

# Medicatie voor terugvalpreventie bij alcoholverslaving: concept voor een update van de Multi-Disciplinaire Richtlijn (MDR) Alcohol uit 2009

Han Luijkx, 25 januari 2018

Onderdeel van een effectieve behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol (SGA) kan medicatie zijn, gericht op behoud van abstinentie of vermindering in het gebruik. Op groepsniveau voegt dergelijke medicatie een klein tot matig effect toe aan de psychosociale behandeling van een SGA. In 2009 waren er drie middelen beschikbaar, nu vijf: nalmefeen is als nieuw middel geregistreerd, en topiramaat is van “veelbelovend” opgewaarderd tot een effectief middel met nu voldoende sterke evidentie. Nieuw in deze concept richtlijn is het om deze vijf middelen in te delen naar twee mogelijke doelstellingen van behandeling: behoud van abstinentie van alcohol, waarvoor opeenvolgend acamprosaat, disulfiram en topiramaat in aanmerking komen, en: vermindering van overmatig gebruik van alcohol, waarvoor opeenvolgend primair nalmefeen en naltrexon en op de derde plaats topiramaat gebruikt kunnen worden.

## Acamprosaat

De evidentie voor acamprosaat t.a.v. het behoud van abstinentie is “moderate”, vertaald met: “matig” (Jonas et al., 2014) in de gradering van een omvattende bewijsvoering van Owens e.a. uit 2009, en dat wil zeggen: er is matig sterk vertrouwen dat het beschikbare bewijs het ware effect weerspiegelt: verder onderzoek kan het vertrouwen in de schatting van het effect wijzigen en kan de schatting wijzigen. Het effect is klein (Jonas et al., 2014). De effectiviteit kan worden uitgedrukt in het aantal te behandelen patiënten om een enkele patient (number needed to treat: NNT) abtinent te houden. Bij acamprosaat is de NNT 12 (Jonas et al., 2014). De werking van acamprosaat ontplooit zich geleidelijk, in enkele weken. Langere duur van abstinentie wordt mogelijk gemodereerd door een geringere mate van craving en het polymorfisme GRIN2B rs2058878, waarbij het GRIN2B gen de subunit GluN2B van de NMDA receptor codeert (Karpyak et al., 2014). De bijwerkingen van acamprosaat zijn mild en ongevaarlijk: diarree is de belangrijkste. Het middel is gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornissen.

## Naltrexon

De evidentie van naltrexon is ook weer in de gradering van Owens matig en het effect is klein (Jonas et al., 2014). De NNT om een patient te weerhouden van overmatig drinken is 12, en voor abstinentie 20 (Jonas et al., 2014). Het middel is destijds geregistreerd voor ondersteuning bij abstinentie. Formeel is de indicatie van naltrexon voor reductie in gebruik van alcohol dus off-label. Een polymorfisme van de mu-opiaatreptor modereert mogelijk het effect (Garbutt et al. 2014). Het middel heeft mogelijke bijwerkingen: hoofdpijn, anorexie, misselijkheid, en moeheid. De trouw aan het middel is niet groot. In een systematisch review werd gevonden dat er meer bijwerkingen en staken van medicatie bij naltrexon (en ook bij nalmefeen) waren dan bij acamprosaat en topiramaat (Palpacuer, 2017). Het middel is gecontra-indiceerd bij acute hepatitis en leverfalen. De patient dient als hij het middel gebruikt een document bij zich te dragen dat hij een opiaatreceptorblokkeerder gebruikt.

## Nalmefeen

Recent is het op naltrexon lijkende nalmefeen geregistreerd als middel dat het gebruik van alcohol kan verminderen. De evidentie voor nalmefeen is in de gradering van Owens matig en het effect is klein (Jonas D., et al. 2014). Het farmacologische verschil met naltrexon is dat nalmefeen een partiëel kappa-agonisme heeft i.t.t. naltrexon, bij een overeenkomstig mu- en delta-antagonisme. Daardoor zou minder sprake zijn van dysforie. Door het advies om nalmefeen on-demand te gebruiken zou mogelijk ook de bijwerking gebrek aan plezier in allerlei bezigheden beperkt kunnen blijven.

In een indirecte meta-analyse, gesponsord door de fabrikant van nalmefeen, werden nalmefeen en naltrexon vergeleken. Op de twee effectmaten van frequentie en hoeveelheid van het gebruik van alcohol werd een statistisch significant verschil ten gunste van nalmefeen gevonden, maar geconcludeerd werd dat er meer onderzoek nodig is voordat een klinisch relevant voordeel van nalmefeen boven naltrexon vastgesteld kan worden (Soyka et al., 2016). Nalmefeen kreeg van het Engelse NICE (National Institute for Health and Care Excellence) een positief advies. Franse en Duitse gezondheidsinstanties zijn nog niet overtuigd van de toegevoegde waarde van het duurdere nalmefeen t.o.v. naltrexon.

## Disulfiram

Geblindeerde gerandomiseerde studies zijn bij disulfiram niet toepasbaar vanwege de wijze waarop het middel werkt. Het bewijs van effectiviteit van disulfiram is alleen te geven met open studies. In een meta-analyse van open-label studies bleek disulfiram studies effectief, mits er een betrokken derde aanwezig was bij de inname (Skinner et al., 2014). Disulfiram zou volgens een onderzoeker vooral geschikt zijn voor patiënten die bij een relaps snel verslechteren of in crisis zouden komen (Brewer, 2017).

Er zijn twee risico's bij het middel: de disulfiram-ethanol-reactie die heel zelden fataal verloopt via een hartritmestoornis of een acuut coronair incident. Omdat deze reactie wordt gevreesd heeft een lage dosering van b.v. 3/week 250mg de voorkeur. Immers de reactie zal minder heftig en riskant zijn als er weinig disulfiram in het lichaam aanwezig is.

Een tweede gevaar is de zelden voorkomende acute fulminante hepatitis, die dodelijk kan verlopen. Een middel dat deze risico's in zich draagt komt alleen in aanmerking: (1) als een ander, minder riskant middel faalde, (2) als er geen contra-indicaties zijn voor disulfiram, zoals hartvaatziekten, ernstig gestoorde leverbiochemie, cirrhose of actieve hepatitis (maar lichte tot matige afwijkende leverbiochemie is geen reden om te wachten met starten, wel om die chemie te vervolgen), en mogelijke allergie voor disulfiram, waarbij rubber en vooral nikkelallergie in de anamnese tot voorzichtigheid manen, (3) als deze medicatie en de specifieke wijze van inname door de patiënt worden aanvaard, en (4) als er een betrokken derde is die aanwezig kan zijn bij de inname.

## Topiramaat

Voor topiramaat is in de gradering van Owens een matige evidentie gevonden voor het verminderen van het aantal dagen waarop overmatig wordt gedronken (-9 %), en de reductie van het aantal eenheden per dag (-1 E) (Jonas D., et al. 2014). In een meta-analyse van zeven studies werd een effect op de uitkomstmaat abstinentie van 0.468, op overmatig drinken van 0.406, en op craving van 0.312 gevonden (Blodgett et al., 2014). De effectiviteit is daarmee als klein tot matig te beoordelen. Deze meta-analyse suggereerde dat topiramaat enigszins effectiever is dan de twee erkende middelen acamprosaat en naltrexon. En in een recente indirect vergelijkende studie werd de wat grotere effectiviteit van topiramaat t.o.v.

de geregistreerde middelen acamprosaat, naltrexon, en nalmeleen bevestigd (Palpacuer et al., 2017). Er werd in die meta-analyse een matig tot groot effect op de meeste uitkomstmaten gevonden (Palpacuer et al., 2017). Topiramaat werd in een review geschikt bevonden voor patiënten met een hoge mate van craving (Guglielmo et al., 2015). Het middel kan zowel gegeven worden als abstinentie wordt nagestreefd als wanneer reductie van alcoholgebruik het doel is.

In de meta-analyse van Blodgett bleek de uitval vanwege bijwerkingen in de topiramaat-armen groter dan in de placebo-armen (12.3 versus 4.6%), maar de totale uitval in beide armen bleek gelijk (37 vs. 38%). De meta-analyse van Palpacuer vond geen verschil in bijwerkingen van topiramaat t.o.v. placebo. In onderzoeken bij de indicaties epilepsie en migraine is gebleken dat topiramaat in het algemeen goed verdragen werd, maar dat sommige patiënten bijwerkingen hadden ervaren, vooral bij hogere doses, en als het middel snel werd opgetitreerd (Blodgett et al., 2014).

In een studie gericht op de bijwerkingen van topiramaat is gebleken dat de gevoeligheid voor bijwerkingen mede afhankelijk was van de aandoening waar het middel voor wordt gegeven (Luykx et al., 2010). Bijwerkingen bleken ook in deze studie dosis-afhankelijk (Luykx, 2010). De studies bij SGA waarin een dosis van respectievelijk 75 en 100mg topiramaat werd gegeven lieten geen significante verschillen zien in bijwerkingen tussen topiramaat en placebo behalve meer slaperigheid bij topiramaat (Paparrigopoulos 2011, Martinotti 2015). De balans van effect en bijwerkingen lijkt voor topiramaat bij SGA dus aanvaardbaar te zijn. De vraag is dus of het algemene bezwaar van de vele bijwerkingen van topiramaat (Mason B., 2017) bij SGA wel gerechtvaardigd is.

Paraesthesien zijn de meest frequente bijwerking, en daarna komen moeilijkheden met geheugen/ concentratie, en verminderde eetlust/ milde tot matige smaakverandering het meeste voor (Markind, 1998). Enkele bijwerkingen zijn niet dosis-afhankelijk: er kan een allergie voor de stof zijn, het middel is teratogeen, en het kan ook in lage dosis (vaak in het begintijd van de medicatie) glaucoom geven. Het dient dus direct gestopt te worden bij acute pijn aan het oog, die verdacht is voor glaucoom; het glaucoom is dan reversibel. Het middel is dus ongeschikt voor mensen die er allergisch voor zijn en voor vruchtbare vrouwen zonder afdoende anticonceptie, en bij zwangerschap en lactatie.

Als anticonceptie worden onderhuidse hormoonimplantaten afgeraden bij gebruik van topiramaat omdat zij kunnen falen bij cytochroom P450 (CYP) 3A4 inducerende middelen als topiramaat. Topiramaat induceert CYP 3A4 in lichte mate, waardoor de eliminatie van ethinyl estradiol tot 30% kan versnellen. Maar dat zou nauwelijks het geval bij topiramaat zijn bij doses lager dan 200mg/ dag. Het advies zou dan ook zijn om in voorkomende gevallen een oraal anticonceptivum voor te schrijven met 35mcg of meer ethinyl estradiol bij doses tot topiramaat 200mg/dag en 50mcg bij doses van 200mg topiramaat of hoger. (Reddy, 2010; Bialer et al., 2004; Doose et al., 2003). Insertie van een IUD is te verkiezen bij vrouwen die een SGA hebben en in de vruchtbare leeftijd topiramaat gebruiken als er enige twijfel is aan de trouw van dagelijkse inname van een hoger gedoseerd oraal anticonceptivum.

Bij een studie die vond dat topiramaat tot 200mg/dag significant overmatige drinkdagen verminderde t.o.v. placebo, bleek dat effect gemodereerd te worden door een SNP van de kinaat GluK1 receptor subunit rs2832407\*CC (Kranzler et al., 2014). De balans van effectiviteit en bijwerkingen zou bij bevestiging van deze vondst in de nabije toekomst geoptimaliseerd kunnen worden door een bepaling vooraf van dit polymorfisme. Het is bij circa de helft van het blanke deel van de bevolking aanwezig. In dat geval zou er een robuust

effect van topiramaat kunnen zijn (NNT: 2.28), bij aanvaardbare bijwerkingen (Feinn et al., 2016).

Er is onzekerheid over de te gebruiken dosis. De meeste studies die de effectiviteit van topiramaat bij SGA hebben aangetoond gebruikten minimaal 200mg/dag. Wel zijn er studies die lieten zien dat doses van respectievelijk 75mg en 100mg/dag effectief kunnen zijn (Paparrigopoulos et al, 2011, Martinotti et al., 2015). Topiramaat wordt bij SGA gestart in een dosis van 25mg 1dd1 s'avonds. De ophoging tot aan een effectieve dosis gaat in stappen van 25mg per 5 - 7 dagen: op weg naar 200mg/dag wordt aldus in enkele weken een effectieve dosis bereikt. De effectiviteit, in casu de reductie van ervaren craving, wordt daarbij samen met de patient bepaald. Bij deze geleidelijke optitratie is de kans op bijwerkingen en op non-compliance gering, terwijl de effectiviteit niet hoeft te lijden. De dosering is twee keer daags, met de grootste dosis 's avonds. Vanwege de lange halfwaardetijd (19 - 25 uur) kan het middel ook in een enkele gift s'avonds worden gegeven. Een mogelijk bezwaar tegen topiramaat is het off-label voorschrift. De wetenschappelijke vereniging van verslavingsartsen in Nederland, VVGN, heeft verklaard dat topiramaat gelet op evidentie, effectiviteit en het aanvaardbare profiel van werking versus bijwerkingen, een veilig en effectief middel kan zijn bij de behandeling van een SGA.

Deze verklaring maakt volgens geldende KNMG regels inzake het off-label gebruik van geneesmiddelen, het voorschrijven van topiramaat bij SGA door een arts verantwoord. Tot slot: het middel wordt in Nederland volledig vergoed door de verzekering.

#### Indeling en volgorde van voorschrijven

Het primaire doel bij een matig ernstige en ernstige SGA is abstinentie en het behoud daarvan, maar veel patiënten zijn daartoe niet (onmiddellijk) bereid of in staat. Van recente datum is het concept dat vermindering van alcoholgebruik een werkelijk na te streven behandelgoal op zich kan zijn. In 2008 wees Roesner er als eerste op dat acamprosaat en naltrexon verschilden in de effectmaten behoud abstinentie en het voorkomen van terugkeer naar overmatig drnken en dus relaps. En recent werd nalmefeen als middel geregistreerd voor het verminderen van alcoholgebruik en het voorkomen van een terugval in gebruik, nadat in 1994 reeds een effect van nalmefeen was gevonden bij SGA (Mason et al., 1994).

Vandaar om in de deze richtlijn de middelen bij een SGA naar twee mogelijke doelstellingen in te delen: (1) behoud van abstinentie van alcohol, waarvoor opeenvolgend acamprosaat, disulfiram en topiramaat in aanmerking komen, en (2) vermindering van het gebruik van alcohol, waarvoor op de eerste plaats nalmefeen en naltrexon en op de derde plaats topiramaat in aanmerking komen.

De voorkeur van acamprosaat i.v.m. behoud abstinentie is gebaseerd op evidentie, veiligheid en geringe last van bijwerkingen. Acamprosaat wordt in de klinische praktijk voorgeschreven bij o.a. (1) in sociaal opzicht stabiele patiënten met een SGA, (2) bij patiënten met een SGA en een opiaatonderhoudsbehandeling, en (3) als add-on middel bij disulfiram. Disulfiram wordt beschouwd als tweede keus i.v.m. de boven genoemde risico's en organisatie van een betrokken derde die aanwezig is bij de inname. Topiramaat komt als derde middel in aanmerking want het is een off-label middel. De patient moet dan ook via informed-consent daarmee instemmen.

De voorkeur bij vermindering van overmatig drinken voor naltrexon is gebaseerd op de evidentie; nalmefeen wordt beoordeeld als van even grote evidentie, maar van mindere

bekendheid en hogere prijs dan naltrexon, zonder een bewezen meerwaarde. Opnieuw is topiramaat derde keus: het is een off-label middel.

De vraag is relevant of deze volgorde voor alle individuele patiënten moet gelden. Naltrexon zou bij bepaalde patiënten een grotere a priori kans op effect kunnen hebben nl. (1) bij een positieve familie-anamnese voor SGA, (2) als de persoon antisociale trekken heeft, (3) als er sprake is grote waardering voor zoete stoffen, en (4) mogelijk ook bij een genetische variant of SNP van de mu-opiaatreceptor, die bij circa 25% van de blanke populatie voorkomt (Garbutt, 2014). De uitkomsten van de onderzoeken over de mu-opiaatreceptor zijn echter niet consistent (Garbutt et al., 2014; Oslin et al., 2015).

Er kan reden zijn om topiramaat eerder te geven, als er naast de GSA een comorbide stoornis als epilepsie of migraine is: voor beide is het middel immers geregistreerd. Insulten die geassocieerd zijn aan alcoholgebruik komen relatief vaak voor, zowel in de verslavingszorg als op EH's van algemene ziekenhuizen (Hillbom et al., 2003). De behandeling van de SGA heeft dan prioriteit boven de lange-termijns behandeling van insulten (Hillbom, 2003). Topiramaat bleek in een onderzoek effectief bij insulten ten gevolge van alcoholontwenning in een dosis van 2dd 50mg (Rustembegovic A ea 2002). Er zijn nog enkele andere off-label indicaties waarbij topiramaat een geringe evidentie heeft in de vorm van een of enkele gerandomiseerde gecontroleerde studies, zoals PTSS (Batki et al., 2014), impulsiviteit, angst en vijandigheid bij borderline-persoonlijkheid-stoornissen (Nickel et al., 2004; Nickel et al., 2005; Loew et al., 2006, Stoffers et al., 2010; Varghese et al., 2010) en eetstoornis (Brownley et al., 2016). Bij psychose als add-on bij een antipsychoticum (Afshar et al., 2009; Tihonen et al., 2005). Combinatie van een dergelijke stoornis met SGA kan topiramaat een optie maken, ook al zijn de indicaties voor beide stoornissen off-label en is de evidentie gering.

Over de tijd van instellen op een middel

Als de doelstelling van behandeling en de volgorde van de farmaca zijn bepaald, is het van belang te weten hoe lang het duurt voor effect en bijwerkingen bekend kunnen zijn i.v.m. een eventuele switch naar een volgend middel. In de klinische praktijk wordt het volgende aangehouden: bij acamprosaat kan het tot enkele weken duren voordat een effect door patient gemerkt wordt, terwijl de bijwerking diarree eerder kan optreden; bij naltrexon kunnen de reductie van craving, en mogelijke bijwerkingen binnen enkele dagen bekend zijn; en bij topiramaat kunnen effect (reductie van craving) en mogelijke bijwerkingen bij een dosis van 25mg en dus binnen een week al merkbaar zijn.

Er kan ook "blind" gestart worden, namelijk als de patient geen weet heeft van zucht. Bij de keuze voor een middel wordt dan vooral beoordeeld of het middel verdragen wordt en weinig bijwerkingen heeft. Bij een secundair preventief middel is een laag niveau van bijwerkingen een vereiste.

Over een combinatie van pillen:

Bij ziekten die neigen tot een chronisch beloop is een behandeling met een combinatie van farmaca niet ongewoon, als een enkele pil niet effectief blijkt, denk aan HIV of TBC.

Bij alcoholverslaving is de combinatie van twee middelen in theorie mogelijk effectiever dan een enkel middel, vanwege een verschillend werkingsmechanisme van de middelen.

Zo lijkt het theoretisch aantrekkelijk om disulfiram met een zuchtremmer te combineren. De anti-craving werking van acamprosaat, naltrexon of topiramaat zou kunnen bevorderen dat de patient vanwege overweldigende trek niet zo snel door de disulfiram heen drinkt, of dat de patient disulfiram staakt vanwege een voor hem (deels) onbewust ervaren craving. Graag wil je vermijden dat een patient voortijdig of op eigen initiatief stopt of “er doorheen drinkt”, immers aan dat laatste is risico verbonden, maar ook kan de afschrikkende werking van disulfiram teniet zijn gedaan. Er is een studie waaruit blijkt dat de combinatie van disulfiram en acamprosaat effectief kan zijn (Besson, 1998).

Er zijn ook twee studies over de effectiviteit van de combinatie van acamprosaat en naltrexon, en in beide is een klein voordeel van die combinatie gevonden, maar dat bereikt geen significant verschil t.o.v. naltrexon alleen (Kiefer et al., 2003; Feeney et al., 2006). De combinatie van acamprosaat en naltrexon wordt in de verslavingsgeneeskunde nu niet of nauwelijks toegepast, mogelijk ten onrechte.

Er zijn nog andere farmaca die gegeven zouden kunnen worden ter preventie van terugval in alcohol. Deze middelen zijn voor de indicatie SGA als experimenteel te beschouwen. Niet zelden zijn ze geregistreerd voor stoornissen die soms als comorbiditeit bij SGA voorkomen. Voor de behandeling van die comorbiditeit bestaan dan indicatie en evidentie, voor SGA is er mogelijk een off-label indicatie vanwege een geringe evidentie. Genoemd worden hier: gabapentin, varinicine, zonisamide, doxazosine, aripiprazol, en baclofen: middelen waarvan een mogelijk effect bij SGA gevonden is in een of enkele onderzoeken.

In de APA Richtlijn over medicatie bij SGA uit 2018 wordt, als reductie van alcoholgebruik het doel is, gabapentin naast topiramaat gesuggereerd als vervolgstap op naltrexon en acamprosaat (Reus et al., 2018). En als abstinentie wordt nagestreefd hebben deze beide middelen in de APA richtlijn een zelfde plaats als disulfiram, na acamprosaat en naltrexon (Reus et al., 2018). Evidentie voor gabapentin bij SGA is m.n. afkomstig uit een RCT van Barbara Mason uit 2014, een studie die eerdere kleinere onderzoeken repliceerde.

Varenicine is een middel dat geregistreerd is voor het stoppen met roken, terwijl er tevens een beperkte evidentie is voor een mogelijk effect op craving in alcohol en vermindering van alcoholgebruik bij een SGA, maar niet op abstinentie (Erwin et al., 2014). Het zou bij SGA effectief kunnen zijn bij een dosis van minimaal 2mg/dag (Verplaetse et al., 2016).

Zonisamide is een anti-epilepticum dat mogelijk effectief is bij een SGA (Buoli et al. 2017; Litten et al., 2016). Het zou gegeven kunnen worden als een anti-epilepticum vereist of gewenst is en er voor topiramaat allergie bestaat, of als topiramaat niet verdragen wordt. Er zijn twee RCT's die in combinatie vonden dat doxazosine, een antihypertensivum, bij een SGA met familiale belasting, alcoholgebruik kan reduceren (Haass et al., 2017; Kenna et al., 2015). Maar pas op: het had een negatief effect bij patiënten met een niet-familiaire SGA. Het middel zou dus een optie kunnen zijn bij de combinatie van hypertensie en familiale SGA.

Aripiprazol kan mogelijk een rol spelen als antipsychoticum bij de combinatie van een psychotische stoornis en een SGA: er is geringe evidentie dat het effectief zou kunnen zijn bij die combinatie (Martinotti G 2009 en 2016; Anton R 2017; Feeley R 2017). En dat is bij geen ander antipsychoticum gevonden (Kishi et al., 2017).

Baclofen liet in een RCT effectiviteit zien bij patiënten lijdend aan een SGA en een door alcohol veroorzaakt ernstig leverlijden (Addolorato et al., 2007). Dit effect is bij deze subgroep van patienten niet bevestigd. Baclofen is bij SGA in het algemeen nog op te vatten als een experimenteel middel. Er is al jaren een stroom aan publicaties over dit middel

gaande, maar de resultaten van studies zijn wisselend. Maar recent is een meta-analyse van gerandomiseerde studies ter publicatie aangeboden. En daaruit zou blijken dat het middel in lagere doses effectief kan zijn. Bedoeld worden doses die 80-120mg/dag niet overschrijden.

## Referenties

- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. Effectiveness and Safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study *Lancet* 2007 Dec 8;370(960): 1915-22
- Afshar H, Roochafza H, Mousavi G, Gochin S, Toghianifar N, Sadeghi M, Talaei M. Topiramate add-on treatment in schizofrenia: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial *J Psychopharmacology*, 2009 Mar;23(2):157-62
- Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M, A Comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis, *Int J Neurosci* 2012 Feb 122(2): 60-8
- Anton RF, Schacht JP, Voronin KE, Randall PK. Aripiprazole Suppression of Drinking in a Clinical Laboratory Paradigm: Influence of Impulsivity and Self-Control. *Alcohol Clin Exp Res* 2017 Jul;41(7):1370-1380
- Batki SL, Pennington DL, Lasher B, Neylan TC, Metzler T, Waldrop A, Delucchi K, Herbst E, Topiramate treatment of alcohol use disorder in veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial *Alcohol Clin Exp Res* 2014 Aug;38(8):2169-77
- Besson J. et al., 1998, Combined Efficacy of Acamprosate and disulfiram in the Treatment of Alcoholism: A Controlled Study, *ACER* Vol 22, no 3, pp 573-579
- Bialer M, Dooze DR, Murphy B, Curtin C, Wang SS, Twyman RE, Schwabe S. Pharmacokinetic interactions of topiramate *Clin Pharmacolokinet* 2004; 43(12); 763-80
- Blodgett J. Et al., 2014 A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders, *ACER* june; 38(6):1481-1488
- Brewer C. et al., 2017 Supervised Disulfiram's superior effectiveness in Alcoholism Treatment: Ethical, Methodological and Psychological Aspects *Alc Alcohol* 2017 Mar 9; 52(2): 213-219
- Brownley KA, Berkman ND, Peat CM, Lohr KN, Cullen KE, Bulik CM. Binge-Eating Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis *Ann Intern Med*. 2016 Sep 20; 165(6):409-20
- Buoli M, Grassi S, Ciappolino V, Serati M, Altamura AC, 2017 The Use of Zonisamide for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017 Mar/Apr;40(2):85-92
- Dooze DR et al. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects *Epilepsia* 2003; 44(4): 540-54
- Erwin BL, Slaton RM Varenicline in the treatment of alcohol use disorders, *Ann Pharmacother*. 2014 Nov;48(11):1445-55
- Feeley RJ, Arnaout B, Yoon G. 2017 Effective Switch from Clozapine to Aripiprazole in Treatment-Resistant Schizophrenia and comorbid Alcohol Use Disorder *J Clin Psychopharmacol* 2017 Oct 12
- Feeney GF, Connor JP, Young RM, Tucker J, McPherson A Combined acamprosate and naltrexone, with cognitive behavioural therapy is superior to either medication alone for alcohol abstinence: a single centres' experience with pharmacotherapy. *Alcohol Alcohol*. 2006 May-Jun;41(3):321-7
- Feinn R. et al., Balancing risk and benefit in heavy drinkers treated with topiramate: implications for personalized care, *J Clin Psychiatry* 2016 Mar; 77(3): 278-82
- Garbutt JC, Greenblatt AM, West SL, Morgan LC, Kampov-Polevoy A, Jordan HS, Bobashev GV. Clinical and biological moderators of response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review of the evidence. 2014 Aug; 109(8)1274-84

Guglielmo R, Martinotti G, Quatralo M, Lolme L, Kadill, I, Di Nicola M, Janiri L. Topiramate in Alcohol Use Disorders: Review and Update CNS Drugs. 2015 May;29(5):283-95

Haass-Koffler CL, Goodyear K, Zywiak WH, Magill M, Eltinge SE, Wallace PM, Long VM, Jayaram-Lindström N, Swift RM, Kenna GA, Leggio L. Higher pretreatment blood pressure is associated with greater alcohol drinking reduction in alcohol-dependent individuals treated with doxazosin Drug Alcohol Depend. 2017 Aug 1;177:23-28.

Jones DE, Amick HR, Feitner C, Bobashey G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, Garbutt JC. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 May. Pharmacotherapy for adults with Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings

Kenna GA, Haass-Koffler CL, Zywiak WH, Edwards SM, Brickley MB, Swift R, Leggio L., Role of the  $\alpha_1$  Blocker Doxazosin in Alcoholism: a Proof-of-Concept Randomized Controlled Trial Addict Biol 2016 Jul 21(4): 904-914

Kiefer F. et al., 2003, Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study, Arch Gen Psychiatry, Jan; 60(1): 92-9

Kishi T, Sevy S, Chekuri R, Correll CU, Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry 2013 74(7) 642-54

Kranzler, Henry MD, Jonathan Covault MD, Richard Feinn PhD, Stephen Armeli PhD, Howard Tennen PhD, Albert J Arias MD, Joel Gelernter MD, Timothy Pond MPH, Cheryl Oncken MD, MPH, and Lyle Kampman MD. Topiramate Treatment of Heavy Drinkers: Moderation by a GRIK1 Polymorphism, Am J Psychiatry 2014 Apr 1; 171(4); 445-452

Litten RZ, Wilford BB, Falk DE, Ryan ML, Fertig JB Potential medications for the treatment of alcohol use disorder: An evaluation of clinical efficacy and safety. Subst Abus. 2016 Apr-JUN; 37(2):286-98

Karpyak VM, Biernacka JM, Geske JR, Jenkins GD, Cunningham JM, Ruegg J, Kononenko O, Leontovich AA, Abulseoud OA, Hall-Flavin DK, Loukianova LL, Schneekloth TD, Skime MK, Frank J, Noethen MM, Rietschel M, Kiefer F, Mann KF, Weinshilboum RM, Frye MA, Choi DS. Genetic markers associated with abstinence length in alcohol-dependent subjects treated with acamprosate Transl Psychiatry 014 Oct; 4(10): e453

Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, Kaempf P, Stracke R, Baehr M, Naber D, Wiedemann K. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 2003 Jan;60(1):92-9

Krampe H et al., 2010, Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment, Curr Pharm Des 16 (19): 2076-90

Loew TH, Nickel MK, Muelbacher M, Kaplan P, Nickel C, Kettler C, Fartacek R, Buschmann W, Tritt K, Bachler E, Mitterlehner F, Pedrosa Gil F, Leiberich P, Rother WK, Egger C. Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study J Clin Psychopharmacol 2006 Feb-26(1):61-6

Lo YL et al. A pilot study of topiramate dosages for migraine prophylaxis in an Asian population. J Headache Pain 2010 Apr 11(2): 175-8

Luykx JJ, Carpay JA, Nervous system adverse responses tot topiramate in the treatment of neuropsychiatric disorders, Exper Opin Drug Saf. 2010 Jul:9(4):523-31

Martinotti G, 2009 Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. J Psychopharmacol. 2009 Mar;23(2): 123-9

Martinotti et al. 2014, Low-Dose Topiramate in Alcohol Dependence, a single-blind, placebo-controlled study, J Clin Psychopharmacol vol 34 (6) dec 709-15ti

Martinotti G, 2016 Orsolini L, Formaro M, Vecchiot R, De Benardis D, Iasevoli M, Torrens F, Di Giannantonio M, Aripiprazole for relapse prevention and craving in alcohol use disorder: current evidence and future perspectives Expert Opin Investig Drugs 2016 Jun:25(6):719-28



Mason BJ, 1994 Ritvo EC, Morgan RO, SalvatoFR, Goldberg G, Welch B, Mantaro-Ateinza A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* Oct;18(5): 1162-7

Mason BJ, 2014 Quello S, Goodall V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* Jan;174(1): 70-7

Mason BJ. 2017, Emerging pharmacotherapies for alcohol use disorder, *Neuropharmacology* Aug 1; 122: 244-253

Multidisciplinaire Richtlijn Alcohol, 2009, Trimbos Instituut

Nickel MK, Nickel C, Mitterlehner FO, Tritt K, Lahmann C, Leiberich PK, et al. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study *Psychiatry*, 2004;65(11):1515-9

Nickel MK, Nickel C, Kaplan P, Lahmann C, Mulbacher M, Tritt K, et al. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study *Biological Psychiatry*, 2005;57(5):495-9

Owens DK, Lohr K, Atkins D, Treadwell J, Reston J, Bass E, Chang S, Helfand M. Grading the Strength of a Body of Evidence When Comparing Medical Interventions, published: 5 aug 2009; PMID: 21433399. *J Clin Epidemiol.* 2010; 63(5):513-23

Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, Locher C, Boussageon R, Laviolle B, Naudet F. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate, *Addiction*, 2017 Sep 20 doi: 10.1111/add.13

Paparrigopoulos T et al., 2011, Treatment of Alcohol Dependence with low-dose topiramate open-label controlled study, *BMC* mar 14, 11: 41

Privitera M. et al., Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2003 Mar; 107(3); 165-75

Reddy DS. Clinical pharmacologic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives, *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010 Mar 1; 3(2): 183-192

Roesner S, Leucht S, Leher P, Soyka M Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. *J Psychopharmacol* 2008 Jan;22(1):11-13

Reus VJ, Fochtmann LJ, Bukstein O, Evan Eyler A, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Mahoney J, Pasic J, Weaver M, Wills Ch, McIntyre J, Kidd J, Yager J, Seung-Hee Hong. The American Psychiatric Association Practice Guideline for Pharmacological Treatment of Patients with Alcohol Use Disorder 2018 *Am J Psychiatry* 175: 1, January

Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G. A pilot study of topiramate in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes 2002 *Med Arh.* 56(4): 211-2

Skinner M. Et al., 2014 Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis *PLoS One* Feb 10;9(2): e87366

Soyka M, Friede M, Schnitker J, Comparing Nalmefene and Naltrexone in Alcohol Dependence: Are there any Differences? Results from an Indirect Meta-Analysis. *Psychopharmacology* 2016, 16 Mar;49(2):66-75

Stoffers J, Voellm BA, Ruecker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16(6);CD005653

Tihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tihonen E, Hyvarinen S, Eronen M, Putkonen H, Takala P, Mehtonen OP, Puck M, Oksanen J, Koskelainen P, Joffe G, Aer J, Allikainen T, Ryyanen OP, Pupala E. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005 Aug;66(8):1012-5

Varghese BS, Rajeev A, Norrish M, Khusalby SB. Topiramate for anger control: A systematic review *Indian J Pharmacol.* 2010 Jun;42(3):135-41

Verplaetse TL, Pittman BP, Shi JM, Tetrault JM, Coppola S, McKee SA Effect of Lowering the Dose of Varenicline on Alcohol Self-administration in Drinkers With Alcohol Use Disorders. *J Addict Med* 2016 May-Jun; 10(3):166-73