



Pharmakotherapie der Alkoholentwöhnung: Update und neue Entwicklungen

Einleitung

Während in der ICD-10 [22] schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Alkohol unterschieden werden, folgte das DSM-5 ([8], Übersicht in [53]) einem dimensionalen Ansatz und definiert Alkoholkonsumstörungen anhand von 11 Kriterien, von denen mindestens 2 bis 3 für eine leichte Störung definiert sein müssen. Die 2022 in Kraft tretende ICD-11 wird an der Unterscheidung schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit festhalten. Alkoholgebrauchsstörungen sind häufig. In vielen epidemiologischen Untersuchungen werden Prävalenzraten von 6 bis 7 % mitgeteilt [34, 53]. Etwa 2 bis 3 % der Erwachsenenbevölkerung sind alkoholabhängig. Zu den zahlreichen körperlichen und neurologischen Folgeschäden gehören Lebererkrankungen, eine erhöhte Krebsrate, ein signifikantes Unfall- und Suizidrisiko, aber auch das Risiko für Gewalttaten, zahlreiche psychiatrische Folgestörungen sowie soziale Probleme [81]. Die Prognose ist bei hoher Mortalität/Morbidität in vielen Fällen immer noch ungünstig [24, 61]. Die verfügbaren Ansätze zur Therapie von Alkoholkonsumstörungen umfassen ein breites und umfangreiches Spektrum [59, 63, 64, 71]. Trotz erwiesener Effizienz etablierter Therapien sind Konsum- und Rückfallereignisse häufig.

Die 2016 publizierte S3-Leitlinie zu Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen [59] befindet sich derzeit in Revision. Als übergeordnete Therapieziele wurden in der S3-Leitlinie aus 2016 neben abstinenzorientierten

Therapien auch Harm-reduction-Strategien (Verminderung der Trinkmenge) als mögliche Behandlungsziele definiert.

Als wirksame psychosoziale und psychotherapeutische Behandlungsansätze in der Entwöhnungsbehandlung der Alkoholabhängigkeit sind Interventionskomponenten wie z. B. motivationale Interventionsformen, Verhaltenstherapie und kognitive Verhaltenstherapie wie Kontingenzmanagement, Angehörigenarbeit und Paartherapie mit hohem Empfehlungsgrad genannt. Mitunter wird bei insgesamt moderaten Effekten eine leichte Überlegenheit der kognitiven Verhaltenstherapien gegenüber anderen spezifischen Therapien vermutet, die jedoch in einer aktuellen Metaanalyse [58] nicht bestätigt wurde. Darüber hinaus finden in der S3-Leitlinie die psychotherapeutische Kurzzeittherapie, kognitives Training sowie andere Psychotherapieformen Erwähnung.

Als Medikamente sind Acamprosat, Naltrexon und Disulfiram empfohlen. Für Acamprosat und Naltrexon war bei einer sehr guten Evidenzbasierung (Level 1a) allerdings nur der Empfehlungsgrad B („sollte gegeben werden“) ausgesprochen worden. Disulfiram erhielt bei Evidenzbasierung 1b den Empfehlungsgrad 0. Die Datenlage zur Empfehlung von Nalmefen war bei Erstellung der Leitlinien noch nicht ausreichend. **Tab. 1** gibt einen Überblick über die zur Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit eingesetzten Substanzen.

Die neurobiologischen und neurochemischen Grundlagen der Alkoholab-

hängigkeit sind komplex, werden aber mittlerweile gut verstanden (Übersicht in [95]). Zentrale Strukturen bei der Wirkung von Rauschdrogen sind dopaminerge Neurone im mesolimbischen Bereich (ventrales Tegmentum, Nucleus accumbens) und ihre Projektion in den präfrontalen Kortex, der für Kontrollfunktionen und die Inhibition dysfunktionalen Verhaltens verantwortlich ist. Für Belohnung und Belohnungsantizipation spielt die Ausschüttung von Dopamin im mesolimbischen Bereich eine entscheidende Rolle. Ein abhängiger Konsum von Alkohol entwickelt sich aus einem Zusammenspiel von positiven (z. B. alkoholinduzierte Entspannung, Euphorie) und negativen Konsequenzen (z. B. Entzugssyndrome). Kurz zusammengefasst werden neurochemisch für die positiv verstärkenden Wirkungen vor allem Effekte auf Dopamin, das endogene Opioidsystem, das serotonerge und GABAerge sowie das endogene Cannabinoidsystem verantwortlich gemacht, für die negative Verstärkung vor allem die vermehrte Freisetzung von Kortikotropin-Releasing-Faktor, die GABAerge Down-Regulierung sowie Veränderungen im glutamatergen System (Übersicht in [105]). Aber auch appetitregulierende Hormone wie Ghrelin scheinen von Bedeutung zu sein [27]. Chronischer Alkoholkonsum führt zu erheblichen adaptiven Veränderungen und Anpassungen, vor allem der Rezeptorfunktionen im Gehirn, wobei es beim Alkoholentzug zu einer vermehrten Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter bei erhöh-

Tab. 1 Übersicht über Medikamente zur Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit

Medikamente	Dosis	Wirkmechanismus	Andere Indikationen
Acamprosat	1998 mg/Tag	Unklar, NMDA-Rezeptor-Agonist, Modulator hyperaktiver glutamaterger Neurone? Rolle von Kalzium?	–
Disulfiram	250–500 mg/Tag	Inhibition der Acetaldehyddehydrogenase	–
Naltrexon	50 mg/Tag	μ-Opioid-Rezeptor-Antagonist	Opioidabhängigkeit
Nalmefen	18 mg/Tag	μ- und δ-Opioid-Rezeptor-Antagonist, partieller Agonist am κ-Opioid-Rezeptor	–
Baclofen	3–80 mg/Tag (bis 270 mg)	GABA _B -Rezeptor-Agonist (metabotrop)	Spastik
Gabapentin	900–1800 mg/Tag	Unklar, blockiert spannungsabhängige Kanäle. Keine Wirkung über GABA-Rezeptoren	Epilepsie, neuropathischer Schmerz
Ondansetron	0,5 mg/Tag	5-HT ₃ -Antagonist	Antiemetikum bei Krebs (Chemotherapie)
Prazosin/ Doxazosin	Bis zu 16 mg/Tag	α1-Rezeptor-Agonist	–
Topiramata	Bis 300 mg/Tag	Nicht völlig klar, antikonvulsives Medikament, erhöht die GABA _A -vermittelte neuronale Aktivität und antagonisiert AMPA- und Kainat-Glutamat-Rezeptoren, außerdem spannungsabhängige Kanäle, schwacher Inhibitor verschiedener anderer Enzyme	Epilepsie, Migräne, Lennox-Gastaut-Syndrom
Vareniclin	2 mg/Tag	Partieller Agonist am nikotinischen α4β2-Acetylcholinrezeptorsubtyp	Rauchen
γ-Hydroxy- Buttersäure, GHB	–	Präkursor von GABA (schwacher Agonist am GABA _B -Rezeptor) Glutamat, Glycin	Narkolepsie

ter Rezeptorempfindlichkeit und einer Übererregbarkeit des Gehirns kommt.

Bislang sind nur wenige Medikamente zur Alkoholentwöhnung zugelassen, obwohl mittlerweile eine ganze Reihe von Substanzen untersucht wurde (Übersicht in [23, 33, 53, 57]). Es gibt etablierte methodische Standards für die Durchführung von Pharmakotherapiestudien bei Alkoholabhängigkeit, wobei primäre Outcome- oder Responderkriterien entweder eine Verbesserung der Abstinenzrate, eine Erhöhung der Zeit bis zum ersten Konsum, eine Verminderung der Rückfallraten oder eine Trinkmengenreduktion sind (siehe [48, 88]). In verschiedenen Therapiestudien werden dabei sehr unterschiedliche Outcomekriterien verwendet [6, 25, 40, 76]. Sekundäre Outcomekriterien sind biologische Marker (Transaminasen, Carbohydrate-defizientes Transferrin [CDT], Ethylglukuronid), sozioökonomische Faktoren („health care utilization“) oder Wiederaufnahmen in Kliniken (Übersicht in [99]). Zuletzt wurde von einer Expertengruppe die WHO-Klassifikation unterschiedlicher Risikoniveaus („drinking risk levels“) als

Outcomekriterium für Pharmakotherapiestudien empfohlen [26].

Voraussetzung für einen positiven Wirksamkeitsnachweis in klinischen Studien ist unter anderem, dass die pharmakologischen Interventionen auch ausreichend implementiert werden. Hohe Missing- und Drop-out-Raten, wie sie für den Bereich der Alkoholentwöhnung typisch sind, verhindern eine ausreichende Treatment-Implementierung und damit auch die Chancen, in Studien einen tatsächlich vorhandenen Effekt nachweisen zu können [88]. Wichtig ist zudem, dass die Auswahl der Outcomekriterien dem Wirkmechanismus der Substanz angepasst ist.

Substanzen

Disulfiram

Viele Jahrzehnte war Disulfiram das einzige zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassene Medikament, welches wegen geringer Verschreibungszahlen in Deutschland nicht mehr vertrieben wird. Disulfiram beeinflusst nicht die biochemischen Effekte von Alkohol, sondern inhibiert das Enzym Aldehyddehydroge-

nase, welches das ansonsten schnell verstoffwechelte erste Abbauprodukt von Alkohol, Acetaldehyd, metabolisiert. Toxische erhöhte Acetaldehydspiegel führen zur sogenannten Disulfiram-Alkohol-Reaktion, einer künstlich herbeigeführten Vergiftung mit Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufproblemen, Schweißausbrüchen, Hypertension, in schweren Fällen auch kardiovaskulären Reaktionen oder Kollaps (Übersicht in [70, 87]). Die therapeutische Wirkung von Disulfiram basiert primär auf dessen Unverträglichkeit mit Alkohol; dadurch nimmt die Substanz als Aversivtherapeutikum eine Sonderstellung unter den pharmakologischen Therapien der Alkoholabhängigkeit ein. Die klinische Wirkung von Disulfiram basiert auf der Antizipation dieser unerwünschten Effekte. Entscheidend für die therapeutische Wirkung scheint primär die gedankliche Vorwegnahme der Unverträglichkeit mit Alkohol zu sein, nicht die pharmakologische Wirkung der Substanz bzw. das tatsächliche Auftreten einer Alkohol-Disulfiram-Reaktion selbst.

Die größte zur Frage der Wirksamkeit von Disulfiram durchgeführte Untersuchung [30] konnte keinen Wirknach-

weis erbringen. Die Behandlungsergebnisse bei Supervision der Einnahme von Disulfiram scheinen der nichtsupervidierten Einnahme überlegen zu sein. Eine gute Compliance konnte im Rahmen des Projekts ALITA (Ambulante Langzeit-Intensivtherapie für Alkoholranke) bei überwachter Einnahme nachgewiesen werden [49].

Wie eine Metaanalyse [92] mit Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung des Studiendesigns deutlich macht, zeigt Disulfiram in offenen, nicht aber in randomisierten Doppelblindstudien positive Effekte. Dies ist auf den erwartungsvermittelten Wirkmechanismus der Substanz zurückzuführen: Indem die abstinenzunterstützenden Effekte von Disulfiram im Gegensatz zu anderen pharmakologischen Methoden der Rückfallprophylaxe nicht pharmakologisch, sondern ausschließlich durch Erwartung vermittelt sind, treten die erwartungsinduzierten Therapieeffekte in Studien mit verblindetem Design sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe auf. Dadurch ist ein Effektnachweis in randomisierten Doppelblindstudien für Disulfiram aus theoretischer Sicht gar nicht möglich [70, 87]. So zeigte sich in einer randomisierten Cross-over-Studie, in der die Erwartung, Disulfiram eingenommen zu haben, experimentell manipuliert wurde, auch bei placebobehandelten Probanden eine Abnahme der Reizreaktivität („cue reactivity“) auf alkoholassozierte Reize [91]. Entgegen den methodischen Standards, wie wir sie aus der Wirksamkeitsprüfung anderer Substanzen kennen, sind die Aussagen über die Wirkeffekte zu Disulfiram aus Studien mit offenem Design zuverlässiger [87].

Trotz einer wieder zunehmenden Verordnung von Disulfiram hat die Herstellerfirma Nycomed im Jahr 2011 auf die Erneuerung der Zulassung verzichtet und die Produktion von Disulfiram eingestellt. Der Wirkstoff besitzt in Deutschland derzeit keine Zulassung, kann jedoch auf Basis patientenbezogener Anforderungen über internationale Apotheken bezogen werden. Der spezifische Wirkmechanismus von Disulfiram und die enge Verzahnung von therapeutischem Nutzen und gesundheitlicher

Nervenarzt 2021 · 92:57–65 <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00954-5>
© Der/die Autor(en) 2020

M. Soyka · S. Rösner

Pharmakotherapie der Alkoholentwöhnung: Update und neue Entwicklungen

Zusammenfassung

Bislang sind nur wenige Medikamente zur pharmakologischen Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit zugelassen. Neben dem in Deutschland nicht mehr vertriebenen Disulfiram sind es die Opioidantagonisten Naltrexon und Nalmefen sowie das vermutlich über glutamaterge Neurone wirkende Acamprosat. Baclofen und γ -Hydroxybutyrat (GHB) sind in einzelnen Ländern zugelassen. Wirkstoffe wie z. B. Vareniclin, Gabapentin und Topiramamat können für die Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit von Interesse sein,

jedoch ist bislang keine Zulassung erfolgt. Vor dem Hintergrund der zur Revision anstehenden S3-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen wird der heutige Kenntnisstand zur Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit dargestellt.

Schlüsselwörter

Alkoholgebrauchsstörungen · Anti-Craving-Medikamente · Rückfall · Acamprosat · Naltrexon

Pharmacotherapy of alcohol withdrawal: update and new developments

Abstract

So far few medications are approved for prophylactic treatment of alcohol dependence relapse. Apart from disulfiram, which is no longer marketed in Germany, the opioid antagonists naltrexone, nalmefene and the putative glutamate antagonist acamprosat are approved. In some other countries, baclofen and gamma-hydroxybutyrate (GHB) are licensed. Possible other drugs of interest for prophylaxis of alcohol dependence relapse are vareniclin, gabapentin, and topiramate,

but so far none of them have received approval. In the light of the currently running revision of the German guidelines for the diagnosis and treatment of alcohol related disorders, an update on the pharmacotherapy of alcohol dependence is presented.

Keywords

Alcohol use disorders · Anti-Craving-Drugs · Relapse · Acamprosat · Naltrexone

Gefährdung erfordert eine besondere Sorgfaltspflicht bei der Information und Aufklärung des Patienten. So ist in jedem Fall sicherzustellen, dass sich der Patient der Notwendigkeit einer absoluten Abstinenz bewusst ist und eine hohe Abstinenzzuversicht unter Disulfiramtherapie signalisiert. Darüber hinaus sollte die Therapie mit Disulfiram der persönlichen Therapiepräferenz des Patienten entsprechen. Dessen Beteiligung an der Therapieplanung im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung erweist sich vor dem Hintergrund des Wirkmechanismus von Disulfiram nicht nur im Hinblick auf die Compliance relevant, sondern determiniert darüber hinaus auch das individuelle Risiko einer Therapie mit Disulfiram.

Acamprosat

Die Substanz ist jetzt seit über 20 Jahren klinisch verfügbar, ihr Wirkmechanismus aber immer noch nicht vollständig geklärt. Acamprosat interagiert nicht mit Alkohol oder anderen Psychopharmaka und hat auch keine psychotropen Effekte, die Substanz wird schlecht resorbiert, sodass bei einem Körpergewicht von über 60 kg die Einnahme von 6×330 mg (1998 mg) notwendig ist, was mitunter auch zu Compliance-Problemen beitragen kann. Für Acamprosat wird eine Wirkung über glutamaterge Neurone vermutet, auch wurde die Vermutung geäußert, wonach die Wirkung ausschließlich auf das Kalziumatom des Acamprosatmoleküls zurückzuführen ist [96].

Tab. 2 Metaanalysen zu Acamprosat

Autor	Jahr	RCT (gesamt)	N (gesamt)	Konsum – Gesamteffekt	Konsum – KI	Rückfall – Gesamteffekt	Rückfall – KI
Rösner et al. [85]	2010	24	6915	0,86 (RR)	0,81 bis 0,91	0,99 (RR)	0,94 bis 1,04
Maisel et al. [57]	2013	16	4349	0,36 (Hedges g)	0,25 bis 0,47	0,07 (Hedges g)	–0,08 bis –0,22
Jonas et al. [43]	2014	16	4847	–0,09 (RD)	–0,14 bis –0,04	–0,01 (RD)	–0,04 bis –0,03
Donoghue et al. [23]	2015	22	5236	0,83 (RR)	0,78 bis 0,89	–	–

RCT „Randomized controlled trial“, N Stichprobenumfang, KI Konfidenzintervall, RR relatives Risiko, RD Risikodifferenz

Tab. 3 Metaanalysen zu Naltrexon

Autor	Jahr	RCT (gesamt)	N (gesamt)	Konsum – Gesamteffekt	Konsum – KI	Rückfall – Gesamteffekt	Rückfall – KI
Rösner et al.	2010	50	7793	0,96 (RR)	0,92 bis 1,00	0,83 (RR)	0,76 bis 0,90
Maisel et al. [57]	2013	45	5434	0,12 (Hedges g)	0,05 bis 0,18	0,19 (Hedges g)	0,12 bis 0,25
Jonas et al. [43]	2014	19	2875	–0,05 (RD)	–0,10 bis –0,002	–0,09 (RD)	–0,13 bis –0,04
Donoghue et al. [23]	2015	27	4199	0,92 (RR)	0,86 bis 1,00	0,85 (RR)	0,78 bis 0,93

RCT „Randomized controlled trial“, N Stichprobenumfang, KI Konfidenzintervall, RR relatives Risiko, RD Risikodifferenz

Acamprosat wurde intensiv untersucht. Es gibt mehrere Metaanalysen ([23, 43, 57, 85]; vgl. **Tab. 2**). In den beiden größeren Metaanalysen wurden 27 Studien mit über 7000 Patienten eingeschlossen [43, 57]. Das Cochrane-Review zu Acamprosat [85] zeigt unter anderem eine signifikante Reduktion des Konsumrisikos auf 81 % des entsprechenden Risikos in der Kontrollgruppe (relatives Risiko [RR] = 0,86; 95 %-KI 0,81–0,91). Bei insgesamt heterogenen Behandlungsergebnissen wurde im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Trinktage gezeigt. Acamprosat ist in Europa von der European Medicines Agency und in den USA von der FDA zugelassen worden. Acamprosat wird üblicherweise gut toleriert, die häufigste milde Nebenwirkung von Acamprosat ist Durchfall (weicher Stuhl), der nach einigen Tagen häufig abklingt.

Es gibt zahlreiche placebokontrollierte Doppelblindstudien mit Acamprosat, wenige Vergleichsstudien zu Naltrexon, wobei die größte Untersuchung, die in den USA durchgeführte COMBINE-Studie [9], keinen Wirknachweis von Acamprosat erbrachte. Auch die deutsche Studie [46] zeigte bessere Behandlungsergebnisse für den Opiatantagonisten Naltrexon als für Acamprosat bei gleichzeitigem Vorteil einer kombinierten Behandlung unter Nutzung beider Substanzen.

Opiatantagonisten (Naltrexon, Nalmefen)

Naltrexon ist ein nichtselektiver Opioidantagonist am μ -, κ - und δ -Opioidrezeptor. Zahlreiche pharmakologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Naltrexon die subjektiven Effekte von Alkohol vermindern kann, z. B. Alkoholverlangen (Craving), alkoholinduzierte Stimulation, Sedation und auch negative Stimmungen nach Alkoholkonsum [80]. Naltrexon blockiert die positiv verstärkenden „hedonischen“ Effekte von Alkohol, darüber sind über die Beeinflussung des mesolimbischen Dopaminsystems auch motivationale Effekte anzunehmen. Die Interaktionen zwischen Opioidrezeptorblockade und Dopaminausschüttung sind komplex und dynamisch, gesichert ist aber, dass durch die Blockade des Opioidendorphinsystems indirekt auch die Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens reguliert wird (Übersicht in [37]).

In Untersuchungen wurde üblicherweise eine Dosis von 50 mg (1 Tbl. oral) untersucht. Die ersten Untersuchungen wurden von O’Malley et al. [73] und Volpicelli et al. [104] durchgeführt, zahlreiche andere placebokontrollierte Doppelblindstudien haben sich angeschlossen. Metaanalysen haben gezeigt, dass Naltrexon vor allem die Trinkmenge bzw. die Rückfallrate zu schwerem Trinken vermindert ([23, 43, 57, 86]; vgl. **Tab. 3**)

und weniger Einfluss auf die Abstinenzrate hat. Das Cochrane-Review zu Naltrexon [86] zeigt eine signifikante Reduktion des Risikos für einen Rückfall (= Konsum von 5 „standard drink units“ oder mehr) auf 83 % des Risikos in der Kontrollgruppe (RR = 0,83; 95 %-KI 0,76–0,90). Eine Depotform von Naltrexon ist in den USA, nicht aber in Deutschland zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen [32].

Basierend auf dem Datensatz der Cochrane-Analyse [86] wurde vor kurzem eine Metaanalyse über 38 Studien mit 11.194 Teilnehmern publiziert [13], die eine Reihe von Nebenwirkungen identifizierte, die bei Naltrexon häufiger sind als bei Placebo (verminderter Appetit, Schläfrigkeit, Übelkeit, Benommenheit, Schwitzen und Erbrechen). Bei Opiatabhängigkeit führt die Gabe von Naltrexon zur Auslösung eines Opioidentzugssyndroms.

Nalmefen hat bis auf ein Atom eine ähnliche Struktur wie Naltrexon, aber ein etwas anderes Rezeptorprofil (**Abb. 1**). Nalmefen ist wie Naltrexon ein Antagonist am μ -Opioidrezeptor und Modulator am δ -Opioidrezeptorsubtyp. Die Wirkung von Nalmefen wird darüber hinaus über den κ -Rezeptor vermittelt, wo sich partiell agonistische und antagonistische Wirkungen zeigen [94].

Basierend auf einer Reihe von kleineren Studien wurde Nalmefen in den vergangenen Jahren ausschließlich zur

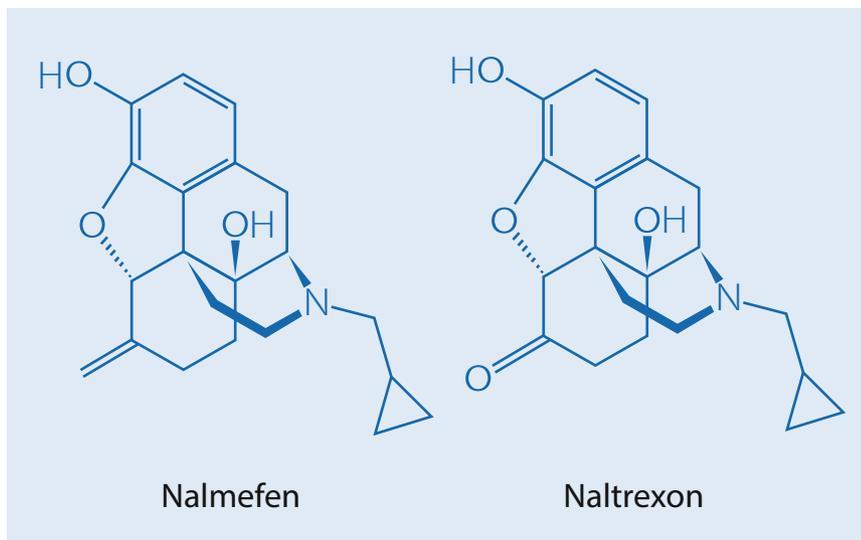


Abb. 1 ▲ Strukturformeln von Nalmefen und Naltrexon

Trinkmengenreduktion eingesetzt. In den letzten Jahren wurde die Wirksamkeit von Nalmefen zur Trinkmengenreduktion in drei größeren placebokontrollierten Untersuchungen zur Trinkmengenreduktion unter Verwendung eines „As-needed“-Ansatzes geprüft [35, 60, 100, 101]. Dabei wird Nalmefen bei Bedarf, also zum Beispiel in Situationen eines erhöhten Cravings oder anderer Risikofaktoren, eingesetzt. Die Untersuchungen zeigen insgesamt eine mäßige Reduktion der Trinkmenge. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in die Studien nur Patienten mit leichterem und moderatem Schweregrad einer Alkoholabhängigkeit eingeschlossen wurden.

2013 wurde die Substanz von der European Medicines Agency zugelassen, in den USA ist Nalmefen nicht verfügbar. Auch wenn Harm-reduction-Strategien bei Alkoholabhängigkeit prinzipiell als sinnvoll zu bewerten sind [28, 72, 98], müssen die Ergebnisse auch vor dem Hintergrund methodischer Aspekte interpretiert werden. So ergeben sich in einer Metaanalyse mit 5 randomisierten, kontrollierten Studien zu Nalmefen [75] Hinweise auf selektive Drop-out-Raten sowie eine mangelnde Repräsentativität der Stichprobe. So liegt die durchschnittliche Trinkmenge der Probanden unter den üblichen Durchschnittswerten alkoholabhängiger Samples.

Positive Ergebnisse wurden aber vor Kurzem von einer weiteren Arbeitsgrup-

pe publiziert [66], die Nalmefen 10 und 20 mg gegen Placebo in einer großen Studie über 24 Wochen bei alkoholabhängigen Patienten untersuchte und dabei erneut eine Reduktion des „heavy drinking“ im Vergleich zu Placebo fand. Auch offene Studien mit Nalmefen haben einen positiven Effekt gezeigt [16]. Der „As-needed“-Ansatz, vor allem bei weniger schwer betroffenen Patienten mit Alkoholkonsumstörungen, ist ein interessantes, den es weiter zu untersuchen gilt.

Eine Reihe von anderen Substanzen hat ein Potenzial im Hinblick auf die pharmakologische Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit, wobei die wichtigsten Medikamente aus anderen Indikationsbereichen stammen und die neurochemischen Effekte extrem unterschiedlich sind – was unterstreicht, dass die neurobiologische Alkoholforschung bislang keine „magic bullets“ entwickelt hat (■ **Tab. 1**).

Baclofen

Baclofen ist ein selektiver GABA_B-Rezeptor-Agonist, der als Arzneistoff aus der Gruppe der Muskelrelaxanzien zur Behandlung von Spastizität und bei multipler Sklerose eingesetzt wird. Das Interesse ist nach einem Eigenbericht eines mittlerweile verstorbenen französischen Arztes, der seine „Heilung“ vom Alkoholismus auf eine Hochdosistherapie mit Baclofen bis 250 mg/Tag zurück-

föhrte [7], gestiegen. Baclofen wird rasch resorbiert.

Eine Reihe von randomisierten Therapiestudien mit verschiedenen Dosierungen und auch unterschiedlichen Ergebnissen wurde durchgeführt [1–3, 31, 67]. Die Ergebnisse der US-amerikanischen Studie [31], der australischen [67], der holländischen [11] und der israelischen Studien [78] konnten keine Überlegenheit gegenüber Placebo nachweisen. In der BacALD-Studie war Baclofen ein wirksames Medikament, höhere Dosen waren mit schwereren Nebenwirkungen assoziiert [68]. Eine deutsche Untersuchung [69] mit Baclofen bis 270 mg/Tag zeigte deutlich positive Effekte auf die Abstinenzraten.

Baclofen ist in Frankreich zugelassen, auch wenn das Sicherheitsprofil der Substanz kritisch diskutiert wird [84, 90]. Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schlafstörungen, Übelkeit und Benommenheit. Vor allem die Hochdosierung erscheint problematisch [17] und ist für eine höhere Rate von Hospitalisierungen und Todesfällen verantwortlich. Aufgrund alkoholähnlicher Wirkungen von Baclofen im Gehirn wird diskutiert, inwieweit die Therapie mit Baclofen als Substitutionsbehandlung bei Alkoholismus bezeichnet werden kann [20]. In Frankreich wurden zwei sehr große Untersuchungen durchgeführt. In der ALPADIR-Studie [82] konnte keine Überlegenheit von Baclofen gegenüber Placebo nachgewiesen werden, in der BACLOVILLE-Studie [41] zeigte sich ein signifikanter Effekt in der Baclofengruppe für Abstinenz und die Reduktion der WHO-Risikoniveaus.

In einer Metaanalyse mit 14 randomisierten klinischen Studien wurden keine signifikanten Effekte von Baclofen nachgewiesen, dies ebenso in einer Post-hoc-Analyse der Studien mit höheren Dosen [15]. Eine aktuelle Cochrane-Analyse [65] mit insgesamt 12 randomisierten klinischen Studien konnte die Wirksamkeit von Baclofen ebenfalls nicht bestätigen. Allerdings wurde auch eine starke Heterogenität der Effektstärken deutlich, die für den Einfluss von Stichproben und Designmerkmalen spricht. Die in einigen Studien mit hoher Studienqualität nachgewiesenen positiven Effekte (z. B. [69]) sprechen weiter für eine mögliche Wirk-

samkeit von Baclofen. In weiteren Studien ist zu prüfen, inwieweit bestimmte Merkmale der Behandlung (z. B. individuelle Dosisanpassung) die Wirksamkeit von Baclofen beeinflussen.

Antikonvulsiva (Gabapentin, Pregabalin, Topiramate)

Gabapentin ist als Antiepileptikum und zur Behandlung der Neuralgie und des Restless-legs-Syndroms zugelassen (Dosierungen 300 bis 1800 mg/Tag). Die American Psychiatric Association (APA) empfiehlt Gabapentin und das unten besprochene Topiramate bei Unverträglichkeit von Acamprosat und Naltrexon oder bei fehlendem therapeutischem Ansprechen auf die gängigen Anti-Craving-Medikamente. Der Wirkmechanismus von Gabapentin ist nicht völlig klar, es beeinflusst spannungshängige Ca-Kanäle [62] und verstärkt die GABAerge Aktivität, bindet aber nicht an GABA-Rezeptoren.

Eine kürzlich erschienene Metaanalyse [52] mit 7 randomisierten, kontrollierten Therapiestudien zu Gabapentin fand einen mittelgradigen Effekt auf die Anzahl der „heavy drinking days“, alle anderen Outcomekriterien waren nicht signifikant. Eine weitere Metaanalyse [5] konnte auf der Grundlage von 10 Studien einen moderaten Effekt auf die Symptome eines Alkoholzugs und auf das Alkoholverlangen nachweisen. Pharmacovigilance-Meldungen des FDA Adverse Events Reporting System finden Hinweise auf ein Missbrauchspotenzial der Substanz [103], das vermutlich auf den GABAergen Wirkmechanismus von Gabapentin und seine entspannenden Effekte zurückzuführen ist.

Für Pregabalin liegen nur einige wenige Befunde für die Behandlung des Alkoholzugsyndroms vor [29], nichts zur Rückfallprophylaxe. Ohnehin wäre diese Substanz wegen ihres Suchtpotenzials als Anti-Craving-Medikament kritisch zu bewerten.

Topiramate ist ein Antiepileptikum, das am GABA-Rezeptor wirkt und gleichzeitig auch die Aktivität glutamaterger Rezeptorsubtypen reduziert [50, 51]. Es gibt eine Reihe randomisierter Studien zur Wirksamkeit von Topira-

mat, meist wurden Dosen von 200 bis 300 mg eingesetzt. Wie Metaanalysen zeigen, sind die therapeutischen Effekte mit denen etablierter Anti-Craving-Substanzen vergleichbar, die Datenlage ist jedoch nicht ausreichend, um aussagekräftige Schlussfolgerungen abzuleiten (z. B. [12, 77]). Als häufigste Nebenwirkung zeigen sich unter anderem Schwindel, Müdigkeit, Parästhesien und Appetitverlust, welche hinsichtlich Verträglichkeit und Compliance problematisch sind.

Ketamin

Zu den interessanten neuen Ansätzen gehört der nichtkompetitive glutamaterge NMDA-Rezeptor-Antagonist Ketamin [18]. Hier konnte experimentell gezeigt werden, dass Ketamin verstärkende Effekte von Alkohol vermindern kann [19]. Kontrollierte klinische Studien stehen noch aus.

Vareniclin

Vareniclin ist ein partieller Agonist am $\alpha 4\beta 2$ -Nikotin-Rezeptor und ein voller Agonist an nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) und für die Behandlung von Nikotinabhängigkeit zugelassen. Es gibt auch einige wenige Untersuchungen zur Wirksamkeit bei alkoholabhängigen Patienten [54, 56], darunter auch Untersuchungen mit negativem Ergebnis [21]. Der Einsatz bei komorbiden Rauchern ist naheliegend. Aktuell laufen einige Studien, auch Vergleichsuntersuchungen zu Naltrexon [54]. Eine aktuelle Metaanalyse mit über 9 placebokontrollierten Doppelblindstudien ($N = 585$, Behandlungsdauer 4–13 Wochen) zeigt, dass Vareniclin im Vergleich zu Placebo nicht die Zahl der „heavy drinking days“, aber die Menge des konsumierten Alkohols insgesamt vermindern konnte [74].

γ -Hydroxybutyrat (GHB)

Kontrovers wird der Einsatz von „sodium oxybate“ (SMO) und γ -Hydroxybutyrat (GHB), einer über den GABA-Rezeptor wirkenden stark psychotropen Substanz, bewertet, die in Österreich und in Italien zur Behandlung von Alkoholzugsyn-

dromen und Alkoholabhängigkeit zugelassen ist (Übersicht in [44]). GHB hat selber ein starkes Suchtpotenzial und traurige Berühmtheit als „rape drug“ erlangt, als Substanz, die im Rahmen von Straftaten genutzt wird und Amnesie hervorruft, sodass sich die Opfer nicht mehr an die Tat oder den Tathergang erinnern können. Eine Metaanalyse [14] zeigt unter Einschluss von 7 randomisierten, kontrollierten Studien eine signifikante Überlegenheit von GHB gegenüber Placebo für verschiedene Outcomes der Alkoholentwöhnung, im niedrigen Dosisbereich scheint die Substanz zudem gut verträglich zu sein [44]. Dem Wirksamkeitsnachweis steht das vergleichsweise hohe Missbrauchspotenzial von GHB gegenüber, welches die Eignung der Substanz als pharmakologische Unterstützung der Alkoholentwöhnung stark einschränkt. Zusätzlich problematisch für die Verwendung der Substanz im Bereich der Alkoholtherapie ist die potenzierende Wirkung von GHB auf Alkohol (Übersicht in [102]).

Antidepressiva und Antipsychotika

Konventionelle psychotrope Substanzen wie z. B. Antidepressiva oder Antipsychotika, die das Dopaminsystem blockieren [47], haben sich in der pharmakologischen Rückfallprophylaxe zumindest bei nicht psychisch kranken Alkoholabhängigen als nicht wirksam erwiesen (Übersicht in [93]).

Weitere Substanzen

Andere Untersuchungen, bei denen verschiedene Substanzen eingesetzt worden sind, umfassen Ondansetron [42, 45], den $\alpha 1$ -Rezeptor-Blocker Prazosin und Doxazin [36], den Glukuronidrezeptorblocker Mifepriston, außerdem Oxytozin und weitere Substanzen [105]. Für Prazosin liegen einige Untersuchungen vor [54], die letzte von Simpson et al. [89], die 92 Patienten mit 16 mg Prazosin oder Placebo behandelte und einen gewissen klinischen Effekt auf die Trinkmenge beschreiben konnte. Als Nebenwirkung tritt Benommenheit relativ häufig auf.

Pharmakogenetik

Hier liegen bislang nur relativ wenig neue Befunde vor (Übersicht in [38, 39, 79, 83]), was angesichts der bislang begrenzten Auswahl pharmakotherapeutischer Optionen nicht überrascht. Am ehesten auch von klinischem Interesse waren bislang funktionelle Polymorphismen im OPRM1- und OPRK1-Gen, die wahrscheinlich die Effekte von Opiatanagonisten wie Naltrexon modifizieren. Dazu liegt inzwischen eine Reihe experimenteller und klinischer Befunde vor [79, 83]. Eine aktuelle Metaanalyse mit 7 randomisierten, kontrollierten Studien fand einen moderaten Effekt des Asn40Asp-SNP für das Outcome „drinks per day“, ansonsten keine weiteren Hinweise, dass das rs1799971-G-Allel im OPRM1-Gen einen Einfluss auf das Ansprechen auf eine Therapie mit Naltrexon hat [39]. Für Acamprosat könnten Variationen in den glutamatergen Rezeptoren (GATA4, GREN2b) von Bedeutung sein, für Topiramat Polymorphismen in den glutamatergen AMPA- und Kainatrezeptoren (GRIK1 und 2).

Eine Übersichtsarbeit über den Einfluss serotonerger Genvariationen auf das Ansprechen pharmakotherapeutischer Methoden der Rückfallprophylaxe bei Abhängigkeitserkrankungen weist auf die Bedeutung von Genen für das Enzym Tryptophanhydroxylase 2 (*TPH2*) und den Serotonintransporter (*SLC6A4*) hin, welche die Wirkung von Ondansetron und Disulfiram modulieren [10].

In der BacALD-Studie wurde für Baclofen die Relevanz des RS29220-SNP im GABA_B-Rezeptor für den Therapieerfolg und möglicherweise auch für Unverträglichkeitsreaktionen für Baclofen gezeigt [68].

Schlussfolgerung

Bislang sind nur wenige Medikamente zur Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit zugelassen, einige andere Substanzen, die überwiegend aus anderen medizinischen Indikationsbereichen stammen, wie Baclofen, Topiramat, Vareniclin oder Gabapentin, könnten künftig eine größere Rolle spielen. Die neurochemischen Effekte und Grundlagen der

einzelnen Substanzen unterscheiden sich erheblich. Lückenhaft sind die klinischen Daten insbesondere auch bezüglich der Wirksamkeit von Anti-Craving-Substanzen bei komorbider psychischer Störung.

Klinisch von Bedeutung ist aber, dass bereits die bislang verfügbaren Substanzen kaum eingesetzt werden, stattdessen werden häufig konventionelle Psychopharmaka (ohne Wirkungsnachweis in diesem Bereich) eingesetzt, namentlich Antidepressiva, obwohl sie zur Trinkmengenreduktion unwirksam sind [4]. Somit wird eine bereits verfügbare pharmakotherapeutische Option zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigen nicht genutzt, man könnte auch sagen „verschenkt“. Stellt man die Verordnungszahlen in Relation zu der hohen Zahl der von Alkoholabhängigkeit betroffenen Personen, kann hier von einer deutlichen Unterversorgung abhängiger Patienten mit pharmakologischen Interventionen gesprochen werden [97]. Diese sind natürlich stets als adjuvante Strategie zur Begleitung und Ergänzung psychotherapeutischer Methoden zu verstehen.

Die immer noch zögerliche Verordnung von Anti-Craving-Substanzen ist durch die Datenlage kaum begründbar. So werden mit Anti-Craving-Substanzen Effekte erzielt, die in ihrer Ausprägung durchaus mit etablierten Therapien anderer psychiatrischer und somatischer Behandlungsbereiche vergleichbar sind (vgl. z. B. [55]). Hinzu kommt, dass die tatsächlichen Effekte der Anti-Craving-Behandlung aufgrund methodischer Besonderheiten im Bereich der Abhängigkeitstherapie durch klinische Studien eher unterschätzt als überschätzt werden dürften [88].

An der zurückhaltenden therapeutischen Nutzung von Anti-Craving-Substanzen dürften vermutlich auch psychologische Faktoren wie eine geringe Erfolgserwartung oder die Befürchtung einer eventuellen „Suchtverlagerung“ beteiligt sein. Die Prüfung eigener Vorbehalte, das offene Ansprechen etwaiger Bedenken des Patienten und dessen Beteiligung an einer gemeinsamen Entscheidungsfindung sind im Bereich der Anti-Craving-Behandlung von besonderer Bedeutung.

Auch wenn sich die Basis der klinisch wirksamen Substanzen nur zaghaf zu verbreitern scheint, kann eine zunehmende Anpassung der Strategien an die individuellen Bedürfnisse und Präferenzen des Patienten eine Zunahme der Compliance erzielen. Damit sollte auch das klinische und wissenschaftliche Interesse an den Substanzen wieder stärker in den Fokus rücken.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Michael Soyka
Medical Park Chiemseeblick
Rasthausstraße 25, 83233 Bernau/Felden,
Deutschland
Michael.soyka@med.uni-muenchen.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Soyka war für Amomed, Camurus, Lundbeck und Indivior als Berater tätig oder hat Forschungsunterstützung oder Referentenhonorare erhalten. S. Rösner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Addolorato G, Caputo F, Capristo E et al (2002) Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind study

- randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 37:123–135
2. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al (2007) Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomized, double-blind controlled study. *Lancet* 370:1915–1922
 3. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A 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* 46:312–317
 4. Agabio R, Trogu E, Pani PP (2018) Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 4(4):CD8581
 5. Ahmed S, Stanciu CN, Kotapati PV (2019) Effectiveness of gabapentin in reducing cravings and withdrawal in alcohol use disorder: a meta-analytic review. *Prim Care Companion CNS Disord* 21(4):19r02465
 6. Allen JP (2003) Measuring outcome in interventions for alcohol dependence and problem drinking: executive summary of a conference sponsored by the national institute on alcohol abuse and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 27(10):1657–1660
 7. Ameisen O (2005) Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol* 40:147–150
 8. American Psychiatric Association (2013) Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen, 5. Aufl. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA
 9. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA et al (2006) Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 295(17):2003–2017
 10. Bauer IE, Graham DP, Soares JC et al (2015) Serotonergic gene variation in substance use pharmacotherapy: a systematic review. *Pharmacogenomics* 16(11):1307–1314
 11. Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE et al (2016) Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: a multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 26(12):1950–1959
 12. Blodgett JC, Del Re AC, Maisel NC et al (2014) A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 38:1481–1488
 13. Bolton M, Hodkinson A, Boda S et al (2019) Serious adverse events reported in placebo randomised controlled trials of oral naltrexone: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 17(1):10
 14. Brambilla R, Vigna-Taglianti F, Avanzi G et al (2012) Il gamma-idrossibutirrato (GHB) nel trattamento a medio/lungo termine della dipendenza da alcol: una revisione sistematica [gamma-hydroxybutyrate (GHB) for mid/long term treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Riv Psichiatr* 47(4):269–280
 15. Bschor T, Hensler J, Müller M et al (2018) Baclofen for alcohol use disorder—a systematic meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 138(3):232–242
 16. Castera P, Stewart E, Großkopf J et al (2018) Nalmefene, given as needed, in the routine treatment of patients with alcohol dependence: an interventional, open-label study in primary care. *Eur Addict Res* 24(6):293–303
 17. Chaignot C, Zureik M, Rey G et al (2018) Risk of hospitalization and death related to baclofen for alcohol use disorders: comparison with nalmefene, acamprostate, and naltrexone in a cohort study of 165334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 27:1239–1248
 18. Crowley NA, Magee SN, Feng M et al (2019) Ketamine normalizes binge drinking-induced defects in glutamatergic synaptic transmission and ethanol drinking behavior in female but not male rats. *Neuropharmacology* 149:35–44
 19. Das RK, Gale G, Walsh K et al (2019) Ketamine can reduce harmful drinking by pharmacologically rewriting drinking memories. *Nat Commun* 10(1):5187
 20. de Beaufort R (2018) A review of the potential mechanisms of action of baclofen in alcohol use disorder. *Front Psychiatry* 9:506
 21. de Bejczy A, Lof E, Walther L et al (2015) Varenicline for treatment of alcohol dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 39:2189–2199
 22. Dilling H, Mombour W, Schmidt M (2015) Internationale Klassifikation psychischer Störungen, 10. Aufl. Huber, Bern (ICD-10 Kapitel V (F))
 23. Donoghue K, Elzerbi C, Saunders R (2015) The efficacy of acamprostate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis. *Addiction* 110(6):920–930
 24. Edwards G, Brown D, Oppenheimer E et al (1988) Long term outcome for patients. With drinking problems: the search for predictors. *Br J Addict* 83:917–927
 25. European Medicines Agency (2010) Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. European Medicines Agency, London
 26. Falk DE, O'Malley SS, Witkiewitz K et al (2019) Alcohol clinical trials initiative (ACTIVE) workgroup. Evaluation of drinking risk levels as outcomes in alcohol pharmacotherapy trials: a secondary analysis of 3 randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 76(4):374–381
 27. Farokhnia M, Faulkner ML, Piacentino D et al (2019) From a gut hormone to a potential therapeutic target for alcohol use disorder. *Physiol Behav* 204:49–57
 28. Fitzgerald N, Angus K, Elders A et al (2016) Weak evidence on nalmefene creates dilemmas for clinicians and poses questions for regulators and researchers. *Addiction* 111:14477–11487
 29. Freynhagen R, Backonja M, Schug S et al (2016) Pregabalin for the treatment of drug and alcohol withdrawal symptoms: a comprehensive review. *CNS Drugs* 30:1191–1200
 30. Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR et al (1986) Disulfiram treatment of alcoholism. A veterans administration cooperative study. *JAMA* 256(11):1449–1455
 31. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop P (2010) Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 34:1849–1857
 32. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Vivitrex Study Group et al (2005) Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 293(13):1617–1625
 33. Goh ET, Morgan MY (2017) Review article: pharmacotherapy for alcohol dependence—the why, the what and the wherefore. *Aliment Pharmacol Ther* 45:865–882
 34. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD et al (2015) Epidemiology of DSM-5 alcohol use disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions III. *JAMA Psychiatry* 72(8):757–766
 35. Gual A, He Y, Torup L et al (2013) A randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 23:1432–1442
 36. Haass-Koffler CL, Swift RM (2018) Noradrenergic targets for the treatment of alcohol use disorder. *Psychopharmacology* 235:1625–1634
 37. Hansson AC, Gründer G, Hirth N et al (2019) Dopamine and opioid systems adaptation in alcoholism revisited: convergent evidence from positron emission tomography and postmortem studies. *Neurosci Biobehav Rev* 106:141–164
 38. Hartwell EE, Kranzler KR (2019) Pharmacogenetics of alcohol use disorder treatments: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 15:553–564
 39. Hartwell EE, Feinn R, Morris PE (2020) Systematic review and meta-analysis of the moderating effect of rs1799971 in OPRM1, the Mu-opioid receptor gene, on response to naltrexone treatment of alcohol use disorder. *Addiction*. <https://doi.org/10.1111/add.14975>
 40. Hasin DS, Wall M, Witkiewitz K et al (2018) Change in non-abstinent, WHO drinking risk levels and alcohol dependence, A 3 year follow-up results in the US general population. *Alcohol Clin Exp Res* 42:2256–2265
 41. Jaury P (2016) Bacloville: clinical efficacy study of high dose baclofen in reducing alcohol consumption in high risk drinkers. Berlin ISBRA Congress, Berlin
 42. Johnson BA, Ait-Daoud C, Seneviratne J et al (2011) Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. *Am J Psychiatry* 168:265275
 43. Jonas DE, Amick HR, Feltner C et al (2014) Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 311(18):1889–1900
 44. Keating GM (2014) Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence. *Clin Drug Investig* 34:63–80
 45. Kenna GA, Zywiak WH, Swift RM et al (2014) Ondansetron reduces naturalistic drinking in non-treatment-seeking alcohol-dependent individuals with the LL 5'-HTTLPR genotype: a laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res* 38:1567–1574
 46. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T et al (2003) Comparing and combining naltrexone and acamprostate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 60(1):92–99
 47. Kishi T, Devy S, Chekuri R et al (2013) Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 74(7):e642–54
 48. Klemperer EM, Hughes JR, Naud S (2018) Study characteristics influence the efficacy of substance abuse treatments: a meta-analysis of medications for alcohol use disorder. *Drug Alcohol Depend* 190:229–234
 49. Krampe H, Spies CD, Ehrenreich H (2011) Supervised disulfiram in the treatment of alcohol use disorder: a commentary. *Alcohol Clin Exp Res* 35(10):1732–1736
 50. Kranzler HR, Covault J, Feinn R et al (2014a) Topiramate treatment for heavy drinkers: mode-

- ration by a GRIK1 polymorphism. *Am J Psychiatry* 171:445–452
51. Kranzler HR, Armeli S, Feinn R et al (2014b) GRIK1 genotype moderates topiramate's effects on daily drinking level, expectations of alcohol positive effects and desire to drink. *Int J Neuropsychopharmacol* 17:1549–1556
 52. Kranzler HR, Feinn R, Morris P et al (2019) A meta-analysis of the efficacy of gabapentin for treating alcohol use disorder. *Addiction* 114:1547–1555
 53. Kranzler HR, Soyka M (2018) Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder. A review. *JAMA* 320:815–826
 54. Leggio L, Falk DE, Ryan ML (2019) Medication development for alcohol use disorder: a focus on clinical studies. *Handb Exp Pharmacol*. https://doi.org/10.1007/164_2019_295
 55. Leucht S, Hierl S, Kissling W (2012) Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 200(2):97–106
 56. Litten RZ, Ryan ML, Fertig JR et al (2013) A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of varenicline tartrate for alcohol dependence. *J Addict Med* 7:277–286
 57. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL et al (2013) Meta-analysis of naltrexone and acamprostate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction* 108(2):275–293
 58. Magill M, Ray L, Kiluk B et al (2019) A meta-analysis of cognitive-behavioral therapy for alcohol or other drug use disorders: treatment efficacy by contrast condition. *J Consult Clin Psychol* 87:10931105
 59. Mann K, Hoch E, Batra A (2016) S3-Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. Springer, Heidelberg, Berlin
 60. Mann K, Bladström A, Torup L et al (2013) Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 73:706–713
 61. Marshall EJ, Edwards G, Taylor C (1994) Mortality in men with drinking problems: a 20-year follow-up. *Addiction* 89:1293–1298
 62. Mason BJ, Quello S, Shadan F (2018) Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Investig Drugs* 27:113–124
 63. McCrady BS, Owens MD, Borders AZ (2014) Psychosocial approaches to alcohol use disorders since 1940: a review. *J Stud Alcohol Drugs Suppl* 75(17):68–78
 64. Miller WR, Wilbourne PL (2002) Mesa grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction* 27:867–886
 65. Minozzi S, Saulle R, Rösner S (2018) Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD12557
 66. Miyata H, Takahashi M, Murai Y et al (2019) Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 73:697–706
 67. Morley KC, Baillie A, Leung S et al (2014) Baclofen for the treatment of alcohol dependence and possible role of comorbid anxiety. *Alcohol Alcohol* 49:654–660
 68. Morley KC, Luquin N, Baillie A (2018) Moderation of baclofen response by a GABAB receptor polymorphism: results from the BacALD randomized controlled trial. *Addiction* 113(12):2205–2213
 69. Müller CA, Geisel O, Pelz P et al (2015) High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:1167–1177
 70. Mutschler J, Grosshans M, Soyka M (2016) Current findings and mechanisms of action of disulfiram in the treatment of alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry* 49(4):137–141
 71. National Institute for Health and Care Excellence (2011) Alcohol use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. National Institute for Health and Care Excellence, London
 72. Naudet F, Palpacœur V, Boussageon R (2016) Evaluation in alcohol use disorders—insights from the nalmefene experience. *BMC Med* 14:119–127
 73. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G (1992) Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 49(11):881–887
 74. Oon-Arom A, Likhitsathian S, Srisuraporn M (2019) Efficacy and acceptability of varenicline for alcoholism: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Drug Alcohol Depend* 205:107631
 75. Palpacuer C, Laviolle B, Boussageon R et al (2015) Risks and benefits of nalmefene in the treatment of adult alcohol dependence: a systematic literature review and meta-analysis of published and unpublished double-blind randomized controlled trials. *PLoS Med* 12:e1001924
 76. Palpacuer C, Duprez R, Huneau A et al (2018) Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprostate, baclofen and topiramate. *Addiction* 113(2):220–237
 77. Pani PP, Trogu E, Pacini M et al (2014) Anticonvulsants for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD8544
 78. Ponizovsky AM, Rosca P, Aronovich E et al (2015) Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo controlled trial with 1 year follow-up. *J Subst Abuse Treat* 52:24–30
 79. Ragia G, Manopoulos VG (2017) Personalized medicine of alcohol addiction: pharmacogenomics and beyond. *Curr Pharm Biotechnol* 18:221–230
 80. Ray LA, Green RJ, Roche DJO et al (2019) Naltrexone effects on subjective responses to alcohol in the human laboratory: a systematic review and meta-analysis. *Addict Biol* 24:1138–1152
 81. Rehm J, Dawson D, Frick U et al (2014) Burden of disease associated with alcohol use disorders in the United States. *Alcohol Clin Exp Res* 38(4):1068–1077
 82. Reynaud M, Aubin H-J, Trinquet F et al (2017) A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients—the ALPADIR study. *Alcohol Alcohol* 52(4):439446
 83. Roche DJO, Ray LA (2015) Subjective response as a consideration in the pharmacogenetics of alcoholism treatment. *Pharmacogenomics* 16:721–726
 84. Rolland B, Labreuche J, Duhamel A et al (2015) Baclofen for alcohol dependence: relationships between baclofen and alcohol dosing and the occurrence of major sedation. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:1631–1636
 85. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S et al (2010a) Acamprostate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD4332
 86. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S et al (2010b) Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD1867
 87. Rösner S, Grosshans M, Mutschler JH (2014) Disulfiram: Aktuelle Befunde und Wirkmechanismen. *Suchtmedizin* 16(2):47–52
 88. Rösner S, Soyka M (2019) Outcome assessment in trials of pharmacological treatments for alcohol use disorders. *CNS Drugs* 33:649–657
 89. Simpson TL, Saxon AJ, Stappenbeck C et al (2018) Double-blind randomized clinical trial of prazosin for alcohol use disorder. *Am J Psychiatry* 175(12):1216–1224
 90. Sinclair JM, Chambers SE, Shiles CJ et al (2016) Safety and tolerability of pharmacological treatment of alcohol dependence: comprehensive review of evidence. *Drug Saf* 39:627–645
 91. Skinner MD, Coudert M, Berlin I et al (2010) Effect of the threat of a disulfiram-ethanol reaction on cue reactivity in alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 112(3):239–246
 92. Skinner MD, Lahmek P, Pham H et al (2014) Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One* 9(2):e87366
 93. Soyka M, Müller CA (2017) Pharmacotherapy of alcoholism—an update on approved and off-label medications. *Expert Opin Pharmacother* 18(12):1187–1199
 94. Soyka M (2016) Nalmefene for the treatment of alcohol use disorders: recent data and clinical potential. *Expert Opin Pharmacother* 7(4):619–626
 95. Soyka M, Batra A, Heinz A et al (Hrsg) (2019) Suchtmedizin. Elsevier, München
 96. Spanagel R, Vengeliene V, Jandeleit B et al (2014) Acamprostate produces its anti-relapse effects via calcium. *Neuropsychopharmacology* 39(4):783–791
 97. Stanciu C, Penders T, Wuensch K et al (2017) Underutilization of pharmacotherapy for treatment of alcohol use disorders part II—results from a survey of practices among North Carolina mental health providers and brief review of efficacy of available pharmacotherapies. *J Alcohol Drug Depend* 5(5):285
 98. Stevenson M, Pandor A, Stevens JW et al (2015) Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 33:833–847
 99. Tiffany ST, Friedman L, Greenfield SF (2012) Beyond drug use: a systematic consideration of other outcomes in evaluations of treatments for substance use disorders. *Addiction* 107(4):709–718
 100. van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A et al (2013) Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol* 48:570–578
 101. van den Brink W, Sorensen P, Torup L et al (2014) Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: a 1-year, randomized controlled study. *J Psychopharmacol* 28:733–744
 102. van den Brink W, Addolorato G, Aubin H-J et al (2018) Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol-dependent patients with a very high drinking risk level. *Addict Biol* 23:969–986
 103. Vickers-Smith R, Sun J, Charnigo RJ et al (2020) Gabapentin drug misuse signals: a pharmacovigilance assessment using the FDA adverse event reporting system. *Drug Alcohol Depend* 206:107709
 104. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M et al (1992) Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 49(11):876–880
 105. Witkiewitz K, Litten RZ, Leggio L (2019) Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv* 5(9):eaax4043