

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Alkoholabhängigkeit:
Pharmakologische Behandlung mit Pregabalin und Levetiracetam
sowie Veränderungen des Essverhaltens im Behandlungsverlauf**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Stickel (geb. Förg)

.....

aus Wolfratshausen

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt.....	2
Abstract.....	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Beschreibung und Epidemiologie.....	4
1.2 Behandlung und Verlauf.....	4
a: Pharmakologische Behandlung des Alkoholentzugssyndroms.....	5
b: Pharmakologische Interventionen zur Rückfallprophylaxe.....	6
c: Selbstregulatorische Verhaltensweisen in der Abstinenz.....	7
1.3 Zielstellung der Dissertation.....	8
Studie a: Pregabalin in der stationären Alkoholentzugsbehandlung.....	8
Studie b: Levetiracetam in der Alkohol-Rückfallprävention.....	8
Studie c: Veränderungen im Essverhalten nach ambulanter Alkoholentzugsbehandlung.....	8
2 Methodik.....	9
Studie a: Pregabalin in der stationären Alkoholentzugsbehandlung.....	9
Studie b: Levetiracetam in der Alkohol-Rückfallprävention.....	11
Studie c: Veränderungen im Essverhalten nach ambulanter Alkoholentzugsbehandlung.....	13
3 Ergebnisse.....	14
Studie a: Pregabalin in der stationären Alkoholentzugsbehandlung.....	14
Studie b: Levetiracetam in der Alkohol-Rückfallprävention.....	15
Studie c: Veränderungen im Essverhalten nach ambulanter Alkoholentzugsbehandlung.....	15
4 Diskussion.....	16
Studie a: Pregabalin in der stationären Alkoholentzugsbehandlung.....	17
Studie b: Levetiracetam in der Alkohol-Rückfallprävention.....	18
Studie c: Veränderungen im Essverhalten nach ambulanter Alkoholentzugsbehandlung.....	18
Schlussfolgerungen.....	19
5 Literatur.....	20
Eidesstattliche Versicherung.....	25
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	27
Lebenslauf.....	47
Publikationsliste.....	49
Danksagung.....	51

Abstrakt

Diese Dissertation beschäftigt sich mit verschiedenen Aspekten der medikamentösen Behandlung und des weiteren Verlaufs von Alkoholabhängigkeit. Erstens soll geprüft werden, ob Pregabalin Entzugserscheinungen dämpft (Studie a), zweitens ob Levetiracetam ein wirksames Medikament zur Förderung der Abstinenz darstellt (Studie b), und drittens ob nach einer Entzugsbehandlung eine Veränderung des Essverhaltens, insbesondere des Schokoladenkonsums, zu beobachten ist (Studie c). Es handelt sich um zwei randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, industriegeförderte Medikamentenstudien (Studie a und b) und eine prospektive Fragebogenstudie zur Veränderung von Essverhalten (Studie c).

Die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin in der stationären Behandlung des Alkoholentzugssyndroms bei 42 Patienten war Ziel der Studie a. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen Pregabalin und Placebo im Gesamtverbrauch der Add-On-Medikation Diazepam von Tag zwei bis Tag sechs der Entzugsbehandlung. Die Überlegenheit einer Behandlung mit Pregabalin konnte also nicht nachgewiesen werden.

In der multizentrischen Studie über die Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam für die Alkohol-Rückfallprävention (Studie b) wurden 201 aktuell abstinenten Patienten untersucht. Es konnten zwischen Levetiracetam- und Placebo-Gruppe keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Rückfallrate und Zeitpunkt des Rückfalls gefunden werden. Folglich konnten keine Belege für die Wirksamkeit von Levetiracetam in den ersten 16 Wochen nach einer Alkoholentzugsbehandlung geliefert werden.

In der Beobachtungsstudie c wurden 150 Patienten eingeschlossen und über einen Zeitraum von sechs Monaten nach Beginn einer ambulanten Entzugsbehandlung zu Veränderungen in ihrem Essverhalten und Verlangen befragt. Vor allem innerhalb des ersten Monats wurde eine signifikante Zunahme im Verlangen nach und Konsum von Schokolade beobachtet. Patienten, die im ersten Monat abstinent geblieben waren, zeigten im Vergleich zu nicht-abstinenten Patienten einen dreifach höheren Schokoladenkonsum. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Verlangen nach Alkohol und dem Verlangen nach bzw. Konsum von Schokolade nachgewiesen werden.

Abstract

This thesis explores different aspects of pharmacological treatment in alcohol dependence and the course of the disease. Firstly, we aimed to investigate if pregabalin attenuates the severity of withdrawal symptoms (study a), secondly, whether levetiracetam is an effective drug for promoting abstinence (study b), and third, whether changes in nutrition-related behaviors, particularly in chocolate consumption, can be observed after detoxification treatment (study c). Thus, the thesis comprises two randomized, placebo-controlled, double-blind, industry-sponsored drug trials (studies a and b) and a prospective questionnaire-based study on changes in nutrition-related behaviors (study c).

Study a examined the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome in 42 inpatients. There were no significant differences between the two groups pregabalin and placebo in the required total amount of the add-on medication diazepam from day two to day six of detoxification treatment. Pregabalin was not shown to be superior to placebo in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome.

In the multicenter study on the efficacy and safety of levetiracetam for alcohol relapse prevention (study b) 201 currently abstinent patients were examined. The groups receiving levetiracetam or placebo did not significantly differ in relapse rates and time to relapse. Consequently, no evidence in favor of levetiracetam compared with placebo could be found concerning its efficacy in the first 16 weeks after alcohol detoxification treatment.

One hundred and fifty patients were enrolled in the observational study c. They were asked to answer questions concerning their nutrition-related behaviors and cravings over a period of six months after starting outpatient detoxification treatment. Especially within the first month, a significant increase in the consumption of and craving for chocolate was observed. Patients, who had remained abstinent within the first month, showed a threefold higher chocolate consumption compared to non-abstinent patients. No correlation was found between alcohol craving and the desire for or consumption of chocolate.

1 Einleitung

1.1 Beschreibung und Epidemiologie

Der regelmäßige Konsum von Alkohol ist weltweit einer der größten Gesundheitsrisiken (1). Rund 1,6 Millionen Menschen in Deutschland zeigen einen schädlichen Gebrauch von Alkohol und ca. 1,8 Millionen gelten als alkoholabhängig (2). Entsprechend dem Diagnosesystem International Classification of Diseases 10 (ICD-10, 3) liegt ein Abhängigkeitssyndrom vor, wenn mindestens drei der folgenden Kriterien innerhalb des letzten Jahres zutreffen: starkes Verlangen nach Alkohol, verminderte Kontrolle über den Gebrauch, körperliches Entzugssyndrom, Toleranzentwicklung, Vernachlässigung anderer wichtiger Interessen zugunsten des Alkoholgebrauchs und Konsum trotz eindeutiger schädlicher Folgen.

Alkoholabhängigkeit ist eine chronische Erkrankung, die mit einer eingeschränkten psychischen Gesundheit und sozialen Funktionsfähigkeit verbunden ist (4). Vor allem durch das Auftreten von Trinkrezidiven verursacht sie zudem enorme gesellschaftliche Kosten (5). Aus diesen Gründen sollte der Verbesserung von Therapiestrategien eine hohe Priorität eingeräumt werden. Eine Möglichkeit der Therapieoptimierung ist die Verbesserung der pharmakologischen Behandlung, eine weitere liegt in der genaueren Identifikation von Risikofaktoren für einen Rückfall. Insbesondere im Bereich des Abbaus von dysfunktionalen Verhaltensweisen und dem Aufbau von Alternativverhalten liegt Potential, da beides gezielt psychotherapeutisch erarbeitet werden kann.

1.2 Behandlung und Verlauf

Die professionelle Behandlung der Alkoholabhängigkeit verläuft in unterschiedlichen Phasen. Zunächst erfolgt die akute körperliche Entgiftung. Idealerweise wird diese als qualifizierte Entzugsbehandlung durchgeführt, bei der neben der Behandlung der Intoxikations- und Entzugssymptome auch auf weitere psychische und somatische Begleit- und Folgeerkrankungen explizit eingegangen wird. Entsprechend des

Versorgungsalgorithmus der S3 Leitlinie sollte nach der Entzugsphase nahtlos eine Postakutbehandlung zur Entwöhnung von Alkohol und zur Stabilisierung angeboten werden. Diese kann in unterschiedlichen Behandlungssettings erfolgen, in denen verschiedene psychologische, psychosoziale und pharmakologische Interventionen zum Einsatz kommen (6).

a: Pharmakologische Behandlung des Alkoholentzugssyndroms

Chronischer Alkoholkonsum verursacht ein Ungleichgewicht der Aktivität des Zentralnervensystems (7-9). Neben anderen Prozessen führt einerseits die andauernde Stimulation der inhibitorischen GABA (Gamma-amino-Buttersäure)-Rezeptoren zu einer Reduktion dieser Rezeptoren. Andererseits löst die chronische Blockade der exzitatorischen Glutamat-NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren einen Anstieg von Dichte und Aktivität der NMDA-Rezeptoren aus. Bei einem plötzlichen Stopp des Alkoholkonsums führen die verminderte Ansprechbarkeit der inhibitorischen Rezeptoren bei gleichzeitiger Überempfindlichkeit exzitatorischer Rezeptoren zu einer Übererregbarkeit des Nervensystems (9-12). Daher entwickeln die meisten alkoholabhängigen Patienten innerhalb von sechs bis 24 Stunden, nachdem sie den Alkoholkonsum eingestellt haben, Entzugssymptome wie Angst, Tremor, Tachykardie, Bluthochdruck, Unruhe, Übelkeit, Schwitzen, Schlaflosigkeit etc. (13-15). Darüber hinaus besteht das Risiko generalisierter Krampfanfälle sowie von Delirien. Aufgrund möglicher schwerer Symptome und dieser lebensbedrohlichen Komplikationen ist eine pharmakologische Behandlung indiziert (12).

GABAerge Medikamente wie Benzodiazepine sind in der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms weit verbreitet und gelten als wirksam und sicher (12, 16, 17). Jedoch werden auch verschiedene Nebenwirkungen wie Lebertoxizität sowie übermäßige Sedierung, Gedächtnisstörungen und Atemdepression bei Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen (18), sowie die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit berichtet (7, 19). In diesem Zusammenhang sind u.a. Antiepileptika zunehmend in den Blickpunkt des Interesses gerückt (19-21). Pregabalin ist ein Strukturanalogon der GABA ohne direkte agonistische Aktivität an GABA-A und GABA-B-Rezeptoren (22). Es bindet an die alpha-2-delta-Subeinheit des spannungsabhängigen Kalziumkanals und hemmt die Freisetzung von Neurotransmittern wie Glutamat und Noradrenalin (23-26). Ein potenzieller

Vorteil von Pregabalin bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms ist seine antiepileptische, schmerzlindernde, angstlösende und antidepressive Wirkung (19, 27-31). Weitere Vorteile von Pregabalin könnten die renale Elimination, die geringen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie die berechenbare und lineare Pharmakokinetik sein (22). Einige wenige Studien liefern erste Hinweise für die Wirksamkeit von Pregabalin in der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms (19, 32, 33). Es mangelt jedoch bislang an klinischen, randomisierten und Placebo-kontrollierten Untersuchungen. Die Studie a widmet sich mit entsprechendem Design der Fragestellung, ob Pregabalin für die Behandlung des Alkoholentzugssyndroms geeignet ist.

b: Pharmakologische Interventionen zur Rückfallprophylaxe

Nach der Alkoholentzugsbehandlung sollte eine Postakutbehandlung folgen mit dem Ziel, die Abstinenz aufrechtzuerhalten oder den früheren Konsum zumindest zu reduzieren (Menge, Zeit, Frequenz) (6). Metaanalysen zeigen relativ niedrige kurzfristige Abstinenzraten bei behandelten (43%) aber insbesondere auch bei unbehandelten Patienten (21%) (34, 35). In diesem Zusammenhang sind pharmakologische Interventionen zur Rückfallprophylaxe Gegenstand der Forschung. Acamprosat und Naltrexon kommen vielfach zum Einsatz und gelten als wirksam und sicher (6). Da der Behandlungseffekt jedoch in beiden Fällen als lediglich moderat gilt (36, 37), wird weiterhin nach nebenwirkungsarmen und effizienten Medikamenten zur Rückfallprophylaxe gesucht. Levetiracetam ist ein Pyrrolidin-Derivat und wird erfolgreich bei Patienten mit Epilepsien eingesetzt (38). Der genaue Wirkmechanismus von Levetiracetam ist bislang unklar. Es wird beschrieben, dass es spezifisch an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A) bindet. Theoretisch kommt es dadurch zu einer Modulation übermäßiger neuronaler Aktivierung. Somit scheint es nicht nur für Epilepsien sondern auch für andere Zustände geeignet zu sein, in denen eine übermäßige neuronale Aktivierung vorliegt (39). Vorstudien haben gezeigt, dass Levetiracetam Alkoholkonsum reduziert und führen somit zu der Hypothese, dass dieses Medikament in der Alkoholrückfallprophylaxe wirksam sein könnte (40, 41). Auch bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und komorbider Angst wird Levetiracetam als wirksam für die Reduktion von sowohl Angst als auch Alkoholkonsum beschrieben (42). Da bei der Rückfallprophylaxe die Medikation langfristig eingenommen werden muss, ist auch

das günstige Sicherheitsprofil von Levetiracetam von Vorteil (43), sowie die unveränderte Ausscheidung über die Niere (44). Die im Rahmen der Alkoholerkrankung häufig belastete Leber wird somit verschont. Für die Rückfallprävention mit Levetiracetam mangelt es bislang ebenfalls an randomisierten Placebo-kontrollierten Studien. Studie b beschäftigt sich mit dieser Fragestellung.

c: Selbstregulatorische Verhaltensweisen in der Abstinenz

Neben der pharmakologischen Behandlung der Alkoholabhängigkeit ist der Aufbau alternativer Verhaltens- und Denkstrategien für den Patienten von großer Bedeutung. Dabei stellen sich die Fragen, welche Alternativen zum Alkoholkonsum ausprobiert werden und welche Strategie auch einen funktionalen Ersatz für das Suchtverhalten darstellt.

Verschiedene Forscher vermuten, dass Verhaltensweisen, die die Aktivität des sogenannten mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystems beeinflussen (wie Essen, Trinken, Rauchen), während der Anpassung an die Abstinenz eine Art Selbstregulation darstellen (45-47). Es gibt die Hypothese, dass Essen als Ersatz verwendet wird, um die Stimmung zu regulieren, Langeweile zu beheben oder das Verlangen nach einem Suchtmittel zu senken (46). Junghanns et al. (47, 48) fanden eine signifikante Zunahme des Konsums von Süßigkeiten bei alkoholabhängigen Patienten, die sich in einer Postakutbehandlung befanden. Zudem beobachteten sie einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem Alkoholverlangen und dem Verlangen nach sowie dem Konsum von Süßigkeiten. Fraglich ist bislang, inwieweit ein verändertes Essverhalten die Prognose von alkoholabhängigen Patienten verbessert oder ob es im Sinne einer Suchtverlagerung zur Aufrechterhaltung der Suchtmechanismen beiträgt. Die Studie c soll Änderungen des Essverhaltens im Verlauf nach einer Entzugsbehandlung weiter beleuchten.

1.3 Zielstellung der Dissertation

Die Dissertation umfasst drei Studien, die auf unterschiedliche Art und Weise einen Beitrag zum Verständnis und zur Verbesserung der Behandlung von Alkoholabhängigkeit leisten sollen. Während die pharmakologischen Studien a und b die Wirksamkeit von Medikamenten in unterschiedlichen Behandlungsphasen (Entzugs- und Postakutbehandlung) fokussieren, geht es in Studie c um eine Beobachtung des Essverhaltens (insbesondere des Konsums von Schokolade) im Verlauf der Erkrankung. Dabei stellt sich die Frage, ob Verhaltensänderungen im Sinne einer Selbstregulation zur Aufrechterhaltung der Abstinenz gedeutet werden könnten.

Studie a: Pregabalin in der stationären Alkoholentzugsbehandlung

Ziel ist es zu prüfen, ob durch Pregabalin die Entzugserscheinungen und das Alkoholverlangen alkoholabhängiger Patienten vermindert werden können.

Studie b: Levetiracetam in der Alkohol-Rückfallprävention

Es wird untersucht, ob Levetiracetam eine rückfallprophylaktische Wirkung bei alkoholabhängigen Patienten hat, die erfolgreich entgiftet haben.

Studie c: Veränderungen im Essverhalten nach ambulanter Alkoholentzugsbehandlung

Es sollen bei alkoholabhängigen Patienten, während und nach einer ambulanten Entzugsbehandlung, Veränderungen des Konsums von Süßigkeiten und Schokolade sowie des Verlangens danach erfasst werden. Zudem sollen Unterschiede zwischen abstinenten und rückfälligen Patienten sowie Zusammenhänge zwischen Alkoholverlangen und dem Verlangen nach bzw. Konsum von Schokolade untersucht werden.

2 Methodik

Studie a: Pregabalin in der stationären Alkoholentzugsbehandlung

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine monozentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Es wurden Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahre eingeschlossen, die sowohl eine Alkoholabhängigkeit als auch aktuell ein Alkoholentzugssyndrom nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV, 49) und ICD 10 (3) zeigten. Bedingungen für den Studieneinschluss waren ein negatives Urindrogenscreening, sowie ein Summenwert von mindestens vier in der Alcohol Withdrawal Syndrome Scale (AWSS, 50). Die Patienten mussten die Bedeutung und Tragweite der Studie verstehen und vor Studienbeginn ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme abgegeben haben. Bei Frauen musste zudem ein negativer Schwangerschaftstest sowie entweder mindestens seit einem Jahr die Menopause, ein Zustand nach Sterilisierung oder eine Verhütungsmethode mit Pearl-Index größer als eins vorliegen.

Ausschlusskriterien waren ein beginnendes oder bestehendes delirantes Syndrom bei Einweisung, eine weitere zusätzliche Substanzabhängigkeit außer Nikotin- und/oder Koffeinabhängigkeit (nicht aber Cannabis-Abusus) oder eine vorbestehende epileptische Erkrankung (nicht aber bekannte Alkoholentzugskrampfanfälle). Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, die eine Anamnese von Hirntraumata oder anderen neurologischen Erkrankungen (nicht aber alkoholassozierte neurologische Störungen, z.B. Polyneuropathie) hatten. Eine aktuelle kontinuierliche Vorbehandlung mit Medikamenten, die Entzugserscheinungen beeinflussen können sowie Kontraindikationen oder bekannte schwere Nebenwirkungen bei Diazepam oder Pregabalin waren weitere Gründe für den Ausschluss. Frauen in Stillzeit durften ebenfalls nicht teilnehmen. Ausgeschlossen wurden auch Patienten mit weiteren behandlungsbedürftigen psychiatrischen Störungen, mit akuter Suizidalität, schweren internistischen Erkrankungen, schwerer Nierenschädigung oder schwerer Leberschädigung.

Insgesamt 42 Patienten wurden über sieben Tage mit täglichen Visiten untersucht. Die Randomisierung zu den Studienarmen Pregabalin oder Placebo wurde durch die Apotheke

vorgenommen. Das Studienteam erhielt lediglich eine Randomisierungsnummer, die mit einer Nummer auf den Medikamentencontainern korrespondierte. Die Patienten erhielten sechs Tage lang Pregabalin oder Placebo als orale Gabe nach folgendem Dosierungsschema: 300mg jeweils an Tag eins und zwei, 200mg an Tag drei und vier, sowie 100mg an Tag fünf und sechs. Als adjuvante Medikation erhielten beide Gruppen bei Bedarf Diazepam. Die Bedarfsbestimmung erfolgt alle vier Stunden mit der AWSS und resultierte aus dem Schweregrad der Entzugssymptome: Bei 4-5 Punkten 5mg, bei 6-9 Punkten 10mg, bei ≥ 10 Punkten 20mg. Die Tageshöchstdosis wurde auf 60mg festgelegt. Täglich wurden der Gebrauch von Diazepam und die Symptome des Alkoholentzugs mit dem AWSS, Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar, 51) und der Visuellen Analogskala für Entzugserscheinungen (VASE, 52) überwacht. Zudem wurden Alkoholverlangen mit der Visuellen Analogskala für Craving (VACS, 52), unerwünschte Ereignisse und Sicherheitsparameter erhoben. Bei Studienbeginn und -ende kamen darüber hinaus folgende neuropsychologische Tests zum Einsatz: Clinical Global Impression (CGI, 53), Hamilton Anxiety Scale (HAM-A, 54) und Hamilton-Depression Scale (HAM-D, 55).

Die Hypothesen lauteten:

Die notwendige kumulative Gesamtdosis der Ko-Medikation Diazepam verringert sich unter Pregabalin-Therapie.

Pregabalin ist ein gut verträgliches und sicheres Medikament in der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms.

Primäre Zielgröße war der Gesamtverbrauch der Add-On-Medikation Diazepam von Tag zwei bis Tag sechs der Alkoholentzugsbehandlung. Sekundäre Zielgrößen waren die Differenz des AWSS-Scores und CIWA-Ar, Verträglichkeit der Studienmedikation, Sicherheit, Drop-Out-Rate und Veränderungen der alkoholspezifischen bzw. neuropsychologischen Skalen CGI, VASC, VASE, HAM-A, HAM-D.

Das Datenmanagement wurde vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Charité (KKS) überwacht. Die Auswertung wurde mit dem Statistical Package for Social Science Version 19 (SPSS) durchgeführt und erfolgte nach dem Intention-to-treat Prinzip. Da keine Normalverteilung gegeben war, erfolgte die Auswertung mit nonparametrischen Tests (χ^2 -Test, Mann-Whitney U-Test und Wilcoxon-Test).

Studie b: Levetiracetam in der Alkohol-Rückfallprävention

Diese Studie erfolgte multizentrisch (zehn Zentren), prospektiv, randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert. Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren, die gemäß DSM-IV (49) und ICD-10 (3) die Kriterien einer Alkoholabhängigkeit erfüllten und einen stationären Alkoholentzug absolviert hatten (mindestens drei Tage und maximal 14 Tage her) wurden in die Studie aufgenommen. Die Patienten mussten die Bedeutung und Tragweite der Studie verstehen und vor Studienbeginn ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme abgegeben haben. Ausschlusskriterien waren beginnendes oder bestehendes Alkoholentzugssyndrom, gleichzeitige Entwöhnungstherapie oder spezifische psychotherapeutische Behandlung sowie aktuelle Ko-Medikation mittels Medikamenten, die signifikant Entzugserscheinungen oder Alkoholverlangen beeinflussen oder die Abstinenz fördern können (wie Antiepileptika, Neuroleptika, Clonidin, Antidepressiva, Naltrexon, Acamprosat, Disulfiram). Zum Studienausschluss kam es auch bei einem positiven Urindrogenscreening für Benzodiazepine oder andere sedative Hypnotika oder einem positiven Atemalkoholtest. Patienten mit einer weiteren akuten, behandlungsbedürftigen, psychiatrischen Störung nach DSM-IV, akuter Suizidalität sowie mit jeglicher weiterer zusätzlicher Substanzabhängigkeit (außer Nikotinabhängigkeit und/oder Cannabisabusus) durften nicht teilnehmen. Schwangerschaft, Stillzeit und Epilepsie in der Anamnese führten ebenfalls zum Studienausschluss. Folgende Komplikationen in der Vorgeschichte waren weitere Ausschlussgründe: Alkoholhalluzinose, Korsakoff-Syndrom oder Wernicke-Enzephalopathie, schwere Nierenschädigung oder dekompensierte Leberzirrhose (Child B, C, 56) bzw. Verdacht auf eine Zirrhose und folgendem klinischen Erscheinungsbild: Anzeichen von portaler Hypertonie, hepatozellulärem Versagen, Thrombozytopenie und schwere internistische Erkrankungen, z.B. Pankreatitis, Pneumonie, Herzinfarkt, gastrointestinale Blutungen.

Es wurden insgesamt 201 Patienten über 147 Tage in 13 Visiten untersucht (1.-6. wöchentlich, 7.-12.14-tägig und 13. 28 Tage später). Eine Woche nach dem Screening erfolgte die Randomisierung und medikamentöse Behandlung. Die Randomisierung zu den Studienarmen Levetiracetam oder Placebo wurde computergestützt, zentral und unabhängig vom Studienzentrum vorgenommen. Das Studienteam erhielt lediglich eine

Randomisierungsnummer, die mit einer Nummer auf den Medikamentencontainern korrespondierte. Die Patienten erhielten bis zu 112 Tage Levetiracetam oder Placebo als orale Gabe. Die tägliche Dosierung von Levetiracetam war 1000mg in der ersten Woche, 2000mg von Woche zwei bis 14, 1000mg in Woche 15 und 500mg in der Woche 16. Achtundzwanzig Tage nach der Behandlungsphase wurde eine follow-up Visite durchgeführt.

Die Hypothesen lauteten:

Die Therapie mit Levetiracetam reduziert Alkohorrückfallraten und verlängert den Zeitraum bis zum ersten schweren Alkohorrückfall.

Levetiracetam ist ein gut verträgliches und sicheres Medikament in der Alkohorrückfallprophylaxe.

Primäre Zielgrößen waren die Rate und der Zeitpunkt des schweren Alkohorrückfalls (>60g/d reiner Alkohol für Männer und >48g/d für Frauen über zwei Tage bzw. leichte Alkoholtrinkrezidive an fünf Tagen innerhalb sieben aufeinanderfolgender Tage). Alkohorrückfälle wurden mit dem Timeline Follow-back Interview erhoben (57). Zudem galten Studienteilnehmer, bei denen keine zuverlässige Information zu dem Trinkstatus vorlag als rückfällig. Sekundäre Zielgrößen waren Abstinenzraten, Zeit bis zum ersten Ethanolkonsum, Einhaltung des Behandlungsplans, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Alkoholverlangen gemäß der Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS, 58).

Das Datenmanagement wurde vom KKS überwacht. Die Auswertung wurde mit SPSS durchgeführt und erfolgte nach dem Intention-to-treat Prinzip. Die Rückfallraten der beiden Gruppen (Verum und Placebo) wurden mit einem Yate korrigierten χ^2 -Test verglichen. Für den Vergleich des Zeitpunktes des ersten Rückfalls wurde ein T-Test verwendet. Die Verläufe wurden mit Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ und dem Innersubjektfaktor „Zeit“ wurde berechnet, um die Verläufe des Verlangens (OCDS) zu vergleichen.

Studie c: Veränderungen im Essverhalten nach ambulanter Alkoholentzugsbehandlung

In diese prospektive Beobachtungsstudie wurden 150 Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren eingeschlossen, die gemäß ICD-10 (3) und DSM-IV (49) die Kriterien einer Alkoholabhängigkeit erfüllten und innerhalb der nächsten vier Tage eine einwöchige ambulante Alkoholentzugsbehandlung beginnen würden. Die Patienten erhielten während der Entzugsbehandlung, je nach Schweregrad der Entzugssymptomatik, maximal sieben Tage lang Levetiracetam und ggf. auch Diazepam. Sie mussten schriftlich ihr Einverständnis zur Studie erklären. Patienten mit weiteren Abhängigkeitserkrankungen nach ICD-10 (außer Nikotin), mit ausgeprägten kognitiven Beeinträchtigungen sowie mit gesetzlicher Betreuung wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Studienteilnehmer füllten Fragebögen zum Gesundheitsverhalten und zum Verlangen zu vier Messzeitpunkten aus: vor der Entzugsbehandlung (t1), eine Woche (t2), einen Monat (t3) und sechs Monate (t4) nach t1.

Mit dem Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsverhaltens (FEG, 59) wurden die Häufigkeit des Konsums von Schokolade und Süßigkeiten, die Vorliebe für Süßes, der Raucherstatus und das Ausmaß an physischer Aktivität erhoben. Zwecks Vergleichbarkeit mit den Studien von Junghanns et al. (47, 48) wurde das Verlangen nach Schokolade und anderen Süßigkeiten sowie die Menge des täglichen Konsums mit dem Craving-Shift Fragebogen dieser Arbeitsgruppe erfasst. Das Verlangen nach Alkohol wurde mit dem OCDS (58) erhoben. Als Rückfall wurde jeglicher Alkoholkonsum definiert, der bei den Folgeterminen berichtet oder mittels Atemalkoholtest festgestellt wurde.

Die Hypothesen lauteten:

Das Verlangen nach sowie der Konsum von Schokolade und anderen Süßigkeiten nehmen im Verlauf zu.

Abstinente Patienten haben einen höheren Schokoladenkonsum als rückfällige Patienten.

Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alkoholverlangen und dem Verlangen nach bzw. Konsum von Schokolade.

Zusätzlich wurde untersucht, welche Rolle eine besondere Vorliebe für Süßes spielt und ob bestimmte Patienten in besonders drastischer Weise ihr Essverhalten ändern.

Die Auswertung erfolgte mit SPSS. Zur Berechnung der Häufigkeitsverteilung bei kategorialen Variablen wurden χ^2 -Tests durchgeführt, wohingegen ANOVA oder t-Tests für die Berechnung von Mittelwertunterschieden bei intervallskalierten Variablen eingesetzt wurden. Korrelationskoeffizienten wurden nach Pearson berechnet.

3 Ergebnisse

Studie a: Pregabalin in der stationären Alkoholentzugsbehandlung

Die 42 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden zu gleichen Teilen in die Gruppen Pregabalin und Placebo randomisiert. Bei allen Patienten wurde eine Reduktion des Diazepamgebrauchs von Tag zwei zu Tag sechs beobachtet (Pregabalin: $Z=-2,84$, $p=0,00$, Placebo: $Z=-2,92$, $p=0,00$). Jedoch konnten weder beim Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte, noch bei der Differenz von Tag zwei zu Tag sechs ($p=0,71$) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Des Weiteren zeigten alle Patienten einen signifikanten Rückgang der Alkoholentzugssymptomatik (AWSS: Pregabalin: $Z=-2,63$, $p=0,01$, Placebo: $Z=-2,96$, $p=0,00$; CIWA: Pregabalin: $Z=-2,64$, $p=0,01$, Placebo: $Z=-3,51$, $p=0,00$; VASW: Pregabalin: $Z=-3,30$, $p=0,00$, Placebo: $Z=-3,62$, $p=0,00$). Auch eine Reduktion von Angst (HAM-A: Pregabalin: $Z=-3,03$, $p=0,00$, Placebo: $Z=-2,54$, $p=0,01$), Depressivität (HAM-D: Pregabalin: $Z=-3,07$, $p=0,00$, Placebo: $Z=-3,35$, $p=0,00$) und Alkoholverlangen konnten in beiden Gruppen beobachtet werden (VASC: Pregabalin: $Z=-2,98$, $p=0,00$, Placebo: $Z=-3,11$, $p=0,00$). Jedoch gab es auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In beiden Gruppen berichteten 16 Patienten unerwünschte Ereignisse während der Alkoholentzugsbehandlung. Es traten jedoch keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Ein Patient aus der Placebogruppe profitierte nicht von der Add-on Medikation mit Diazepam und schied aus der Studie aus, als das Maximum von 60mg Diazepam pro Tag erreicht wurde. Die Drop-Out-Raten waren in beiden Gruppen ähnlich (Pregabalin: 4, Placebo: 3).

Studie b: Levetiracetam in der Alkohol-Rückfallprävention

Von den 201 Patienten wurden 95 in die Levetiracetam- und 106 in die Placebo-Gruppe randomisiert. Beide Gruppen unterschieden sich weder in der Häufigkeit schwerer Rückfälle (45% der Verum-Gruppe vs. 40% der Placebo-Gruppe; $\chi^2=0,65$, $p=0,42$) noch hinsichtlich der Anzahl der Tage bis zum ersten Rückfall ($77,4\pm 55,7$ vs. $76,4\pm 53,4$; $t_{188}=0,12$, $p=0,90$). Auch die Kaplan-Meyer-Kurven zeigten ähnliche Verläufe beider Gruppen (Logrank-Test Mantel Cox $p=0,75$).

Fünfunddreißig Prozent der Patienten der Levetiracetam-Gruppe und 34% der Placebo-Gruppe blieben bis zum Ende der Behandlung abstinent ($\chi^2=1,02$, $p=0,31$). In der Verum-Gruppe gab es tendenziell weniger Patienten, die frühzeitig aus der Studie ausschieden und daher als „Drop-Outs“ betrachtet wurden (13% vs. 25%; $\chi^2=3,77$, $p=0,05$).

Unerwünschte Ereignisse wurden bei 72% aller Patienten berichtet, wobei sie in der Regel nicht auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden. Verum- und Placebo-Gruppe unterschieden sich weder hinsichtlich der Anzahl unerwünschter Ereignisse (72,6% vs. 70,8%; $\chi^2=0,09$, $p=0,76$) noch hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (2,1% vs. 2,8%; Exakter Fischer Test, $p=0,55$).

Studie c: Veränderungen im Essverhalten nach ambulanter Alkoholentzugsbehandlung

Insgesamt wurden 150 Patienten in die Studie eingeschlossen. Neunundvierzig Patienten füllten zu allen vier Messzeitpunkten die Fragebögen aus.

Im Verlauf der sechs Monate zeigte sich eine signifikante Veränderung des Verlangens nach Alkohol ($p<0,05$), Schokolade ($p<0,05$) und anderen Süßigkeiten ($p<0,05$). Während das Verlangen nach Alkohol innerhalb der Entzugsbehandlung (zwischen t_1 und t_2) drastisch abnahm und dann relativ gering blieb (bei t_3 und t_4), stieg das Verlangen nach Schokolade und anderen Süßigkeiten innerhalb des ersten Monats (zwischen t_1 und t_3) deutlich an. In gleicher Weise zeigte sich auch die signifikante Zunahme der Häufigkeit des Konsums von Schokolade und anderen Süßigkeiten ($p<0,05$), sowie des täglichen

Konsums von Schokolade ($p < 0,05$). Nur der tägliche Konsum von anderen Süßigkeiten änderte sich nicht signifikant.

Ein Monat nach Beginn der Studie (t_3) zeigte sich ein signifikant höherer Schokoladenkonsum bei den abstinenten im Vergleich zu den rückfälligen Patienten ($M_{\text{diff}}=31,9$; $p < 0,01$). Abstinente Patienten hatten zudem tendenziell eine längere Vorgeschichte des schädlichen Gebrauchs von Alkohol ($p=0,02$ bei einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $0,01$). Ansonsten unterschieden sich beide Gruppen nicht bezüglich der anderen untersuchten Variablen.

Zusätzliche explorative Subgruppenanalysen zeigten eine extreme Zunahme in der Häufigkeit des Schokoladenkonsums bis t_3 bei 24% der Patienten. Während sie bei t_1 noch einen seltenen Konsum angaben, beschrieben sie zu t_3 einen häufigen Konsum („frequency increasers“). Bei 3,8% wurde ein Wechsel in die umgekehrte Richtung von häufigem zu seltenem Konsum beobachtet, während bei 72% die Konsumfrequenz gleich blieb. Vierundachtzig Prozent der „frequency increasers“ blieben innerhalb des ersten Monats abstinent vs. 60% der anderen beiden Gruppen zusammengenommen.

Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Alkoholverlangen und dem Verlangen nach bzw. Konsum von Schokolade oder anderen Süßigkeiten nachgewiesen werden.

4 Diskussion

Aufgrund der in der Einleitung genannten Einschränkungen bisher zugelassener Medikamente sowohl für das Alkoholentzugssyndrom als auch für die Rückfallprophylaxe bei alkoholabhängigen Patienten, ist die Entwicklung sinnvoller Alternativen von großer klinischer Relevanz. Als potenzielle Vorteile der medikamentösen Behandlung mit Pregabalin (Studie a) und Levetiracetam (Studie b) haben wir deren gute Verträglichkeit, die antiepileptische Wirkung beim Entzug, die Wirksamkeit bei der Behandlung von komorbiden Angst- und affektiven Erkrankungen, sowie die renale Elimination erachtet. Nach unserem Kenntnisstand sind die Studien a und b die ersten prospektiven, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und

Sicherheit von zum einen Pregabalin bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms und zum anderen von Levetiracetam in der Rückfallprophylaxe.

Darüber hinaus interessierten wir uns für die Fragen, ob bei alkoholabhängigen Patienten nach der Entzugsbehandlung Verhaltensänderungen zu beobachten sind, insbesondere im Konsum von Schokolade, und ob sich abstinente und rückfällige Patienten diesbezüglich unterscheiden (Studie c). Bisher mangelte es bei diesen Fragestellungen an systematischen Erhebungen mit prospektivem Design.

Studie a: Pregabalin in der stationären Alkoholentzugsbehandlung

Hinsichtlich der Wirksamkeit in der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms konnte keine Überlegenheit von Pregabalin im Vergleich zum Placebo nachgewiesen werden. In beiden Gruppen konnte ein deutlicher Rückgang an Entzugssymptomen beobachtet werden. Die Haupthypothese, dass Pregabalin die kumulative Gesamtdosis der Ko-Medikation Diazepam verringert, wurde nicht bestätigt. Eine mögliche Erklärung der gleichen Wirksamkeit von Pregabalin und Placebo könnte das vergleichsweise gering ausgeprägte Alkoholentzugssyndrom unserer Patientenstichprobe sein. Eine andere Erklärung wäre, dass das Pregabalin mit einer initialen Dosis von 300mg zu gering dosiert war. Bei anderen Indikationen wird die höchste Wirksamkeit bei Dosierungen bis zu 600mg angegeben (27, 60). Möglicherweise hätten andere Medikamentenpläne mit einer höheren Dosierung zu anderen Ergebnissen geführt (33). Allerdings ist es auch in anderen Studien nicht gelungen, eine Überlegenheit von Antikonvulsiva in der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms nachzuweisen (61, 62).

Entsprechend unserer zweiten Hypothese und der Ergebnisse verschiedener anderer Studien erwies sich Pregabalin als sicher und verträglich (32, 33).

Aufgrund der kleinen Fallzahl und der damit verbundenen geringen externen Validität können keine endgültigen Schlussfolgerungen gezogen werden. Zukünftige Studien sollten u.a. größere Stichproben und unterschiedliche Medikamentenregime berücksichtigen.

Studie b: Levetiracetam in der Alkohol-Rückfallprävention

Die Monotherapie mit Levetiracetam in der Prophylaxe von Alkoholrückfällen in den ersten 16 Wochen nach einer Alkoholentzugsbehandlung erwies sich nicht als wirksamer als die Behandlung mit einem Placebo. Die Haupthypothesen, dass Levetiracetam Alkoholrückfallraten reduziert und den Zeitraum bis zum ersten schweren Alkoholrückfall verlängert, konnten nicht bestätigt werden. Verum- und Placebo-Gruppe unterschieden sich auch nicht in den Abstinenzraten und hinsichtlich der Abnahme von Alkoholverlangen. In einer Studie, die gleichzeitig publiziert wurde konnte bei Patienten mit starkem Alkoholkonsum ebenfalls keine bessere Wirksamkeit von Levetiracetam Extended-Release im Vergleich zu einem Placebo nachgewiesen werden (63).

Wie in anderen Studien konnten eine gute Verträglichkeit und ein günstiges Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam gezeigt werden (61, 64). Die zweite Hypothese, dass Levetiracetam ein gut verträgliches und sicheres Medikament in der Alkoholrückfallprophylaxe ist, gilt somit als verifiziert.

Auch wenn die Wirksamkeit von Levetiracetam mit einer max. Dosis von 2000mg pro Tag in der Rückfallprophylaxe nicht nachgewiesen werden konnte, bleibt zu prüfen, ob höhere Dosierungen wirksam wären. Zudem könnten zukünftige Studien klären, ob dieses sichere und gut verträgliche Medikament in der Prävention alkoholassoziierter Krampfanfälle sinnvoll ist. Außerdem bleibt die Frage offen, inwieweit eine Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion des täglichen Alkoholkonsums bei Patienten besteht, die nicht entgiftet haben.

Studie c: Veränderungen im Essverhalten nach ambulanter Alkoholentzugsbehandlung

In der Beobachtung alkoholabhängiger Patienten bis sechs Monate nach einer ambulanten Alkoholentzugsbehandlung zeigten sich eine Steigerung des Verlangens nach Schokolade und anderen Süßigkeiten sowie eine Zunahme des Schokoladenkonsums vor allem innerhalb des ersten Monats. Diese Ergebnisse bestätigen weitgehend die erste Hypothese und entsprechen auch anderen Studien (47, 48).

Im Einklang mit der zweiten Hypothese, dass abstinente Patienten einen höheren Schokoladenkonsum haben als rückfällige Patienten, fanden wir einen dreimal so großen Konsum bei den abstinenten Patienten im ersten Monat nach der Entzugsbehandlung.

Bei zusätzlichen explorativen Analysen wurde eine Subgruppe identifiziert (1/4 der Patienten), bei der sich die Häufigkeit des Schokoladenkonsums innerhalb des ersten Monats extrem erhöht hatte. Eine ähnliche Beobachtung hatten Junghanns et al. (47) gemacht. Ein Großteil (84%) dieser Subgruppe war abstinent geblieben, was die Hypothese nahe legt, Schokolade sei für sie im ersten Monat ein wirksames „Substitutionsmittel“. Eine allgemeine Empfehlung, im Rahmen der Rückfallprävention Schokolade zu konsumieren, erscheint jedoch nicht sinnvoll zu sein (65).

Unsere dritte Hypothese, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alkoholverlangen und dem Verlangen nach bzw. Konsum von Schokolade gibt, konnte nicht verifiziert werden. Die von Junghanns et al. (47, 48) gefundenen Zusammenhänge konnten nicht repliziert werden. In unserer Stichprobe ambulanter Patienten nahm das Verlangen nach Alkohol innerhalb der Entgiftungswoche drastisch ab und blieb dann innerhalb der sechs Monate sehr gering. Alkoholverlangen war also nicht der Auslöser für die Veränderungen im Essverhalten.

Hauptlimitationen dieser Langzeituntersuchung sind die hohe Abbrecherquote (67%) sowie das Fragebogen-Design, das sich auf die Selbstbeurteilung der Patienten konzentriert. Zukünftige Studien müssten weiter untersuchen, ob ein erhöhter Schokoladenkonsum tatsächlich für eine bestimmte Subgruppe von Patienten ein protektiver Faktor in der ersten Phase der Abstinenz ist.

Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit umfasst drei Studien, die zum besseren Verständnis der Alkoholabhängigkeit und ihrer Behandlung beitragen sollen. Die beiden randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Medikamentenstudien liefern weder Belege für die Wirksamkeit von Pregabalin in der Alkoholentzugsbehandlung noch von Levetiracetam in der Alkohol-Rückfallprävention. In der prospektiven Fragebogenstudie konnten signifikante Veränderungen im Konsum von Schokolade innerhalb des ersten Monats nach einer

ambulanten Entzugsbehandlung beobachtet werden. Die Veränderungen standen nicht im Zusammenhang mit dem Verlangen nach Alkohol. Für eine Subgruppe von Patienten könnte womöglich ein häufigerer Konsum von Schokolade in der ersten Phase der Abstinenz als erfolgreiche Selbstregulation zur Aufrechterhaltung der Abstinenz gedeutet werden.

Im Sinne der individualisierten Medizin müssen weiter Kriterien erforscht werden, nach denen prognostiziert werden kann, welche Subgruppen von Patienten von welchen Behandlungen profitieren.

5 Literatur

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Almazroa MA, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2224-60.
2. Pabst A, Kraus L, Gomes De Matos E, Piontek D. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *Sucht* 2013;59(6):321-31.
3. Dilling H, Freyberger H. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: nach dem Pocket Guide von J.E. Cooper, Vol. 7. Bern: Verlag Hans Huber, 2013.
4. Ugochukwu C, Bagot K, Delaloye S, Pi S, Vien L, Garvey T, Bolotaulo N, et al. The importance of quality of life in patients with alcohol abuse and dependence. *Harv Rev Psychiatry* 2013;21(1):1-17.
5. Laramée P, Kusel J, Leonard S, Aubin H-J, François C, Daeppen J-B. The economic burden of alcohol dependence in Europe. *Alcohol Alcohol* 2013;48(3):259-69.
6. AWMF. S3-Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. AWMF-Register Nr. 076-001: Arbeitsgemeinschaft des Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2015.
7. Williams D, McBride A. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. *Alcohol Alcohol* 1998;33(2):103-15.
8. Chen G, Cuzon Carlson VC, Wang J, Beck A, Heinz A, Ron D, Lovinger DM, et al. Striatal involvement in human alcoholism and alcohol consumption, and withdrawal in animal models. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35(10):1739-48.
9. Tsai M, Phd, Guochuan, Coyle M, Joseph T. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annu Rev Med* 1998;49(1):173-84.

10. Tsai G, Gastfriend D, Coyle J. The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995;152(3):332-40.
11. De Witte P, Pinto E, Anseu M, Verbanck P. Alcohol and withdrawal: From animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27(3):189-97.
12. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Cochrane Libr* 2011;6:1-26.
13. Hall W, Zador D. The alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 1997;349:1897-900.
14. Beck A, Schlagenhauf F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, et al. Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. *Biol Psychiatry* 2009;66(8):734-42.
15. Heinz A, Mann K, Weinberger DR, Goldman D. Serotonergic dysfunction, negative mood states, and response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(4):487-95.
16. De Millas W, Ganzer F, Kuhn S, Haasen C. Oxazepam versus Clomethiazol in alcohol withdrawal treatment. *Eur Addict Res* 2010;16(4):179-84.
17. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis J. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Libr* 2005;20(3):1-115.
18. Leggio L, Kenna GA, Swift RM. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(5):1106-17.
19. Becker HC, Myrick H, Veatch LM. Pregabalin is effective against behavioral and electrographic seizures during alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2006;41(4):399-406.
20. Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict* 2001;10:s16-s23.
21. Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, et al. Efficacy and safety of Levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry* 2010;43(05):184-9.
22. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45:13-8.
23. Cunningham MO, Woodhall GL, Thompson SE, Dooley DJ, Jones RSG. Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapses in vitro. *Eur J Neurosci* 2004;20(6):1566-76.
24. Dooley DJ, Donovan CM, Meder WP, Whetzel SZ. Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: Inhibition of K⁺-evoked [³H]-norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse* 2002;45(3):171-90.
25. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, Göthert M. Inhibition of neuronal Ca²⁺ influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002;42(2):229-36.
26. Stahl S. Mechanism of action of $\alpha 2\delta$ ligands: voltage sensitive calcium channel (VSCC) modulators. *J Clin Psychiatry* 2004;65(8):1033-4.
27. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:229-41.
28. Field MJ, Oles RJ, Singh L. Pregabalin may represent a novel class of anxiolytic agents with a broad spectrum of activity. *Br J Clin Pharmacol* 2001;132(1):1-4.

29. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, Liu-Dumaw M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of Pregabalin in patients with Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(3):240-9.
30. Baidya D, Agarwal A, Puneet K, Kumar A. Pregabalin in acute and chronic pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27(3):307-14.
31. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, Messmer S, et al. Pregabalin add-on treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004;45(1):20-7.
32. Di Nicola M, Martinotti G, Tedeschi D, Frustaci A, Mazza M, Sarchiapone M, Pozzi G, et al. Pregabalin in outpatient detoxification of subjects with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2010;25(3):268-75.
33. Martinotti G, Di Nicola M, Frustaci A, Romanelli R, Tedeschi D, Guglielmo R, Guerriero L, et al. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* 2010;105(2):288-99.
34. Monahan SC, Finney JW. Explaining abstinence rates following treatment for alcohol abuse: a quantitative synthesis of patient, research design and treatment effects. *Addiction* 1996;91(6):787-805.
35. Moyer A, Finney JW. Outcomes for untreated individuals involved in randomized trials of alcohol treatment. *J Subst Abuse Treat* 2002;23(3):247-52.
36. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Libr* 2010;12:1-258.
37. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Libr* 2010;9:1-136.
38. Ben-Menachem E, Edrich P, Van Vleyen B, Sander JWaS, Schmidt B. Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy. *Epilepsy Res* 2003;53(1-2):57-64.
39. Stahl SM. Psychopharmacology of anticonvulsants: Levetiracetam as a synaptic vesicle protein modulator. *J Clin Psychiatry* 2004;65(9):1162-3.
40. Zalewska-Kasubaska J, Bajer B, Czarnecka E, Dyr W, Gorska D. Voluntary alcohol consumption and plasma beta-endorphin levels in alcohol preferring rats chronically treated with levetiracetam: A preliminary study. *Physiol Behav* 2011;102(5):538-41.
41. Sarid-Segal O, Piechniczek-Buczek J, Knapp C, Afshar M, Devine E, Sickles L, Uwodukunda E, et al. The effects of levetiracetam on alcohol consumption in alcohol-dependent subjects: An open label study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008;34(4):441-7.
42. Mariani JJ, Levin FR. Levetiracetam for the treatment of co-occurring alcohol dependence and anxiety: Case series and review. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008;34(6):683-91.
43. Crepeau A, Treiman D. Levetiracetam: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother* 2010;10(2):155-7.
44. Gambardella A, Labate A, Colosimo E, Ambrosio R, Quattrone A. Monotherapy for partial epilepsy: Focus on levetiracetam. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(1):33-38.
45. Aubin H-J, Laureaux C, Tilikete S, Barrucand D. Changes in cigarette smoking and coffee drinking after alcohol detoxification in alcoholics. *Addiction* 1999;94(3):411-6.

46. Cowan J, Devine C. Food, eating, and weight concerns of men in recovery from substance addiction. *Appetite* 2008;50(1):33-42.
47. Junghanns K, Veltrup C, Wetterling T. Craving shift in chronic alcoholics. *Eur Addict Res* 2000;6(2):64-70.
48. Junghanns K, Backhaus J, Tietz U, Lange W, Rink L, Wetterling T, Driessen M. The consumption of cigarettes, coffee and sweets in detoxified alcoholics and its association with relapse and a family history of alcoholism. *Eur Psychiatry* 2005;20(5-6):451-5.
49. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
50. Wetterling T, Kanitz R-D, Besters B, Fischer D, Zeffass B, John U, Spranger H, et al. A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS Scale). *Alcohol Alcohol* 1997;32(6):753-60.
51. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989;84(11):1353-7.
52. Mottola C. Measurement strategies: the visual analogue scale. *Decubitus* 1993;6(5):56-8.
53. Guy W. *Clinical Global Impressions*. In: Guy W. *ECDEU Assessment, Manual for Psychopharmacology*, Rockvill, MD: National Institute of Mental Health, 1976.
54. Hamilton M. *Hamilton Anxiety Scale*. In: Guy W. *ECDEU Assessment, Manual for Psychopharmacology*, Rockvill, MD: National Institute of Mental Health, 1976.
55. Hamilton M. *Hamilton Depression Scale*. In: Guy W. *ECDEU Assessment, Manual for Psychopharmacology*, Rockvill, MD: National Institute of Mental Health, 1976.
56. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9.
57. Cohen BB, Vinson DC. Retrospective self-report of alcohol consumption: Test-retest reliability by telephone. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(5):1156-61.
58. Mann K, Ackermann K. Die OCDS-G: Psychometrische Kennwerte der deutschen Version der Obsessive Compulsive Drinking Scale. *Sucht* 2000;46(2):90-100.
59. Dlugosch G, Krieger W. *Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsverhaltens (FEG) - Handanweisung*. Frankfurt: Swets Test Services, 1995.
60. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003;60(10):1631-7.
61. Richter C, Hinzpeter A, Schmidt F, Kienast T, Preuss U, Plenge T, Heinz A, et al. Levetiracetam for the treatment of alcohol withdrawal syndrome. A multicenter, prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(6):720-5.
62. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Libr* 2010;3:1-131.
63. Fertig JB, Ryan ML, Falk DE, Litten RZ, Mattson ME, Ransom J, Rickman WJ, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of Levetiracetam Extended Release in very heavy drinking alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36(8):1421-30.
64. French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001;47(1-2):77-90.

65. Krahn D, Grossman J, Henk H, Mussey M, Crosby R, Gosnell B. Sweet intake, sweet-liking, urges to eat, and weight change: Relationship to alcohol dependence and abstinence. *Addict Behav* 2006;31(4):622-31.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna Stickel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Alkoholabhängigkeit: Pharmakologische Behandlung mit Pregabalin und Levetiracetam sowie Veränderungen des Essverhaltens im Behandlungsverlauf“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Anna Stickel (geb. Förg) hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Förg A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. Alcohol Alcohol 2012;47(2):149-55.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Beteiligung an Studienplanung, Literaturrecherche und Entwicklung der Testbatterie, verantwortlich für Studienkoordination, Patientenrekrutierung und -betreuung, Datenerhebung und -eingabe Auswertung und Publikation der Ergebnisse.

Publikation 2:

Richter C, Effenberger S, Bschor T, Bonnet U, Haasen C, Preuss UW, Heinz A, Förg A, Volkmar K, Glauner T, Schaefer M. Efficacy and safety of levetiracetam for the prevention of alcohol relapse in recently detoxified alcohol-dependent patients: a randomized trial. J Clin Psychopharmacol 2012;32(4):558-62.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Zuständig für Studienkoordination, Patientenrekrutierung und -betreuung, Datenerhebung sowie -eingabe. Mitarbeit bei Literaturrecherche, Auswertung sowie Publikation der Ergebnisse.

Publikation 3:

Stickel A, Rohdemann M, Landes T, Engel K, Banas R, Heinz A, Müller CA. Changes in nutrition-related behaviors in alcohol-dependent patients after outpatient detoxification: the role of chocolate Substance Use and Misuse accepted Nov. 3rd 2015.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Verantwortlich für Entwicklung des Studiendesigns, Literaturrecherche, Erstellung einer Testbatterie, Studienkoordination, Patientenrekrutierung und -betreuung, Datenerhebung und -eingabe, Auswertung und Publikation der Ergebnisse.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Förg A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2012;47(2):149-55.

<http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agr153>

Richter C, Effenberger S, Bschor T, Bonnet U, Haasen C, Preuss UW, Heinz A, Förg A, Volkmar K, Glauner T, Schaefer M. Efficacy and safety of levetiracetam for the prevention of alcohol relapse in recently detoxified alcohol-dependent patients: a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(4):558-62.

<http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825e213e>

Stickel A, Rohdemann M, Landes T, Engel K, Banas R, Heinz A, Müller CA. Changes in nutrition-related behaviors in alcohol-dependent patients after outpatient detoxification: the role of chocolate. *Subst Use Misuse* 2016;51(5):545-552.

<http://dx.doi.org/10.3109/10826084.2015.1117107>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Engel K, Schaefer M, **Stickel A**, Binder H, Heinz A, Richter C. The role of psychological distress in relapse prevention of alcohol addiction. Can high scores on the SCL-90-R predict alcohol relapse? *Alcohol Alcohol* 2016;51(1):27-31.

Förg A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2012;47(2):149-55.

Geisel O, Panneck P, **Stickel A**, Schneider M, Müller CA. Characteristics of social network gamers: Results of an online survey. *Front Psychiatry* 2015, vol 6 Article 69.

Goerling U, **Foerg A**, Sander S, Schramm N, Schlag PM. The impact of short-term psycho-oncological interventions on the psychological outcome of cancer patients of a surgical-oncology department - a randomised controlled study. *Eur J Cancer* 2011;47(13):2009-14.

Goerling U, Jaeger C, Walz A, **Stickel A**, Mangler M, van der Meer E. The efficacy of short-term psycho-oncological interventions for women with gynaecological cancer: a randomized study. *Oncology* 2014;87(2):114-24.

Goerling U, **Stickel A**. Quality of life in oncology. In Goerling U: *Psycho-Oncology. Recent Results Cancer Res* 2014;197:137-52.

Gröppler S, van der Meer E, Landes T, Bucher H, **Stickel A**, Goerling U. Assessing cancer-related distress in cancer patients and caregivers receiving outpatient psycho-oncological counseling. *Support Care Cancer* 2015 Dec 2. (Epub ahead of print)

Jenner SC, Etzold SS, Oesterhelweg L, **Stickel A**, Kurmeyer C, Reinemann D, Oertelt-Prigione S. Barriers to active inquiry about intimate partner violence among German physicians participating in a mandatory training. *J Fam Viol* 2016, 31(1): 109-117.

Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, **Förg A**, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry* 2010;43(5):184-9.

Müller CA, Schäfer M, Banas R, Heimann HM, Volkmar K, **Förg A**, Heinz A, Hein J. A combination of Levetiracetam and Tiapride for outpatient alcohol detoxification: A case series. *J of Addict Med* 2011;5(2):153-6.

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, **Stickel A**, Beck A, Wernecke K-D, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(8): 1167-77.

Richter C, Effenberger S, Bschor T, Bonnet U, Haasen C, Preuss UW, Heinz A, **Förg A**, Volkmar K, Glauner T, Schaefer M. Efficacy and safety of levetiracetam for the prevention of alcohol relapse in recently detoxified alcohol-dependent patients: a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(4):558-62.

Stickel A, Gröpper S, Pallauf A, Goerling U. Patients' knowledge and attitudes towards cancer peer support programs. *Oncology* 2015;89(4):242-4.

Stickel A, Rohdemann M, Landes T, Engel K, Banas R, Heinz A, Müller CA. Changes in nutrition-related behaviors in alcohol-dependent patients after outpatient detoxification: the role of chocolate. *Subst Use Misuse* accepted Nov. 3rd 2015.

Volkmar K, Banas R, Moersen C, Hein J, Seiferth N, Müller CA, Heinz A, **Förg A**. Stationäre Behandlung von pathologischem Glückspiel in Deutschland. *Suchtmed* 2012;14(4):166-75.

Danksagung

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. Phil. Andreas Heinz und meinem Arbeitsgruppenleiter Herrn Dr. med. Christian Müller, die es mir ermöglicht haben, im Rahmen meiner Tätigkeit in der Arbeitsgruppe Suchtmedizin der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie zu promovieren. Ich danke beiden für ihre Unterstützung und die hilfreichen Anregungen.

Weiterhin bedanke ich mich bei dem Team der Suchtambulanz, samt Doktoranden, für die Zusammenarbeit. Auch allen Studienteilnehmern möchte ich für ihre Bereitschaft zur Studienteilnahme danken.

Nicht zuletzt danke ich Frau Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Katharina Engel, Herrn Dr. med. Jakob Hein, Frau Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Ute Goerling sowie meiner Familie und meinen Freunden ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.