

Dr Roland Gammeter*

* Centre de traitement en alcoologie, Mont-Paisible 16, CH-1011 Lausanne. E-mail : roland.gammeter@hospvd.ch
Reçu novembre 2004, accepté mai 2005

Connaissances actuelles sur l'efficacité de la naltrexone en alcoologie

Résumé

Cet article retranscrit les résultats de la dernière revue systématique Cochrane sur le sujet et une sélection d'autres études publiées par la suite. Méthode : la collaboration Cochrane a sélectionné 19 études randomisées contrôlées correspondant à 26 publications, soit 2 102 patients. Résultats : dans le groupe court terme (12 semaines de naltrexone *versus* placebo), la méta-analyse de 11 études (N = 1 504) montre que deux variables primaires et deux variables secondaires sont significativement en faveur de la naltrexone. Parmi les trois études du groupe moyen à long terme (six mois à un an de naltrexone *versus* placebo), une seule montre une réduction significative de la consommation dans le groupe naltrexone. Conclusion pour la pratique : à la dose de 50 mg/j, la naltrexone est un traitement efficace de la dépendance à l'alcool modérée, sur une durée de trois mois. Dans la phase d'initiation de l'abstinence, elle peut ainsi constituer une aide complémentaire au soutien psychosocial. Perspectives de développement : améliorer l'efficacité de la naltrexone en développant des stratégies pour augmenter la compliance et par l'identification des bons répondeurs. Les premiers résultats de l'association naltrexone-acamprosate sont prometteurs, de même que l'utilisation de la naltrexone en psychiatrie.

Mots-clés

Alcoolisme – Naltrexone – Nalmefene – Acamprosate – Disulfiram – Ondansetron – Médication dépôt – Schizophrénie.

Cette synthèse des connaissances actuelles sur la naltrexone explore les aspects qualitatifs (comment ça marche et chez qui ?) et les aspects quantitatifs (est-ce efficace et si oui dans quelle proportion ?) de l'efficacité de ce

Summary

Current knowledge on the efficacy of naltrexone in alcohol dependence

This article reports the results of the latest systematic Cochrane review on the subject and a selection of other studies published subsequently. Method: the Cochrane collaboration selected 19 randomized studies controlled corresponding to 26 publications, *i.e.* 2,102 patients. Results: in the short-term group (12 weeks of naltrexone *versus* placebo), the meta-analysis of 11 studies (N = 1,504) showed that two primary endpoints and two secondary endpoints were significantly in favour of naltrexone. Only one of the three studies of medium-term to long-term treatment (six months to one year of naltrexone *versus* placebo) showed a significant reduction of consumption in the naltrexone group. Practical conclusion: naltrexone, at the dose of 50 mg/day for a period of three months, is an effective treatment for moderate alcohol dependence. During the abstinence initiation phase, it can therefore constitute a complementary aid to psychosocial support. Development prospects: improve the efficacy of naltrexone by developing strategies designed to increase compliance and identification of good responders. The preliminary results of the naltrexone-acamprosate combination and the use of naltrexone in psychiatry are promising.

Key words

Alcoholism – Naltrexone – Nalmefene – Acamprosate – Disulfiram – Ondansetron – Depot medication – Schizophrenia.

médicament. Concernant la dimension quantitative, trois méta-analyses (1-3) ont confirmé les premières études positives de Volpicelli (4) et O'Malley (5). Cependant la plus grande étude clinique publiée à ce jour (6) s'est avérée

négative, et depuis lors il existe une controverse sur l'efficacité de la naltrexone en alcoologie. Cet article tente de dépasser cette controverse à l'aide des résultats de la méta-analyse la plus récente, publiée dans la revue Cochrane (3) et intégrant les résultats de l'étude négative. Avant de conclure, l'article décrit plusieurs perspectives de développements concernant la compliance médicamenteuse, l'identification des patients bons répondeurs, les associations d'addictolytiques et l'emploi de la naltrexone en psychiatrie.

Historique

En 1965, Harold Blumberg, de l'Institut de pharmacologie de New York, synthétise un nouvel alcaloïde hétérocyclique à partir de la naloxone, la naltrexone. L'absorption orale de la naltrexone est meilleure que celle de la naloxone, sa durée d'action est plus longue et son effet antagoniste des opioïdes endogènes plus puissant. En 1984, la FDA approuve son utilisation pour prévenir la rechute aux opiacés. En 1992, Joseph Volpicelli puis Stephanie O'Malley publient les deux premières études cliniques contrôlées sur l'efficacité de naltrexone chez les alcooliques. Deux ans plus tard, la FDA approuve son utilisation dans cette indication.

Mécanisme d'action

Le système opioïde endogène est impliqué dans trois fonctions majeures : la modulation de la réponse à la douleur et au stress ; le sentiment de récompense ; ainsi que l'homéostasie (régulation de la température corporelle, régulation de la prise de boisson et de nourriture). La consommation d'alcool stimule la libération de β endorphines et d'enképhalines hypothalamiques et cérébrales qui vont stimuler les récepteurs μ et δ aux opioïdes. L'activation de ces récepteurs au niveau du système de récompense entraîne une libération accrue de dopamine (DA) au niveau du nucleus accumbens (NA). La naltrexone antagonise la liaison de ces opioïdes endogènes aux récepteurs μ , ce qui produirait une extinction de l'effet de récompense et par conséquent une diminution du renforcement positif (7).

D'autre part, des modèles animaux et des études humaines en laboratoire (8) montrent que le niveau basal de β endorphine est inférieur chez les individus à forte prédisposition génétique pour l'alcoolisme (charge familiale élevée pour l'alcoolisme, particulièrement par la lignée paternelle). Chez l'homme, ces individus ont un alcoolisme apparu précocement (avant l'âge de 25 ans) et des traits antisociaux : on parle d'alcoolisme à début précoce

(*early onset alcoholism*) par opposition à *late onset alcoholism*. Les alcooliques à début précoce présentent également une élévation plus prononcée de β endorphine en cas de consommation d'alcool, par comparaison aux alcoolodépendants dont l'anamnèse familiale est négative pour l'alcoolisme (9). Gianoulakis fait l'hypothèse que la naltrexone agit surtout chez les alcooliques à début précoce (8). Ultérieurement, une étude humaine en laboratoire a montré que parmi des sujets jeunes non alcooliques, ceux ayant une anamnèse familiale positive (sujets à risque d'alcoolisme) présentent une plus forte réaction cardiovasculaire au stress, associée à une élévation moins importante du taux de β endorphine, que les sujets dont l'anamnèse familiale est négative (10). Après l'exposition au stress, les sujets à risque présentent non seulement une élévation moindre de β endorphine, mais montrent aussi une récupération cardiovasculaire plus lente.

Ces différents travaux sous-tendent l'existence d'un génotype particulier du système opioïde endogène chez les alcooliques à début précoce, associé à une moins bonne protection contre le stress. L'alcool comblerait cette insuffisance de la réponse au stress par l'augmentation importante du taux de β endorphine induit par la consommation. La naltrexone serait avant tout efficace chez ce sous-type d'alcoolodépendant.

Que montre la littérature ? Choix d'une méta-analyse

Trois méta-analyses ont donc été publiées qui confirment toutes que la naltrexone est en moyenne plus efficace que le placebo pour la prévention de la rechute alcoolique. En 2001, Krystal *et al.* (6) publient la plus grande étude effectuée à ce jour (627 patients) qui ne montre pas d'effet significatif sur la consommation d'alcool entre le groupe naltrexone et le groupe placebo. Cette étude, réalisée en double aveugle, était faite de trois bras de 209 patients :
- un bras placebo durant 12 mois ;
- un bras naltrexone durant 12 mois ;
- un bras naltrexone durant trois mois, suivi du placebo durant neuf mois.

Cette synthèse retranscrit les résultats de la dernière méta-analyse publiée (3), car elle inclut l'étude de Krystal *et al.*

Méthode

Srisurapanont et Jarusuraisin ont sélectionné 19 études de bonne qualité méthodologique, dont 18 de niveau B (4-6,

11-25) et une de niveau A (26). Ces études ont fait l'objet de 26 publications et portent sur un total de 2 102 patients. Les auteurs ont identifié 11 groupes de comparaisons (en testant l'hétérogénéité entre les études incluses) parmi lesquels nous avons choisi d'en décrire trois en détail. Les résultats qui émergent des huit autres groupes sont rapportés dans les conclusions. Voici les trois premiers groupes de comparaison de la revue :

- naltrexone *versus* placebo à court terme (durant 12 semaines) ;
- naltrexone *versus* placebo à court terme (12 semaines), puis suivi de trois à neuf mois ;
- naltrexone *versus* placebo à moyen terme (durant six mois à un an).

Les auteurs ont choisi pour variables primaires celles qui reflètent directement l'abstinence, ainsi que la fréquence de consommation et la quantité d'alcool consommé. Ils en ont retenu quatre :

- le nombre de patients qui consomment à nouveau de l'alcool ;
- le nombre de jours de consommation ;
- le nombre total de verres standards consommés ;
- le nombre moyen de verres standards bus par jour.

Les 11 variables secondaires choisies comprennent notamment la proportion de patients à nouveau dépendants de l'alcool, le *craving*, le taux d'interruption précoce, les issues fatales, les variables socioéconomiques et la qualité de vie.

Résultats

Toutes les études cliniques randomisées contrôlées et les études cliniques avec groupe contrôle ont été incluses. Dans deux études l'abstinence n'était pas un critère d'inclusion (11, 16).

1^{er} groupe de comparaison : naltrexone *versus* placebo à court terme (durant 12 semaines)

Dans ce groupe, l'analyse porte sur 11 études comprenant au total 1 504 patients, dont 378 patients de l'étude de Krystal. Le taux moyen d'interruption précoce de l'étude est de 35 %. Deux variables primaires et deux variables secondaires sont significativement en faveur de la naltrexone :

- Le nombre de patients qui consomment à nouveau de l'alcool, variable primaire présente dans sept études (1 228 patients, variable absente de l'étude de Krystal).
Résultat : 61 % des patients du groupe naltrexone consomment à nouveau contre 69 % dans le groupe placebo. Le

risque relatif est de 0,88 (IC 95 % : 0,80 à 0,98) ; donc, sous naltrexone, le risque de consommer à nouveau au cours d'une période de 12 semaines est en moyenne 12 % moins élevé qu'avec le placebo. Le Nombre nécessaire à traiter (NNT) est de 14 ; il faut donc traiter 14 patients avec la naltrexone, pour que un parmi ces 14 fasse mieux que sous placebo pour cette variable.

- Le nombre de jours de consommation, variable primaire présente dans quatre études (382 patients, variable absente de l'étude de Krystal).

Résultat : sur trois mois, les patients du groupe naltrexone boivent en moyenne (moyenne pondérée de la différence) 4,52 jours de moins que ceux du groupe placebo (IC 95 % : - 5,29 à - 3,75). Par exemple, dans l'étude de Volpicelli *et al.* (26) qui "pèse" à hauteur de 94,6 % dans cette analyse, on trouve une moyenne de 6,2 jours de consommation dans le groupe naltrexone *versus* 10,7 jours dans le groupe placebo.

- La proportion de patients à nouveau dépendants, variable secondaire présente dans une étude de 131 patients. Résultat : 38 % des patients du groupe traitement *versus* 60 % dans le groupe contrôle sont à nouveau dépendants de l'alcool (consommation remplissant à nouveau les critères standardisés d'une dépendance) à la fin des trois mois de l'étude. Le risque relatif est de 0,63 (IC 95 % : 0,44 à 0,91) ; le groupe naltrexone a donc un risque inférieur de 37 % à celui du groupe placebo de remplir à nouveau les critères d'une dépendance à trois mois. Le NNT vaut 5.

- Le *craving*, variable secondaire présente dans quatre études (400 patients, variable absente de l'étude de Krystal). Résultat : présence d'échelles de mesure différentes entre les études d'où recours au calcul de la différence standardisée de la moyenne (SMD) pour quantifier l'écart entre le groupe traitement et le groupe contrôle ; cet écart vaut - 0,39 (IC 95 % : - 0,59 à - 0,18) en faveur de la naltrexone.

Deux variables étaient significativement hétérogènes entre les études, et donc ne permettaient pas de tirer des conclusions sur l'effet de la naltrexone sur ces mesures. Il s'agissait du nombre de jours d'abstinence avant une nouvelle consommation (variable secondaire) et du nombre moyen de verres standards bus par jour (variable primaire).

2^{ème} groupe de comparaison : naltrexone *versus* placebo à court terme (durant 12 semaines), puis suivi de trois à neuf mois

Ce groupe de comparaison comprend trois études, soit au total 602 patients, dont deux bras de l'étude de Krystal. On ne trouve aucune différence significative entre les variables.

3^{ème} groupe de comparaison : naltrexone versus placebo à moyen terme (durant six mois à un an)

On trouve trois études incluant au total 515 patients, dont deux bras de l'étude de Krystal. Une variable primaire est significativement en faveur de la naltrexone : le nombre total de verres standards consommés, variable présente dans une étude de 67 patients.

Résultat : la différence moyenne pondérée est de 123 verres standards en moins sur un an (IC 95 % : - 48,07 à - 97,93).

Le pourcentage de jours de consommation (variable primaire) est en faveur de la naltrexone et se trouve cette fois dans l'étude de Krystal : à un an, le groupe naltrexone présente 2,9 % (IC 95 % : - 7,7 à 1,9) de jours de consommation en moins ; le résultat n'est cependant pas significatif.

Discussion des résultats

Dans le groupe traitement à court terme, une variable primaire et une variable secondaire sont significativement hétérogènes et aucune déduction ne peut être faite à partir d'elles. Parmi les trois variables primaires et les dix secondaires restantes, deux variables primaires et deux variables secondaires sont significativement en faveur de la naltrexone. La naltrexone est aussi bien tolérée que le placebo. Aucune de ces variables associées à un effet significatif positif n'est présente dans la plus grande étude négative réalisée, celle de Krystal. L'inclusion des données de cette étude dans la méta-analyse est chaque fois associée à une absence d'effet significatif de la naltrexone sur la variable étudiée. Une description plus détaillée du collectif de cette étude s'impose : elle est composée d'une population de vétérans de l'armée américaine, essentiellement des hommes (> 97 %), de dix ans plus âgés en moyenne que la population des autres études et ayant un alcoolisme de plus longue durée. Deux tiers d'entre eux vivent seuls et un tiers reçoivent une pension d'invalidité (27). Il s'agit donc d'une population atypique par rapport aux autres études, présentant d'emblée des facteurs pronostiques moins bons, et du fait du nombre très important de sujets qu'elle comprend, pesant lourdement en défaveur de la naltrexone. Ceci ne doit pas remettre en question l'effet de la naltrexone à court terme ; on constate cependant que l'effet de la naltrexone est quantitativement modeste, même après exclusion des sujets de l'étude de Krystal.

Dans le deuxième groupe de comparaison, les auteurs n'ont pas mis en évidence la persistance d'un effet significatif de la naltrexone, suite à son interruption à la 12^{ème}

semaine de traitement. L'efficacité de cette molécule disparaît probablement rapidement après son interruption. Dans le troisième groupe de comparaison, on ne dispose que de trois études, dont une seulement montre un effet significatif de la naltrexone à un an. Les résultats de l'étude de Krystal ne montrent pas de différence significative en faveur de la naltrexone.

Finalement, cette revue systématique comprend plusieurs limitations. Premièrement, les tailles d'échantillon des études sont plutôt modestes (six études de petite taille d'échantillon, dont deux de très petite taille, huit études avec une taille d'échantillon moyenne et cinq de grande taille d'échantillon), ce qui limite la possibilité de généraliser les résultats. Deuxièmement, comme dans la plupart des études dans le domaine des abus de substance, les études incluses dans cette revue comportent un taux élevé d'interruption précoce de traitement. Même si les analyses des résultats ont été faites en intention de traiter, ce taux élevé d'interruption implique aussi une certaine prudence quant à la généralisation des résultats. Finalement, excepté le groupe de comparaison "Traitement à court terme", le nombre de sujets inclus dans les autres groupes de comparaison est trop petit pour pouvoir révéler une différence d'efficacité entre traitements et contrôles (erreur de type II).

Perspectives de développement

Nous avons sélectionné différentes possibilités de développement utiles pour la pratique clinique dans la littérature récente :

- Améliorer la compliance.

Dans une première étude randomisée contrôlée portant sur 315 patients, l'administration d'une forme dépôt de naltrexone montre un avantage significatif sur le placebo par rapport au délai jusqu'à la première consommation, le nombre de jours de consommation et le taux d'abstinence (28).

- Identifier les bons répondeurs.

Oslin *et al.* ont identifié, dans un sous-collectif d'une étude randomisée contrôlée naltrexone versus placebo, un génotype du récepteur μ aux opioïdes associé à une meilleure efficacité de la naltrexone (29, 30).

Une histoire familiale positive pour l'alcoolisme est en faveur d'une meilleure réponse à la naltrexone (*cf.* mécanisme d'action) et est associée à une préférence pour les solutions fortement sucrées (31, 32).

- Augmenter l'efficacité de la naltrexone par combinaison avec un autre addictolytique.

L'association acamprosate-naltrexone est prometteuse avec un résultat supérieur de l'association par rapport à l'acamprosate pris isolément (33). Les résultats de la grande étude multicentrique américaine COMBINE sont attendus avec impatience pour confirmer ces résultats.

La combinaison de la naltrexone avec l'ondansetron s'est montrée efficace dans une petite étude randomisée contrôlée chez 20 patients présentant un alcoolisme à début précoce. Si ces résultats se confirment dans d'autres études, cela soutiendrait l'hypothèse de l'implication du système opioïde endogène et du système sérotoninergique 5HT3, chez les alcooliques à début précoce (16).

- La naltrexone en psychiatrie.

Dans une étude ouverte multicentrique sur 12 semaines portant sur la sécurité d'utilisation du médicament, 570 patients ont reçu de la naltrexone. Les patients avec comorbidité psychiatrique étaient également inclus. Le traitement par naltrexone a été interrompu chez 15 % des sujets en raison d'effets secondaires, principalement des nausées. Le taux d'effets indésirables n'était pas différent chez les patients psychiatriques sous naltrexone des patients psychiatriques sans naltrexone, après ajustement par rapport aux autres médicaments psychotropes (34).

Récemment, une première étude randomisée contrôlée chez 31 patients schizophrènes a montré que les patients sous naltrexone présentaient moins de jours de consommation, moins d'épisodes de forte consommation (> 5 verres standards) ainsi qu'un *craving* plus faible (35).

Conclusions

Les conclusions de la revue systématique Cochrane ci-après sont déduites des trois premiers groupes de comparaison, reprennent celles des auteurs de la Cochrane concernant les huit groupes restants, et intègrent les perspectives de développement :

- La naltrexone à raison de 50 mg/j est efficace pour le traitement à court terme de la dépendance à l'alcool modérée. L'arrêt de la médication s'accompagne d'une perte rapide de son efficacité.

- La durée optimale du traitement pourrait être supérieure à trois mois, mais cela devrait faire l'objet de recherches cliniques sur de plus grands collectifs et sur une plus longue durée.

- Un soutien psychosocial doit accompagner la prescription de naltrexone.

- Une étude (24) a montré une supériorité de la naltrexone sur l'acamprosate, ce qui est nettement insuffisant pour en tirer des conclusions définitives.

- Une étude pilote (25) a montré une supériorité du disulfiram sur la naltrexone. D'autres études à plus larges échel-

les devraient être réalisées avant de pouvoir confirmer ce résultat.

- Actuellement on ne dispose pas d'assez d'éléments de preuve d'efficacité pour : n'administrer la naltrexone que trois fois par semaine ; prescrire le nalmefène (un autre antagoniste des opiacés), comme addictolytique dans la dépendance à l'alcool.

- Concernant l'identification d'un sous-type de patients bons répondeurs et la compliance au traitement, on se trouve face à un paradoxe. Les hypothèses actuelles soutiennent une efficacité supérieure de la naltrexone chez les alcooliques à début précoce, mais en raison de leurs traits antisociaux, ce sont également les patients les moins compliants au traitement. La possibilité d'employer une forme d'administration dépôt permettra, nous l'espérons, de dépasser ce problème.

- L'association d'addictolytiques agissant sur des voies différentes pourrait s'avérer plus efficace qu'une molécule prise isolément, comme cela a été démontré par la première étude associant l'acamprosate à la naltrexone.

- La naltrexone semble offrir une bonne sécurité d'utilisation en psychiatrie où la comorbidité avec les abus de substance est élevée. Un champ d'étude novateur s'ouvre dans ce domaine. ■

Références bibliographiques

- 1 - Streeton C, Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol & Alcoholism* 2001 ; 36 (6) : 544-552.
- 2 - Kranzler HR, Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcoholism: Clin Exp Research* 2001 ; 25 (9) : 1335-1341.
- 3 - Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004 ; (2) : CD001867.
- 4 - Volpicelli JR, Aterman AI, Hyashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49 (11) : 876-880.
- 5 - O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49 (11) : 881-887.
- 6 - Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA. Veterans affairs naltrexone cooperative study 425 group. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *New Eng J Medicine* 2001 ; 345 (24) : 1734-1739.
- 7 - Gianoulakis C. Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *J Psychiatry & Neuroscience* 2001 ; 26 (4) : 314-318.
- 8 - Gianoulakis C, de Waele JP, Thavundayil J. Implication of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption. *Alcohol* 1996 ; 13 (1) : 19-23.
- 9 - Gianoulakis C, Krishnan B, Thavundayil J. Enhanced sensitivity of pituitary beta-endorphin to ethanol in subjects at high risk of alcoholism [erratum appears in *Arch Gen Psychiatry* 1996 ; 53 (6) : 555]. *Arch Gen Psychiatry* 1996 ; 53 (3) : 250-257.
- 10 - Dai X, Thavundayil J, Gianoulakis C. Differences in the responses of the pituitary beta-endorphin and cardiovascular system to ethanol and stress as a function of family history. *Alcoholism: Clin Exp Research* 2002 ; 26 (8) : 1171-1180.
- 11 - Heinala P, Alho H, Kiianna K, Lonnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacology* 2001 ; 21 (3) : 287-292.
- 12 - Chick J, Anton R, Chęcinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol & Alcoholism* 2000 ; 35 (6) : 587-593.
- 13 - Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 (11) : 1758-1764.
- 14 - Galarza NJ, Diaz Ramirez D, Guzman F, Caballero JA, Martinez AJ. The use of naltrexone to treat ambulatory patients with alcohol dependence. *Boletín - Asociación Médica de Puerto Rico* 1997 ; 89 (10-12) : 157-160.
- 15 - Hersh D, Van Kirk JR, Kranzler HR. Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine use disorders. *Psychopharmacology* 1998 ; 139 (1-2) : 44-52.
- 16 - Johnson BA, Ait-Daoud N, Prihoda TJ. Combining ondansetron and naltrexone effectively treats biologically predisposed alcoholics: from hypotheses to preliminary clinical evidence. *Alcoholism: Clin Exp Research* 2000 ; 24 (5) : 737-742.
- 17 - Knox PC, Donovan DM. Using naltrexone in inpatient alcoholism treatment. *J Psychoactive Drugs* 1999 ; 31 (4) : 373-388.
- 18 - Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Van Kirk J. Naltrexone vs nefazodone for treatment of alcohol dependence. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2000 ; 22 (5) : 493-503.
- 19 - Landabaso MA, Iraurgi I, Sanz J, Calle R, Ruiz de Apodaka J, Jimenez-Lerma JM et al. Naltrexone in the treatment of alcoholism. Two-year follow up results. *Eur J Psychiatry* 1999 ; 13 (2) : 97-105.
- 20 - Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, Salvato FR, Goldberg G, Welch B et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcoholism: Clin Exp Research* 1994 ; 18 (5) : 1162-1167.
- 21 - Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999 ; 56 (8) : 719-724.
- 22 - Morris PL, Hopwood M, Whelan G, Gardiner J, Drummond E. Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Addiction* 2001 ; 96 (11) : 1565-1573.
- 23 - Oslin D, Liberto JG, O'Brien J, Krois S, Norbeck J. Naltrexone as an adjunctive treatment for older patients with alcohol dependence. *Am J Geriatric Psychiatry* 1997 ; 5 (4) : 324-332.
- 24 - Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment [erratum appears in *Alcohol Alcohol* 2002 ; 37 (1) : 105]. *Alcohol & Alcoholism* 2001 ; 36 (5) : 419-425.
- 25 - Carrol K, Ziedonis D, O'Malley S, McCance-Katz E, Gordon L, Rounsaville B. Pharmacologic intervention for alcohol and cocaine abusing individuals: a pilot study of disulfiram versus naltrexone. *Am J Addiction* 1993 ; 2 (1) : 77-79.
- 26 - Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS, Volpicelli LA, Alterman AI, O'Brien CP. Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. *Arch Gen Psychiatry* 1997 ; 54 (8) : 737-742.
- 27 - Fuller RK, Gordis E. Naltrexone treatment for alcohol dependence. *New Eng J Medicine* 2001 ; 345 (24) : 1770-1771.
- 28 - Kranzler HR, Wesson DR, Billot L. Drug Abuse Sciences naltrexone depot study group. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: A multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcoholism: Clin Exp Research* 2004 ; 28 (7) : 1051-1059.
- 29 - Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Pettinati H, Gelernter J, Volpicelli JR et al. A functional polymorphism of the *mu*-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003 ; 28 (8) : 1546-1552.
- 30 - Schinka JA, Town T, Abdullah L, Crawford FC, Ordorica PI, Francis E et al. A functional polymorphism within the *mu*-opioid receptor gene and risk for abuse of alcohol and other substances. *Mol Psychiatry* 2002 ; 7 (2) : 224-228.
- 31 - Kampov-Polevoy AB, Garbutt JC, Khalitov E. Family history of alcoholism and response to sweets. *Alcoholism: Clin Exp Research* 2003 ; 27 (11) : 1743-1749.
- 32 - Kampov-Polevoy AB, Ziedonis D, Steinberg ML, Pinsky I, Krejci J, Eick C et al. Association between sweet preference and paternal history of alcoholism in psychiatric and substance abuse patients. *Alcoholism: Clin Exp Research* 2003 ; 27 (12) : 1929-1936.
- 33 - Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003 ; 60 (1) : 92-99.
- 34 - Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism: Results from a multicenter usage study. *Arch Gen Psychiatry* 1997 ; 54 (12) : 1130-1135.
- 35 - Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 2004 ; 172 (3) : 291-297.