

Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit

Michael Soyka^{a, b}

^a Privatklinik Meiringen, 3860 Meiringen, Switzerland

^b Psychiatrische Klinik der Universität München, Germany

Funding / potential competing interests: Michael Soyka works as consultant or was receiving travel grants from: Reckitt Benckiger, Sanofi-Aventis Lilly, Phoenix, Prempharm, AstraZeneca.

Summary

Pharmacotherapy of alcohol dependence

Pharmacologically supported relapse prevention of alcohol dependence with so-called anticraving substances is still a relatively new clinical field. Apart from disulfiram, which when alcohol is consumed results in massive intolerance reactions, for many years there have been no promising pharmacological approaches to improving prognosis in alcohol dependence. By now there has been a clearcut improvement in knowledge of the neurobiological basis of alcohol dependence and basic addiction mechanisms, such as, for example, craving. A solidly evidence-based finding by now is that acamprosat reduces the risk of relapse in alcohol dependence by acting via glutamatergic neurons with largely good tolerance. The effectiveness of the opioid antagonist naltrexon in the treatment of alcohol dependence is also solidly evidence-based. Naltrexon's main action is to lower the positive-reinforcing effect of alcohol vectored by opiate receptors. New clinically relevant developments may be another opioid antagonist, nalmefen, and the use of depot-naltrexon, which could markedly improve the compliance problem. A number of investigations of the two substances have been published or are under evaluation. Other substances for which at least first research results are available are GABA-B receptor agonist baclofen, the antiepileptics topiramate and gabapentin, daidzen, the drug derived from Chinese medicine which is probably an alcohol dehydrogenase inhibitor, and the atypical neuroleptic quetiapin. Substances resulting in modulation of the stress system may also be of clinical interest. To date, biologically-oriented addiction research has failed to produce a "magic bullet" to improve the prognosis or reduce the risk of relapse in alcohol dependence, but the first evidence-based therapeutic approaches exist.

Key words: alcohol; alcoholism; craving; acamprosat; naltrexone; pharmacotherapy

Einleitung

Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit sind häufige Störungen, zumindest in westlichen Ländern. Der Pro-Kopf-Konsum von reinem Alkohol variiert dabei zwischen 4,4 L (Norwegen), 6,8 L (USA), 10,0 L (Deutschland), 11,4 L (Ungarn), bis zu 12,4 L (Luxemburg) [1]. Der Pro-Kopf-Konsum in der Schweiz beträgt aktuell 8,6 L reinen Alkohol und sinkt seit Jahren leicht. Es gibt eine Fülle von somatischen und neurologischen Folgestörungen des Alkoholismus und die Mortalität ist dramatisch erhöht [1]. Obwohl eine Reihe etablierter psychosozialer und psychotherapeutischer Ansätze zur Behandlung der Alkoholkrankheit vorliegen, ist die Rückfallrate selbst nach längeren Therapien regelhaft über 50% [1, 2]. Zu den etablierten psychothera-

peutischen Ansätzen gehören vor allem kognitive und verhaltenstherapeutische Ansätze, motivationsfördernde Therapien, Familien- und Paartherapie, soziales Kompetenztraining und therapeutische Ansätze, die sich an die zwölf Schritte der Anonymen Alkoholiker anlehnen [1–3].

In den vergangenen beiden Dekaden hat das Verständnis der neurobiologischen Grundlagen von Suchterkrankungen, speziell des Alkoholismus, erheblich zugenommen [2, 4–13]. Es gibt mittlerweile eine Reihe von Untersuchungen aus dem Bereich der Neuropharmakologie, aber auch experimentelle Tiermodelle, in denen wesentliche Aspekte des Suchtverhaltens wie Toleranzsteigerung, Kontrollminderung, Entzug und Rückfall abgebildet werden können. Für die Behandlung des Alkoholentzugsyndroms liegen mit Benzodiazepinen und Clomethiazol ausreichend evidenzbasierte Medikamente vor [14–16]. Die pharmakogestützte Rückfallprophylaxe ist dagegen ein relativ neues Gebiet.

Neurobiologische Grundlagen

Zu den Schlüsselstrukturen, die für das sogenannte Suchtgedächtnis im Gehirn – also für die Strukturen, über die Rauschdrogen ihre Wirkung entfalten – verantwortlich sind, gehören in erster Linie das ventrale Tegmentum, der Nucleus accumbens, die Mandelkerne (Amygdala) sowie der präfrontale Kortex, die miteinander vernetzt sind. Alkohol beeinflusst dabei nicht einen einzelnen Rezeptor, sondern verschiedene Neurotransmitter-Systeme [1, 17]. Akuter Alkoholeinfluss verstärkt die Wirkung hemmender Neurotransmitter (GABA) und blockiert z.B. die Freisetzung erregender Neurotransmitter wie Dopamin, Noradrenalin und Glutamat [1, 8, 18]. Bei chronischer Alkoholbelastung kommt es zu einer funktionellen Anpassung der Neurorezeptoren, im Alkoholentzug dann zu einer überschießenden Freisetzung von erregenden Neurotransmittern. Klinisch äussert sich diese neuronale Übererregbarkeit in Entzugserscheinungen wie epileptische Anfälle, Blutdrucksteigerung, Pulsbeschleunigung, motorische Unruhe oder andere psychovegetative Symptome [14–16]. Weitere Neurotransmitter, die durch Alkohol beeinflusst werden,

Korrespondenz:

Prof. Michael Soyka
Privatklinik Meiringen
CH-3860 Meiringen
Switzerland
michael.soyka@privatklinik-meiringen.ch

Tabelle 1 Anti-Craving-Substanzen bei Alkoholabhängigkeit.

Substanz	Wirkmechanismus	Evidenzbasierung	Kommentar
Acamprosat	Über glutamaterge und evtl. Glycin-Rezeptoren	+++ Durch Cochrane-Analyse belegt	Relativ schlechte Bioverfügbarkeit, günstiges Nebenwirkungsprofil, keine Interaktionen mit Alkohol, zugelassenes Medikament
Naltrexon	Opioid-Rezeptor-Antagonist (μ -Rezeptor)	+++ Durch Cochrane-Analyse belegt	Zugelassenes Medikament 1 Tbl. 50 mg/d ausreichend, häufig Übelkeit, gelegentlich Nebenwirkungen, keine Interaktionen mit Alkohol
Nalmefen	Opioid-Rezeptor-Antagonist	++ Weniger Studien als für Naltrexon	Besser verträglich? Zulassung wird angestrebt
Depot-Naltrexon	Opioid-Rezeptor-Antagonist	++	Bessere Compliance als orale Form, Zulassung wird angestrebt
Baclofen	GABA-Rezeptor-Agonist	(+) Nur wenige Studien verfügbar	Mehr Studien notwendig, wird bei Spastik eingesetzt
Topiramate	Blockade Glycin-Rezeptoren bzw. AMPA-Rezeptor Verstärkt GABAerge Neurotransmission Modulation Kalziumkanäle	+ Relativ wenige Studien	Nebenwirkungsprofil problematisch, «Off patent»-Zulassung wird nicht angestrebt
Gabapentin	Hemmung Glutamat-Rezeptoren Blockade zentraler L-Typ Kalziumkanäle	Einige klinische Studien (+)	Effekt unklar
Diadzen	ALDH-Blocker (?)	Nur Tiermodell	Keine klinischen Daten verfügbar
Quetiapin	5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} -, D ₁ -, D ₂ -, H ₁ -, α ₁ -, α ₂ -Rezeptoren	(+) Nur wenige Daten verfügbar	Am ehesten bei komorbiden Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung einsetzbar
Vareniclin	ACH-Rezeptor	(+) Nur Daten aus Tiermodell und eine Pilotstudie	Bei komorbiden Rauchern?

sind neben metabotropen und ionotropen Glutamaterezeptoren Glycin, Serotonin, nikotinerge ACH-Rezeptoren sowie spannungsabhängige Kalziumkanäle [13, 18].

Substanzen, die die Dopaminausschüttung im mesolimbischen Bereich, speziell Nucleus accumbens fördern, wirken positiv verstärkend und haben ein Suchtpotential. Alkohol führt zu einer Stimulation der Dopaminausschüttung in diesem Bereich [11]. Darüber hinaus ist lange bekannt, dass Alkohol den Serotoninspiegel hebt und die glutamaterge Neurotransmission antagonisiert. Das mesolimbische Dopaminsystem wird seinerseits von GABAergen Neuronen reguliert, die wiederum durch opioiderge Neuronen beeinflusst werden. In den letzten Jahren konnte auch gezeigt werden, dass das endogene Cannabinoidsystem durch Alkohol beeinflusst wird [5, 11, 9, 20].

Die Daten bezüglich der Wirkung von Alkohol auf das GABAerge System sind konsistent. Es gibt auch eine gewisse Kreuztoleranz zwischen Alkohol und GABAergen Substanzen. Das klinische Bild der Alkoholintoxikation mit Sedation, Ataxie und Benommenheit kann zumindest teilweise durch den Effekt auf GABAerge Neurone interpretiert werden. Eine Reduktion der GABAergen Funktion bei Alkoholabhängigkeit konnte auch in PET-Studien gezeigt werden [21]. Schliesslich deuten auch genetische Studien auf die Bedeutung von unterschiedlichen Genotypen am GABA-Rezeptor für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit hin [22–24].

Bislang existierten allerdings wenige Pharmakotherapien, die in Ergänzung der etablierten psychosozialen Methoden die Rückfallgefährdung bei Alkoholabhängigkeit

vermindern konnten. Lange Zeit war Disulfiram (Antabus®) das einzige diesbezügliche Medikament, obwohl die Evidenzbasierung relativ begrenzt ist [2, 16, 25]. Bekanntermassen blockiert Disulfiram das Enzym Azetaldehyddehydrogenase und führt bei Konsum von Alkohol durch Akkumulation von Azetaldehyd fast regelhaft zu Unverträglichkeitsreaktionen, was den Betroffenen davon abhalten soll, wieder Alkohol zu trinken.

Mittlerweile existieren allerdings einige neue Substanzen, die eine etwas bessere Evidenzbasierung aufweisen und keine «bestrafenden» Strategien haben. Im Folgenden soll versucht werden, einen kurzen Überblick über aktuelle Entwicklungen im Bereich der pharmakologisch geschützten Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit zu geben. Eine Übersicht zu den Substanzen gibt Tabelle 1.

Acamprosat

Präklinische Untersuchungen

Acamprosat wird seit ca. zwei Dekaden intensiv untersucht. Strukturchemisch ähnelt Acamprosat der endogenen Aminosäure N-Acetyl-Homotaurin [26], aber auch anderen Aminosäuren, vor allem Glutamat, GABA, Aspartat und Glycin. Obwohl Acamprosat intensiv untersucht wurde, ist der exakte Wirkmechanismus noch nicht völlig klar. Gesichert ist, dass Acamprosat keine klassischen psychotropen Effekte hat und nicht sedierend wirkt. Wahrscheinlich ist ein Effekt auf glutamaterge NMDA-Rezeptoren im Sinne eines Partialagonismus. Das Glutamatsystem spielt für viele der

Folgeschäden des Alkoholismus eine grosse Rolle, Alkohol selber blockiert den NMDA-Rezeptor. Eine Reihe von Befunden spricht dafür, dass Acamprosat den NMDA-Rezeptor antagonisiert und einer alkoholassoziierten Überaktivität des Glutamatsystems entgegenwirkt [27–33], also in gewisser Weise die Balance zwischen erregenden und hemmenden Neurotransmittern nach längerer Alkoholbelastung wiederherstellt [33]. Interessanterweise zeigen aktuelle Befunde von Lee et al. [31], dass Knock-out-Mäuse, die den ENT1-Transporter – der für die Regulation von Glutamatspiegeln z.B. im Nucleus accumbens verantwortlich ist – nicht besitzen und deswegen höhere Spiegel von Glutamat, Glutamin und N-Acetylaspartat im Nucleus accumbens haben, nach Gabe von Acamprosat im Vergleich zu sogenannten Wildtypmäusen deutlich reduzierte Glutamatspiegel aufweisen. Acamprosat reduziert die Glutamatspiegel im anterioren Cingulum bei entzogenen alkoholkranken Patienten, aber auch gesunden Kontrollen [34, 35]. Auch Glycinrezeptoren könnten bei der Wirkung von Acamprosat eine Rolle spielen [28]. Die Blockade des Glycintransports führt im Tiermodell zu einer verminderten Alkoholaufnahme [36]. Alles in allem spricht vieles für eine Regulierung der glutamatassoziierten neuronalen Übererregung durch Acamprosat.

Eine andere wichtige Studie hat gezeigt, dass das «Clock-Gen» PER2 für die Wirkung von Acamprosat auf die Alkoholaufnahme eine Rolle spielt, ebenfalls durch eine Normalisierung der Glutamat-Neurotransmission durch Acamprosat. Indirekt führt Acamprosat zu einer verminderten Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens, einem der Schlüsselmechanismen für die Wirkung psychotroper Drogen, einschliesslich Alkohol [33]. Glutamatergen Neuronen und insbesondere dem NMDA-Rezeptor kommt eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung des sogenannten Suchtgedächtnisses bzw. der (Sucht-)Gedächtnisexpression zu [37, 38].

Acamprosat wird im Magen-Darm-Trakt relativ schlecht aufgenommen (Bioverfügbarkeit ca. 10%). Klinisch werden Dosen von 3 × 2 Tbl. à 333 mg pro Tag (1998 mg) bei Patienten mit Körpergewicht über 60 kg bzw. 4 Tbl. à 333 mg in drei Einzeldosen pro Tag bei Patienten mit Körpergewicht unter 60 kg eingesetzt. Relevante antidepressive, antipsychotische oder andere psychotrope Affekte sind unwahrscheinlich bzw. nicht bekannt.

Acamprosat wird üblicherweise gut vertragen. Eine Kontraindikation ist die Hyperkalzämie. Aus klinischen Studien und Metaanalysen ist bekannt, dass es unter Acamprosat häufiger zu einer meist milden Form von Diarrhöe kommen kann [39]. Acamprosat ist in den meisten europäischen Ländern und seit 2004 auch in den USA zur Therapie der Alkoholabhängigkeit zugelassen.

Klinische Evidenz

Für Acamprosat liegt eine Fülle randomisierter Studien vor. Für eine kürzliche Cochrane-Analyse wurden 24 randomisierte klinische Studien berücksichtigt mit insgesamt 6045 Patienten [39]. Die meisten Studien wurden in Europa durchgeführt [40–47], einige auch in den USA [48, 49], Asien, Australien, Südamerika. Wie in fast allen Studien zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit haben sich

insgesamt heterogene Ergebnisse ergeben. Die Studien hatten meist eine Dauer von 3, üblicherweise 6 bis max. 12 Monaten und wurden an vorher entzogenen Patienten durchgeführt (Ausnahme: einige US-Studien). Ziel war meist eine vollständige Abstinenz, sekundäre Zielparameter waren eine Reduktion der Trinkmenge oder Verbesserung klinisch-chemischer Parameter.

In der grossen einjährigen deutschen Untersuchung [40] war die Abstinenzrate unter Acamprosat nach einem Jahr mit ca. 42% doppelt so hoch wie in der Placebogruppe. Solche Wirkunterschiede sind in den anderen Studien nicht gezeigt worden [39].

In einer kürzlich publizierten Cochrane-Analyse bestätigte sich der Befund früherer Meta-Analysen hinsichtlich einer Effizienz von Acamprosat. Die «number needed to treat» (NTT), also die statistische Grösse, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um einen Therapieerfolg zu erreichen, war 8. Mit anderen Worten, man muss statistisch 8 Patienten mit Acamprosat behandeln, um einen zusätzlichen abstinenten Patienten zu gewinnen. Auch die anderen Analysen zeigten, dass Acamprosat effektiv ist. Das relative Risiko, überhaupt wieder zu trinken, war unter Acamprosat im Vergleich zur Placebogruppe 0,84, mit anderen Worten war das Risiko für Alkoholkonsum gegenüber der Placebo 16% geringer. Die Wirksamkeit von Acamprosat in der Therapie der Alkoholabhängigkeit ist somit etwa vergleichbar der vieler Antidepressiva in der Depressionsbehandlung.

Opiat-Antagonisten

Alkohol beeinflusst nicht einen spezifischen Neurotransmitter, sondern wie eine «dirty drug» eine ganze Reihe von Neurotransmittern und Neurohormonen. Bekannt ist, dass Alkohol direkt das dopaminerge System vor allem im mesolimbischen Bereich beeinflusst, auch das Glutamatsystem (siehe oben), im übrigen auch die GABAerge Neurotransmission verstärkt, was für die sedierenden Effekte von Alkohol verantwortlich sein dürfte. Darüber hinaus ist gesichert, dass Alkohol die Produktion, Freisetzung und Bindung von Endorphinen, also den endogenen Opioidliganden, beeinflusst. Opioiderge Neurone beeinflussen indirekt über GABAerge Interneurone auch die Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens, was für die angenehmen, positiv verstärkenden euphorisierenden Effekte von Alkohol verantwortlich sein dürfte [55, 56]. Es ist seit langem bekannt, dass durch Opiat-Antagonisten vom Typ Naltrexon die endogenen Opioide blockiert werden können. Als eine Folge davon ist der euphorisierende Effekt von Alkohol nach Gabe von Opioid-Antagonisten vermindert oder gar aufgehoben. Trinkversuche ergaben, dass sich Patienten unter Naltrexon weniger «high» fühlten [55, 57].

Auch Opioid-Antagonisten vom Typ des Naltrexon sind extensiv untersucht worden. Im Tiermodell reduzieren Opioid-Antagonisten die Alkoholaufnahme alkoholsüchtiger Tiere [54]. Naltrexon ist oral verfügbar und schon seit 1994 in den USA von der FDA zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen worden.

Klinische Studien

Die Zulassung des Naltrexon in den USA erfolgte zunächst auf der Basis von zwei sehr kleinen plazebokontrollierten Studien [58, 59], in denen ein Effekt von Naltrexon bei US-Veteranen mit Alkoholismus gezeigt werden konnte. Naltrexon 50 mg bindet an den Opioid-Rezeptor und antagonisiert diesen für ca. 24 Std. Mittlerweile liegen über 50 randomisierte klinische Studien zu Naltrexon vor, überwiegend aus den USA [60–77]. Eine Reihe (aber nicht alle) Untersuchungen hat die initialen Therapieerfolge belegen können. Die deutsche plazebokontrollierte Doppelstudie war z.B. negativ [60]. Die mit Abstand grösste in diesem Bereich durchgeführte Untersuchung, die sogenannte Combine-Studie, konnte ebenfalls zeigen, dass Naltrexon das Rückfallrisiko speziell für starken Alkoholkonsum verminderte und auch die Dauer abstinenter Phasen erhöhte [48, 60, 61].

Die bislang vorliegenden Studien und Metaanalysen kamen insgesamt zu dem Schluss, dass Naltrexon die Rückfallrate bei Alkoholabhängigkeit vermindert [78]. In einer sehr breiten aktuellen Cochrane-Analyse zur Wirksamkeit von Opioid-Antagonisten bei Alkoholabhängigkeit [78] war das relative Risiko, wieder Alkohol zu trinken, unter Naltrexon auf 91 % vermindert, was keine statistische Signifikanz erreichte, während das Risiko, wieder massiv zu trinken («return to heavy drinking»), signifikant reduziert war.

Wie auch für Acamprosat gibt es bei Naltrexon erhebliche Unterschiede hinsichtlich der gefunden Ergebnisse und Abstinenzraten, was wahrscheinlich auf die Heterogenität der eingeschlossenen Patientengruppen und unterschiedliche Rekrutierungs- und Behandlungssettings zurückzuführen ist. Es liegen nur wenige Vergleichsuntersuchungen zwischen Acamprosat und Naltrexon vor [47, 49, 79]. Die Suche nach individuellen genetischen Faktoren, die das Ansprechen auf Acamprosat oder Naltrexon begründen könnten, ist ein interessanter Ansatz. Oslin et al. [80] fanden einen funktionellen Polymorphismus am μ -Opioid-Rezeptor-Gen, der mit dem therapeutischen Ansprechen auf Naltrexon korrespondierte. Patienten, die heterozygot für das μ -Opioid-Rezeptor-ASP40-Allel (ASP40-ASN40) waren, profitierten von der Gabe von Naltrexon mehr als homozygote Patienten (ASP40-ASP40). Eine Analyse der Daten aus der o.g. Combine-Studie kam zum selben Ergebnis [81], eine andere retrospektive Analyse konnte dagegen keinen Zusammenhang zwischen Ansprechen auf Naltrexon und diesem genetischen Polymorphismus finden [82].

Klinische Studien, vor allem die erwähnte Cochrane-Analyse, zeigen, dass die Nebenwirkungen unter Naltrexon meistens mild und vorübergehend sind. Im Vordergrund stehen gastrostrenale Nebenwirkungen, vor allem Übelkeit, Erbrechen oder abdominelle Schmerzen, gelegentlich Sedation und Kopfschmerzen. In der Cochrane-Analyse waren Übelkeit, Benommenheit und Müdigkeit signifikant häufiger als in der Plazebogruppe. Naltrexon hat, genau wie Acamprosat, kein Missbrauchspotential, und Patienten entwickeln auch keine Toleranz bezüglich der Wirkung. Vorsicht ist geboten bei schweren Lebererkrankungen, die eine Kontraindikation von Naltrexon darstellen. Neuere Befunde zeigen allerdings, dass Naltrexon auch bei Leberdysfunktion

eingesetzt werden kann. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit komorbidem Opioidkonsum angezeigt, da dann naturgemäss schwere Entzugserscheinungen ausgelöst werden können (Kontraindikation). Vergleichbares gilt für Patienten, die Opiode zur Schmerzbehandlung einnehmen müssen. Es wird empfohlen, Opiate für 7–10 Tage abzusetzen, bevor eine Therapie mit Naltrexon begonnen wird.

Welcher Patient eher von einer Therapie mit Acamprosat oder Naltrexon profitieren würde, ist aufgrund von klinischen Charakteristika und Typologien schwierig zu beurteilen, ähnlich wie in anderen Bereichen der klinischen Psychopharmakologie. Eine kürzlich durchgeführte Post-hoc-Analyse der Daten der amerikanischen Combine-Studie, die im übrigen keinen Wirknachweis für Acamprosat liefern konnte, ergab, dass von einer Therapie mit Acamprosat besonders solche Patienten profitierten, die sehr viel Alkohol tranken, während Acamprosat im Gegensatz zur ursprünglichen Hypothese gegenüber Plazebo bei Patienten, die bereits vor Behandlungsbeginn längere Phasen der Abstinenz hatten, weniger wirksam war. Naltrexon verbesserte dagegen vor allem die dauerhafte Abstinenz bei Patienten mit sehr hohem Alkoholkonsum [83, 84]. Letztlich führen diese Analysen allerdings nicht zu belastbaren klinischen Kriterien.

Depot-Naltrexon

Die Medikamentencompliance ist bei Alkoholkranken bekanntermassen oft noch schlechter als bei anderen Patienten. Medikamente werden häufig nicht genommen oder zu früh abgesetzt. Eine neue Entwicklung stellt diesbezüglich eine Depotform von Naltrexon vor, die schon 2006 von der FDA in den USA zugelassen wurde [85]. Es gibt drei verschiedene verfügbare Depotformen, von denen keine in der Schweiz zugelassen ist. Untersuchungen haben gezeigt, dass Plasma-Naltrexonspiegel nach Injektion am 3. Tag am höchsten sind und für weitere 18 Tage auf hohem Niveau bleiben [86].

Immerhin haben vier publizierte kontrollierte und randomisierte Untersuchungen [87–90] bislang die Effektivität und Sicherheit von Depot-Naltrexon untersucht. Die erste Untersuchung [87] umfasste nur 20 Patienten, 15 davon unter Depot-Naltrexon. In der vierwöchigen Nachuntersuchungsphase war der Alkoholkonsum bei den Patienten mit Naltrexon geringer als bei denen unter Plazebo. In einer weiteren Pilotuntersuchung von Johnson [90] wurde ein ähnlicher Effekt beobachtet. Hier waren 30 Patienten eingeschlossen worden. In einer grösseren Untersuchung mit 315 Patienten über drei Monate zeigte sich, dass bei Patienten unter Depot-Naltrexon der Zeitpunkt bis zum ersten Alkoholkonsum verlängert war und auch die Raten der dauerhaften Abstinenz höher waren. Bezüglich der üblichen Trinkparameter schnitt Naltrexon im Vergleich zu Plazebo besser ab, ohne allerdings statistische Signifikanz zu erreichen. Die bislang grösste Untersuchung an 624 Patienten [89] mit einer Überwachungsdauer von sechs Monaten zeigte, dass der Alkoholkonsum bei Patienten mit einer hohen Dosis von Depot-Naltrexon (380 mg) signifikant gegenüber Plazebo verbessert war, nicht aber für die Gruppe

mit 190 mg. Derzeit laufen weitere Untersuchungen mit Depot-Naltrexon, das eine interessante Alternative zu der verfügbaren oralen Form darstellen könnte. Eine weitere offene Untersuchung mit Depot-Naltrexon zeigte eine gute Verträglichkeit [91].

Nalmefen

Nalmefen ist ein weiterer oral verfügbarer Opioid-Antagonist, der bereits in mehreren Ländern klinisch eingesetzt wird, derzeit aber auch noch Gegenstand intensiver Untersuchungen ist. Nalmefen hat eine ähnliche chemische Struktur wie Naltrexon, beeinflusst aber nicht nur den μ -Opioid-Rezeptor, sondern auch andere Opioid-Rezeptor-Subtypen, hat eine höhere Bioverfügbarkeit und ist möglicherweise bei Patienten mit Lebererkrankungen günstiger [92–96, Übersicht in 97]. Daten aus dem Tiermodell sprechen dafür, dass Nalmefen bei Alkoholismus effektiv sein dürfte [96].

Mittlerweile liegt auch eine Reihe kontrollierter Studien über Nalmefen in Dosen von 10 mg und 40 mg vor. Mason et al. [98] untersuchten in einer Pilotuntersuchung beide Dosierungen, wobei nur die 40-mg-Dosis effektiv war. In einer späteren Untersuchung an 105 Patienten [100] wurden 20 mg und 80 mg Nalmefen gegenüber Placebo getestet, auch hier gelang ein Wirknachweis. Dagegen war eine Multizenterstudie an 270 Patienten mit Dosen von 25 mg und 40 mg Nalmefen ohne Wirknachweis [99]. Übelkeit wurde vor allem von der 40-mg-Gruppe berichtet, die meisten Nebenwirkungen waren aber mild. Derzeit befinden sich einige Untersuchungen in Auswertung; eine Markteinführung von Nalmefen erscheint denkbar und wird angestrebt [Übersicht in 97].

Baclofen

GABA ist der bedeutendste inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn. Die Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens wird durch GABAerge Neurone reguliert. Alkohol selber führt über GABAerge Neurone indirekt zu einer Freisetzung von Dopamin. GABA bindet an zwei ionotrope (GABA-A und GABA-C) und einen metabotropen G-Protein-gekoppelten Rezeptor (GABA-B). Der GABA-B-Rezeptor besteht aus zwei Untereinheiten (GABA-1 und GABA-2) und ist im sogenannten Belohnungssystem des Gehirns lokalisiert. Er scheint eine bedeutsame Rolle in der Vermittlung alkoholbezogener Reize und Stimuli zu spielen [101–103], aber auch für die Modulation von Stressreizen [104, 105].

Klinisch wurde der selektive GABA-B-Rezeptor-Agonist Baclofen als mögliche Anticraving-Substanz untersucht [106]. Die Substanz hat in der Öffentlichkeit deswegen eine gewisse Resonanz, weil sie in einem positiv getönten Erlebnisbericht und Buch eines alkoholkranken Arztes, der sich selbst mit Baclofen «heilte», thematisiert wurde [107, 108]. Das Medikament selber wird seit Jahren für die Therapie und Spastizität bei Multipler Sklerose und anderen neurologischen Erkrankungen eingesetzt (Dosisbereich 15–80 mg). Die Halbwertszeit beträgt 2 bis 4 Stunden, höchste Plasmakonzentrationen werden etwa nach 2 Std. erreicht. Die

Substanz wird oral resorbiert und in der Leber zu einem geringen Teil metabolisiert (ca. 15%), zu 85% unverändert ausgeschieden. Die Plasma-Protein-Bindung beträgt ca. 30% [109].

Das Medikament wurde relativ intensiv in vorklinischen Studien untersucht. Baclofen unterdrückt die alkoholvermittelte Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens [110, 111]. Im Tiermodell vermindert Baclofen die Alkoholaufnahme bei Ratten [12, 110, 111]. Möglicherweise wird auch das Alkoholentzugssyndrom günstig beeinflusst [112], wobei die Datenlage hier heterogen ist [112–132]. Klinisch liegen dazu bislang allerdings nur wenige Untersuchungen vor [128–132], eine aktuelle Cochrane-Analyse ergab keinen Wirknachweis [128]. Eine relevante Nebenwirkung von Baclofen könnte vor allem Sedierung sein. Relevante Interaktionen mit Alkohol sind nicht bekannt.

Eine erste offene Prüfung über acht Wochen mit Baclofen 15 mg, dann 30 mg, lieferte ermutigende Befunde [127]. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit waren auch in einer zweiten Pilotstudie gut [128]. Zwei weitere etwas grössere offene Prüfungen gaben weiter Anlass zu Optimismus [129, 130]. Zur Frage der Rückfallvermeidung legte die italienische Arbeitsgruppe in der Folge zwei placebokontrollierte Untersuchungen von 39 bzw. 84 Patienten vor [128, 133, 134], mit klarem Wirknachweis. Höhere Dosen führten dabei zu einem besseren Ergebnis [135]. Eine US-amerikanische Untersuchung war dagegen negativ [136], so dass trotz guter Verträglichkeit die Bedeutung von Baclofen in der Therapie der Alkoholabhängigkeit derzeit offen ist.

Topiramate

Antiepileptische Medikamente wie Carbamazepin oder Topiramate werden seit längerem schon beim Alkoholentzugssyndrom eingesetzt [137], sind hier aber Medikamente zweiter Wahl [16]. Topiramate wird auch als Medikament zur Behandlung der Migräne eingesetzt. Topiramate beeinflusst den Glycinrezeptor und antagonisiert glutamaterge AMPA- und Kainat-Rezeptoren [100], was wahrscheinlich wieder zu einer verminderten Dopaminausschüttung nach Alkoholkonsum im Nucleus accumbens führt [85, 138]. Nachdem einige wenige vorklinische Untersuchungen zu Topiramate vorgelegt wurden [138–142], wurde die Substanz in den USA zur Therapie der Alkoholkrankheit klinisch eingesetzt, in Dosen von 150 bis 300 mg. Eine erste Untersuchung über zwölf Wochen an 150 Patienten zeigte u.a. eine verminderte Trinkmenge und eine höhere Zahl abstinenter Tage [143]. Eine weitere Untersuchung über 14 Wochen zeigte ebenfalls einen Wirknachweis gegenüber Placebo [144]. In weiteren Untersuchungen wurde Topiramate mit Disulfiram [145] oder Naltrexon [146, 148, 149] verglichen.

Gegenüber Disulfiram zeigte sich, dass die Substanz im Hinblick auf die Rückfallhäufigkeit weniger wirksam war, im Vergleich mit Naltrexon ergab sich dagegen, dass das Craving stärker reduziert war. Vor kurzem wurde eine offene Prüfung von Paparigopoulos et al. [150] publiziert, bei der Topiramate in eher niedrigen Dosen von bis zu 75 mg/d eingesetzt wurde. Es zeigte sich eine deutliche Besserung der Psychopathologie (Depressivität, Angst etc.) im Vergleich zu Patienten

ten, die nur Psychotherapie erhielten. Auch die Rückfallhäufigkeit war niedriger. Eine offene Prüfung gegen Naltrexon zeige ein relativ vermindertes Craving und höhere Abstinenz [146]. Eine Metaanalyse von Arbaizar et al. [147] zeigte zusammenfassend einen Wirknachweis in zwei von drei plazebokontrollierten Untersuchungen.

Topiramat ist nicht nebenwirkungsarm. Probleme kann Topiramat vor allem in der Aufdosierungs- bzw. Titrationsphase verursachen [131, 148].

Häufig Nebenwirkungen sind Parästhesien, Schmerzen, Geschmacksveränderung, Müdigkeit, Übelkeit, Anorexie, Benommenheit [141, 146, 147, 151]. Offensichtlich wird eine Zulassung von Topiramat zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit nicht mehr angestrebt, da die Substanz auch als Generikum verfügbar ist.

Gabapentin

Ein anderes Antiepileptikum, Gabapentin, ist als Anticraving-Substanz untersucht worden [153] und war nach einer kurzen plazebokontrollierten Untersuchung effektiv. In Kombination und nach Gabe des Benzodiazepinantagonisten Flumazenil, der über mehrere Tage i.v. gegeben wird, wurde die Substanz in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit (und bei Psychostimulanzien) im Rahmen des sogenannten Prometa-Protokolls überprüft. Eine erste plazebokontrollierte Untersuchung von Anton et al. [154] fand diese Behandlung zumindest bei schwer alkoholabhängigen Patienten effektiv. Mehr Untersuchungen sind hier allerdings noch notwendig.

Gabapentin verbessert auch den Schlaf bei Alkoholabhängigen mit Insomnie [155].

Andere Substanzen, die in Zukunft eine Rolle spielen können, sind z.B. Inhibitoren der Alkoholdehydrogenase (ALDH), ein Wirkmechanismus analog dem Einfluss von Disulfiram. Asiaten, die eine sogenannte ALDH-Defizienz hatten, haben ein geringes Alkoholismusrisiko, und im Tiermodell haben ALDH-2-Knock-out-Mäuse ein kleines Alkoholismusrisiko [156–158]. Eine Substanz, die in den Extrakten chinesischer Medizin enthalten ist (Daidzen), wurde als Anticraving-Substanz diskutiert [159]. Dieser Bestandteil hemmt selektiv die mitochondriale ALD-2 und ist im Tiermodell effektiv [159–162]. Neuere Azetaldehyd-Inhibitoren wurden auf der Basis von Daidzen synthetisiert. Eine dieser Substanzen (CVT-10216) führt zu einer Erhöhung der Azetaldehydspiegel im Tiermodell [161]. Klinische Daten sind hier noch nicht verfügbar. Eher enttäuschend war der Einsatz von Cannabis-Antagonisten vom Typ des Rimonabant, trotz zahlreicher Hinweise aus dem Tiermodell, dass Cannabis-Antagonisten die Alkoholaufnahme vermindern könnten [15, 163–170]. Die einzige längere plazebokontrollierte Doppelblindstudie zeigte nur einen nicht signifikanten Effekt [170], eine weitere Kurzzeitstudie war ebenfalls negativ [170]. Die Substanz ist mittlerweile wegen Nebenwirkungen (Depression, Suizidrisiko) als Medikament zur Gewichtsreduktion vom Markt genommen worden.

Zuletzt wurde auch das Neuroleptikum Quetiapin als mögliche Anticraving-Substanz vorgeschlagen [171]. Ein Effekt wird am ehesten über eine Verbesserung von psycho-

pathologischen Symptomen wie Angst, Schlaf oder Stimmung, die man im weitesten Sinne unter dem protrahierten Alkoholentzugssyndrom subsumieren könnte, diskutiert. Quetiapin selber antagonisiert verschiedene Neurotransmitter, so den 5-HT_{1A}- und den 5-HT_{2A}-Rezeptor, den Dopamin-D₁- und -D₂-Rezeptor, Histamin-H₁- und die adrenergen Alpha-I- und Alpha-II-Rezeptoren. Die Datenbasis zu Quetiapin stütze sich bislang im Wesentlichen auf einige retrospektive Datenanalysen oder eher naturalistische Untersuchungen [171]. In einer ersten plazebokontrollierten Untersuchung an 94 Patienten [173] über zwölf Wochen führte Quetiapin (400 mg/d) zu höheren Abstinenzraten. Das Ergebnis war aber nur für eine Subgruppe von Alkoholkranken signifikant (sogenannte Typ-B-Alkoholiker). Eine andere kleine Untersuchung wurde von Martinotti et al. [174] vorgestellt, in die 28 alkoholkranken Patienten mit komorbider bipolarer Störung aufgenommen wurden. In dieser offenen Prüfung führte Quetiapin zu einer Reduktion des Alkoholkonsums, zu vermehrtem Alkoholverlangen und einer Verbesserung der Psychopathologie bei guter Verträglichkeit. Es zeigte sich [175], dass Quetiapin bei Patienten mit affektiven Störungen erfolgreich sein könnte. Dabei handelte es sich bei dieser Untersuchung allerdings um eine sogenannte Case Series, kontrollierte Studien fehlen noch.

Eine kleine offene Untersuchung liegt auch für schizophrene Patienten mit komorbiden Suchterkrankungen vor [176].

Interessant könnte in Zukunft Vareniclin werden, ein Medikament, das den Azetylcholinrezeptor beeinflusst und zur Behandlung von Rauchern eingesetzt wird. Es gibt einige vielversprechende Daten aus dem Tiermodell [177, 178]. Eine erste Pilotuntersuchung an 30 Patienten zeigte eine Reduktion der Trinkmenge [179]. Neuere glutamaterge Substanzen sind als Anticraving-Medikamente besonders interessant [6, 180, 181], aber noch nicht klinisch verfügbar. Ein anderer Ansatz könnte die Modulation des Stresssystems sein [182, 183]. Hyperaktivität des CRF-Systems und eine Hypoaktivität von Neuropeptid Y führen zu einer vermehrten Alkoholaufnahme [9]. Das Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRF) und der CRF-1-Rezeptor spielen hier eine besondere Rolle. Bei alkoholkonsumierenden Ratten fanden sich genetische Varianzen am CRHR-1-Rezeptor und eine erhöhte Stress-Sensibilität [182, 183]. Substanzen, die in diesen Bereich eingreifen, können für die Alkoholforschung von grossem Interesse werden.

Im Tiermodell ist ein Neurokinin-1-Antagonist bei der Verminderung stressinduzierter Alkoholaufnahme wirksam. Klinische Daten existieren leider nicht.

Zusammenfassung

Grundsätzlich können bei der pharmakogestützten Therapie Alkoholkranker verschiedene Therapieziele verfolgt werden:

- a) Promotion einer Abstinenz;
- b) Rückfallprophylaxe;
- c) Trinkmengenreduktion bzw. Vermittlung risikoärmeren Konsums;
- d) Stabilisierung des risikoärmeren Konsums.

Die bislang durchgeführten Studien haben sich weitgehend an dem in der Suchttherapie als Goldstandard, zumindest bei Abhängigen, etablierten Abstinenzparadigma orientiert. Einige neuere Untersuchungen z.B. mit Nalmefen fokussieren aber auch auf eine Trinkmengenreduktion als Ziel.

Bislang hat die biologisch orientierte Suchtforschung noch keine «Magic Bullet» zur Verbesserung der Prognose bzw. Verminderung der Rückfallgefährdung bei Alkoholabhängigkeit geliefert. Acamprosat und Naltrexon sind immerhin ausreichend evidenzbasierte Medikamente, die klinisch bislang zu wenig eingesetzt werden. Realistische Alternativen, die möglicherweise zeitnah verfügbar sein könnten, sind andere Opiatantagonisten, Nalmefen sowie Depot-Naltrexon. Einige andere Substanzen sind aussichtsreich, wenn auch meistens nur kleinere offene Prüfungen oder plazebokontrollierte Studien mit geringen Fallzahlen vorliegen. Immerhin ist das Verständnis der neurologischen Grundlagen der Alkoholabhängigkeit so weit gereift, dass hier zukünftig auch zielgenauere Medikamente entwickelt werden könnten.

Literatur

- Soyka, Kuefner H (2008) Alkoholismus – Missbrauch und Abhängigkeit, (6. Auflage). Stuttgart, Thieme.
- Berglund M, Thelander S, Jonsson E (2003) Treating Alcohol and Drug Abuse. An Evidence Based Review. Weinheim: Wiley-VCH.
- Schmidt P, Köhler J, Soyka M. Evidenzbasierte Leitlinien in der stationären Behandlung alkoholabhängiger Patienten: Das Leitlinienprogramm der Deutschen Rentenversicherung Bund. Suchtmed. 2007;9:53–64.
- Adcock RA, Thangavel A, Whitfield-Gabrieli S, Knutson B, Gabrieli JD. Reward-motivated learning: mesolimbic activation precedes memory formation. *Neuron*. 2006;50(3):507–17.
- Basavarajappa BS, Hungund BL. Role of the endocannabinoid system in the development of tolerance to alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2005;40:156–24.
- Foster Olive M. Metabotropic Glutamate Receptor Ligands as Potential Therapeutics for Addiction. *Current Drug Abuse Reviews*. 2009;2:83–98.
- Gianoulakis C. Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. *Curr Top Med Chem*. 2009;9(11):999–1015.
- Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2006;111:855–76.
- Heilig M, Koob GF. A key role for corticotrophin-releasing factor in alcohol dependence. *Trends Neurosci*. 2008;30:399–406.
- Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology*. (Berl) 1997;129(2):99–111.
- Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27:232–43.
- Maccioni P, Colombo G. Role of the GABA_B receptor in alcohol-seeking and drinking behaviour. *Alcohol*. 2009;43:555–8.
- Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, Spanagel R. Neuropsychopharmacology of alcohol addiction. *Br J Pharmacol*. 2008;154:299–315.
- Mayo-Smith MF, et al. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA*. 1997;278:144–51.
- Mayo-Smith MF, Breecher LH, Fischer TL, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med*. 2004;164:1405–12.
- Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, Gorelick D, Hesselbrock V, Johnson BA, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9:6–23.
- Feltenstein MW, See RE. The neurocircuitry of addiction: an overview. *Br J Pharmacol*. 2008;154:261–74.
- Petrakis IL. A rational approach to the pharmacotherapy of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;Suppl 1:S3–S12.
- Weiss F, Porrino LJ. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges. *J Neurosci*. 2002;22:3332–7.
- Economidou D, Mattioli L, Cifani C, Perfumi M, Massi M, Cuomo V, et al. Effect of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR-141716A on ethanol self-administration and ethanol-seeking behaviour in rats. *Psychopharmacology*. 2006;183:394–403.
- Lingford-Hughes A, Reid AG, Myers J, Feeney A, Hammers A, Taylor L, et al. (2010) A (11c) Ro 15 45 13 PET study suggests that alcohol dependence in man is associated with reduced (alpha) 5 benzodiazepine receptors in limbic regions. *J Psychopharmacol* 2010 (in Press).
- Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X, Tian H, Almasy L, Bauer LO, et al. Variations in GABRA2, encoding the 2 subunit of the GABA (A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am J Genet*. 2004;74:705–14.
- Dick DM, Plunkett J, Wetherill LF, Xuei X, Goate A, Hesselbrock V, et al. Association between GABRA1 and drinking behaviors in the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism sample. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30:1101–10.
- Soyka M, Preuss UW, Hesselbrock V, Zill P, Koller G, Bondy B. GABA-A2 receptor subunit gene (GABRA2) polymorphisms and risk for alcohol dependence. *J Psychiatr Res*. 2008;42:184–91.
- Fuller R, Branchey L, Brightwell D, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. *JAMA*. 1986;256:1449–55.
- Mann K, Kiefer F, Spanagel R, Littleton J. Acamprosat: recent findings and future research directions. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(7):1105–10.
- Cano-Cebrian MJ, Zornoza-Sabina T, Guerri C, Polache A, Granero L. Acamprosat blocks the increase in dopamine extracellular levels in nucleus accumbens evoked by chemical stimulation of the ventral hippocampus. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2003;368(4):324–7.
- Chau P, Stomberg R, Fagerberg A, Soderpalm B, Ericson M. Glycine receptors involved in acamprosat's modulation of accumbal dopamine levels: an in vivo microdialysis study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34:32–8.
- Dahchour A, De Witte P. Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosat. *Prog Neurobiol*. 2000;60:343–62.
- Heyser CJ, Moc K, Koob GF. Effects of naltrexone alone and in combination with acamprosat on the alcohol deprivation effect in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(8):1463–71.
- Lee MR, Hinton DJ, Wu J, Mishra PK, Port JD, Macura SI, et al. Acamprosat reduces ethanol drinking behaviors and alters the metabolite profile in mice lacking ENT1. *Neurosci Lett*. 2010;490:90–5.
- Littleton J. Acamprosat in alcohol dependence: how does it work? *Addiction*. 1995;90(9):1179–88.
- Spanagel R, Pendyala G, Abarca C, Zghoul T, Sanchis-Segura C, Magnone MC, et al. The clock gene Per2 influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nat Med*. 2005;11(1):35–42.
- Bolo N, Nedelec JF, Muzet M, De Witte P, Dahchour A, Durbin P, et al. Central effects of acamprosat: part 2. Acamprosat modifies the brain in-vivo proton magnetic resonance spectrum in healthy young male volunteers. *Psychiatry Res*. 1998;82(2):115–27.
- Umhau JC, Momenan R, Schwandt ML, Singlet E, Lifshitz M, Doty L, et al. Effect of acamprosat on magnetic resonance spectroscopy measures of central glutamate in detoxified alcohol-dependent individuals: a randomized controlled experimental medicine study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:1069–77.
- Vengeliene V, Leonardi-Essmann F, Sommer WH, Marston HM, Spanagel R. Glycine transporter-1 blockade leads to persistently reduced relapse-like alcohol drinking in rats. *Biol Psychiatry*. 2010;68:704–11.
- Miyamoto E. Molecular mechanism of Neuronal Plasticity: Induction and Maintenance of Long-Term Potentiation in the Hippocampus. *J Pharmacol Sci* 2006;100:433–42.
- Nicoll RA, Malenka RC. Expression Mechanism Underlying NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1168:515–25.
- Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leher P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosat for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8; 9 (CD004332)
- Sass H, Soyka M, Mann K, Ziegler-Schneider W. Relapse prevention by acamprosat. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(8):673–80.
- Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM, Nimmerrichter A, Oberbauer H, Platz T, et al. Comparison of acamprosat and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet*. 1996;347(9013):1438–42.
- Baltieri DA, De Andrade AG. Acamprosat in alcohol dependence: a randomized controlled efficacy study in a standard clinical setting. *J Stud Alcohol*. 2004;65(1):136–9.
- Barrias J, Chabac S, Ferreira L, Fonte A, Potgieter A, Teixeira de Sousa E. Acamprosat: multicenter Portuguese efficacy and tolerance evaluation study. *Psiquiatria Clinica*. 1997;18:149–60.
- Besson J, Aebly F, Kasas A, Leher P, Potgieter A. Combined efficacy of acamprosat and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(3):573–9.
- Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B. United Kingdom Multicentre Acamprosat Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosat versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(2):176–87.
- Gual A, Leher P. Acamprosat during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol Alcohol*. 2001;36(5):413–8.

- 47 Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):92–9.
- 48 Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, Leher P. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J Psychiatr Res*. 2006;40(5):383–93.
- 49 Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(17):2003–17.
- 50 Namkoong K, Lee BO, Lee PG, Choi MJ, Lee E. Acamprosate in Korean alcohol-dependent patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2003;38(2):135–41.
- 51 Froehlich JC, Harts J, Lumeng L, Li TK. Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990; 35(2):385–90.
- 52 Froehlich JC, Harts J, Lumeng L, Li TK. Naloxone attenuation of voluntary alcohol consumption. *Alcohol Alcohol Suppl* 1987;1:333–7.
- 53 Froehlich JC, Li TK. Recent developments in alcoholism:opioid peptides. *Recent Dev Alcohol*. 1993;11:187–205.
- 54 Holter SM, Spanagel R. Effects of opiate antagonist treatment on the alcohol deprivation effect in long-term ethanol-experienced rats. *Psychopharmacology*. (Berl) 1999;145(4):360–9.
- 55 Matsuzawa S, Suzuki T, Misawa M, Nagase H. Different roles of mu-, delta- and kappa-opioid receptors in ethanol-associated place preference in rats exposed to conditioned fear stress. *Eur J Pharmacol*. 1999; 368(1):9–16.
- 56 Monti PM, Rohsenow DJ, Hutchison KE, Swift RM, Mueller TI, et al. Naltrexone's effect on cue-elicited craving among alcoholics in treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999;23(8):1386–94.
- 57 Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci*. 1999;22(11):521–7.
- 58 Swift RM, Whelihan W, Kuznetsov O, Buongiorno G, Hsuing H. Naltrexone-induced alterations in human ethanol intoxication. *A u J Psychiatry*. 1994;151:1463–7.
- 59 O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(11):881–7.
- 60 Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(11): 876–80.
- 61 Anton RF, Moak DH, Latham P, Waid LR, Myrick H, Voronin K, et al. Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(4):349–57.
- 62 Anton RF, Moak DH, Latham PK, Waid LR, Malcolm RJ, Dias JK, et al. Posttreatment results of combining naltrexone with cognitive-behavior therapy for the treatment of alcoholism. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21(1):72–7.
- 63 Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(11):1758–64.
- 64 Balldin J, Berglund M, Borg S, Mansson M, Bendtsen P, Franck J, et al. A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(7):1142–9.
- 65 Carroll K, Ziedonis D, O'Malley S, McCance-Katz E, Gordon L, Rounsaville B. Reduction in heavy drinking as a treatment outcome in alcohol dependence. A pilot study of disulfiram vs naltrexone. *The American Journal on Addictions*. 1993;2(1):77–9.
- 66 Chick J, Anton R, Chечinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(6):587–93.
- 67 Davidson D, Wirtz PW, Gulliver SB, Longabaugh R. Naltrexone's suppressant effects on drinking are limited to the first 3 months of treatment. *Psychopharmacology*. (Berl) 2007;194(1):1–10.
- 68 Gastpar M, Bonnet U, Boning J, Mann K, Schmidt LG, Soyka M, et al. Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multicenter study. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(6):592–8.
- 69 Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramirez M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26(9):1381–7.
- 70 Hersch D, Van Kirk JR, Kranzler HR. Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine use disorders. *Psychopharmacology*. (Berl) 1998; 139(1–2):44–52.
- 71 Heinala P, Alho H, Kiianmaa K, Lonnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(3):287–92.
- 72 Huang MC, Chen CH, Yu JM, Chen CC. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence in Taiwan. *Addict Biol*. 2005;10(3):289–92.
- 73 Killeen TK, Brady KT, Gold PB, Simpson KN, Faldowski RA, Tyson C, et al. Effectiveness of naltrexone in a community treatment program. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(11):1710–7.
- 74 Latt NC, Jurd S, Houseman J, Wutzke SE. Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Med J Aust*. 2002;176(11):530–4.
- 75 Lee A, Tan S, Lim D, Winslow RM, Wong KE, Allen J, et al. Naltrexone in the treatment of male alcoholics – an effectiveness study in Singapore. *Drug And Alcohol Review*. 2001;20(2):193–9.
- 76 Monti PM, Rohsenow DJ, Swift RM, Gulliver SB, Colby SM, Mueller TI, et al. Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(11):1634–47.
- 77 Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1128–37.
- 78 Pettinati HM, Kampman KM, Lynch KG, Xie H, Dackis C, Rabinowitz AR, et al. A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. *Addict Behav*. 2008;33(5):651–67.
- 79 Rösner S, Hackl-Herwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec. 8; 12: CD001867.
- 80 Morley KC, Teesson M, Reid SC, Sannibale C, Thomson C, Phung N, et al. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction*. 2006;101(10):1451–62.
- 81 Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Pettinati H, Gelernter J, Volpicelli JR, et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(8):1546–52.
- 82 Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, Couper D, Swift R, Pettinati H, et al. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65(2):135–44.
- 83 Gelernter J, Gueorguieva R, Kranzler HR, Zhang H, Cramer J, Rosenheck R, et al. Opioid receptor gene (OPRM1, OPRK1, and OPRD1) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: results from the VA Cooperative Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31(4):555–63.
- 84 Gueorguieva R, Wu R, Donovan D, Rounsaville BJ, Couper D, Krystal JH, et al. Baseline Trajectories of Drinking Moderate Acamprosate and Naltrexone Effects in the COMBINE study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35: 523–31.
- 85 Gueorguieva R, Wu R, Donovan D, Rounsaville B, Couper D, Krystal J, et al. Naltrexone and combined behavioural interventions effects on trajectories of drinking in the COMBINE study. *Drug Alcohol Depend*. 2010;107:221–9.
- 86 Johnson BA. Progress in the development of topiramate for treating alcohol dependence: from a hypothesis to a proof-of-concept study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28:1137–44.
- 87 Bartus RT, Emerich DF, Hotz J, Blaustein M, Dean RL, Perdomo B, et al. Vivitrex, an injectable, extended-release formulation of naltrexone, provides pharmacokinetic and pharmacodynamic evidence of efficacy for 1 month in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(11):1973–82.
- 88 Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Nuwayser ES. Sustained-release naltrexone for alcoholism treatment: a preliminary study. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(5):1074–9.
- 89 Kranzler HR, Wesson DR, Billot L. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(7):1051–9.
- 90 Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;293(13): 1617–25.
- 91 Johnson BA, Ait-Daoud N, Aubin HJ, Van Den Brink W, Guzzetta R, Loewy J, et al. A pilot evaluation of the safety and tolerability of repeat dose administration of long-acting injectable naltrexone (Vivitrex) in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(9): 1356–61.
- 92 Galloway GP, Koch M, Cello R, Smith DE. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of a depot formulation of naltrexone in alcoholics: an open-label trial. *BMC Psychiatry*. 2005;5:18.
- 93 Emmerson PJ, Liu MR, Woods JH, Medzihradsky F. Binding affinity and selectivity of opioids at mu, delta and kappa receptors in monkey brain membranes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;271(3):1630–7.
- 94 Ingman K, Hagelberg N, Aalto S, Nagren K, Juhakoski A, Karhuvaara S, et al. Prolonged central mu-opioid receptor occupancy after single and repeated nalmeferene dosing. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(12): 2245–53.

- 95 Dixon R, Gentile J, Hsu HB, Hsiao J, Howes J, Garg D, et al. Nalmefene: safety and kinetics after single and multiple oral doses of a new opioid antagonist. *J Clin Pharmacol*. 1987;27(3):233–9.
- 96 Gal TJ, DiFazio CA. Prolonged antagonism of opioid action with intravenous nalmefene in man. *Anesthesiology*. 1986;64(2):175–80.
- 97 Soyka M, Rosner S. Nalmefene for treatment of alcohol dependence. *Expert Opin Invest Drugs*. 2010;1451–9.
- 98 Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, Salvato FR, Goldberg G, Welch B, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994;18(5):1162–7.
- 99 Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(8):719–24.
- 100 Anton RF, Pettinati H, Zweben A, Kranzler HR, Johnson B, Bohn MJ, et al. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(4):421–8.
- 101 Kenna GA, Lomastro TL, Schiesl A, Leggio L, Swift RM. Review of topiramate: an antiepileptic for the treatment of alcohol dependence. *Curr Drug Abuse Rev*. 2009;2:135–42.
- 102 Xi ZX, Stein EA. Baclofen inhibits heroin self-administration behavior and mesolimbic dopamine release. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;290:1369–74.
- 103 Cousins MS, Roberts DC, de Wit H. GABAB receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug Alcohol Depend*. 2002;65:209–20.
- 104 Bower NG, Hudson AL, Price GW. GABAA and GABAB receptor site distribution in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 1987;20:365–83.
- 105 Fadda P, Scherma M, Fresu A, Collu M, Fratta W. Baclofen antagonizes nicotine-, cocaine-, and morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens of rat. *Synapse*. 2003;50:1–6.
- 106 Addolorato G, Leggio L, Cardone S, Ferrulli A, Gasbarrini G. Role of the GABAB receptor system in alcoholism and stress: focus on clinical studies and treatment perspectives. *Alcohol*. 2009;43:559–63.
- 107 Ameisen O. (2009) *Das Ende meiner Sucht*. Kunstmann Verlag.
- 108 Ameisen O. (2011) High-Dose Baclofen for Suppression of Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res* doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01412.x.
- 109 Leggio L, Garbutt JC, Addolorato G. (2009) Effectiveness and safety of Baclofen in the Treatment of Alcohol dependent patients. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*.
- 110 Colombo G, Addolorato G, Agabio R, Carai MAM, Pibiri F, et al. Role of GABAB receptor in alcohol dependence: Reducing effect of baclofen on alcohol intake and alcohol motivational properties in rats and amelioration of alcohol withdrawal syndrome in alcohol craving in human alcoholics. *Neurotox Res*. 2004;6:403–14.
- 111 Yoshida M, Yokoo H, Tanaka T, Emoto H, Tanaka M. Opposite changes in the mesolimbic metabolism in the nerve terminal and cell body sites induced by locally infused baclofen in the rat. *Brain Res*. 1994;636:111–4.
- 112 Colombo G, Agabio R, Carai MAM, Lobina C, Pani M, Reali R, et al. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I – preclinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24:58–66.
- 113 Colombo G, Serra S, Brunetti G, Atzori G, Pani M, Vacca G, et al. The GABAB receptor agonists baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol*. 2002;37:499–503.
- 114 Colombo G, Serra S, Brunetti G, Vacca G, Carai MAM, Gessa GL. Suppression by baclofen deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. *Drug Alcohol Depend*. 2003;70:105–8.
- 115 Colombo G, Serra S, Vacca G, Carai MAM, Gessa GL. Baclofen-induced suppression of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats exposed to different alcohol concentrations. *Eur J Pharmacol*. 2006;550:123–6.
- 116 Colombo G, Serra S, Vacca G, Gessa GL, Carai MAM. Suppression by baclofen of the stimulation of alcohol intake induced by morphine and WIN 55,212-2 in alcohol-preferring rats. *Eur J Pharmacol*. 2004;492:189–93.
- 117 Colombo G, Vacca G, Serra S, Brunetti G, Carai MAM, Gessa GL. Baclofen suppresses motivation to consume alcohol in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;167:221–4.
- 118 Anstrom KK, Cromwell HC, Markowski T, Woodward DJ. Effect of baclofen on alcohol and sucrose self-administration in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27:900–8.
- 119 Besheer J, Lepoutre V, Hodge CW. GABAB receptor agonists reduce operant ethanol self-administration and enhance ethanol sedation in C57BL/6J mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174:358–66.
- 120 Liang JH, Chen F, Krstew E, Cowen MS, Carroll FY, Crawford D, et al. The GABAB receptor allosteric modulator CGP7930, like baclofen, reduces operant self-administration of ethanol in alcohol-preferring rats. *Neuropharmacology*. 2006;50:632–9.
- 121 Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Miceli A, Kenna GA, Gasbarrini G, et al. Renin and Aldosterone but not the natriuretic peptide correlate with obsessive craving in medium-term abstinent alcohol-dependent patients: a longitudinal study. *Alcohol*. 2008;42:375–81.
- 122 Walker BM, Koob GF. The γ -aminobutyric acid-B receptor agonist baclofen attenuates responding for ethanol in ethanol dependent rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31:11–8.
- 123 File SE, Zharkovsky A, Gulati K. Effects of baclofen and nitrendipine on ethanol withdrawal responses in the rat. *Neuropharmacology*. 1991;30:183–90.
- 124 Knapp DJ, Overstreet DH, Breese GR. Baclofen blocks expression and sensitization of anxiety-like behavior in an animal model of repeated stress and ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31:582–95.
- 125 Humeniuk RE, White JM, Ong J. The effects of GABAB ligands on alcohol withdrawal in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1994;49:561–6.
- 126 Czachowski CL, Legg BH, Stansfield KH. Ethanol and sucrose seeking and consumption following repeated administration of the GABAB agonist baclofen in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30:812–8.
- 127 Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Gabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am J Med*. 2006;119:e13–e18.
- 128 Liu J, Wang L. (2011) Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* CD008502
- 129 Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am J Med*. 2006;119:e13–e18.
- 130 Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2002;37:504–8.
- 131 Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Janiri L, Bernardi M, Agabio R, et al. Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by Baclofen. *Am J Med*. 2002;112:226–9.
- 132 Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, et al. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28:1517–23.
- 133 Leggio L, Ferrulli A, Malandrino N, Miceli A, Capristo E, Gasbarrini G, et al. Insulin but not insulin growth factor-1 correlates with craving in currently drinking alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32:450–8.
- 134 Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370:1915–22.
- 135 Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, et al. (2011) Dose-Response Effect of Baclofen in Reducing Daily Alcohol Intake in Alcohol Dependence: Secondary analysis of A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Alcohol Alcohol* (in press)
- 136 Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34:1849–57.
- 137 Ait-Daoud N, Malcolm RJ, Johnson BA. An overview of medications for the treatment of alcohol withdrawal and alcohol dependence with an emphasis on the use of older and newer anticonvulsants. *Addictive Behav*. 2006;31:1628–49.
- 138 Gabriel KI, Cunningham CL. Effects of topiramate on ethanol and saccharin consumption and preferences in C57BL/6 mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29:75–80.
- 139 Nguyen Sa, Malcolm R, Middaugh LD. Topiramate reduces ethanol consumption by C57BL/6 mice. *Synapse*. 2007;61:150–6.
- 140 Farook JM, Morell DJ, Lewis B, Littleton JM, Barron S. Topiramate (Topamax) reduces conditioned abstinence behaviours and handling-induced convulsions (HIC) after chronic administration of alcohol in Swiss-Webster mice. *Alcohol Alcohol*. 2007;42:296–300.
- 141 Hargreaves GA, McGregor IS. Topiramate reduces the motivation to consume alcohol and has a marked antidepressant effect in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31:1900–7.
- 142 Miranda R Jr, MacKillop J, Monti PM, et al. Effects of topiramate on urge to drink and the subjective effects of alcohol: a preliminary laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(3):489–97.
- 143 Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1677–85.
- 144 Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: A Multi-site randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:1641–51.
- 145 De Sousa AA, De Sousa J, Kapoor H. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2008;34:460–3.
- 146 Florez G, Saiz A, Garcia-Portilla P, Alvarez S, Nogueiras L, Bobes J. Topiramate for the Treatment of Alcohol Dependence: Comparison with Naltrexone. *Eur Addict Res*. 2011;17:29–36.
- 147 Arbaizar B, Dierssen-Sotos T, Gomez-Acebo I, Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(1):8–12.
- 148 Flórez G, García-Portilla P, Alvarez S, et al. Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(7):1251–9.

- 149 Baltieri DA, Daro FR, Ribeiro PL, Andrade AG. Effects of topiramate or naltrexone on tobacco use among male alcohol-dependent outpatients. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105:33–41.
- 150 Paparrigoulos T, Tzavellas E, Karaikos D, Kourlaba G, Liappas I. Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study. *BMC Psychiatry.* 2011;11: 41. doi:10.1186/1471-244X-11-41
- 151 Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Topiramate improves the physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals: the US multi-site randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2008; 168(11):1188–99.
- 152 Furieri FA, Nakamura-Palacio EM. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1691–700.
- 153 Myrick H, Anton R, Voronin K, Wang W, Henderson S. A double-blind evaluation of gabapentin on alcohol effects and drinking in a clinical laboratory paradigm. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31:221–7.
- 154 Anton RF, Myrick H, Baros AM, Latham PK, Randall PK, Wright TM, et al. Efficacy of a combination of flumazenil and gabapentin in the treatment of alcohol dependence: relationship to alcohol withdrawal symptoms. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:334–42.
- 155 Brower KJ, Myra Kim H, Strobbe S, Karam-Hage MA, Consens F, Zucker RA. A randomized double-blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32:1429–38.
- 156 Eriksson CJ. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(5 Suppl. ISBRA):15S–32S.
- 157 Quintanilla ME, Tampier L, Sapag A, Israel Y. Polymorphisms in the mitochondrial aldehyde dehydrogenase gene (Aldh2) determine peak blood acetaldehyde levels and voluntary ethanol consumption in rats. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15:427–31.
- 158 Keung WM, Vallee BL. Daidzin and daidzein suppress free-choice ethanol intake by Syrian golden hamsters. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993a;90: 10008–12.
- 159 Keung WM, Vallee BL. Daidzin: a potent, selective inhibitor of human mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993b; 90:1247–51.
- 160 Keung WM, Lazo O, Kunze L, Vallee BL. Daidzin suppresses ethanol consumption by Syrian golden hamsters without blocking acetaldehyde metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8990–3.
- 161 Keung WM, Klyosov AA, Vallee BL. Daidzin inhibits mitochondrial aldehyde dehydrogenase and suppresses ethanol intake of Syrian golden hamsters. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1675–9.
- 162 Arolfo MP, Overstreet DH, Ayo L, Fan P, Lawrence AJ, Tao G, et al. Suppression of heavy drinking and alcohol seeking by a selective ALDH-2 inhibitor. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(11):1935–44.
- 163 Colombo G, Serra S, Brunetti G, et al. Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacology.* 2002;159:181–7.
- 164 Colombo G, Serra S, Vacca G, Carai MA, Gessa GL. Endocannabinoid system and alcohol addiction: pharmacological studies. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;81:369–80.
- 165 Femenia T, Garcia-Gutierrez MS, Manzanares J. CB1 Receptor Blockade Decreases Ethanol Intake and Associated Neurochemical Changes in Fawn-Hooded rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34:131–41.
- 166 George DT, Herion DW, Jones CL, Phillips MJ, Hersh J, Hill D, et al. Rimonabant (SR141716) has no effect on alcohol self-administration or endocrine measures in nontreatment-seeking heavy alcohol drinkers. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;208(1):37–44 .
- 167 Hungund BL, Basavarajappa BS. Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. *Alcohol Alcohol.* 2000;35:126–33.
- 168 Lallemand F, de Witte P. Ethanol induces higher BEC in CB1 cannabinoid receptor knockout mice while decreasing ethanol preference. *Alcohol Alcohol.* 2005;40:54–62.
- 169 Racz I, et al. A critical role for the cannabinoid CB1 receptors in alcohol dependence and stress-stimulated ethanol drinking. *J Neurosci.* 2003; 23:2453–8.
- 170 Soyka M, Koller G, Schmidt P, Lesch OM, Leweke M, Fehr C, et al. Cannabinoid receptor 1 antagonist Rimonabant (SR 141716) for Treatment of Alcohol Dependence: Results from a Placebo-Controlled Double-Blind Trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:317–24 .
- 171 Ray LA, Heydari A, Zorick T. (2019) Quetiapine for the treatment of alcoholism: Scientific rationale and review of the literature. *Drug Alcohol Rev.* 29:568–75.
- 172 Philipps MJ, Hersh J, Hill D, Heilig M, Ramchandani VA, Geyer C. (2010): Rimonabant (SR141716) has no effect on alcohol self-administration or endocrine measures in nontreatment-seeking heavy alcohol drinkers. *Psychopharmacology. (Berl)* 208:37–44.
- 173 Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KJ, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of type A and type B alcoholism. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:344–51.
- 174 Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, Giannantonio M, Sarchiapone M, Janiri L. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23:417–24.
- 175 Croissant B, Klein O, Gehrlein L, et al. Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms: a case series. *Eur Psychiatry.* 2006;21:570–3.
- 176 Potvin S, Stip E, Lipp O, et al. Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1277–85.
- 177 Bito-Onon JJ, Simms JA, Chatterjee S, Holgate J, Bartlett SE. Varenicline, a partial agonist at neuronal nicotinic acetylcholine receptors, reduces nicotine-induced increases in 20% ethanol operant self-administration in Sprague-Dawley rats. *Addict Biol.* 2011;16:440–9.
- 178 Wouda JA, Riga D, De Vries W, Stegeman M, van Mourik Y, Schetters D, et al. Varenicline attenuates cue-induced relapse to alcohol, but not nicotine seeking, while reducing inhibitory response control. *Psychopharmacology (Berl).* 2011, (in Druck).
- 179 Fucito LM, Toll BA, Wu R, Romano DM, Tek E, O'Malley SS. A preliminary investigation of varenicline for heavy drinking smokers. *Psychopharmacology. (Berl).* 2011, (in Druck)
- 180 Spanagel R, Kiefer F. Drugs for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress. *TIPS.* 2008;29:109–15.
- 181 Blomeyer AC, et al. Interaction between CRHR1 gene and stressful life events predicts adolescent heavy alcohol use. *Biol Psychiatry.* 2008;63: 146–51.
- 182 Hansson AC, et al. Variation at the rat Crhr1 locus and sensitivity to relapse into alcohol seeking induced by environmental stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:15236–41.
- 183 Schank JR, Pickens CL, Rowe KE, Cheng K, Thorsell A, Rice KC, et al. (2011) Stress-induced reinstatement of alcohol-seeking in rats is selectively suppressed by the neurokinin 1 (NK1) antagonist L8822429. *Psychopharmacology (in press)*