

Effekt
Bivirkninger \times pris = Rationel Farmakoterapi

Nr. 9 • September 2007

Behandlingsvalg hos patienter med alkoholproblemer

Af Ulrik Becker*

Cirka 5 % af alle dødsfald og en lang række somatiske, psykiatriske og sociale følger forårsages af alkohol, med merforbrug i sundhedsvæsenet på cirka 1 mia. kroner om året til følge. Kun cirka 3 % af danske mænd og cirka 7 % af kvinderne drikker slet ikke alkohol, og det gennemsnitlige alkoholforbrug hos voksne danskere har i en årrække ligget på cirka 12 liter ren alkohol per år svarende til godt to genstande dagligt.

½ million danskere drikker over Sundhedsstyrelsens genstandsgrænser. Af disse opfylder cirka 160.000 kriterierne for alkoholafhængighed, som er mindst 3 ud af 6 symptomer:

1. Craving
2. Kontroltab
3. Fysiske abstinenser
4. Toleranceudvikling
5. Neglect af omgivelser
6. Drikken mod bedre viden

Der er i de sidste 10-20 år publiceret talrige randomiserede studier af effekten af forskellige former for behandling af alkoholafhængighed – både farmakologisk og psykosocial behandling. Denne artikel baserer sig i vid udstrækning på en nyligt publiceret dansk medicinsk teknologivurdering af alkoholbehandling.

* Alkoholenheden, afsnit 161, Hvidovre Hospital

Boks 1. Neurotransmittere ved afhængighed

- GABA_A
- NMDA
- Serotonin
- Opioid
- Dopamin

Neurofysiologi

Alkohol påvirker en række neurotransmittersystemer i hjernen som GABA_A (γ -aminohydroxybutyrat type A), dopamin, serotonin (5-HT₂, 5-hydroxytryptamin), NMDA (N-metyl-D-aspartat, glutamat) og δ -opioidreceptor.

GABA_A - / benzodiazepinreceptor-komplekset er det primære inhibitoriske system i hjernen. Alkohol stimulerer GABA_A, mens der ved alkoholafhængighed er fundet nedregulering af GABA_A-systemet, som har betydning for udvikling af tolerans og afhængighed.

NMDA eller glutamatreceptor-systemet er hjernens primære excitatoriske system. Alkohol virker hæmmende på NMDA-systemet, hvilket har betydning for både alkohols rusvirkning, for udvikling af abstinenssyndromet og for udvikling af afhængighed.

Serotonin er medvirkende i udviklingen af en række psykiatriske lidelser som depression og angst. Alkohol øger serotoninkoncentrationen i serotonerge synapser og øger gradvist an-

tallet af 5-HT-receptorer. Ved langvarig alkoholpåvirkning ses nedsatte serotoninkoncentrationer og antal receptorer, ligesom der er påvist en nedsat binding af serotonin til receptorerne hos alkoholafhængige.

Opioidsystemet spiller også en vigtig rolle for udvikling af afhængighed, idet alkohol via frigørelse af endorfiner stimulerer δ -opioidreceptorerne, som igen stimulerer dopaminfrigørelse i hjernen og medvirker dermed til den positive forstærkning og craving, der er karakteristisk for afhængighed.

Dopamin er en af de væsentligste transmittersubstanter ved afhængighed. Både fødeindtagelse, sex, alkohol og euforiserende stoffer stimulerer dopaminsystemet med øget frigørelse af dopamin til følge, hvilket fører til eufori og forstærkning af adfærden, det vil sige stimulation af hjernens mesolimbiske system. Dette gælder den akutte alkoholpåvirkning, mens langvarig alkoholpåvirkning medfører nedsat dopaminerg aktivitet.

Det neurofysiologiske respons på både akut og kronisk alkoholpåvirkning er delvist arveligt, ligesom den neuroadaptation, der sker efter langvarigt stort alkoholforbrug, ikke forsvinder umiddelbart efter afholdenhed. Disse neurofysiologiske forstyrrelser er med til at vedligeholde afhængigheden og øge risikoen for recidiv.

Boks 2. Abstinensbehandling.

- Benzodiazepiner har særdeles veldokumenteret effekt
 - Abstinenssymptomer
 - Krampeforebyggelse
 - Delir
- Langtidsvirkende benzodiazepiner er mest effektive
- Symptomstyret behandling er mest effektiv
- Barbiturater er uegnede til ambulant behandling

Abstinensbehandling

Mere end 100 farmakologiske stoffer har været anvendt til abstinensbehandling.

Benzodiazepiner

Benzodiazepiner er en gruppe stoffer med GABA_A-agonistisk effekt, som har vundet stor udbredelse i behandlingen af alkoholabstinenssyndromet. Det mest anvendte benzodiazepin til behandling af abstinenssymptomer er klordiazepoxid (Klopidoxid, Risolid). Benzodiazepiner doseres i refrakte doser afhængigt af effekt. Der er udarbejdet faste doseringsregimer, som mange anvender til ambulant abstinensbehandling, men man kan også anvende symptomstyret behandling, som det typisk gøres under indlæggelse.

6 placebokontrollerede studier viste alle, at 5 forskellige benzodiazepiner var signifikant bedre til at reducere abstinenssymptomer, kramper og delirium. For så vidt angår krampeforebyggelse reducerede benzodiazepiner hyppigheden af kramper med 7,7 krampetilfælde per 100 behandlede patienter, svarende til en number needed to treat (NNT) på 13 og en absolut risikoreduktion (ARR) på 7,7 %.

Berglund et al. gennemgik i et systematisk review 82 randomiserede studier (RCT) om behandling af alkoholabstinens og 13 RCT om behandling af delirium tremens og bekræftede, at benzodiazepiner har signifikant effekt på abstinenssymptomer, abstinenskramper og delirium tremens. Ludbrook et al. gennemgik sekundærlitteraturen om farmakologisk behandling af alkoholabstinens og konkluderede, at benzodiazepiner er

førstevalgspræparat, og at ambulant behandling er sikker og effektiv til milde og moderate symptomer.

Ntais et al. har lavet et meget omfattende systematisk review i Cochrane-regi, omfattende 57 studier involverende et eller flere benzodiazepiner med i alt 4.275 inkluderede patienter. Metaanalysen fandt, at benzodiazepiner forhindrede udvikling af kramper med en NNT på 14 over for placebo.

Barbiturater

Barbiturater er GABA_A-agonister, som ligeledes doseres i refrakte doser. Fenobarbital (Fenemal) er det eneste markedsførte barbiturat i Danmark, og der foreligger en del ukontrollerede studier af effekten af fenobarbital, hvis anvendelse fortsat er meget udbredt i Danmark. Der er to randomiserede studier, hvor andre barbiturater end fenobarbital er brugt, og to RCT, hvor fenobarbital er sammenlignet med henholdsvis karbamazepin og valproat, uden at man fandt signifikante forskelle på behandlingsgrupperne.

I et dansk RCT blev effekten af barbiturat sammenlignet med diazepam på patienter med udviklet delirium tremens, og man fandt her signifikant bedre effekt af barbiturat. Imidlertid blev medikamenterne administreret forskelligt, og patienter i begge grupper havde målelige koncentrationer af benzodiazepiner. Selvom der ikke er nogen evidens i RCT, har case studier vist, at nogle meget agiterede patienter er refraktære over for behandling med selv store doser af benzodiazepiner, og at disse efterfølgende har reageret på behandling med barbiturat eller propofol.

Barbiturater indebærer en risiko for respirationsdepression, især når behandlingen kombineres med alkohol, og generelt har barbiturater ringere bivirkningsprofil end benzodiazepiner, ligesom der ikke findes en antidot til anvendelse ved forgiftningstilfælde. Barbiturater er derfor u hensigtsmæssige i almen praksis.

En Cochrane metaanalyse af effekten af antikonvulsiva på abstinenssymptomer, hvori også indgik barbiturater, viste ikke nogen signifikant ef-

fekt af disse stoffer. En række nye GABA_A-agonister som topiramet og gabapentin er interessante, men endnu uden tilstrækkelig evidens i RCT.

Behandling af afhængighed*Disulfiram*

Det er velkendt, at disulfiram eller en af metabolitterne heraf hæmmer acetaldehyddehydrogenase (ALDH), men udover denne effekt har det vist sig, at disulfiram øger koncentrationen af dopamin i hjernen, og i et RCT havde disulfiram effekt på patienter med koinafhængighed – også hos patienter, der samtidigt var afhængige af alkohol.

Egentlige dobbeltblindede, placebo-kontrollerede undersøgelser er det umuligt at foretage med disulfiram, blandt andet fordi blindingen vil forsvinde ved alkoholindtagelse. Herudover er det den psykologiske og ikke den farmakologiske effekt, der udnyttes.

Der foreligger 11 RCT af effekten af disulfiram. I seks af disse blev der anvendt depotadministration af disulfiram, som er uden hverken klinisk eller farmakologisk effekt.

En metaanalyse af 4 placebokontrollerede studier viste ikke nogen effekt af disulfiram. I det bedste og største placebokontrollerede studie fandt Fuller et al. ikke nogen effekt på antallet af afholdende patienter eller tid til første recidiv. I ét studie blev disulfiram givet superviseret, og her fandt man signifikant effekt på antallet af afholdende dage sammenlignet med placebogruppen. Disulfiram er sammenlignet med henholdsvis acamprosat og naltrexon, og i begge studier fra Indien var effekten af disulfiram signifikant dårligere.

En metaanalyse af superviseret versus ikke-superviseret disulfirambehandling viste signifikant bedre effekt af superviseret disulfiram.

Boks 3. Disulfiram.

- Usuperviseret disulfiram er uden effekt
- Superviseret disulfiram er signifikant bedre end usuperviseret
- Depotadministration er uden effekt
- Disulfiram har stadig en plads i alkoholbehandlingen

I Mesa Grande projektet indsamlede man resultaterne af alle publicerede RCT om alkoholbehandling og gennemgik dem systematisk, hvorefter der blev beregnet en kumuleret evidensscore for hver behandling. I en sådan sammenligning af forskellige behandlingsprincipper kom disulfiram ind som nummer 12 af 42 behandlinger. Der blev fundet bedst effekt af korte interventioner vedrørende *social skills training, the community reinforcement approach, behavioral marital therapy and case management*.

Det er vanskeligt at vurdere den foreliggende litteratur om effekten af disulfiram, men superviseret disulfiram synes fortsat at have en plads i alkoholbehandling, mens der ikke er effekt af blot at udskrive en recept på disulfiram uden at supervisere indtagelsen. Det er ikke muligt at angive absolutte effektstørrelser.

Mange asiater har en defekt isoenzymtype, som ikke kan omsætte acetaldehyd så hurtigt med deraf følgende høj koncentration af acetaldehyd i blodet. Dette medfører en alkohol-antabuslignende reaktion (*oriental flush*). Dette kan være årsagen til det lave alkoholforbrug i Orienten og den lave forekomst af alkoholafhængighed og somatiske alkoholskader.

Præparat: Antabus. Pris pr. DDD 1,98 kr. (maj 2007). Tilskudsberettiget.

Acamprosot

Acamprosot er en NMDA-antagonist og GABA-agonist og modvirker dermed de neurofysiologiske forstyrrelser, der er observeret hos alkoholafhængige. Acamprosot har været kendt i mere end 10 år, men har kun opnået ringe udbredelse på trods af, at det formentlig er den farmakologi-

ske alkoholbehandling, der er bedst dokumenteret.

Der foreligger mere end 20 RCT med deltagelse af mere end 4.000 patienter, ligesom der er foretaget en række metaanalyser. Kranzler et al. gennemgik 11 RCT og fandt, at acamprosot øgede effekten af alkoholbehandling med 7-11 % i forhold til placebo med antal afholdende dage, varighed af afholdenhed og fastholdelse i behandling som end points. I andre metaanalyser er der fundet NNT for total afholdenhed i 6-12 måneder på 6-11, og for fastholdelse i behandling NNT på 16. I Mesa Grande studiet kom acamprosot ind som nummer 3 af 46 behandlinger.

Acamprosot har få bivirkninger – overvejende gastrointestinale, ligesom der er få kontraindikationer, hvoraf nyreinsufficiens er den vigtigste.

Et af problemerne er, at acamprosot skal doseres tre gange dagligt. Der er ikke generelt tilskud, men der kan søges individuelt tilskud.

De fleste anbefaler at påbegynde behandlingen 1-4 uger efter sidste alkoholindtagelse. Behandlingsvarigheden er ikke endeligt fastlagt, men de fleste RCT anvender 6-12 måneders behandling. Der er kun få studier af prædiktive faktorer, men det ser ud til, at acamprosot er særligt effektivt hos patienter, hvor craving og angst er fremtrædende symptomer. Mange studier med acamprosot er foretaget i Europa. Et stort amerikansk studie viste en beskeden effekt af både acamprosot og naltrexon, ligesom der ikke var effekt af kombinationsbehandling.

Præparat: Campral. Pris pr. DDD 21,97 kr. (maj 2007). Ikke tilskudsberettiget, men Lægemiddelstyrelsen kan ansøges om individuelt tilskud.

Naltrexon

Naltrexon er en opioidantagonist og reducerer alkohols belønningseffekt. Der foreligger mere end 25 RCT med i alt mere end 3.000 deltagende patienter. De metaanalyser, der er foretaget, har vist signifikant bedre effekt af naltrexon i forhold til placebo på antal afholdende, antal drikkedage, antal genstande per drikkedag og andelen, der fastholdes i behandling. ARR for recidiv var 14 % med en NNT på 8, og ARR for afholdenhed i 12 uger var 10 % med en NNT på 10. Lignende tal er fundet i de andre publicerede metaanalyser. I Mesa Grande studiet kom naltrexon ind som nummer 4 i en vurdering af 46 forskellige behandlingsmetoder. Effekten af naltrexon er ligeværdig med effekten af acamprosot.

Naltrexon doseres én gang om dagen. 10-15 % får bivirkninger, hvor kvalme, hovedpine og svimmelhed hører til de hyppigste. Der er ikke generelt tilskud, men der skal søges individuelt tilskud. Naltrexon har få kontraindikationer. Samtidig behandling med opioider er kontaindikation, ligesom der skal udvises forsigtighed ved nedsat leverfunktion. De fleste RCT har anvendt 3-4 måneders behandling, men der mangler langtidsstudier. Naltrexon synes mest effektivt hos patienter med familiær disposition til alkoholafhængighed og tidlig debut af alkoholproblematikken, hvilket også er i overensstemmelse med den basale neurofysiologiske viden. De fleste studier med naltrexon er amerikanske.

Præparat: Revia. Pris pr. DDD 32,00 kr. (maj 2007). Ikke tilskudsberettiget, men Lægemiddelstyrelsen kan ansøges om individuelt tilskud.

Danske erfaringer

Der er ingen systematisk opgjorte erfaringer med acamprosot og naltrexon i Danmark – det vil sige, der findes ikke publicerede undersøgelser af stofferene i danske undersøgelser, men vores erfaringer i min egen alkoholbehandlingsinstitution er gode, og acamprosot er indført som standardbehandling, men naltrexon anvendes som 2. valgspræparat og som 1. valgspræparat til patienter med tidlig debut og familiær disposition til alkoholafhængighed.

Boks 4. Acamprosot

- Særdeles veldokumenteret effekt
 - Total afholdenhed
 - Antal afholdende dage
 - Varighed af afholdenhed
 - Fastholdelse i behandling
- Prædiktive faktorer
 - Stærk craving
 - Angstsymptomer
- Få bivirkninger

Boks 5. Naltrexon

- Særdeles veldokumenteret effekt
 - Recidivrate
 - Antal dage med stor alkoholindtagelse
 - Fastholdelse i behandling
- Prædiktive faktorer
 - Tidlig debut
 - Familiær disposition
- 10-15 % får bivirkninger

Dine patienter kan læse om
behandling af
patienter med
alkoholproblemer på
www.medicinmedfornuft.dk

Jeg har ikke oplevet afslag på ansøgninger fra os om tilskud til de to lægemidler.

SSRI

SSRI præparater har vundet en vis udbredelse i behandlingen af alkoholafhængighed.

Der foreligger mere end 15 RCT med mere end 750 deltagende patienter. Metaanalyser og systematiske reviews har vist, at der ikke er effekt af SSRI på alkoholafhængighed per se. Derimod er der effekt på patienter med depression og/eller angstlidelser – lidelser der er betydeligt overrepræsenterede hos patienter med alkoholafhængighed.

SSRI skal derfor anvendes på samme indikationer som hos patienter uden afhængighed.

Kombinationsbehandling

I et enkelt RCT var der ikke forskel på kombinationen af disulfiram og naltrexon sammenlignet med stofferne hver for sig, men der er endnu for få studier til at sige noget sikkert om kombinationen af disulfiram med anden form for farmakologisk behandling.

Acamprosat og naltrexon kan uden yderligere bivirkninger gives sammen, men der er ikke dokumentation for øget effekt af kombinationsbehandling sammenlignet med effekten af stofferne hver for sig. Kiefer et al. påviste

dog, at kombinationen af acamprosat og naltrexon var bedre end acamprosat alene, men ikke bedre end naltrexon alene. I COMBINE studiet øgede kombinationen af naltrexon og acamprosat ikke effekten.

Organisering af behandlingen

Der er ikke tvivl om effekten af farmakologisk behandling på alkoholafhængighed. Acamprosat er bedst undersøgt i europæiske studier, mens de fleste RCT af effekten af naltrexon er amerikanske. Det kan diskuteres, hvorvidt behandlingen skal gives i almen praksis, eller om der er tale om en specialiseret opgave, som skal varetages på specialiserede alkoholbehandlingsinstitutioner eller psykiatriske afdelinger. I de fleste RCT, hvor der er anvendt farmakologisk behandling, er der ud over den farmakologiske behandling givet en eller anden form for struktureret psykosocial behandling, hvoraf kognitiv adfærdsbehandling er den bedst dokumenterede.

Der foreligger kun ét studie, hvor acamprosat blev anvendt i almen praksis, og som viste signifikant effekt i forhold til placebo. Herudover fandt man i et andet RCT ingen forskel på acamprosatbehandlede patienter, der fik kognitiv behandling sammenlignet med mindre indgribende motivationsøgende behandling eller ingen psykosocial behandling.

I et andet studie viste O'Malley et al., at der ikke var forskel på naltrexon-

behandling i almen praksis og naltrexonbehandling kombineret med kognitiv adfærdsterapi.

I det store COMBINE studie var der kun signifikant effekt af farmakologisk behandling i de behandlingsgrupper, der fik såkaldt »medical management«, som var en slags kort intervention med råd og vejledning, som kan varetages i almen praksis. Derimod sås ingen effekt af farmakologisk behandling i de grupper, der fik kognitiv behandling.

Det væsentligste argument for fortsat at reservere farmakologisk alkoholbehandling til den specialiserede alkoholbehandling er, at en meget betydelig del af alkoholafhængige patienter har psykiatrisk co-morbiditet med depression og angstlidelser som de hyppigste. Disse sygdomme kræver, at patienter med alkoholproblematik systematisk screenes for psykiatrisk co-morbiditet.

Forbrug

I Tabel 1 ses forbruget af henholdsvis disulfiram, acamprosat og naltrexon i årene 2002-6. Man kan undre sig over, at udbredelsen af acamprosat og naltrexon er så ringe, når man tager den overvældende dokumentation i betragtning.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Tabel 1. Forbruget af disulfiram, acamprosat og naltrexon i årene 2002-6.

	Forbrug i 1.000 Døgndoser (DDD)				
	2002	2003	2004	2005	2006
Disulfiram	5.068	5.016	5.134	5.053	4.816
Acamprosat	22	33	35	48	81
Naltrexon	17	10	10	9	17

Definerede døgndoser (DDD). Data fra Lægemiddelstyrelsen.