,0%)	
Hochschulabschluss, Fachhochschulabschluss	24 (29,3%)	8 (29,6%)	8 (28,6%)	8 (29,6%)	
Haushaltseinkommen	27/28/27				0,85
0 bis 1000 Euro	16 (19,5%)	5 (18,5%)	5 (17,9%)	6 (22,2%)	
1000 bis 2000 Euro	18 (22,0%)	6 (22,2%)	5 (17,9%)	7 (25,9%)	
2000 bis 3000 Euro	21 (25,6%)	6 (22,2%)	10 (35,7%)	5 (18,5%)	
mehr als 3000 Euro	27 (32,9%)	10 (37,0%)	8 (28,6%)	9 (33,3%)	

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.

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika: Laborparameter nach Gruppe (A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat), Gruppenunterschiede mittels χ^2 -Tests und p-Werte.

	Anzahl A/B/C	MW (SD)	A (n=27)	B (n=28)	C (n=27)	p
Laboratory Parameters						
Hämoglobin (mmol/l)	26/28/27	9,2 (0,79)	9,3 (0,88)	9,1 (0,76)	9,1 (0,73)	0,544
Hämatokrit	26/28/27	0,4 (0,03)	0,4 (0,03)	0,4 (0,04)	0,4 (0,03)	0,404
Leukozyten (GPT/l)	26/28/27	6,9 (1,77)	6,7 (1,52)	6,4 (1,81)	7,5 (1,80)	0,049
Thrombozyten (GPT/l)	26/28/27	255,7 (47,99)	262,9 (46,7)	242,1 (42,0)	262,8 (53,4)	0,182
Erythrozyten (TPt/l)	26/28/27	4,7 (0,40)	4,9 (0,34)	4,7 (0,40)	4,6 (0,43)	0,127
MCH (fmol)	26/28/27	1,9 (0,11)	1,9 (0,13)	1,9 (0,09)	2,0 (0,10)	0,318
MCHC (mmol/l)	26/28/27	21,4 (0,62)	21,3 (0,79)	21,5 (0,55)	21,5 (0,50)	0,419
MCV (fl)	26/28/27	90,3 (4,27)	89,6 (4,67)	90,3 (4,0)	91,0 (4,22)	0,484
Quick (%)	25/28/27	105,0 (9,7)	105,9 (7,7)	104,9 (8,5)	104,4 (12,4)	0,847
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	26/28/27	75,2 (11,39)	73,9 (10,51)	75,7 (10,5)	76,0 (13,22)	0,764
eGFR (ml/min)	2/4/6	82,9 (4,67)	83,0 (1,41)	84,8 (5,82)	81,5 (4,68)	0,589
ALAT (SGPT) ($\mu\text{mol/(s*l)}$)	26/28/27	0,5 (0,29)	0,6 (0,36)	0,4 (0,21)	0,5 (0,28)	0,041
ASAT (SGOT) ($\mu\text{mol/(s*l)}$)	26/28/27	0,5 (0,27)	0,54 (0,39)	0,43 (0,22)	0,5 (0,17)	0,374
Lipase ($\mu\text{mol/(s*l)}$)	26/28/27	0,6 (0,29)	0,59 (0,21)	0,6 (0,39)	0,6 (0,23)	0,962
Calcium (mmol/l)	26/28/27	2,4 (0,09)	2,4 (0,09)	2,4 (0,09)	2,4 (0,10)	0,754
S-ASM - Screening (fmol/h/ μl)	26/26/27	129,4 (58,5)	119,8 (53,18)	124,3 (56,18)	143,6 (64,82)	0,293

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 $p = 0,012$).

Tabelle 3: Ergebnisse der Klinischen Interviews zu Baseline, nach Gruppe (A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat). Gruppenunterschiede mittels χ^2 -Tests und p-Werte.

	Anzahl A/B/C	n (%)	A (n=27)	B (n=28)	C (n=27)	p
Clinical interviews						
Mini-DIPS Verdachtsdiagnosen vor- handen?	27/28/27	10 (12,2%)	3 (11,1%)	3 (10,7%)	4 (14,8%)	0,878
Dependence criteria for alcohol DSM-5	27/28/27					
Abhängigkeitskriterium 1 (Kontrollverlust)		74 (90,2%)	23 (85,2%)	27 (96,4%)	24 (88,9%)	0,357
Abhängigkeitskriterium 2 (Reduktionwunsch)		46 (56,1%)	15 (55,6%)	15 (53,6%)	16 (59,3%)	0,911
Abhängigkeitskriterium 3 (hoher Zeitaufwand)		12 (14,6%)	4 (14,8%)	3 (10,7%)	5 (18,5%)	0,715
Abhängigkeitskriterium 4 (Craving)		48 (58,5%)	12 (44,4%)	17 (60,7%)	19 (70,4%)	0,148
Abhängigkeitskriterium 5 (Versagen bei Pflichten)		16 (19,5%)	9 (33,3%)	2 (7,1%)	5 (18,5%)	0,049
Abhängigkeitskriterium 6 (soziale Konflikte)		24 (29,3%)	8 (29,6%)	10 (35,7%)	6 (22,2%)	0,546
Abhängigkeitskriterium 7 (Einschränkung Aktivität)		18 (22,0%)	7 (25,9%)	8 (28,6%)	3 (11,1%)	0,244
Abhängigkeitskriterium 8 (körperl. Gefährdung)		23 (28,0%)	6 (22,2%)	5 (17,9%)	12 (44,4%)	0,064
Abhängigkeitskriterium 9 (Folgeschäden)		19 (23,2%)	4 (14,8%)	6 (21,4%)	9 (33,3%)	0,263
Abhängigkeitskriterium 10 (Toleranzentwicklung)		30 (36,6%)	9 (33,3%)	13 (46,4%)	8 (29,6%)	0,395
Abhängigkeitskriterium 11 (Entzugszeichen)		20 (24,4%)	4 (14,8%)	4 (14,3%)	12 (44,4%)	0,012
Abhängigkeit gemäss ICD-10 (1)		37 (45,1%)	9 (33,3%)	13 (46,4%)	15 (55,6%)	0,256

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 ($p = 0,287$).

Tabelle 4: Lifetime drinking history und Familienanamnese, nach Gruppe (A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat). Gruppenunterschiede mittels χ^2 -Tests und p-Werte.

	Anzahl A/B/C	MW (SD)	n (%)	A (n=27)	B (n=28)	C (n=27)	p
Clinical interviews							
Lifetime drinking history							
total drinking duration (years)		23,6 (7,2)		23,4 (8,1)	22,9 (6,1)	24,6 (7,6)	0,702
duration of heavy drinking (years)		9,5 (9,0)		7,4 (7,4)	7,8 (8,1)	13,2 (10,5)	0,030
duration of abstinence (years)		0,9 (2,2)		0,4 (1,0)	0,9 (1,7)	1,3 (3,3)	0,331
total amount of alcohol consumed (g)		478603,2 (638364,8)		416580,7 (241183,0)	334564,3 (192729,5)	689999,6 (1048838,2)	0,097
average daily alcohol consumption (g)		52,7 (51,9)		48,8 (25,7)	42,0 (28,1)	67,7 (80,9)	0,167
Family history	26/27/27						
negative			30 (36,6%)	12 (46,2%)	7 (25,9%)	11 (40,7%)	0,287
positive			50 (61,0%)	14 (53,8%)	20 (74,1%)	16 (59,3%)	
family density score	26/27/26						
0,00			48 (58,5%)	15 (57,7%)	18 (66,7%)	15 (57,7%)	0,905
0,25			6 (7,3%)	1 (3,8%)	2 (7,4%)	3 (11,5%)	
0,50			20 (24,4%)	8 (30,8%)	6 (22,2%)	6 (23,1%)	
1,00			5 (6,1%)	2 (7,7%)	1 (3,7%)	2 (7,7%)	

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.

Tabelle 5: Ergebnisse der klinischen Fragebögen zu Rauchverhalten, Abhängigkeitsrisiko und Impulsivität in den Gruppen (A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat). Gruppenunterschiede mittels χ^2 -Tests und p-Werte.

		MW (SD)	n (%)	A (n=27)	B (n=28)	C (n=27)	p
Questionnaires							
Fagerström test for nicotine dependence	15/16/20	2,9 (2,4)		2,9 (2,6)	2,5 (2,0)	3,2 (2,6)	0,724
smoking status (Anzahl der Raucher und (%))	27/28/27		51 (62,2%)	15 (55,6%)	16 (57,1%)	20 (74,1%)	0,297
Alcohol use disorders identification test	27/28/27	16,6 (6,0)		17,4 (6,1)	15,9 (6,2)	16,5 (5,5)	0,655
Alcohol dependence scale	27/28/27	9,0 (4,5)		8,6 (4,3)	9,6 (4,5)	8,7 (4,9)	0,637
Barrat impulsiveness scale	27/28/27	66,5 (5,7)		66,5 (5,3)	65,7 (5,2)	67,2 (6,6)	0,620
substance use risk profile							
Hopelessness	27/28/27	13,5 (4,0)		12,9 (3,5)	13,7 (4,4)	14,0 (4,0)	0,529
Anxiety sensitivity	27/28/27	12,0 (2,4)		11,3 (2,8)	12,1 (2,3)	12,5 (1,8)	0,140
Impulsivity	27/28/27	10,8 (2,4)		10,0 (2,6)	11,4 (2,1)	10,9 (2,4)	0,096
sensation seeking	27/28/27	15,7 (3,7)		16,1 (3,4)	14,9 (3,4)	16,3 (4,3)	0,335

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 wiesen keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Tabelle 6: klinischen Untersuchungen in den Gruppen (A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat). Gruppenunterschiede mittels χ^2 -Tests und p-Werte.

		MW (SD)	A (n=27)	B (n=28)	C (n=27)	p
Clinical examinations						
Pulse	27/28/27	72,1 (11,8)	74,6 (10,7)	70,6 (12,7)	71,1 (11,9)	0,394
Blood pressure						
systolic	27/28/27	141,7 (13,3)	141,9 (14,6)	141,4 (13,1)	141,9 (12,7)	0,988
diastolic	27/28/27	89,2 (7,6)	88,2 (8,0)	91,0 (6,8)	88,4 (7,7)	0,329
Height	27/28/26	175,3 (9,7)	179,0 (8,8)	174,7 (8,9)	172,3 (10,6)	0,039
Weight	27/28/26	82,1 (12,9)	86,3 (9,5)	82,2 (13,1)	77,8 (14,6)	0,053

6.4 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.

6.5 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 betrugen 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 betrugen n = 23, n = 28 bzw. n = 25.

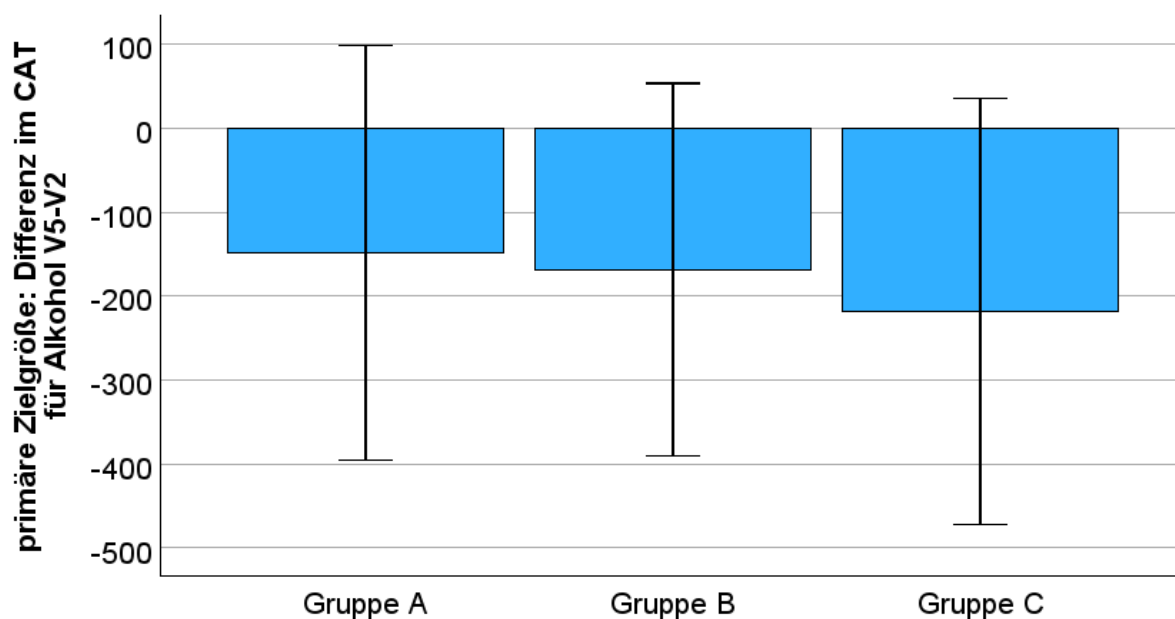
Um die Annahme der Normalverteilung der Daten zu überprüfen, wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Die Ergebnisse zeigten keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung mit p-Werten von 0,327 für Gruppe A (Calcium), 0,364 für Gruppe B (Placebo) und 0,281 für Gruppe C (Acamprosat), was darauf 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 7 und Abbildung 2).

Tabelle 7: 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-Acamprosate	0,761	51	0,450
----------------------------	-------	----	-------



Fehlerbalken: +/- 1 SD

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

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 Acamprosate-Gruppe C (Mittelwert = -202,17; SD = 243,06) untersucht. Die Gruppen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant (Siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: 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-Acamprosate	0,516	49	0,608
B-C Placebo-Acamprosate	0,742	44.986	0,462

6.6 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE DER WIRKSAMKEIT

6.6.1 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 9: 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 10: 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 11). 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 11: 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		

6.6.2 WEITERE SEKUNDÄRE FRAGESTELLUNGEN

Subjektive Alkoholeffekte

Die Ergebnisse der subjektiven Maße der Alkoholinfusion werden in der folgenden Tabelle deskriptiv dargestellt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Rohwerte der der subjektiven Alkoholeffekte zu Visite 2 (baseline) und Visite 5 (unter Medikation) zu allen 4 Zeitpunkten. Timepoint 1 (vor dem Experiment), timepoint 2 (nach 45 Minuten), timepoint 3 (nach 120 min), timepoint 4 (am Ende des Experiments). VAS = Visuelle Analogskala. V = Visite. A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat.

VAS Item 1 Stimulation			A	B	C
V2	timepoint 1	Mean	51,9	54,1	54,6
		SD	26,6	26,4	24,4
		n	26	28	27
	timepoint 2	Mean	59,0	65,4	65,6
		SD	23,1	24,6	18,4
		n	27	28	27
	timepoint 3	Mean	44,8	55,8	52,3
		SD	22,2	23,3	29,5
		n	27	28	27
	timepoint 4	Mean	47,0	54,8	57,1
		SD	28,0	22,4	28,4
		n	27	28	27
V5	timepoint 1	Mean	57,6	63,1	59,7

		SD	29,5	24,1	29,4
		n	24	28	25
	timepoint 2	Mean	56,4	57,6	60,4
		SD	21,9	23,2	27,1
		n	24	28	25
	timepoint 3	Mean	44,2	59,6	60,1
		SD	24,1	25,8	21,2
		n	24	28	25
	timepoint 4	Mean	46,8	61,1	61,6
		SD	27,0	25,1	26,3
		n	24	28	25
VAS Item 2 Sedation			A	B	C
V2	timepoint 1	Mean	34,4	37,7	41,2
		SD	25,2	27,6	30,5
		n	26	28	27
	timepoint 2	Mean	40,2	33,9	42,4
		SD	32,8	26,4	29,4
		n	27	28	27
	timepoint 3	Mean	56,4	56,3	55,9
		SD	24,8	25,5	28,3
		n	27	28	27
	timepoint 4	Mean	50,2	55,8	52,3
		SD	28,3	25,7	29,7
		n	27	28	27
V5	timepoint 1	Mean	29,6	31,8	44,1
		SD	24,8	27,5	34,5
		n	24	28	25
	timepoint 2	Mean	40,2	37,1	43,7
		SD	24,8	25,6	29,9
		n	24	28	25
	timepoint 3	Mean	55,7	36,3	46,6
		SD	21,4	26,5	29,2
		n	24	28	25
	timepoint 4	Mean	43,5	41,1	47,7
		SD	31,1	25,7	27,9
		n	24	28	25
VAS Item 3 Negative Effects			A	B	C
V2	timepoint 1	Mean	2,3	5,3	6,1
		SD	5,1	8,9	17,4
		n	26	28	27
	timepoint 2	Mean	2,0	7,5	7,8
		SD	2,8	13,4	17,8
		n	27	28	27
	timepoint 3	Mean	7,1	9,4	10,7
		SD	12,8	16,0	17,3
		n	27	28	27
	timepoint 4	Mean	5,4	6,3	9,3
		SD	10,7	11,6	23,2
		n	27	28	27
V5	timepoint 1	Mean	3,2	3,0	6,8
		SD	6,3	4,6	19,9
		n	24	28	25

VAS Item 4 Craving	timepoint 2	Mean	10,2	11,7	3,1
		SD	18,3	17,2	6,5
		n	24	28	25
	timepoint 3	Mean	8,7	8,7	5,4
		SD	14,5	13,4	10,3
		n	24	28	25
	timepoint 4	Mean	11,3	9,3	6,2
		SD	22,1	12,3	14,2
		n	24	28	25
			A	B	C
	timepoint 1	Mean	13,1	21,2	30,1
		SD	20,3	24,0	32,2
		n	26	28	27
V2	timepoint 2	Mean	43,4	47,7	43,6
		SD	30,5	26,2	31,5
		n	27	28	27
	timepoint 3	Mean	43,7	43,5	40,6
		SD	33,5	26,4	30,7
		n	27	28	27
	timepoint 4	Mean	32,7	39,9	38,8
		SD	31,3	29,0	32,3
		n	27	28	27
	timepoint 1	Mean	13,7	24,7	24,1
		SD	19,5	27,4	24,5
		n	23	28	25
V5	timepoint 2	Mean	36,3	33,8	32,0
		SD	25,5	28,8	32,7
		n	24	28	25
	timepoint 3	Mean	34,0	34,1	34,6
		SD	28,5	31,7	30,4
		n	24	28	25
	timepoint 4	Mean	26,1	29,9	28,7
		SD	29,4	29,6	28,0
		n	24	28	25
			A	B	C
	timepoint 1	Mean	73,4	74,5	77,8
		SD	19,3	17,8	21,3
		n	26	28	27
V2	timepoint 2	Mean	72,2	73,1	77,7
		SD	23,4	21,2	16,2
		n	27	28	27
	timepoint 3	Mean	67,1	69,2	69,0
		SD	19,6	16,9	26,0
		n	27	28	27
	timepoint 4	Mean	64,7	71,3	76,2
		SD	21,5	19,9	18,2
		n	27	28	27
	timepoint 1	Mean	73,7	76,8	74,6
		SD	19,4	17,5	22,1
		n	23	28	25
V5	timepoint 2	Mean	63,6	72,2	72,1
		SD	20,2	22,7	22,2

		n	24	28	25
		Mean	60,3	70,5	70,6
	timepoint 3	SD	21,5	22,7	18,7
		n	24	28	25
		Mean	62,0	67,3	71,7
	timepoint 4	SD	25,3	21,1	21,7
		n	24	28	25
VAS Item 6			A	B	C
Number of drinks					
		Mean	0,1	0,1	0,0
		SD	0,4	0,4	0,0
		n	26	28	27
		Mean	5,0	5,0	5,4
	timepoint 2	SD	4,1	3,7	5,6
		n	27	28	27
V2		Mean	6,8	7,6	6,7
		SD	5,2	5,2	5,4
		n	27	28	27
		Mean	6,9	8,3	6,4
	timepoint 4	SD	4,5	6,3	5,8
		n	27	28	27
		Mean	0,1	0,1	0,0
		SD	0,4	0,4	0,0
		n	23	28	25
		Mean	4,0	4,5	3,0
	timepoint 2	SD	3,3	4,9	3,4
		n	24	28	25
V5		Mean	5,3	5,3	3,1
		SD	4,4	6,3	3,0
		n	24	28	25
		Mean	5,4	5,6	3,3
	timepoint 4	SD	4,8	6,2	3,9
		n	24	28	25
VAS Item 7			A	B	C
drunken					
		Mean	0,2	0,8	0,6
		SD	0,7	1,4	1,2
		n	26	28	27
		Mean	47,4	46,7	42,3
	timepoint 2	SD	23,8	23,4	25,8
		n	27	28	27
V2		Mean	47,8	56,0	47,0
		SD	24,8	22,6	29,6
		n	27	28	27
		Mean	40,7	51,2	40,0
	timepoint 4	SD	26,9	23,0	28,8
		n	27	28	27
		Mean	0,1	0,6	0,8
		SD	0,4	1,2	1,9
		n	23	28	25
V5		Mean	41,7	37,4	24,4
		SD	30,8	28,6	29,8
		n	24	28	25
	timepoint 3	Mean	45,8	37,1	27,3

		SD	28,6	29,2	27,8
		n	24	28	25
V2	timepoint 4	Mean	40,3	33,0	22,5
		SD	31,6	26,6	26,6
		n	24	28	25
	timepoint 1	Mean	39,4	52,1	39,2
		SD	36,6	28,8	30,8
		n	26	28	27
	timepoint 2	Mean	30,3	37,9	35,7
		SD	29,7	25,7	28,9
		n	27	28	27
	timepoint 3	Mean	33,7	32,0	38,2
		SD	33,1	24,6	26,6
		n	27	28	27
V5	timepoint 4	Mean	44,8	42,3	36,4
		SD	35,9	26,9	33,4
		n	27	28	27
	timepoint 1	Mean	41,5	37,0	37,2
		SD	32,6	29,8	31,7
		n	24	28	25
	timepoint 2	Mean	43,3	35,5	32,0
		SD	28,9	27,9	30,2
		n	24	28	25
	timepoint 3	Mean	43,2	31,2	31,9
		SD	26,0	23,3	26,5
		n	23	27	25
	timepoint 4	Mean	50,8	37,2	37,6
		SD	30,3	27,5	31,2
		n	24	28	25

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 Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Vergleich von Screening-Calciumspiegeln, Differenzen in Calciumwerten (V2-V5), Normalverteilungstests und geschätzten Randmitteln (CAT V2-V5) zwischen den Gruppen A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat.

	A	B	C
Screening Calcium Level (Mean, SD, n)	2,402 (0,074), n=20	2,400 (0,072), n=26	2,415 (0,098), n=25

Difference Calcium V2-V5 (Mean, SD, n)	0,033 (0,862), n=20	0,012 (0,078), n=26	0,004 (0,757), n=25
Normalverteilung Shapiro-Wilk Screening Calcium Level (Wert, p)	0,949, p=0,353	0,962, p=0,425	0,977, p=0,813
Shapiro-Wilk Difference Calcium V2-V5 (Wert, p)	0,923, p=0,114	0,956, p=0,311	0,977, p=0,813
Deskriptiv (Mean, SD, n)	-126,5 (250,6), n=20	-150,1 (211,8), n=26	-218,2 (253,8), n=25
Geschätzte Randmittel Difference in CAT V2-V5 (Mean, SF, n)	-122,1 (54,0), n=20	-152,0 (47,2), n=26	-219,8 (48,2), n=25

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 (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: OCDS (Mittelwert und SD in den Gruppen) zu Visite 2 und Visite 5. OCDS = Obsessive Compulsive Drinking Scale. A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat.

Gruppe	OCDS Total			
	V2		V5	
	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n
A	11,7 (4,0)	24	6,8 (4,4)	24
B	11,2 (5,0)	28	7,1 (4,6)	28
C	13,0 (5,6)	26	7,6 (4,9)	26
OCDS Obsessiv				
A	4,1 (2,1)	27	2,1 (1,8)	24
B	3,6 (3,1)	28	2,6 (2,4)	28
C	4,7 (3,2)	27	2,6 (2,5)	26
OCDS Kompulsiv				
A	8,2 (2,0)	27	4,9 (3,5)	24
B	7,6 (2,3)	28	4,5 (3,0)	28
C	8,5 (3,0)	27	5,1 (3,4)	26

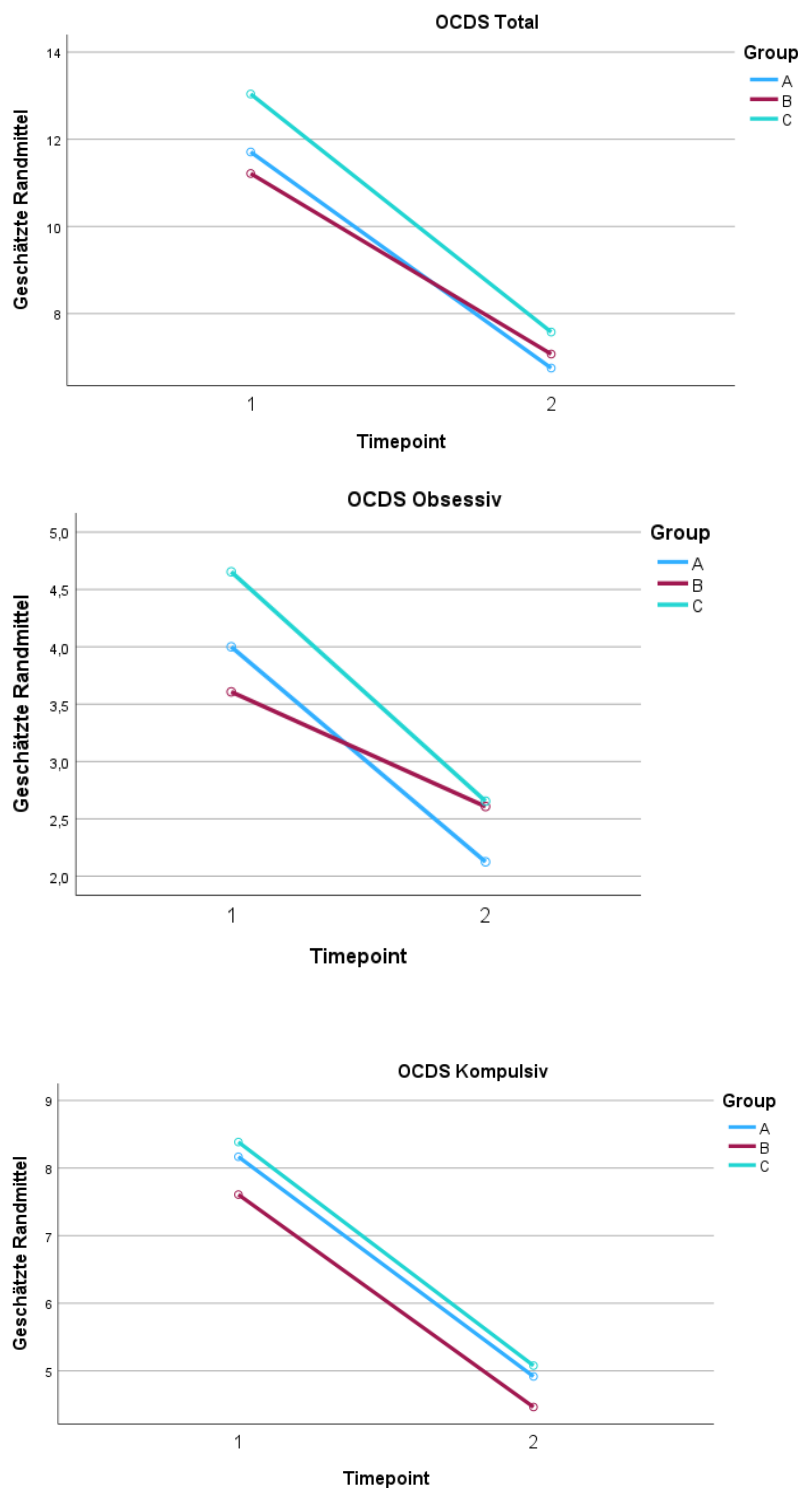


Abbildung 3: Veränderung der geschätzten Randmittel für die OCDS-Gesamtwerte (oben), Obsessiv-Werte (Mitte) sowie Kompulsiv-Werte (unten) in den Gruppen A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat zwischen den beiden Messzeitpunkten. (timepoint 1 = Visite 2; timepoint 2 = Visite 5).

Die Veränderung des gesamten OCDS-Scores und der beiden Subscores 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 ergab sich 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.

Tabelle 15: Stages of change erfasst mittels Readiness to change Fragebogen. Verteilung zum Screening, Visite 6 und Follow up. Veränderung der Stadien zwischen Screening und den Folgeerhebungen. V6 = Visite 6. FU = Follow up. Unten: Verbesserung des Stadiums in grün, Verschlechterung in rot, keine Veränderung in weiß.

Stages of change	Screening n=82	V6 n=81	FU n=66
Pre-Contemplation	8 (9,8%)	15 (18,5%)	12 (18,2%)
Contemplation	60 (73,2%)	26 (32,1%)	15 (22,7%)
Action	14 (17,1%)	40 (49,4%)	39 (59,1%)
Veränderungen der stages of change			
	Screening - V6 (n=81)		Screening - FU (n=66)

	n (%)	n (%)
increase	31 (38,3%)	34 (51,5%)
no change	39 (48,1%)	20 (30,3%)
decrease	11 (13,4%)	12 (18,2%)

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.

Tabelle 16: Timeline follow-back Maße bei Screening und Follow-up. Darstellung in Prozent und Standard-Getränken. FU = Follow-up. (FU). Gruppe A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat.

Gruppe	% Trinktage			
	Screening		FU	
	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n
A	85,9 (13,7)	22	63,4 (27,5)	22
B	78,8 (17,8)	21	58,4 (35,5)	21
C	85,6 (14,9)	20	58,0 (36,2)	20
	% Binge Tage			
	Screening		FU	
	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n
A	64,1 (24,1)	22	39,4 (32,1)	22
B	62,2 (23,5)	21	41,3 (32,6)	21
C	68,9 (22,9)	20	31,7 (37,9)	20
	Trinkmenge pro Binge Tag			
	Screening		FU	
	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n
A	8,9 (2,3)	22	8,4 (3,8)	22
B	8,2 (2,3)	21	6,3 (3,7)	21
C	8,6 (2,3)	20	6,9 (6,1)	20
	Durchschnittliche Trinkmenge pro Trinktag			
	Screening		FU	
	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n
A	7,4 (2,0)	22	6,1 (2,8)	22
B	7,4 (2,5)	21	6,2 (3,4)	21
C	7,7 (2,2)	20	5,9 (4,9)	20

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 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 Bingeage** 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 Bingeage** 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 ($F(2;60)=0,130$; $p=0,878$).

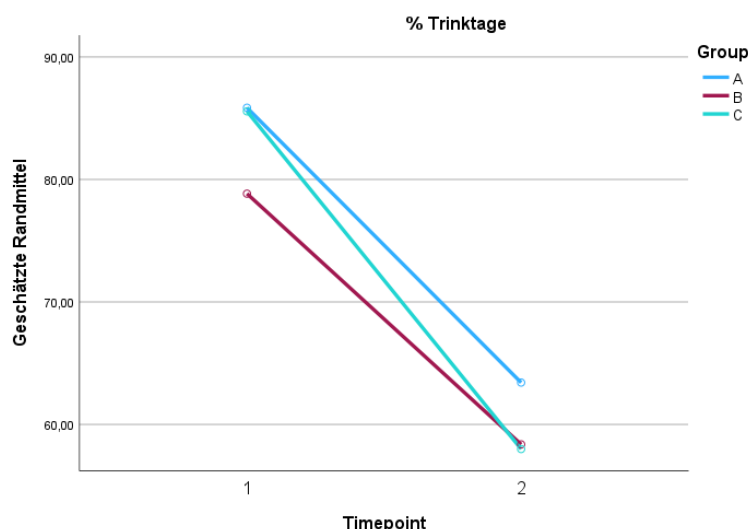


Abbildung 4: Veränderung der geschätzten Randmittel des Prozentsatzes der Trinktage in den Gruppen A, B und C zwischen den beiden Messzeitpunkten (timepoint 1 = Screening, timepoint 2 = Follow up). Alle Gruppen zeigen eine deutliche Reduktion der Trinktage, wobei die stärksten Abnahmen in den Gruppen A und C zu beobachten waren. Gruppe A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosat.

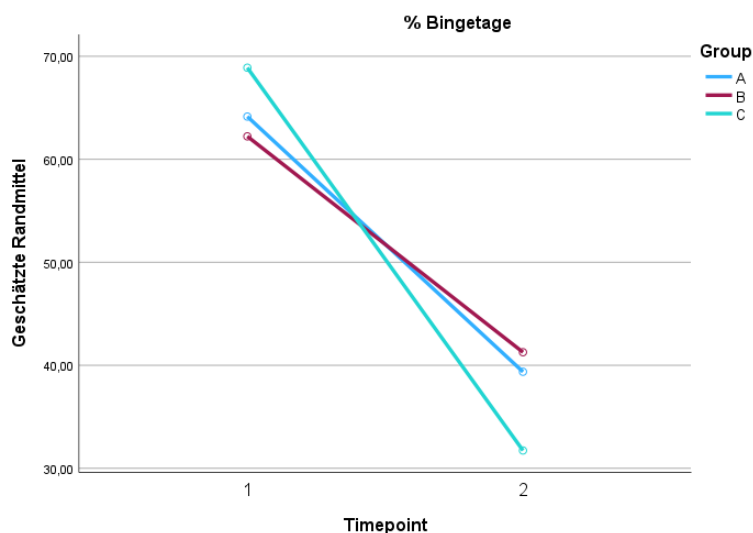


Abbildung 5: Veränderung der geschätzten Randmittel des Prozentsatzes der Bingenage in den Gruppen A, B und C zwischen den beiden Messzeitpunkten (timepoint 1 = Screening, timepoint 2 = Follow up). Alle Gruppen zeigen eine deutliche Reduktion der Binge, wobei die stärksten Abnahmen in Gruppe C zu beobachten waren. Gruppe A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosate.

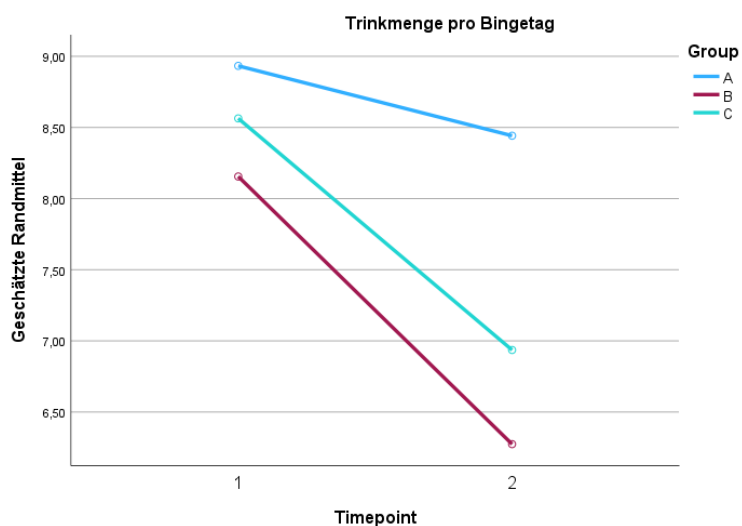


Abbildung 6: Veränderung der geschätzten Randmittel der Trinkmenge pro Trinktag in den Gruppen A, B und C zwischen den beiden Messzeitpunkten (timepoint 1 = Screening, timepoint 2 = Follow up). Alle Gruppen zeigen eine deutliche Reduktion. Gruppe A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosate.

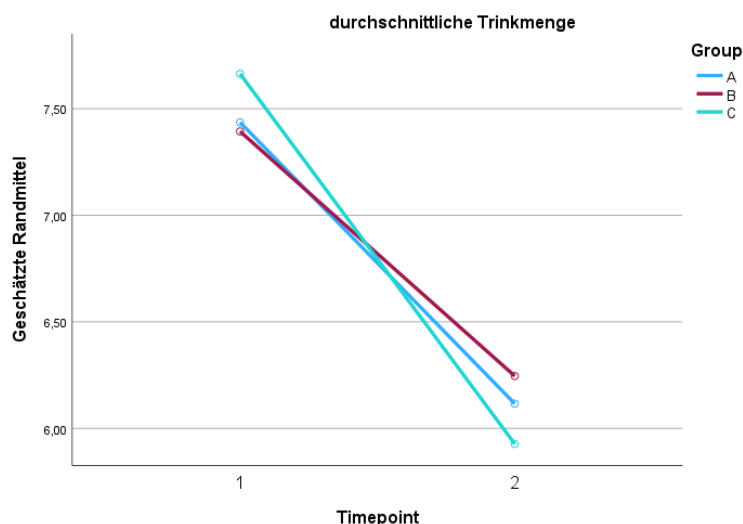


Abbildung 7: Veränderung der geschätzten Randmittel der Trinkmenge pro Trinktag in den Gruppen A, B und C zwischen den beiden Messzeitpunkten (timepoint 1 = Screening, timepoint 2 = Follow up). Stärkste Reduktion in Gruppe C. Gruppe A = Calcium, B = Placebo, C = Acamprosate.

Inanspruchnahme einer suchtspezifischen Behandlung / Beratung

Die Teilnehmer wurden zur Nutzung von Suchthilfeangeboten befragt (z. B. suchtbezogene Beratung/Behandlung durch eine Suchtberatungsstelle, Psychologen, Psychiater oder Krankenhaus). Der Vergleich erfolgte zwischen der Zeit vor der Studienteilnahme (Screening – 45 Tage) und danach (Visit 6 und Follow up). Die Ergebnisse sind in den Tabellen 17 und 18 dargestellt.

Tabelle 17: Inanspruchnahme suchtspezifischer Angebote

		Suchtspezifische Beratung/Behandlung: n (%)	
		nein	ja
Screening	n=82	66 (80,5%)	16 (19,5%)
V6	n=78	75 (96,2%)	3 (3,8%)
Follow Up	n=66	58 (87,9%)	8 (12,1%)

Tabelle 18: Änderungen in der Inanspruchnahme suchtspezifischer Angebote zwischen Screening und Visite 6 bzw. Screening und Follow-up. V6 = Visite 6, FU = Follow-up.

Screening - V6

		V6	
		nein	ja
Screening	nein	62 (98,4%)	1 (1,6%)
	ja	13 (86,7%)	2 (13,3%)

Exakter Test nach Fisher: p=0,093

Screening - FU

		FU	
		nein	ja
Screening	nein	49 (90,7%)	5 (9,3%)
	ja	9 (75,0%)	3 (25,0%)

Exakter Test nach Fisher: p=0,152

V6 - FU

		FU	
		nein	ja
V6 - FU	nein	57 (90,5%)	6 (9,5%)
	ja	0 (0,0%)	1 (100,0%)

Exakter Test nach Fisher: p=0,109

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.

Tabelle 19: Korrelationen der Aktivität der sezernierten sauren Sphingomyelinase (S-ASM) sowie der Veränderungen der S-ASM und den Zielgrößen der Alkoholinfusion und den Trinkmaßen des alltäglichen Lebens gemessen mittels Timeline follow-back. CAT = constant attention task. BAC = blood alcohol concentration. FU = Follow up. V = Visite. Sign. Signifikante p-Werte fett gedruckt.

	S-ASM Screening			Change in S-ASM at V2			Change in S-ASM at V5		
	Spe- arman Rho	p	n	Spe- arman Rho	p	n	Spe- arman Rho	p	n
Difference in CAT for alcohol between V2 and V5	0,138	0,244	73	-0,073	0,535	75	0,189	0,105	75
Difference in Break Points between V2 and V5	0,052	0,662	73	-0,058	0,619	75	0,187	0,108	75
Difference in max BAC between V2 and V5	0,142	0,231	73	0,025	0,834	75	0,170	0,144	75
Difference CAT for saline between V2 and V5	-0,101	0,396	73	0,037	0,754	75	-0,087	0,459	75
% Trinktage Screening (Screening)	0,301	0,007	79						
% Binge Tage (Screening)	0,251	0,026	79						
Tringmenge pro Bingetag (Screening)	-0,082	0,473	79						
Trinkmenge pro Trinktag (Screening)	-0,028	0,805	79						
% Trinktage (FU)	0,333	0,009	60						
% Binge Tage (FU)	0,191	0,145	60						
Tringmenge pro Bingetag (FU)	0,087	0,511	60						
Durchschnittliche Trinkmenge (FU)	0,180	0,169	60						

Die baseline S-ASM, gemessen zum Screening, korrelierte schwach bis mittelstark mit den Trinkmaßen „Prozent der Trinktage“ bzw. „Prozent der binge Tage“. Keine Korrelationen ergaben sich zwischen der Veränderung der S-ASM zu Visite 2 bzw. Visite 5 und den Zielgrößen der Alkoholinfusion (siehe Tabelle 19).

Die Auswertung des Einflusses der Medikation auf die S-ASM ist nicht Gegenstand dieses Berichts und wird separat veröffentlicht.

6.7 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE DER SICHERHEIT

6.7.1 AES UND SAES

Tabelle 20: 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 21: 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 21 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.

6.7.2 AUFTRETEN EINER SCHWANGESCHAFT:

Am 18.01.2023 wurde überraschend eine Schwangerschaft bei einer Studienteilnehmerin während eines routinemäßigen Schwangerschaftstests festgestellt (letzte Menstruation am 20.12.2022). Sie begann am 04.01.2023 mit der Einnahme von Acamprosat und setzte die Einnahme fort, bis der Prüfarzt sie am 18.01.2023 dazu aufforderte, die Einnahme zu stoppen (Gesamteinnahme in der relevanten Periode betrug 26,64 g). Es liegen keine ausreichenden

Daten zur Verwendung von Acamprosat bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien zeigen keine fetotoxischen oder teratogenen Wirkungen (SmPC). Auch ein hoher Konsum von Nikotin und Alkohol (zumindest vor Beginn der Schwangerschaft) bestand als zusätzlicher Risikofaktor. Die Teilnehmerin wurde regelmäßig telefonisch nach evtl. Komplikationen befragt. Die Schwangerschaft und Geburt verliefen unauffällig.

7 ZUSAMMENFASSUNG

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 (siehe 6.7.1).

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.

Die Studiendurchführung verzögerte sich erheblich. Wir führend dies auf die einschränkenden Maßnahmen im Zusammenhang mit der SARS-Cov2-Pandemie zurück.

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.

8 PUBLIKATIONEN

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieses Berichts befinden sich vier Publikationen in Arbeit:

- 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

9 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.

Sponsor

<u>Maik Spreer</u>	<u>Dresden, 03.02.2025</u>	<u></u>
Name in Druckbuchstaben	Ort, Datum	Unterschrift

Biometrie

<u>Cathrin Sauer</u>	<u>Dresden, 03.02.2025</u>	<u></u>
Name in Druckbuchstaben	Ort, Datum	Unterschrift

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
AMG	Arzneimittelgesetz
AR	adverse reaction
ASA	Alkoholselbstverabreichung
ASM	saure Sphingomyelinase
BAK	Blutalkoholkonzentration
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAT	Constant attention task
CIWA-Ar	Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale, revised
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	Electronic Case Report Form
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAS	Full analysis set
FPFV	First patient first visit
GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Conference on Harmonization
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
ISF	Investigator Site File
ITT	Intention to treat
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
LPLV	Last patient last visit
NA	not applicable
ND	not done
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PPS	Per protocol set
SAE	Serious Adverse Event
SAR	Serious Adverse Reaction
SAS	Safety Analysis Set
s-ASM	Sezernierte saure Sphingomyelinase (acid sphingomyelinase)
SDV	Source Data Verification
SOP	Standard Operating Procedure
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TEMA	Verhaltenstest zur Entwicklung von Medikamenten bei Alkoholabhängigkeit
TLFB	Timeline Follow-back Interview (zur Erfragung von täglichen Trinkmengen)
TMF	Trial Master File
UAR	Unexpected Adverse Reaction

VAS

Visuelle Analogskala

11 LITERATURVERZEICHNIS

- Anton, Raymond F., Stephanie S. O'Malley, Domenic A. Ciraulo, Ron A. Cisler, David Couper, Dennis M. Donovan, David R. Gastfriend, James D. Hosking, Bankole A. Johnson, Joseph S. LoCastro, Richard Longabaugh, Barbara J. Mason, Margaret E. Mattson, William R. Miller, Helen M. Pettinati, Carrie L. Randall, Robert Swift, Roger D. Weiss, Lauren D. Williams, Allen Zweben, und for the COMBINE Study Research Group. 2006. „Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol DependenceThe COMBINE Study: A Randomized Controlled Trial“. *JAMA* 295(17):2003–17. doi: 10.1001/jama.295.17.2003.
- Mann, Karl, Falk Kiefer, Rainer Spanagel, und John Littleton. 2008. „Acamprosate: Recent Findings and Future Research Directions“. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 32(7):1105–10. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00690.x.
- Rösner, Susanne, Andrea Hackl-Herrwerth, Stefan Leucht, Philippe Leher, Simona Vecchi, und Michael Soyka. 2010. „Acamprosate for Alcohol Dependence“. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (9):CD004332. doi: 10.1002/14651858.CD004332.pub2.
- Spanagel, Rainer, Valentina Vengeliene, Bernd Jandeleit, Wolf-Nicolas Fischer, Kent Grindstaff, Xuexiang Zhang, Mark A. Gallop, Elena V. Krstew, Andrew J. Lawrence, und Falk Kiefer. 2014. „Acamprosate Produces Its Anti-Relapse Effects via Calcium“. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 39(4):783–91. doi: 10.1038/npp.2013.264.
- Spreer, Maik, Xina Grähler, Ina-Maria Klut, Feras Al Hamdan, Wolfgang H. Sommer, Martin H. Plawecki, Sean O'Connor, Michael Böttcher, Cathrin Sauer, Michael N. Smolka, und Ulrich S. Zimmermann. 2023. „Using Naltrexone to Validate a Human Laboratory Test System to Screen New Medications for Alcoholism (TESMA)- a Randomized Clinical Trial“. *Translational Psychiatry* 13(1):1–9. doi: 10.1038/s41398-023-02404-7.
- Technische Universität Dresden. 2024. *Investigation of the Efficacy of Acamprosate and Calcium in Comparison to Placebo as Validation of a Behavioural Test for Alcohol Dependence (TEMACA)*. Clinical trial registration. NCT03634917. clinicaltrials.gov.