

# Düşük Riskli İçicilik için Nalmefen: Sadece Zarar Azaltma Anlamına Gelen Bir İfadeden İbaret Değil

Cüneyt Evren<sup>1</sup>

*Doç. Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir  
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alkol  
Madde Araştırma Tedavi ve Eğitim Merkezi (AMATEM),  
İstanbul - Türkiye*

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Cüneyt Evren,  
İcadiye Cad. Menteş Sok., Selçuk Apt. 1/17, Kuzguncuk, 34674 Üsküdar, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-409-1515/2111, Faks / Fax: +90-212-409-1590 Elektronik posta adresi / E-mail address: cuneytevren@yahoo.com, cuneytevren@hotmail.com



**A**lkol kullanım bozuklukları (AKB) tüm dünyadaki en yaygın madde kullanım bozuklukları arasında yer alır. AKB hem bu sorunu yaşayan kişi hem de toplum için ağır bir yüküdür. Tüm dünyada yaklaşık 2 milyar kişi alkollü içecekler tüketir (1,2). Alkol tüketimi tüm ölümlerin yaklaşık %3.8'inden sorumludur (2,3). Dünya nüfusunun hemen hemen %10'u AKB'den etkilenmiştir ve AKB tedavisi hala bir sorun olmaya devam etmektedir (1,2,4). Alkol yoksunluk sendromunun kontrol altına alınmasından sonra, AKB tedavisinin birincil hedefi, alkolün tamamen kesilmesidir, fakat alkol alımının azaltılması da olumlu bir sonuç olarak görülebilir (2,4,5). Her koşulda bu hedeflere ulaşmak için çok sayıda profesyonelin birlikte müdahalesi gereklidir (1,2,4). Ayıklığın sağlanması, alkol alımını azaltmak ve nüksü önlemek için en yaygın tedaviler; psikososyal girişimler (örn. kognitif davranışsal terapi, motivasyonel terapi), kendine yardım grupları (örn. Adsız Alkolikler) ve temel olarak istek giderici ilaçlar olmak üzere ilaç kullanımındır (1,2,4).

AKB olan kişilerin yarısından azının tedavi başvurusu olur (6). Mevcut AKB tedavileri genellikle alkolü tamamen kesmeyi gerektirir (7). Tedavide herkes başarılı olabilmesine rağmen başarılı olanlarda olumlu prognoz belirtileri sıklıkla vardır. Olumlu prognoz özelliklerinin olması durumunda yaklaşık yüzde 60 olasılıkla 1 yıl veya daha uzun süre alkolün kesilmesi (ayıklık)

öngörülmektedir (6). Başka bir çalışmada 1 yıl takip edilen hastalarda ayıklık için genel tedavi başarısı %26 olarak bildirilmiştir (7).

AKB tedavisinde akamprosata alkolün kesilmesini sağlamada naltreksona göre daha etkili bulunmuşken, ağır içiciliği ve isteği azaltmada naltrekson akamprosata göre daha etkili bulunmuştur (8), fakat tedavi etkilerinin ılımlı düzeyde olduğu saptanmıştır. Bir sistemik derlemeye 18,937 hastayı içeren toplam 85 çalışma alınmıştır. Temel oluşturan kanıtlar oral naltrekson (en büyük çalışmada alkolsüz gün sayısı plaseboya göre %6 daha fazla) ve topiramata (endikasyon dışı kullanılmıştır) (yeni bir çalışmada alkolsüz gün sayısı plaseboya göre %26.2 daha fazla) için olumlu fakat ılımlı düzeydedir. Akamprosata alkolü yeni kesmiş hastalarda ılımlı etkililik gösterirken, Avrupa'daki çalışmalar ABD'dekilerden daha iyi sonuçlar göstermektedir. Disülfiramın dayandığı kanıtlar şüphelidir. Depo naltrekson az sayıda yapılmış çalışmada etkililik göstermektedir (en büyük çalışmalardan birinde, ağır içicilik oranında plaseboya göre %25 daha fazla azalma) (8). Bazı çalışmalar kapsamlı psikososyal tedavilerin ilaçlara ek olarak uygulandığı hastalarda daha iyi sonuç alındığını ileri sürerken başka çalışmalar kısa bir desteğin aynı etkiyi sağlayabileceğini göstermektedir (9).

Alkolün neden olduğu zararlar iyi bilinmesine rağmen alkol bağımlılığı olan hastaların tedavi oranları çok

düşüktür. Bununla beraber alkol bağımlılığının tedavisinde alkolün kesilmesi (ayıklık) hedefi alkol sorunlarının önlenmesi ve tedavisinin önüne geçmiştir (10). Çoğu alkol bağımlısı hasta için alkolün kesilmesi ideal bir hedef olabilir, fakat tek başarılı sonuç beklentisi bu değildir (10,11).

Yaygın olarak ılımlı içicilik, belirtisiz içicilik ve kontrollü içicilik de tabir edilen düşük riskli içicilik (DRİ), daha önce kontrolden çıkmış içicilik göstermiş kişinin daha az ve daha kontrollü bir alkol tüketimi tarzına geri dönebilmesi anlamına gelir (12,13). DRİ zarar azaltma olarak bilinen halk sağlığı yaklaşımının bir örneğidir. Zarar azaltmanın hedefi, zararı veya zarar riskini azaltan her türlü davranış değişikliğini teşvik ederek alkol ya da madde kullanımının hem kişi hem de toplum için olumsuz sonuçlarını azaltmaktır (13,14).

Bu tür tedavilerde tedaviyi uygulayanların görüşü önemlidir. Her ne kadar ABD'ndeki tedavi birimlerinin çoğu DRİ'yi bir hedef olarak kabul etmemekteyse de, Kanada, Avustralya, İngiltere, Norveç ve İsviçre'de DRİ'nin bir tedavi hedefi olarak kabulü söz konusudur ve daha yakın zamanda Fransa'da AKB tedavisi uygulayanlar tarafından DRİ daha yaygın şekilde tedavi hedefi olarak kabul edilmektedir (15). Alkolü kesmeyi tedavi hedefi olarak kabul etmeyen hastaların, daha fazla tedavi seçeneği olduğunda tedaviye bağlı kalma olasılığının daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (10). Birleşik Krallık Alkol Tedavisi Çalışması'nda (UKATT), çalışmanın tarama aşamasında katılımcıların %54.3'ü alkolü kesme ve %45.7'si kesmeme yönünde tercih bildirmiştir. Hedef tercihinin en önemli belirteçleri cinsiyet, içicilik tarzı, yakın zamandaki arınma ve içicilik konusundaki sosyal destektir (16). Başlangıçta kesme yönünde tercih bildiren katılımcılar kesmemeyi tercih edenlere göre daha iyi sonlanım göstermiştir. Bu daha iyi sonlanım 3 aylık izlemde daha belirgindir fakat 12 aylık izlemde de halen saptanmaktadır. Daha iyi sonlanım hemen hemen tamamen daha yüksek alkol içilmeyen gün sıklığını içermektedir. Sadece hedefi alkolü kesmek olanlarda içmenin yoğunluğunda azalma açısından hafif bir yarar saptanmış, ancak bu olumlu sonuç başlangıçtaki tedavi hedefi tercihinin göre kontrol edildiğinde kaybolmuştur. Başarılı sonlanım (alkolün kesilmesi/sorun olmayan içicilik) şekli başlangıçtaki hedef tercihi ile ilişkilidir,

alkolü kesmeyi tercih edenlerin alkolü kesme sonucuna ve kesmemeyi tercih edenlerin sorun olmayan içicilik sonucuna ulaşma olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle, yazarlar hastaların kişisel tedavi hedeflerinin tedavinin başındaki değerlendirmeye dahil edilmesi ve bir uzlaşma zemini olarak tartışılması gerektiğini bildirmiştir (17).

ABD'nde halen dört ilaç alkol bağımlılığının tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylıdır: disülfiram, oral naltrekson, uzun etkili enjekte edilebilen (UEE) naltrekson ve akamprosot (18,19). UEE hariç bu ilaçlar Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından da onaylanmıştır. Ne yazık ki oral naltrekson Türkiye'de ruhsatlı olmasına rağmen tedavi için mevcut değildir. Diğer ilaçlar da AKB tedavisi için bazı Avrupa ülkelerinde onay almıştır, (örn. İtalya'da sodyum oksibat ve Fransa'da baklofen) (19). Son olarak nalmefen (Selincro®) 18mg tablet formu Avrupa Birliği'nde alkol bağımlılığında yüksek düzeyde içicilik riski olan erişkinlerde alkol tüketimini azaltmaya yönelik ilk ilaç olarak yakın zamanda onaylanmıştır (20). Bu ilacın aynı endikasyon ile kullanımı daha da yakın bir zamanda ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır. "Gerektiğinde" stratejileri, tüketilen alkol miktarını azaltma, içme zamanını azaltma ve aynı zamanda alkol zehirlenmesinin etkilerini atlatmak ('içki sersemliği', yasal sorunlar ve kişinin birincil destek grubuyla sorunları) için harcanan zaman gibi zararları azaltma için önerilmiştir (19).

Opioid antagonistleri ve alkol ile ilgili insanlarda yapılmış klinik çalışmaların çoğu,  $\mu$ -,  $\kappa$ - ve  $\delta$ - opioid reseptörlerine etkili bir antagonist olan uzun etkili oral naltrekson ile yapılmıştır (21). AKB tedavisinde naltrekson ile yapılmış kontrollü klinik çalışmaların meta-analizleri ağır içiciliği azaltmada etkililik için ılımlı etki büyüklüğü (0.15–0.2) göstermektedir (22). Cochrane yaklaşımını kullanarak, Rosner ve arkadaşları (23) alkol bağımlılığının tedavisinde naltrekson etkililiğini değerlendirmiştir. Toplam 7793 hastayı kapsayan 50 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) sonucuna dayanarak, naltrekson ağır içicilik riskini (kıyasla risk [KR]=0.83; %95 güvenirlilik aralığı [GA] 0.76–0.90), alkol içilen gün sayısını (ortalama fark [OF]=-3.89; %95 GA=-5.75– -2.04) ve tüketilen alkol miktarını (OF=-10.83; %95 GA=-19.69– -1.97) anlamlı düzeyde düşürmüştür, fakat alkolün tamamen

kesilmesine (tam ayıklık) naltreksonun etkisi olmamıştır (KR=0.96; %95 GA=0.92–1.00).

Nalmefen  $\mu$  opioid reseptörüne en yüksek afiniteye sahip bir opioid antagonistidir. Aslında opioid anestezi veya opioid doz aşımında opioid agonist etkilerini geri döndürmek için parenteral olarak kullanılmış bir ajandır. Nalmefen, naltrekson ile pek çok benzerliğe ve aynı zamanda farklılıklara sahiptir. Molekülleri yapısal olarak benzerdir, naltreksonda altıncı karbondaki bir keton grubu varken nalmefende metilen grubu vardır. Oral uygulama sonrasında nalmefenin farmakokinetik yarılanma ömrü naltreksondan uzundur fakat hem naltrekson hem de nalmefen  $\mu$ -opioid reseptöründe benzer uzunlukta farmakodinamik yarılanma ömrüne sahip görünmektedir. Ancak nalmefen naltreksondan iki önemli açıdan farklıdır. Opioid-reseptör profili açısından Nalmefen  $\kappa$ -reseptöründe parsiyel agonist iken naltrekson tam antagonisttir. Bununla birlikte, iki ilaç arasındaki  $\kappa$ -reseptör aktivitesi farkının içiciliği azaltmadaki etkililikleri veya yan etkiler açısından farklılıklara yansıyor yansımadağı bilinmemektedir. Naltreksonun nalmefenden diğer bir farkı hepatotoksisite riski taşıması, nalmefen ile ise bu riskin bulunmamasıdır. İki ilaç da benzer, ciddi olmayan fakat yaygın görülen bulantı, kusma, halsizlik ve anksiyete yan etkilerine neden olabilmektedir (21).

Nalmefen, AKB hastalarında yapılmış pek çok çalışmada ağır içiciliği azaltma ile ilişkili bulunmuş bir  $\mu$  ve  $\delta$ -opioid antagonisti ve  $\kappa$ -opioid parsiyel agonistidir. Nalmefenin alkol tüketimine dair ilk bildirilen etkileri çelişkilidir: bir çalışmada anlamlı sonuç elde edilememiş (24), fakat diğerleri ağır içicilikte azalma bildirmiştir (25-27). Anlamlı sonuç saptanamayan bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır; katılımcılar yakın zamanda alkolü bırakmıştır, her tedavi grubunda nispeten küçük örnek büyüklükleri ile üç farklı doz (5, 20 ve 40 mg) kullanılmıştır, 40 mg için hızlı doz yükseltme uygulanması daha fazla yan etkiye yol açmıştır ve çalışmanın süresi kısadır (12 hafta) (24). Bununla birlikte, AKB olan hastaların “gereğinde” (kişinin belirlediği yüksek riskli durumlarda, alkol içilmesine yakın veya içildikten en fazla 1 veya 2 saat sonra nalmefen kullanılması şeklinde tanımlanan) 6 ay süreyle nalmefen (18 mg) kullandığı iki randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada

(ESENSE 1 ve ESENSE 2) ağır içicilikte azalma doğrulanmıştır (28,29). ESENSE 1’deki plasebo alan (n=289) ve nalmefen (n=290) alan hastalar etkililik analizlerine dahil edilmiştir. Altıncı ayda ağır içicilik gün sayısının (-2.3 gün [%95 GA=-3.8 ila -0.8]; p=0.0021) ve toplam alkol tüketiminin (-11.0g/gün [%95 GA=-16.8 ila -5.1] p=0.0003) azalması üzerinde nalmefenin etkisi plaseboya göre anlamlıdır. Klinik Global İzlenim ve karaciğer enzimlerindeki düzelmeye 24. haftada nalmefen grubunda plaseboya göre daha fazladır. Olumsuz yan etkiler (çoğu hafif ila orta düzeyde) ve olumsuz yan etkilere bağlı çalışmayı terk etme nalmefen ile plasebodan olduğundan daha siktir. Ciddi olumsuz yan etki görülen hasta sayısı iki grupta da benzerdir. Bu çalışmada nalmefenin gösterdiği klinik fayda, tedavi hedefi ve doz rejimi açılarından yeni bir olası ilaç tedavisi örneği oluşturmuştur ve alkol tüketimini azaltmaya gereksinimi karşılayabilecek bir yöntem sunmaktadır (28). ESENSE 2’de  $\geq 18$  yaşında, alkol bağımlılığı tanısı,  $\geq 6$  ağır içicilik günü ve ortalama alkol tüketimi taramadan önceki 4 haftada  $\geq$  DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) orta içicilik risk düzeyinde olan 718 hasta (plasebo=360; nalmefen=358), 24 hafta süreyle gereğinde plasebo veya nalmefen 18 mg/gün kullanmak üzere randomize (1:1) edilmiştir. Eş-birincil etkililik analizleri başlangıçtan 6. aya kadar ağır içicilik günlerinde değişiklik açısından plaseboya göre nalmefen grubunda anlamlı düzeyde üstün etki (gruplar farkı [GF]=-1.7gün/ay [%95 GA=-3.1; -0.4]; p=0.012) ve toplam alkol tüketimini azaltma açısından daha iyi fakat anlamlı olmayan bir etki (GF: son ayda -5.0g/gün [%95 GA=-10.6; 0.7]; p=0.088) göstermiştir. Alt grup analizi randomizasyon öncesinde içiciliğini azaltmamış olan hastaların nalmefenden daha fazla yarar gördüğünü göstermiştir. Klinik Global İzlenim ölçeğinde iyileşme ve karaciğer enzimlerinde azalma nalmefen grubunda plasebo grubundan daha fazladır. Olumsuz yan etkiler nalmefen ile daha siktir; çalışma terkine yol açan olumsuz yan etkilerin sıklığı iki grupta benzerdir. Bu çalışmada nalmefenin etkililiği için elde edilen kanıt, tedavi hedefi (içiciliğin azalması) ve doz rejimi (gereğinde) açılarından, kendi başına alkol tüketimini azaltamayan alkol bağımlısı hastalar için yeni bir olası ilaç tedavisi örneği oluşturmuştur (29).

Ek olarak, iki çalışmanın sadece hem taramada hem de randomizasyonda yüksek içicilik risk düzeyi olan (erkekler için  $\geq 60$ g/gün ve kadınlar için  $\geq 40$ g/gün alkol tüketimi şeklinde tanımlanır) hastaların dahil edildiği post-hoc analizi (“hedef popülasyon” 667 hastadan oluşmuştur: plasebo n=332; nalmefen n=335), nalmefenin 6. ayda ağır içicilik gün sayısını (tedavi farkı [TF]=-3.2 gün;  $p < 0.0001$ ) ve toplam alkol tüketimini (TF=-14.3g/gün;  $p < 0.0001$ ) plaseboya göre anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir. Klinik durum ve karaciğer parametrelerindeki düzelme nalmefen grubunda plasebo grubuna göre daha fazladır. Olumsuz yan etkiler ve olumsuz yan etkilere bağlı çalışmayı terk etme nalmefen grubunda daha sıktır. Gereğinde kullanılan nalmefen, en azından hem tarama hem de randomizasyonda yüksek içicilik risk düzeyindeki hastalarda alkol tüketimini azaltmada etkilidir ve bu alt gruptaki etki toplam popülasyondakinden daha büyüktür (30).

Nalmefen “gerektiğinde” kullanılır: hasta alkol içme riskini algıladığı her gün bir tablet (18 mg), tercihen de alkol içilmesinin beklendiği zamandan 1-2 saat önce alınmalıdır. Hasta nalmefen almadan alkol kullanmaya başlamışsa, en kısa sürede bir tablet alınmalıdır. Nalmefenin maksimum dozu yemekle birlikte ya da yemeksiz alınan günde bir tablettir.

## SONUÇ

Alkolü kesmeyi tek geçerli tedavi hedefi olarak ortaya koymak, düşük tedavi katılımı ve sonuçta tedavide büyük bir boşluk ve sadece orta düzeyde başarı sağlanan tedavilere yol açmaktadır (10). Alkol bağımlılığı olan kişilerin büyük bir kısmı (%20–80) tedavi hedefi olarak DRİ’yi alkolü kesmeye yeğlemektedir ve bu nedenle mevcut tedavi sistemini DRİ’ye yönelik girişimlerle tamamlamak tedavideki boşluğu azaltabilir (10).

Yakın tarihte yapılmış, 122 RKÇ ve 1 kohort çalışmayı kapsayan (toplam 22,803 katılımcı) bir meta-analizde ağır içiciliğe dönmeyi önlemek için tedavi edilmesi gereken sayı (TGS) oral naltrekson (50mg/gün) için 12’dir (%95 GA=8-26; risk farkı [RF]=-0.09; %95 GA=-0.13 ila -0.04). Bu meta-analizde akamprosot ile naltrekson karşılaştırmasının ağır içicilik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiş olması ilginçtir

(RF=0.01; %95 GA=-0.05-0.06). Enjekte edilebilen naltrekson için meta-analizler ağır içicilik açısından ilişki saptamamıştır (RF=-0.01; %95 GA=-0.14-0.13) fakat ağır içicilik gün sayısında azalma ile ilişki bulmuştur (ağırlıklı ortalama farkı [AOF]=-%4.6; %95 GA=-%8.5 ila -%0.56). Son olarak, bazı ilaçlar için orta düzeyde kanıtlar, alkol tüketimi sonuçları açısından iyileşmeyi desteklemektedir: nalmefen (bir ay içinde ağır içicilik gün sayısı: AOF=-2.0; %95 GA=-3.0 ila -1.0) ve topiramamat (% ağır içicilik günleri: AOF=-9.0%; %95 GA=-%15.3 ila -%2.7) (31). Küçük bir çalışmada (n=30) ağır içicilik günleri açısından aripiprazol plaseboya üstün bulunmuştur ( $p < 0.00001$ ) (32).

Yeni bir Cochrane derlemesinde orta-düzeydeki kanıtlar antikonvülsanların ağır içiciliği azalttığını ileri sürmüştür (12 çalışma, 1129 katılımcı, standardize ortalama farkı (SOF) -0.35, %95 GA =-0.51 ila -0.19). Ayrıca antikonvülsanlar daha az ağır içicilik günüyle ilişkilidir (üç çalışma, 308 katılımcı, OF=-5.21, %95 GA =-8.58 ila -1.83) (33). Yakın tarihli, AKB için topiramamat tedavisiyle ilgili 7 RKÇ içeren bir meta-analizde (toplam 1,125 katılımcı), en büyük etki alkolün kesilmesi üzerine olsa da ( $g=0.468$ ,  $p < 0.01$ ), bunu ağır içiciliğin izlediği ( $g=0.406$ ,  $p < 0.01$ ) saptanmıştır (34).

Gereğinde kullanılan nalmefen etkililiğini değerlendiren 6 aylık iki yeni çalışma toplam alkol tüketiminin başlangıca göre sırasıyla yaklaşık olarak %60 ve %65 azaldığını ileri sürmüştür (28,29). Bu oran 1 yıllık başka bir çalışmada %67’dir (30). Nalmefen güvenlidir ve iyi tolere edilmiştir. Bu çalışmalarda güvenlikle ilgili herhangi bir sorun ortaya çıkmamıştır (28-30). Bu nedenle, gereğinde kullanılan nalmefen, hedef DRİ olduğunda AKB tedavisi için önemli bir yeni seçenek sunmaktadır (35). Türkiye’de AKB tedavisi için yeterli farmakolojik seçenek yoktur. Farklı etki mekanizması ve endikasyonu ile nalmefenin, önceki klinik çalışmalarda araştırılmamış yeni endikasyon alanlarında önemli klinik gereksinimlere yanıt olacağı umulmaktadır. Amsterdam ve van den Brink (10) yaptıkları derlemede AKB olan hastalar için DRİ’ye yönelik yeni psikoterapötik ve farmakolojik tedavilerin geliştirilmesini ve değerlendirilmesini şiddetle önermiştir. Bunun için, henüz AKB’de kullanımı onaylanmamış bir ilaç olan, günlük 200 mg dozda

sorunlu içicilerde ağır içiciliği azaltmış topiramet iyi bir örnek olarak verilebilir (36). Sonuç olarak, Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından yakın zamanda

onaylanan “gereğinde” kullanılan nalmefen (Selincro®) AKB’nun ilaç tedavisinde önemli bir ihtiyacı karşılayacak görünmektedir.

## KAYNAKLAR

- Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373:492-501.
- Caputo F, Vignoli T, Grignaschi A, Cibi M, Addolorato G, Bernardi M. Pharmacological management of alcohol dependence: from mono-therapy to pharmacogenetics and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24:181-191.
- Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373:2223-2233.
- Friedmann PD. Alcohol use in adults. *N Engl J Med* 2013; 368:1655-1656.
- Aubin HJ, Daeppen JB. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133:15-29.
- Kaplan HI, Sadock BJ. Alcohol related disorders. Kaplan & Sadock’s *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th Edition. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, USA, 2009.
- Miller WR, Walters ST, Bennett BE. How effective is alcoholism treatment in the Unites States? *J. Stud. Alcohol.* 62: 211-220.
- Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction* 2013; 108:275-293.
- Miller PM, Book SW, Stewart SH. Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Int J Psychiatry Med* 2011; 42:227-266.
- van Amsterdam J, van den Brink W. Reduced-risk drinking as a viable treatment goal in problematic alcohol use and alcohol dependence. *J Psychopharmacol* 2013; 27:987-997.
- Marlatt GA. Harm reduction: Pragmatic strategies for managing high-risk behaviors. New York, USA: Guilford Press, 1998.
- Denzin NK. *The alcoholic society: addiction and recovery of the self.* New Brunswick, NJ: Transaction Publishers, 1993.
- Ambrogne JA. Reduced-risk drinking as a treatment goal: what clinicians need to know. *J Subst Abuse Treat* 2002; 22:45-53.
- Tucker JA. Changing addictive behavior: historical and contemporary perspectives. In Tucker JA, Donovan DM, Marlatt GA (Eds.), *Changing addictive behavior: bridging clinical and public health strategies* (pp. 3-44). New York: Guilford, 1999.
- Luquiens A, Reynaud M, Aubin HJ. Is controlled drinking an acceptable goal in the treatment of alcohol dependence? A survey of French alcohol specialists. *Alcohol Alcohol* 2011; 46:586-591.
- Heather N, Adamson SJ, Raistrick D, Slegg GP; UKATT Research Team. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: I. Baseline differences between abstinence and non-abstinence groups. *Alcohol Alcohol* 2010; 45:128-135.
- Adamson SJ, Heather N, Morton V, Raistrick D; UKATT Research Team. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: II. Treatment outcomes. *Alcohol Alcohol* 2010; 45:136-142.
- Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. *CNS Drugs* 2004; 18:485-504.
- Niciu MJ, Arias AJ. Targeted opioid receptor antagonists in the treatment of alcohol use disorders. *CNS Drugs* 2013; 27:777-787.
- EMA (2012) European Medicines Agency (EMA) recommends approval of medicine for reduction of alcohol consumption. Selincro (nalmefene) offers treatment in conjunction with psychosocial support. Available at [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/12/news\\_detail\\_001675.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/12/news_detail_001675.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (accessed 24 August 2014)
- Swift RM. Naltrexone and nalmefene: any meaningful difference? *Biol Psychiatry* 2013; 73:700-701.
- Garbutt JC. Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence. *Curr Pharm Des* 2010; 16:2091-2097.
- Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12):CD001867.
- Anton RF, Pettinati H, Zweben A, Kranzler HR, Johnson B, Bohn MJ, McCaul ME, Anthenelli R, Salloum I, Galloway G, Garbutt J, Swift R, Gastfriend D, Kallio A, Karhuvaara S. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:421-428.

25. Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, Salvato FR, Goldberg G, Welch B, Mantero-Atienza E. 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; 18:1162-1167.
26. 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; 56:719-724.
27. Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, Rosberg M, Löyttyniemi E, Nurminen T, Kallio A, Mäkelä R. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31:1179-1187.
28. Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013; 73:706-713.
29. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K; ESENSE 2 Study Group. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23:1432-1442.
30. van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K. 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* 2013; 48:570-578.
31. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, Garbutt JC. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1889-1900.
32. Myrick H, Li X, Randall PK, Henderson S, Voronin K, Anton RF. The effect of aripiprazole on cue-induced brain activation and drinking parameters in alcoholics. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:365-372.
33. Pani PP, Trogu E, Pacini M, Maremmanni I. Anticonvulsants for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD008544.
34. Blodgett JC, Del Re AC, Maisel NC, Finney JW. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:1481-1488.
35. Keating GM. Nalmefene: a review of its use in the treatment of alcohol dependence. *CNS Drugs* 2013 ; 27:761-772.
36. Kranzler HR, Covault J, Feinn R, Armeli S, Tennen H, Arias AJ, Gelernter J, Pond T, Oncken C, Kampman KM. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. *Am J Psychiatry* 2014; 171:445-452.