



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Oxcarbazepin versus Acamprosat in der Alkoholrückfallprophylaxe
: eine randomisierte, offene klinische Studie**

Autor: Sergio Zambrano-Martin
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. B. Croissant

Diese Pilotstudie wurde durchgeführt, um erste Daten über eine mögliche Verwendung von Oxcarbazepin (OXC) in der Alkoholrückfallprophylaxe zu erheben. Die Wirksamkeit dieses Antiepileptikums wird u.a. durch eine Verminderung der glutamatergen Ausbreitung postsynaptischer Impulse erklärt. Diese Eigenschaft ist von Interesse, da das Anti-Craving-Medikament Acamprosat (ACP) über eine Verminderung der glutamatergen Übertragung wirkt. Zudem zeigt OXC eine Stimmungsstabilisierung bei bipolar affektiven Störungen, was sich zusätzlich positiv in der Rückfallprophylaxe auswirken kann. In einer ersten Fallstudie konnten bereits erste positive Erfahrungen in der Rückfallprophylaxe mit OXC aufzeigen werden.

Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von OXC im Vergleich zu ACP bei 30 entgifteten Alkoholabhängigen in einer 25-wöchigen, randomisierten, kontrollierten, zweiarmigen und offenen Studie mit elf Visiten pro Patient. Die Patienten bekamen zwölf Wochen OXC oder ACP, anschließend folgte ein Beobachtungszeitraum über zwölf Wochen ohne Medikation. Untersucht wurden die Zeit bis zum ersten schweren Rückfall, dem ersten Alkoholkonsum und andere Zielkriterien. Das Craving wurde mit der Obsessive Compulsive Drinking-Scale (OCDS) durchgehend erhoben. Die Medikamentensicherheit und -verträglichkeit wurde mit biologischen Markern regelmäßig ermittelt. Durch die Messung des akustischen Schreckreflex am Anfang und nach zwei Wochen mit einer alkoholbezogenen Bildkategorie sollten zusätzliche Informationen über das Craving in beiden Gruppen erhoben werden.

Bei Studienbeginn zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen hinsichtlich der erhobenen Daten und Eigenschaften, die Verweildauer war vergleichbar hoch (19 ½ Wochen). In beiden Gruppen kam es zu jeweils elf schweren Rückfällen. Am Ende der medikamentösen Phase waren noch elf Patienten vollkommen abstinent (OXC n = 6; ACP n = 5; p = n.s.), am Ende der Studie waren es noch sechs (OXC n = 4, ACP n = 2; p = n.s.). Dabei war sowohl die Zeit bis zum ersten schweren (Tage; OXC 97,6 ± 80,2; ACP 77,4 ± 65,0) und bis zum ersten Alkoholkonsum (OXC 96,0 ± 81,4; ACP 66,4 ± 62,4) bei OXC-Patienten länger, ohne jeweils statistische Signifikanz zu erreichen. Bei OXC wurden fünf Nebenwirkungen (2x Müdigkeit; 3x allergische Hautreaktionen) dokumentiert, bei ACP vier (2x Müdigkeit, je 1x Durchfall und Erektionsstörung). Die rückfälligen Patienten beider Gruppen erreichten eine signifikant höhere Punktzahl in der OCDS (p < ,0001), wobei sie bei OXC tendenziell niedriger (p = ,064) als bei ACP waren. In der zweifaktoriellen ANOVA der OCDS konnte ein hochsignifikanter Hauptfaktor „Zeit“ (p = ,0007) aufgezeigt werden, was für eine gute Wirksamkeit beider Medikamente spricht. Die charakteristische Modulation des Startle lies sich in beiden Medikamentengruppen, in den Gruppen Abstinente/Rückfällige und beim Vergleich Startle 1/2 replizieren. In keinem Gruppenvergleich konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Generell ist hervorzuheben, dass die Stichprobengröße von 15 Patienten pro Studienarm nicht ausreicht, um eine Wirksamkeit von OXC zu bestätigen. Es werden in Zukunft weitere Untersuchungen mit größeren, randomisierten und vor allem plazebokontrollierten Studien notwendig sein. Zusammenfassend liefern die Ergebnisse dieser kontrollierten klinischen Studie mit 30 Patienten Hinweise dafür, dass OXC in der Behandlung der Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängige günstig und wertvoll sein könnte und die Rückfallraten möglicherweise im gleichen Bereich wie ACP zu senken im Stande wäre. Es zeigte sich eine gute Verträglichkeit von OXC, sogar bei gleichzeitigem Alkoholkonsum. Der affektmodulierte Schreckreflex könnte in Zukunft ein diagnostisches Instrument für die Wirksamkeit von Anti-Craving-Medikamenten darstellen. Anzunehmen ist, dass eine erfolgreiche Cravingreduktion zu einer Veränderung der Amplitude bei alkoholbezogenen Bildern führen könnte, entsprechend der „physiologischen“ Modulation, die bei gesunden Probanden zu beobachten ist.