

Auf der Suche nach neuen Medikamenten gegen Alkoholabhängigkeit

[Das pharmazeutische Journal](#) 9 März 2017 Von [Emma Wilkinson](#)

Nur wenige Medikamente sind zur Behandlung von Alkoholismus zugelassen, und obwohl sie einigermaßen wirksam sind, sind sie nicht für jedermann geeignet. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Neurowissenschaften der Alkoholabhängigkeit offenbart eine Fülle neuer möglicher Zielstrukturen für Medikamente, und eine Reihe von Studien sind im Gange.



Quelle: Fanatic Studio / Alamy Stock Foto

Alkoholabhängigkeit ist eine verheerende Krankheit. Im Vereinigten Königreich zeigen schätzungsweise 9% der Männer und 4% der Frauen Anzeichen einer Alkoholabhängigkeit, was den NHS 3,5 Milliarden Pfund pro Jahr kostet. Die Krankheit ist in den Vereinigten Staaten ähnlich verbreitet, wo geschätzt wird, dass Alkoholkonsumstörungen 13,9% der Erwachsenen betreffen, bei gesellschaftlichen Kosten von mehr als 249 Milliarden US-Dollar pro Jahr.

Neben Veränderungen der Stimmung und des Verhaltens kann langfristiger Alkoholmissbrauch zu Bluthochdruck und Herzerkrankungen, einer Vielzahl von Leberproblemen, Pankreatitis und der Entwicklung verschiedener Krebsarten führen.

Im Vereinigten Königreich sind vier Behandlungen speziell für Alkoholabhängige zugelassen - Disulfiram, Naltrexon, Acamprosat und Nalmefen -, die neben Nalmefen auch in den USA zugelassen

sind [\[1\]](#) .

Aber diese Behandlungen sind oft kontraindiziert und decken nicht die ganze Komplexität der Sucht ab, sagt Lorenzo Leggio, Chef des klinischen Psychoneuroendokrinologie- und Neuropsychopharmakologie-Labors, das gemeinsam vom US National Institute für Alkoholmissbrauch und Alkoholismus (NIAAA) und dem National Institute finanziert wird. Drogenmissbrauch. "Wir brauchen mehr Medikamente für diese Patienten ... Wenn Sie nur drei zur Auswahl haben, verpassen Sie die Möglichkeit, Menschen zu behandeln, die auf ein anderes Arzneimittel ansprechen könnten."

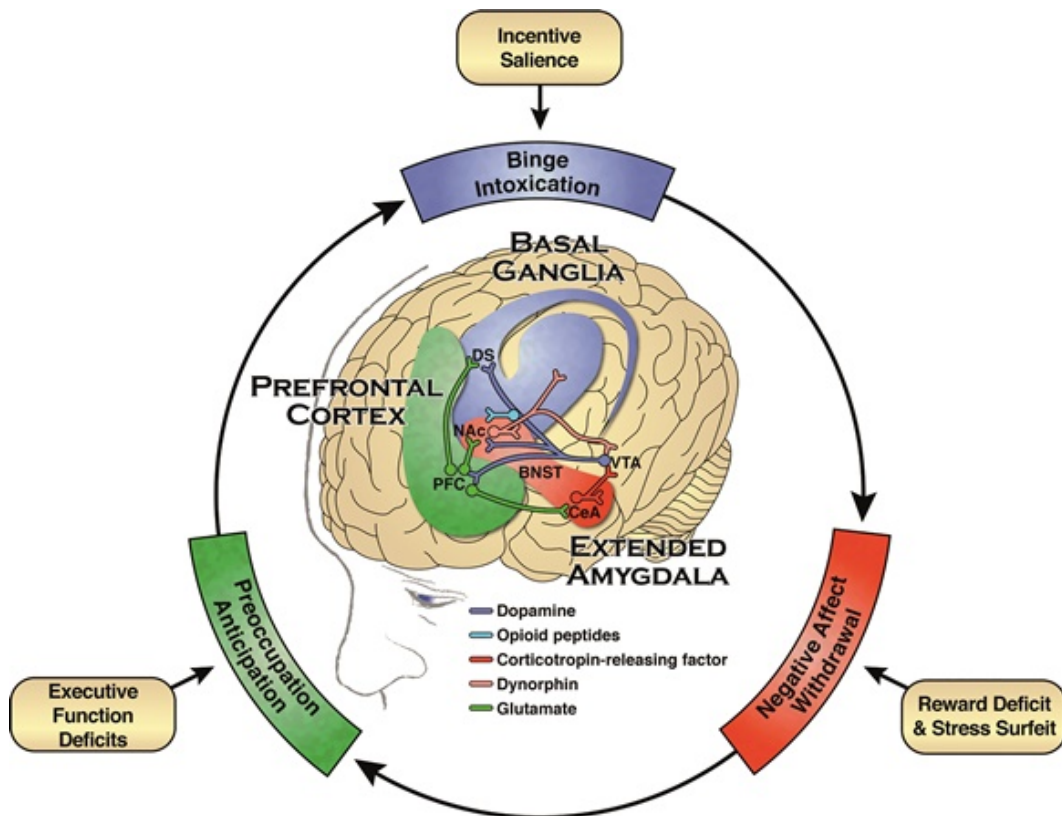
Wir brauchen mehr Medikamente für diese Patienten ... Wenn Sie nur drei zur Auswahl haben, verpassen Sie die Möglichkeit, Menschen zu behandeln, die auf ein anderes Medikament ansprechen könnten.

Unser Verständnis der zugrunde liegenden Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit ist in den letzten Jahrzehnten dramatisch gewachsen. Und mit diesem Verständnis kommt eine Fülle von neuen möglichen Medikamenten-Targets und das Potenzial von prognostischen und diagnostischen Markern, um Ärzten dabei zu helfen, die richtige Behandlung mit dem richtigen Patienten zu treffen. Es sind jedoch große Hürden zu überwinden, um Laborbefunde und -theorien in wirksame Behandlungen umzusetzen.

Dreistufiger Zyklus

Eine Vielzahl von Umweltfaktoren und genetischen Faktoren interagieren und überschneiden sich mit mehreren neurobiologischen Pfaden bei der Entwicklung der Alkoholabhängigkeit. Die NIAAA beschreibt einen dreistufigen Zyklus - jede Phase wird durch verschiedene, aber miteinander in Wechselwirkung stehende Wege im Gehirn untermauert.

Erstens gibt es einen Verlust der Kontrolle bei der Begrenzung der Alkoholaufnahme, gefolgt von einem negativen emotionalen Zustand in Abwesenheit von Alkohol oder Entzug, und schließlich ein Zwang, Alkohol aufzuspüren und zu konsumieren.



Dreistufiger Zyklus der Alkoholabhängigkeit

Quelle: Nationales Institut für Alkoholmissbrauch und Alkoholismus. Entwurf eines Strategieplans für die Forschung 2017-2021.

Die Alkoholabhängigkeit ist durch einen dreistufigen Zyklus gekennzeichnet, der den Verlust der Kontrolle über die Alkoholzufuhr (Binge / Intoxikation), einen negativen emotionalen Zustand ohne Alkohol (Entzugs- / Negativbeeinträchtigungsstadium) und den Zwang, Alkohol aufzuspielen und zu konsumieren (Voreingenommenheit / Erwartungsphase). Jede Stufe wird durch drei unterschiedliche, aber interagierende neurobiologische Kreisläufe vermittelt, die an der Erfahrung von Belohnungs- und Gewohnheitsbildung (den Basalganglien), Stress (der ausgedehnten Amygdala) und exekutiven Funktion (dem präfrontalen Cortex) beteiligt sind.

Schlüssel:

DS = dorsales Striatum

NAc = Nucleus accumbens

PFC = präfrontaler Kortex

VTA = ventraler tegmentaler Bereich

BNST = Bettkern der Stria terminalis

CeA = zentraler Kern der Amygdala

Alkohol beeinflusst Signalisierungssysteme, die die Neurotransmitter Glutamat, & gamma; - Aminobuttersäure (GABA), Dopamin und Serotonin einschließen. Endogene Opiode sind ebenfalls betroffen, ebenso wie der Corticotropin-Releasing-Faktor, der die Reaktion des Gehirns auf Stress aktiviert. Neuroimmune und neuroendokrine Signale spielen vermutlich ebenfalls eine Rolle. Diese Systeme passen sich an chronisches starkes Trinken an, was zu Veränderungen in der Verstärkung, erhöhter Angst und erhöhter Stressempfindlichkeit führt.

"Es gibt so viele Wege zur Alkoholabhängigkeit und so viele Teile des Gehirns, die beteiligt sein

können", erklärt George Koob, Direktor der NIAAA.



Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von George Koob

George Koob vom US-amerikanischen Nationalinstitut für Alkoholmissbrauch und Alkoholismus sagt, es gebe so viele Wege zur Alkoholabhängigkeit und so viele Teile des Gehirns, die beteiligt sein könnten.

Der Schwerpunkt des Instituts liegt auf der Frage, wie Veränderungen in diesen Pfaden zur Alkoholabhängigkeit beitragen, wie diese mit anderem Drogenmissbrauch zusammenhängen und wie die Pfade modifiziert werden können, um den Patienten zu helfen, sich zu erholen.

Im November 2016 hat die NIAAA eine Konsultation für ihren Fünfjahres-Forschungsplan veröffentlicht, dessen Hauptziel die Entwicklung und Verbesserung von Behandlungen für Alkoholkonsumstörungen sowie die Verbesserung des Zugangs zu Behandlungen ist [\[2\]](#) . Die Agentur unterstützt derzeit Studien zu mehr als 30 vielversprechenden Therapien [\[3\]](#) .

Letztendlich hofft die NIAAA, eine viel breitere Palette von Arzneimitteln zu entwickeln, die neben der psychosozialen Therapie bessere Möglichkeiten für Patienten bieten. "Ich glaube nicht, dass es eine Behandlung gibt, die Sucht heilt", sagt Koob. "Manchmal trinkt dieselbe Person aus vielen verschiedenen Gründen."

Ich glaube nicht, dass es eine Behandlung gibt, die Sucht heilt. Manchmal trinkt dieselbe Person aus vielen verschiedenen Gründen.

Begrenzte Optionen

Die älteste Behandlung für Alkoholabhängigkeit, Disulfiram (Antabuse), hemmt die Acetaldehyd-Dehydrogenase - ein wichtiges Enzym, das beim Abbau von Alkohol in der Leber beteiligt ist - und, wenn sie selbst mit geringen Mengen Alkohol eingenommen wird, unangenehme Nebenwirkungen wie Erbrechen, Schwindel und Herzklopfen ..

In den 1990er Jahren begannen die Angehörigen der Gesundheitsberufe, Naltrexon, ein Opioid-

blockierendes Medikament zur Alkoholabhängigkeit, zu verschreiben, nachdem mehrere Studien gezeigt hatten, dass es neben der psychosozialen Therapie die Rezidivrate reduzierte, indem es die Lust auf Alkohol oder das Verlangen verringerte [3]. Es wird angenommen, dass Naltrexon dies über den dopaminergen Weg tut, der an der Rückkopplung von Risiko und Ertrag im Gehirn beteiligt ist.

Ein Jahrzehnt später wurde Acamprosat (Campral; Merck) in die Behandlungsliste aufgenommen. Es hat sich auch gezeigt, dass das Medikament einen gewissen Nutzen für Patienten bietet, die Hilfe benötigen, um mit dem Verlangen nach Alkohol umzugehen, sobald sie aufhören zu trinken [4]. Es wird angenommen, dass Acamprosat bestimmte Neurotransmitter im Gehirn nachahmt und wahrscheinlich funktioniert, um die Signalisierung zu stabilisieren, die aufgrund des Alkoholentzugs schiefgegangen ist.

Der jüngste Zusatz ist ein weiterer Opioid-Antagonist, Nalmefene (Selincro; Lundbeck), der 2013 in Europa zugelassen wurde, in den USA jedoch noch nicht für die Alkoholabhängigkeit zugelassen ist. Im Gegensatz zu den anderen kann es "nach Bedarf" eingenommen werden, wenn die Person den Drang zu trinken verspürt. Das Medikament wurde im Jahr 2014 auf dem NHS zur Verfügung gestellt, um Problemtrinker zu helfen, ihren Alkoholkonsum zu reduzieren, aber seine Verwendung wurde kontrovers diskutiert. Einige Studien haben eine eingeschränkte Wirksamkeit gemeldet und funktionieren nicht besser als Beratung. Und einige Forscher haben die Entscheidung der Regulierungsbehörde, das Medikament zu lizenzieren, in Frage gestellt und vorgeschlagen, dass von Unternehmen gesponserte Studien schlecht konzipiert wurden [5], [6].

Anne Lingford-Hughes, stellvertretende Leiterin der Neuropsychopharmakologie am Imperial College London und Beraterin des Central North West London NHS Foundation Trust, sagt, dass nalmefene einen Platz für Menschen hat, die nicht sehr abhängig sind, aber versuchen, ihren Alkoholkonsum zu reduzieren. Beratung. Aber sie fügt hinzu: "Es ist ein heikles Medikament wegen des Nebenwirkungsprofils."

Insgesamt sind Medikamente zur Behandlung von Alkoholmissbrauch nicht weit verbreitet. Daten deuten darauf hin, dass in den Vereinigten Staaten und im Vereinigten Königreich nur 5-10% der Patienten wegen einer Alkoholabhängigkeit behandelt werden, obwohl die Behandlung für die meisten Patienten mit moderater Abhängigkeit empfohlen wird.

Jonathan Chick, beratender Psychiater und medizinischer Direktor, Castle Craig Hospital, Schottland, weist auf eine NHS-Erhebung hin, die ergab, dass nur 6% der Menschen, die angeben, alkoholabhängig zu sein, Medikamente verschrieben bekommen. "Während viele Antidepressiva und Beruhigungsmittel bekommen, für die es keine Beweise gibt", sagt er.



Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Jonathan Chick

Jonathan Chick, beratender Psychiater und medizinischer Direktor, Castle Craig Hospital, Schottland, sagt, dass nur 6% der Menschen mit Alkoholabhängigkeit Medikamente für die Krankheit verschrieben werden

Es könnte argumentiert werden, dass diese mangelnde Nutzung teilweise auf die Mängel und Einschränkungen der verfügbaren Behandlungen zurückzuführen ist, aber es gibt auch ein kulturelles Problem, sagen Koob und Lingford-Hughes.

"In der Klinik gibt es Leute, die nicht glauben, dass Medikamente überhaupt verwendet werden sollten", sagt Lingford-Hughes. Sie erklärt, dass einige Leute keine Ausbildung haben und Suchtteams wegen finanzieller Kürzungen "dezimiert" wurden, so dass Leute, die sich wohl fühlen, verschreiben, schnell verschwinden. "Wir hatten Alkoholiker, die nach Nalmefene fragten und niemand wusste, worüber sie sprachen", fügt sie hinzu.

In der Klinik haben Sie einige Leute, die nicht glauben, dass Medikamente überhaupt verwendet werden sollten

Hype oder heilen?

Das Fehlen von Behandlungsmöglichkeiten hat sowohl Ärzte als auch Patienten dazu gebracht, nach Alternativen zu suchen, und Baclofen - ein selektiver Agonist für den GABA-B-Rezeptor, der zur Behandlung von Multipler Sklerose eingesetzt wird - ist vielleicht das am besten berichtete Medikament, das derzeit auf Alkoholabhängigkeit untersucht wird. ..

Baclofen zeichnet sich durch seine ungewöhnliche Hintergrundgeschichte und den evangelischen Eifer aus, mit dem Anhänger sagen, es eliminiere das Verlangen nach Alkohol. Es wird angenommen, dass Alkohol eine ähnliche Wirkung auf den GABA-Neurotransmitter im Gehirn hat: Bindung an seine Rezeptoren und Hemmung der Signalgebung. Also sollte Baclofen theoretisch dazu beitragen, das Verlangen nach Alkohol zu reduzieren. Der französische Kardiologe Olivier Amiesen testete diese Theorie an sich selbst und veröffentlichte ein Bestseller-Buch, in dem er darlegte, wie er seine Sucht mit hohen Dosen des Medikaments kurierte. Ein späterer Anstieg der off-label Verschreibung von

Baclofen für Alkoholabhängigkeit veranlasste mehrere klinische Studien.

Im September 2016 wurden die Ergebnisse von drei klinischen Studien auf dem Weltkongress für Alkohol und Alkoholismus in Berlin vorgestellt. In der Bacloville-Studie, in der 320 Patienten routinemäßig behandelt wurden und weiter trinken durften, hielten sich 57,8% der Baclofen-Patienten entweder vollständig auf oder senkten sich auf "normale Werte", verglichen mit 36,5%, denen ein Placebo verabreicht wurde [7]. .. In der Alpadir-Studie, an der 320 Patienten in einer spezialisierten Behandlung teilnahmen, gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Baclofen- und Placebo-Gruppen. 11,9% der Patienten mit Baclofen erreichten 20 Wochen anhaltende Abstinenz gegenüber 10,5% unter Placebo [8] .

Eine dritte niederländische Studie, die den Delegierten vorgestellt und 2016 in der *Europäischen Neuropsychopharmakologie veröffentlicht* wurde, fand auch keinen Unterschied zwischen Patienten in der Baclofen- und Placebo-Gruppe, obwohl beide aufgrund der intensiven psychosozialen Unterstützung bemerkenswerte Erfolgsquoten aufwiesen [9] .

Diese Studien folgen einer im Jahr 2015 veröffentlichten deutschen Studie, in der bei der Anwendung von Baclofen signifikant erhöhte Abstinenzraten festgestellt wurden [10] .

Die meisten Suchtkenner, zumindest außerhalb Frankreichs, warten auf weitere Daten, bevor sie irgendwelche Schlussfolgerungen ziehen, sagt Lingford-Hughes. Sie fügt hinzu, dass ein besseres Verständnis dafür, warum die Ergebnisse inkonsistent waren, entscheidend für die Umsetzung von Baclofen in der Klinik sein wird.



Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Anne Lingford-Hughes

Anne Lingford-Hughes, stellvertretende Leiterin der Neuropsychopharmakologie am Imperial College London und Beraterin des NHS Foundation Trust in Central North West London, erwartet, dass die meisten Suchtkenner, zumindest außerhalb Frankreichs, mehr Daten über Baclofen erwarten, bevor sie irgendwelche Schlussfolgerungen ziehen.

"Es gibt Variabilität und wir müssen mehr verstehen und mehr Arbeit leisten, um zu erklären, warum sie keine Dosisansprache zeigen", sagt sie und fügt hinzu: "Die niederländische Studie war klar, dass ein erheblicher psychosozialer Aspekt den medizinischen Effekt auslöschte, aber Sie würden das in

Großbritannien nicht bekommen, weil dieses Niveau der Unterstützung einfach nicht verfügbar ist. "

Es gibt Variabilität in den Baclofen-Studien und wir müssen mehr verstehen und mehr Arbeit leisten, um zu erklären, warum sie keine Dosisantwort zeigen.

Baclofen ist nicht das einzige Medikament, das auf GABA-vermittelte Signalwege abzielt - Gabapentin gehört zu den untersuchten. Bereits bei der Behandlung von Epilepsie und neuropathischem Schmerz wird angenommen, dass Gabapentin als Calciumkanalblocker wirkt, der Auswirkungen auf die GABA-Produktion im Gehirn hat. Präklinische Studien legen nahe, dass Gabapentin die stressinduzierte Aktivierung von GABA in der Amygdala von alkoholabhängigen Patienten "normalisiert" [\[11\]](#) .

Eine 2014 von der NIAAA finanzierte Studie mit 150 alkoholabhängigen Patienten zeigte positive Ergebnisse mit einer hohen Dosis von 1.800 mg Gabapentin [\[11\]](#) . 2015 startete die NIAAA eine klinische Studie zu Gabapentin-Enacarbil - einer erweiterten Version des Medikaments - die Anfang 2017 abgeschlossen sein soll.

Topiramate, ein Anti-Anfall-Medikament, das jetzt in Alkoholabhängigkeit getestet wird, wirkt auch auf GABA-Rezeptoren sowie andere neurale Signalwege. Eine Studie fand heraus, dass sie dazu beitragen kann, starken Trinkern zu helfen, vor allem solche mit einer spezifischen Genvariation zu reduzieren [\[12\]](#) .

Neue Ziele

Einige Forscher beginnen, Pfade zu untersuchen, die traditionell nicht mit der Krankheit in Verbindung stehen, um neue Arzneimittelziele zu identifizieren und die verfügbaren Behandlungen für Alkoholabhängigkeit auszuweiten. Leggio ist einer von ihnen. "Wir untersuchen die Interaktion zwischen Darm und Gehirn. Wir wissen, dass es viele Signale vom Darm zum Gehirn und vom Gehirn zum Darm gibt, und es gibt eine Überschneidung zwischen der Feedback-Regulierung für Alkoholabhängigkeit und Appetit. "Das sogenannte" Hungerhormon ", Ghrelin, ist ein solches Ziel.

Wir schauen uns die Interaktion zwischen Darm und Gehirn an ... es gibt eine Überschneidung zwischen Feedback-Regulation für Alkoholabhängigkeit und Appetit

"Wir führen eine Studie an einem Medikament durch, das den Rezeptor für Ghrelin antagonisiert und Alkoholstörungen behandeln könnte", sagt Leggio. "Wir forschen auch an Oxytocin und wir untersuchen das Darmmikrobiom, in dem es Verbindungen zu Angst und Depression gab, aber noch nicht viel Arbeit mit Sucht."



Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Lorenzo Leggio

Lorenzo Leggio, Leiter des Labors für klinische Psychoneuroendokrinologie und Neuropsychopharmakologie, das gemeinsam vom US-amerikanischen Nationalinstitut für Alkoholmissbrauch und Alkoholismus und dem Nationalen Institut für Drogenmissbrauch finanziert wird, befasst sich mit der Interaktion zwischen Darm und Gehirn, um neue Arzneimittelziele zu identifizieren. für Alkoholabhängigkeit

Er weist auf faszinierende Beweise von Patienten hin, die wegen Adipositas Adipositas bei Adipositas durchmachen, bei denen ein erhöhtes Risiko für Alkoholabhängigkeit besteht. Eine Theorie besagt, dass spezifische metabolische und hormonelle Veränderungen, die durch eine Magenbypassoperation ausgelöst werden, schuld sind.

Ein anderes neues Ziel, das untersucht wird, ist das Neuropeptid Vasopressin. Eine kürzlich abgeschlossene NIAAA-Phase-II-Studie berichtet von positiven Ergebnissen für eine neue Verbindung ABT-436, die entwickelt wurde, um Vasopressin zu blockieren und dabei hilft, Gehirnschaltkreise zu regulieren, die an Emotionen, insbesondere Stress und Angst, beteiligt sind. In einer randomisierten klinischen Studie mit 144 alkoholabhängigen Patienten schienen diejenigen, die hohe Stresswerte gemeldet hatten, besser auf ABT-436 zu reagieren, was auf eine mögliche Rolle bei Menschen mit Alkoholabhängigkeit hinweist, die ebenfalls an Angstzuständen leiden [\[13\]](#).

Doch der Stolperstein für neue Behandlungen mag nicht der Mangel an neuen Zielen, sondern die Kosten sein. Für eine neue Verbindung des Zentralnervensystems dauert der Weg von der Entdeckung bis zum Markt ungefähr 18 Jahre und kostet mehr als 1,8 Milliarden US-Dollar.

"Es gibt zwei Täler mit Todesfällen für neue Behandlungen. Die erste erhält durch die Food and Drug Administration ein neues Prüfziel. Die zweite ist eine positive klinische Studie, die Input von mehreren Standorten erfordert und Kosten zwischen 10 und 30 Millionen US-Dollar kosten kann", sagt Koob.

Die NIAAA-Strategie schlägt eine effizientere Identifizierung von Zielstrukturen, eine bessere Unterstützung kleiner unabhängiger Laboratorien bei der Verlagerung der Forschung von Tierversuchen in Humantests und die Einrichtung von Forschungsnetzwerken zur Beschleunigung klinischer Prüfungen vor.

"Wir versuchen, einige dieser Hindernisse kurzzuschließen, um ein neues Medikament auf den Markt zu bringen", erklärt Koob. "Wir werden die Sucht nicht heilen, indem wir jemandem eine Droge zuwerfen. Aber die gesamte Psychiatrie braucht zusätzliche Medikamente und bessere Medikamente. "

Wir werden die Sucht nicht heilen, indem wir jemandem eine Droge zuwerfen. Aber die ganze Psychiatrie braucht zusätzliche Medikamente und bessere Medikamente

Leggio glaubt, dass die Zukunft der Behandlung von Alkoholabhängigkeit nicht nur über die Identifizierung neuer Arzneimittelziele, sondern auch in der Lage sein wird vorherzusagen, welche Behandlung bei welchem Patienten am besten funktionieren würde. Die Forscher wissen noch nicht genug über die zugrundeliegende Biologie oder Genetik, um dies zu verwirklichen, aber Studien haben begonnen, Arbeiten zur Identifizierung von Untergruppen von Patienten aufzunehmen, die besser ansprechen.

Chick stimmt zu, dass eine spezifischere Anpassung der Medikamente wesentlich sein wird. "Vielleicht auf andere geistige Symptome, Gene oder Art der Entwicklung der Erkrankung, und den Missbrauch von anderen Begleitstoffen", sagt er.

"Wir werden keinen einzigen Faktor finden, der eine Reaktion auf ein Medikament voraussagt", sagt Leggio. "Eines Tages könnten wir genetische Tests machen, aber die Prädiktoren könnten auch psychologische Marker, Familiengeschichte oder Bioimaging-Marker sein. Sie könnten einen Patienten mit fMRI scannen, um eine Vorstellung davon zu erhalten, was die beste Behandlung für sie wäre. Das ist die Herausforderung für die Zukunft. "

Verweise:

[1] Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S *et al* . Opioid-Antagonisten für die Alkoholabhängigkeit. Cochrane-Datenbank Syst Rev 2010; 12: CD001867. [doi: 10.1002 / 14651858.CD001867.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001867.pub2)

[2] Nationales Institut für Alkoholmissbrauch und Alkoholismus. Entwurf eines Strategieplans für die Forschung 2017-2021. Verfügbar unter: www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/publications/DraftSP/NIAAA_Draft_Strategic_Plan_11_04_16_final.pdf (abgerufen im März 2017)

[3] Litten RZ, Wilford BB, Falk DE *et al* . Potenzielle Medikamente zur Behandlung von Alkoholkonsumstörungen: Eine Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. *Subst Missbrauch* 2016; 37: 286-298. [doi: 10.1080 / 08897077.2015.1133472](https://doi.org/10.1080/08897077.2015.1133472)

[4] Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S *et al* . Acamprosat zur Alkoholabhängigkeit. *Cochrane-Datenbank Syst Rev* 2010; 9: CD004332. [doi: 10.1002 / 14651858.CD004332.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004332.pub2)

[5] Palpacuer C, Laviolle B, Boussageon R *et al* . Risiken und Nutzen von Nalmefen bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit bei Erwachsenen: eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von veröffentlichten und unveröffentlichten doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studien. *PLoS Med* 2015; 12: e1001924. [doi: 10.1371 / journal.pmed.1001924](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001924). [eSammlung 2015](#)

[6] Fitzgerald N, Angus K., Elders A *et al* . Schwache Beweise für Nalmefen führen zu Dilemmas für Ärzte und stellen Fragen an Regulierungsbehörden und Forscher. *Sucht* 2016; 111: 1477-1487. [doi: 10.1111 / add.13438](https://doi.org/10.1111/add.13438)

[7] Jaury P. Hochdosierter Baclofen zur Behandlung von Alkoholtrinkern (Bacloville). ISBRA ESBRA Berlin 2016. Erhältlich unter http://isbra-esbra-2016.org/essential_grid/high-dose-baclofen-for-the-treatment-of-alcohol-drinkers-bacloville-clinicaltrials-gov-identifier-nct01604330/ (abgerufen März 2017)

[8] Reynaud M. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudie mit hochdosiertem Baclofen bei alkoholabhängigen Patienten: Die Alpadir-Studie. ISBRA ESBRA Berlin

2016. Verfügbar unter http://isbra-esbra-2016.org/essential_grid/a-randomized-double-blind-placebo-controlled-efficacy-study-of-high-dose-baclofen-in-alcohol-dependent-patienten-die-alpadir-studie/ (abgerufen im März 2017)

[9] Beraha EM, Saleminck E., Goudriaan AE *et al.* Wirksamkeit und Sicherheit von hochdosiertem Baclofen zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit: eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26; 1950-1959. [doi: 10.1016 / j.euroneuro.2016.10.006](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.10.006)

[10] Müller CA, Geisel O, Pelz P *et al.* Hochdosiertes Baclofen zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit (BACLAD-Studie): Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1167-1177. [doi: 10.1016 / j.euroneuro.2015.04.002](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002)

[11] Mason BJ, Quello S., Goodell V *et al.* Gabapentin-Behandlung für Alkoholabhängigkeit: eine randomisierte klinische Studie. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174: 70-77. [doi: 10.1001 / jamainternmed.2013.11950](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11950)

[12] Kranzler HR, Covault J., Feinn R. *et al.* Topiramat-Behandlung für starke Trinker: Moderation durch einen *GRIK1*- Polymorphismus. *Am J Psych* 2014; 171: 445-52. [doi: 10.1176 / appi.ajp.2013.13081014](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13081014)

[13] Ryan ML, Falk DE, Fertig JB *et al.* Eine randomisierte Phase-II-Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit von ABT-436, einem neuen Rezeptor-Antagonisten für die Alkoholabhängigkeit. *Neuropsychopharmacologie* 2016; [doi: 10.1038 / npp.2016.214](https://doi.org/10.1038/npp.2016.214) [Epub vor dem Druck]

Zitat: The Pharmaceutical Journal , PJ März 2017 online, online | DOI: 10.1211 / PJ.2017.20202419