

Autor(id): Kadi Kallavus

Küsimus: Kas kõigile alkoholisõltuvatele patsientidele määrata tulemuslikuks raviks aversiivseid/alkoholihimu vähendavaid ravimeid 3 kuud vs 6 kuud vs 12 kuud vs 24 kuud?

Kuupäev: 07.10.2020

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

SUREMUS: nalmefeen vs platseebo (järelkontroll: 6 kuud)

4 ^{1,2,3,4,a}	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väike	väga suur ^c	väike	puudub	Nalmefeenirühm n = 991, võrdlusrühm n = 901. Kaasati uuringud, kus osalesid 18-aastased ja vanemad alkoholarvitamishäire (<i>non-abstinent alcohol dependence</i>) diagnoosiga inimesed. TULEMUS: suhteline risk (<i>relative risk</i> , RR) 0,39 (95% CI 0,08 kuni 2,01). Ravimirühma ja platseeborühma vahel erinevust ei leitud.	⊕○○○ VÄGA MADAL	OLULINE
------------------------	--------------------------	-------------------	-------	------------------------	-------	--------	--	-----------------------	---------

HEAVY DRINKING DAYS: nalmefeen vs platseebo (järelkontroll: 6 kuud)

5 ^{2,3,4,5,6,a}	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väike	väga suur ^c	väike	puudub	Nalmefeenirühm n = 861, võrdlusrühm n = 703. TULEMUS: keskmiste muutuste erinevus (<i>mean difference</i> , MD) uuringurühmade vahel -1,65 (95% CI -2,41 kuni -0,89). Kuue kuu möödudes oli nalmefeenirühmas võrreldes platseeborühmaga statistiliselt oluliselt vähem tugeva alkoholarvitamise päevi (<i>heavy drinking days</i>) ühes kuus.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
--------------------------	--------------------------	-------------------	-------	------------------------	-------	--------	--	-----------------------	------------

HEAVY DRINKING DAYS: nalmefeen vs platseebo (järelkontroll: 12 kuud)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ^{5,a}	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väike	väga suur ^c	väike	puudub	Nalmefeenirühm n = 265, võrdlusrühm n = 100. TULEMUS: keskmiste muutuste erinevus (<i>mean difference</i> , MD) uuringurühmade vahel -1,60, (95% CI -2,85 kuni -0,35). Ühe aasta möödudes oli nalmefeeni rühmas võrreldes platseeborühmaga statistiliselt oluliselt vähem tugeva alkoholarvitamise päevi (<i>heavy drinking days</i>) ühes kuus.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE

ALKOHOLI KOGUTARVITAMINE (total alcohol consumption): nalmefeen vs platseebo (järelkontroll: 6 kuud)

5 ^{1,2,3,4,5,a}	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väike	väga suur ^c	väike	puudub	Nalmefeenirühm n = 863, platseeborühm n = 703 uuritavat. TULEMUS: standarditud keskmiste erinevus (<i>standardized mean difference</i> , SMD) -0,20 (95% CI -0,30 kuni -0,10). Nalmefeenirühmas oli kuue kuu möödudes alkoholi kogutarvitamine statistiliselt oluliselt väiksem kui platseeborühmas.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
--------------------------	--------------------------	-------------------	-------	------------------------	-------	--------	---	-----------------------	------------

HEAVY DRINKING DAYS: nalmefeen vs platseebo (järelkontroll: 3-7 kuud)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
7 ^{1,2,3,4,5,7,8,d}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väga suur ^c	väike	puudub	Uuring oli jagatud kaheks: (1) ravikavatsuseanalüüsi (<i>intention-to-treat</i>) kuulunud uuritavad ja (2) sihtrahvastiku analüüsi (vähemalt väga kõrge alkoholisõltuvushäire riskitasemega patsiendid) kuulunud uuritavad. (1) n = 2864 ja (2) n = 1138. TULEMUS: (1) Hedge'i g = -0,20 (95% CI -0,30 kuni -0,09), (2) Hedge'i g = -0,33 (95% CI -0,48 kuni -0,18). Metaanalüüsis selgus, et nalmefeenirühmas vähenesid tugeva alkoholarvitamise päevad (<i>heavy drinking days</i>) mõlema uuringurühma ravirühmas võrreldes platseeborühmaga.	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE

TAGASILANGUS: naltreksoon vs platseebo (järelkontroll: 3 kuud)

18 ^{9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,e}	randomiseeritud uuringud	suur ^f	suur ^g	väga suur ^c	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^f	Naltreksoonirühm n = 946, võrdlusrühm n = 947. TULEMUS: suhteline risk (<i>relative risk</i> , RR) 0,92 (95% CI 0,86 kuni 1,00). Naltreksoonirühmas oli statistiliselt oluliselt väiksem risk juua ükskõik, mis koguses alkoholi kolme kuu jooksul alates uuringu algusest võrreldes platseeborühmaga.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---	--------------------------	-------------------	-------------------	------------------------	-------	--	---	-----------------------	------------

TAGASILANGUS: akamprosaat vs platseebo (järelkontroll: 6 kuud)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
17 26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,e	randomiseeritud uuringud	suur ^f	väga suur ^h	väga suur ^c	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutus ^f	Akamprosaadirühm n = 2091, platseeborühm n = 2042. TULEMUS: suhteline risk (<i>relative risk</i> , RR) 0,83 (95% CI 0,78 kuni 0,89). Tagasilanguse risk oli kuueks kuuks statistiliselt oluliselt väiksem akamprosaadirühmas võrreldes platseeborühmaga.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE

TAGASILANGUS tugeva alkoholitarvitamise juurde (relapse to heavy drinking): naltreksoon vs platseebo (järelkontroll: 3 kuud)

27 1,10,11,12,13,14,16,18,19,20,21,22,23,24,25,42,43,44,45,46,47,48,e	randomiseeritud uuringud	suur ^f	väga suur ⁱ	väga suur ^c	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutus ^f	Naltreksoonirühm n = 1999, võrdlusrühm n = 1689. TULEMUS: suhteline risk (ingl <i>relative risk</i> , RR) 0,85 (95% CI 0,78 kuni 0,93). Naltreksoonirühmas oli oluliselt väiksem risk langeda tagasi tugeva alkoholitarvitamise juurde (<i>relapse to heavy drinking</i>), aga heterogeensus oli suur.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
--	--------------------------	-------------------	------------------------	------------------------	-------	--	--	-----------------------	------------

TÄIELIK ABSTINENTS: disulfiraam vs mitte ravi (järelkontroll: 6 kuud)

1 ^{49,j}	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{k,l}	suur ^m	väga suur ^c	suur ⁿ	puudub	Disulfiraam n = 19, võrdlusrühm n = 20. Uuringusse kaasati psühhiaatrikliiniku erakorralisse osakonda alkoholi võõrutusravile tulnud patsiendid. Mõlemad rühmad said ka kognitiiv-käitumisteraapiat. TULEMUS: abstinentsi osakaal ravirühmas oli 26% ja võrdlusrühmas 20%, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------------------	--------	---	-----------------------	------------

TÄIELIK ABSTINENTS: disulfiraam vs platseebo (järelkontroll: 3 kuud)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ^{50j}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väga suur ^c	suur ⁿ	puudub	Disulfiraamirühm n = 13, võrdlusrühm n = 13. Kroonilise või episoodilise alkoholisõltuvusega patsiendid. TULEMUS: keskmine kumulatiivse abstinentsi kestvus oli statistiliselt oluliselt suurem disulfiraamirühmas võrreldes platseeborühmaga: 68,5 (standardhälve (SD) 37,5) vs 29,7 (SD 19,0) päeva; p = 0,012.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILIN E

ABSTINENTS: disulfiraam vs mitte midagi (järelkontroll: 12 kuud)

1 ^{51j}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väga suur ^c	väike	puudub	Disulfiraamirühm n = 86, võrdlusrühm n = 42. Alkoholisõltuvushäirega patsiendid. TULEMUS: abstinentsi osakaal ravirühmas oli 23%, võrdlusrühmas 12%, aga tulemus ei olnud statistiliselt oluline (X ² = 2,31, 0,2 > P > 0,1).	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILIN E
------------------	--------------------------	-------	-------	------------------------	-------	--------	--	---------------	----------------

ABSTINENTS (abstinentsi päevade arv 6. kuuks): disulfiraam vs C-vitamiin (järelkontroll: 6 kuud)

1 ^{52j}	randomiseeritud uuringud	suur ^k	väike	väga suur ^c	väike	puudub	Disulfiraamirühm n = 64, võrdlusrühm n = 62. Alkoholisõltuvushäirega patsiendid. TULEMUS: ravirühmade erinevus oli 44 päeva (95% CI 14 kuni 19, p = 0,004). Ravirühmas oli statistiliselt oluliselt rohkem abstinentsi päevi võrreldes võrdlusrühmaga.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILIN E
------------------	--------------------------	-------------------	-------	------------------------	-------	--------	--	-----------------------	----------------

TAGASILANGUS: disulfiraam vs platseebo (järelkontroll: 9 kuud)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ^{53j}	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{o,p}	suur ^m	väga suur ^c	suur ^m	puudub	Disulfiraamirühm n = 41, võrdlusrühm n = 41. Metadoonasendusravil olevad alkoholi kuritarvitavad või alkoholisõltuvusega patsiendid. TULEMUS: Üheksandaks kuuks oli ravirühmas 9,8% ja võrdlusrühmas 24,4% tagasilangust vältinud. Ravi- ja platseeborühma vahel olulisi erinevusi ei olnud.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE

CI: usaldusintervall

Selgitused

- Palpacuer C, Laviolle B, Boussageon R, Reymann JM, Bellissant E, Naudet F (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 Medicine / Public Library of Science 12(12):e1001924
- Nalmefeeni rühmas ravi katkestamine suurem kui platseebo rühmas. An attrition bias could not be excluded, with more withdrawals for nalmefene than for placebo, including more withdrawals for safety reasons at both 6 mo (RR = 3.65, 95% CI [2.02; 6.63]) and 1 y (RR = 7.01, 95% CI [1.72; 28.63]).
- Ei vasta ravijuhendis püstitatud küsimusele
- Mann K, Torup L, Sorensen P, Gual A, Swift R, Walker B, et al. (2016) Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and meta-analysis on its clinical efficacy. European Neuropsychopharmacology 26(12):1941–9
- Donoghue K, Elzerbi C, Saunders R, Whittington C, Pilling S, Drummond C. 2015. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis. Addiction. 110:920–930.
- There was also the presence of possible publication bias, suggesting that smaller trials with a significant effect may have been more likely to be published than those with non-significant effects.
- Statistiline heterogeensus: I² = 46%.
- Statistiline heterogeensus: I² = 64%
- Statistiline heterogeensus: I² = 54%
- Artikkel on pärit Skinner, et al 2015. aasta metaanalüüsist, mida tervenisti siia kaasata ei saanud. Metaanalüüsist on võetud välja meie kriteeriumidega sobivad artiklid, sh on kaasatud vanema avaldamisaastaga artiklid.
- Avatud uuring (open-label study)
- Valiminihe (uuritavad keeldusid osalemast, kui ei saanud ravirühma)
- Usaldusvahemikke ei esitatud
- Väike valim
- Väga palju uuringust väljalangejaid
- Selektiivne tulemuste raporteerimine

VIITED:

1. Mann K, Lemenager T, Hoffmann S, Reinhard I, Hermann D, Batra A, *et al*, Team PREDICT Study. Results of a double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy trial in alcoholism conducted in Germany and comparison with the US COMBINE study. *Biol. Psychiatry*. 2013.
2. 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*. november 2013;23(11):1432-42.
3. Avaldamata uuring CPH-101-0701.
4. Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, Rosberg M, Löyttyniemi E, Nurminen T, *et al*. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res*. juuli 2007;31(7):1179–87.
5. van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A, the SENSEStudy group. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol*. 2014.
6. Mann K, Torup L, Sorensen P, Gual A, Swift R, Walker B, *et al*. Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and meta-analysis on its clinical efficacy. *European Neuropsychopharmacology*. detsember 2016;26(12):1941–1949.
7. Anton RF, Pettinati H, Zweben A, Kranzler HR, Johnson B, Bohn MJ, *et al*. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2004.
8. Avaldamata uuring CPH-101-0399.
9. Ballidin J, Berglund M, Borg S, Månsson M, Bendtsen P, Franck J, *et al*. A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27:1142–9.
10. Chick J, Howlett H, Morgan M, Ritson B. United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2000;35:176–87.
11. Gastpar M, Bonnet U, Böning J, Mann K, Schmidt LG, Soyka M, *et al*. Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multicenter study. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:592–8.
12. Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramírez M, *et al*. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26:1381–7.
13. 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;60:92–9.
14. Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK, *et al*. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1758–64.
15. Baltieri D A, Daró FR, Ribeiro PL, De Andrade AG. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction*. 2008;103:2035–44.
16. Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Van Kirk J. Naltrexone vs. nefazodone for treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22:493–503.
17. Lee A, Tan S, Lim D, Winslow R, Wong K, Allen J, *et al*. Naltrexone in the treatment of male alcoholics – an effectiveness study in Singapore. *Drug Alcohol Rev*. 2001;20:193–9.
18. Monti PM, Rohsenow DJ, Swift RM, Gulliver SB, Colby SM, Mueller TI, *et al*. Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25:1634–47.
19. Morris PL, Hopwood M, Whelan G, Gardiner J, Drummond E. Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2001;96:1565–73.
20. 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;49:881–7.
21. O'Malley SS, Rounsaville BJ, Farren C, Namkoong K, Wu R, Robinson J, *et al*. Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. *Arch Intern Med*. 2003;163:1695–704.
22. Morley KC, Teesson M, Reid SC, Sannibale C, Thomson C, Phung N, *et al*. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction*. 2006;101:1451–62.
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 Geriatr Psychiatry*. 1997;5:324–32.
24. 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;54:737–42.
25. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;876–80:49.
26. Baltieri DA, Andrade AGD. Efficacy of acamprosate in the treatment of alcohol-dependent outpatients. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;156–9:.

27. Wölwer W, Frommann N, Jänner M, Franke PE, Scherbaum N, Lieb B, *et al.* The effects of hcombined acamprosate and integrative behaviour therapy in the outpatient treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2011;118:417–22.
28. Whitworth A, Oberbauer H, Fleischhacker W, Lesch O, Walter H, Nimmerrichter A, *et al.* Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet.* 1996;347:1438–42.
29. Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol.* 2000;35:202–9.
30. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgänsberger W. Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53:673–80.
31. Roussaux J, Hers D, Ferauge M. Does acamprosate diminish the appetite for alcohol in weaned alcoholics? *J Pharm Belg.* 1995;51:65–8.
32. Poldrugo, F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. *Addiction.* november 1997;92(11):1537–46.
33. Pelc I, Le Bon O, Verbanck P, *et al.* Calcium acetyl homotaurinate for maintaining abstinence in weaned alcoholic patients: a placebo-controlled double-blind multi-centre study. In: Naranjo C, Sellers E, editors. *Novel pharmacological interventions for alcoholism.* New York: Springer-Verlag. 1992:348–352.
34. Pelc I, Verbanck P, Le Bon O, Gavrilovic M, Lion K, Lehert P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. *Br J Psychiatry.* juuli 1997;171:73–7 .
35. Paille FM, Guelfi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P. Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol.* 1995;30:239–47.
36. Namkoong K, Lee BO, Lee PG, Choi MJ, Lee E. Acamprosate in Korean alcohol-dependent patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol.* 2003;38:135–41.
37. Ladewig D, Knecht T, Leher P, Fendl A. Acamprosate—a stabilizing factor in long-term withdrawal of alcoholic patients. *Ther Umsch Rev Ther* 1993, 8., 50., 182–. .
38. Gual A., Lehert P. Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol Alcohol.* 2001;36:413–18.
39. Geerlings P, Ansoms C, Van den Brink W. Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. *Eur Addict Res.* 1997;3:129–37.
40. Besson J, Aeby F, Kasas A, Lehert P, Potgieter A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998;22:573–9.
41. Barrias J, Chabac S, Ferreira L, Fonte A, Potgieter A, Teixeira de Sousa E. Acamprosate: multicenter Portuguese efficacy and tolerance evaluation study. *Psiquiatr Clin.* 1997;18:149–60.
42. Latt NC, Jurd S, Houseman J, Wutzke SE. Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Med J Aust.* 2002;176:530–4.
43. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *New Engl J Med.* 2001;345:1734–9.
44. Killeen TK, Brady KT, Gold PB, Simpson KN, Faldowski RA, Tyson C, *et al.* Effectiveness of naltrexone in a community treatment program. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28:1710–17.
45. Huang MC, Chen CH, Yu JM, Chen CC. A doubleblind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence in Taiwan. *Addict Biol.* 2005;10:289–92.
46. Anton RF, O’Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, *et al.* Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:2003–17.
47. Anton RF, Moak DH, Latham P, Waid LR, Myrick H, Voronin K, *et al.* Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:349–57.
48. Heinälä P, Alho H, Kiiänmaa K, Lönnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21:287–92.
49. Ulrichsen J, Nielsen MK, Ulrichsen M. Disulfiram in severe alcoholism—an open controlled study. *Nord J Psychiatry.* detsember 2010;64(6):356–62.
50. Niederhofer H, Staffen W. Comparison of disulfiram and placebo in treatment of alcohol dependence of adolescents. *Drug Alcohol Rev.* september 2003;22(3):295–7.
51. Fuller RK, Roth HP. Disulfiram for the treatment of alcoholism. An evaluation in 128 men. *Ann Intern Med.* juuni 1979;90(6):901–4.
52. Chick J, Gough K, Falkowski W, Kershaw P, Hore B, Mehta B, *et al.* Disulfiram Treatment of Alcoholism. *Br J Psychiatry.* juuli 1992;161:84–9.
53. Ling W, Weiss DG, Charuvastra VC, O’Brien CP. Use of disulfiram for alcoholics in methadone maintenance programs. A Veterans Administration Cooperative Study. *Arch Gen Psychiatry.* august 1983;40(8):851–4.