

Rationel 10 FARMAKOTERAPI

Behandling af alkoholmisbrug



Alkoholforbruget i Danmark ligger på årsbasis på ca. 12 liter ren alkohol pr. dansker over 14 år. Forbruget er ujævnt fordelt, således at man regner med, at 20% af den voksne befolkning drikker ca. 75% af den totale mængde alkohol. Dette medfører, at ca. 800.000 voksne danskere har et alkoholforbrug, som ligger betydeligt over Sundhedsstyrelsens grænser. Tager man hele den danske befolkning i betragtning, drejer det sig om ca. hver tiende.

Det er ikke alle disse alkoholbrugere, der har et alkoholafhængighedssyndrom. Man regner med, at mellem 5 og 7% – svarende til mellem 200.000 og 250.000 personer – er afhængige af alkohol.

I en gennemsnitspraksis på 1.200 tilmeldte voksne patienter burde der således være 240 patienter, der drikker for meget alkohol, og 60 patienter, der har et alkoholafhængighedssyndrom.

Alkoholtilstandene kan praktisk inddeles i 3 hovedgrupper:

- **Alkoholoverforbrug:** Et alkoholforbrugsmønster, der er større end det, Sundhedsstyrelsen anbefaler.
- **Skadeligt forbrug af alkohol:** Alkoholindtagelsen medfører en fysisk skade fx lever- eller pancreasaffektion eller en psykisk skade fx depression eller angst.
- **Alkoholafhængighed** – hvor man for at opfylde kriterierne skal have haft 3 af følgende 6 symptomer inden for de sidste 12 måneder:
Stoftrang: Et stærkt ønske og

næsten uimodståelig trang til indtagelse af alkohol.

Tolerance: Der skal tiltagende mængder alkohol til, for at man opnår den samme virkning som tidligere.

Abstinenser: Opstår, når alkohol-koncentrationen daler – rysten, sveden, uro, pulsøgning. Adskilles fra tømmermænd, som er forgiftningssymptomer med kvalme, opkastning og hovedpine.

Drikker videre selv om det er u hensigtsmæssigt pga. fx fysisk eller psykisk skade pga. alkoholindtagelsen.

Kontroltab: En genstand bliver meget hurtigt til flere. Patienterne angiver, at de har svært ved at stoppe indtagelsen af alkohol, når først de er begyndt.

Manglende evne til at passe sociale forpligtelser: Fx over for familie eller arbejde pga. alkoholindtagelse.

Den medikamentelle behandling af alkoholafhængighed

Generelt

Grundelementet i behandling af alkoholstorforbrug er livsstilssamtalen. DSAM har udgivet en vejledning »Den motiverende samtale«.

Alkoholafhængighed er en sygdom med repetitive tilbagefald. Man kan dele behandling af alkoholafhængighed op i 3:

- Afrusning
- Abstinensbehandling
- Videre behandling af alkoholsyndromet

Oktober 2002

Behandling af alkoholmisbrug side 1

Claudicatio intermittens side 3
Ændrede regler for fravalg af substitution side 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemedelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Ved *afrusningen* må man tage stilling til, om patienten skal indlægges eller kan observeres hjemme. Det er vigtigt at dække patienten ind mod begyndende abstinenser de første døgn fx med benzodiazepinpræparater.

Formålet med *abstinensbehandlingen* er at dæmpe hjernens excitative reaktion på den manglende alkoholtilgængelighed. Dette gøres bedst med benzodiazepiner fx chlordiazepoxid (Risolid). Som alternativ kan karbamazepin (Tegretol) bruges. Barbiturater bør kun bruges under indlæggelse.

Den videre behandling af alkohol syndromet: I Danmark er der 3 lægemidler med specifik indikation som afholdenhedsunderstøttende middel, nemlig disulfiram (Antabus), acamprosat (Campral) og naltrexon (Revia).

Antabus (disulfiram)

Virker på enzymet acetaldehyddehydrogenase – sandsynligvis ved at én eller flere af metabolitterne fra disulfiram bindes til enzymet og inaktiverer dette. Organismen kan da ikke omdanne alkohols primære metabolit acetaldehyd til eddikesyre. Ophobning af acetaldehyd giver symptomer i form af flushing, takykardi, svimmelhed, kvalme, opkastning, åndenød, hovedpine og i svære tilfælde blodtryksfald. Reaktionen styrke afhænger dels af dosis af alkohol og dels af dosis af disulfiram. I sjældne tilfælde kan reaktionen udløse kredsløbskollaps med døden til følge.

Indikation: Stoffet er indiceret hos patienter, som ønsker afholdenhed. Imidlertid kan disulfiram aldrig stå alene, men skal altid kombineres med anden form for støtte og alkoholeksplorerende samtaler.

Kontraindikationer: Primært må man sikre sig, at personer ikke har alkohol i organismen ved indgift. Man bør gøre opmærksom på skjult alkohol, fx i mad. Har maden været varmet op til over 70°C, burde der ikke være alkohol tilbage. Brug af barbersprit har ingen klinisk betydning. Man bør endvidere være opmærksom på evt. samtidig metronidazolbehandling.

Disulfiram bør indtages med forsigtighed hos patienter med svær hjerteinsufficiens mhp. at undgå belastning ved en evt. alkohol-*Antabusreaktion*.

Bivirkninger: De væsentligste er træthed, søvnløshed, gastrointestinale gener i form af diaré og dårlig ånde. Ved langvarig anvendelse af store doser kan der optræde polyneuropati, ligesom leverparenkymbeskadigelser kan ses.

Interaktioner: Da disulfiram generelt hæmmer leverens cytokromsystem, hæmmes omsætningen af en række lægemidler, og reduktion ses også for warfarin, visse tricykliske antidepressiva, SSRI, fenytoin samt adskillige benzodiazepiner. Da metronidazol har en mild disulfiramvirkning, forstærkes virkningen af disulfiram ved samtidig indtagelse af metronidazol.

Dosering: Ofte startes med 800 mg dgl. de 3 første dage, herefter 1.400 mg ugentlig, fordelt på 2 doser. Ved gastrointestinale gener kan man reducere dosis. I tilfælde, hvor patienterne drikker trods behandling, er man nødt til at drøfte patientens ønske om afholdenhed. Hvis man mener, der er indikation for stoffet, kan man øge dosis op til 2 gram om ugen, fordelt på 2 doser. Man skal vaske ud i 1-2 uger efter disulfirambehandling, men der er individuelle variationer.

Campral (acamprosat)

Acamprosat er en GABA-receptoragonist. Teorien er, at kronisk alkoholindtagelse kan være med til at give et nedsat GABA-respons, og at det kan have indflydelse på patienternes alkoholtrang. Samtidig antagoniserer stoffet excitatoriske aminosyrer specielt glutamat. Stoffet absorberes langsomt fra mave-tarm-kanalen, og absorptionen nedsættes yderligere ved samtidig fødeindtagelse.

Indikation: Stoffet anvendes som en del af det omfattende behandlingsprogram for at reducere trang til alkohol hos patienter med alkoholfafhængighed og derved mindske risikoen for tilbagefald.

Kontraindikationer: Nedsat nyrefunktion.

Bivirkninger: Gastrointestinale

gener i form af diaré, kvalme, opkastninger, mavesmerter samt kløe. Sjældent er set makulopapulære hudforandringer, frigiditet og impotens.

Dosering: 666 mg 3×dgl. Ved legemsvægt mindre end 60 kg, evt. 666 mg morgen, 333 mg middag og aften. Behandlingsvarighed anbefales 1 år.

Der foreligger en fransk undersøgelse, som viser, at acamprosat i forbindelse med disulfiram har større effekt end de to stoffer hver for sig ved behandling af alkoholfafhængighed.

Revia (naltrexon)

Naltrexon er en ren opioidantagonist, der blokerer effekten af opioider ved kompetitivt at binde sig til opioidreceptorerne. Alkoholindtagelse medfører frigørelse af hjernens egne opioider (endorfiner), og rationalet bag behandlingen er, at den lystfølelse, som opstår ved endorfinfrigørelsen, hæmmes.

Indikation: Supplerende terapi til vedligeholdelse af alkoholfafholdenhed.

Kontraindikationer: Opioidafhængighed og samtidig brug af opioider, akut hepatitis, lever- og nyreinsufficiens. Bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Bivirkninger: Naltrexon har i sig selv kun få bivirkninger. Der er rapporteret om tilfælde af abnorm leverfunktion. De øvrige gener, der kan forekomme, er som regel abstinenssymptomer efter tidligere opioidindtagelse.

SSRI

De selektive serotonin-reuptakeinhibitorer (SSRI) har igennem en del år været sat i forbindelse med alkoholfafhængighed som muligt anti-craving stoffer. Hypotesen bygger på, at langvarig alkoholindtagelse medfører nedsat serotonin-tilgængelighed i hjernen, og at dette bl.a. kan være med til at forklare den dysfori, som ofte ses i perioden efter et alkoholrecidiv. I de situationer, hvor SSRI hævdes at have haft effekt, er dosis ofte det dobbelte af almindelig gængs antidepressiv dosis. Effekten er dokumenteret hos storforbrugere.

Angstdæmpning

Nogle alkoholafhængige vil i en periode – op til uger – efter et tilbagefald opleve uspecifikke angst- og urosymptomer. Disse kan kuperes med:

- Højdosering af antipsykotika i små doser (Truxal, Nozinan, Sparine m.v.)
- Buspar (buspiron), 5 mg ×3 stigende til 10 mg ×2-3
- Benzodiazepiner – bør kun bruges med forsigtighed og kun i en meget kort periode.

Samtidig er det vigtigt at gøre patienterne opmærksomme på, at fænomenet hos de fleste hører op. Det skal dog afklares, om der foreligger en egentlig co-morbid angstlidelse.

Søvnbesvær

Mange alkoholafhængige klager over søvnbesvær. Dette skyldes, at

alkohol undertrykker REM-søvnen, og at man – når alkoholindtagelsen ophører – får en REM-tilbagefaldseffekt med hyppige mareridt. Det kan være nødvendigt i en kortere periode at supplere med sovemedicin.

- Benzodiazepiner: Stoffer med kort halveringstid
Imovane/Imozop (zopiclon), Stilnoct/Stilnox (zolpidem) eller Zonata (zaleplon).

Hvis der er et element af dysfori i patientens søvn mønster, kan Tolvon (mianserin) forsøges.

Behandlingsresultater

Behandlingsresultaterne for alkoholafhængighed er afhængige af syndromets sværhedsgrad, co-morbide somatiske/psykiatriske lidelsers tilstedeværelse, patientens motivation og evne til at følge behandling samt støtten fra det soci-

ale netværk. Resultaterne er derfor meget blandede, men er ikke forskellige fra behandlingen af andre kroniske lidelser som fx hypertension, astma og type II diabetes. For alle disse lidelser gælder, at næsten alle patienter får tilbagefald, mange glemmer at følge behandling, når det går godt, og de fleste patienter har svært ved at ændre deres livsstil. Amerikanske farmakøkonomiske data tyder på, at det er fornuftigt at behandle alkoholmisbrug. Disse vurderinger omfatter den samlede effekt af medicamentel intervention, kontrol på alkoholklivner etc. Hvor den største effekt ses hos gruppen med det bedste sociale netværk, ses det dårligste resultat hos gruppen med psykisk co-morbiditet.

Finn Zierau

Alkoholenheden, H:S Hvidovre Hospital

Litteraturliste fås på www.irf.dk eller ved henvendelse til Institutttet.

Claudicatio intermittens

Claudicatio intermittens er symptom på en af den aterosklerotiske sygdomsmanifestationer. Symptomerne består af smerter i under-ekstremiteternes muskelgrupper. Smerterne opstår typisk efter nogen gang og lindres altid ved hvile. Hvilke muskelgrupper, der er tale om, afhænger af obstruktionens lokalisation(er) – i praksis drejer det sig om smerter i læg-, lår- og glutealmuskler.

Aterosklerose er en generaliseret sygdom, og sammenlignet med normalbefolkningen har patienter med claudicatio intermittens (»claudicanten«) en 2-4 gange overdødelighed forårsaget af aterosklerose i koronarkarrene, også selv om de ingen symptomer har på iskæmisk hjertesygdom (IHD). Risikoen for amputation er betydeligt mindre end risikoen for udvikling af IHD.

Behandling af »claudicanten« tager derfor ikke kun sigte mod patientens symptomer, men tillige mod den generelle risiko, patienten har, forårsaget af aterosklerose i andre kargebeter. Sidstnævnte kan

være vanskeligt for patienten at forstå, men indgår naturligt i den rådgivning, man må give patienten vedrørende livsstilsændringer.

Behandling af claudicatio intermittens

Gangtræning er den bedste behandling af claudicatio intermittens. Talrige kliniske undersøgelser har dokumenteret, at gangtræning markant øger gangdistancen. En oversigt i Cochrane-biblioteket har påvist en øgning i gangfunktionen på 150%, og en anden nylig oversigt konkluderede, at gangdistancen ved gangtræning kunne forbedres i gennemsnit med 180 meter. Instruction i gangtræning skal indeholde orientering om, at gangtræning bør gennemføres ca. en halv time dagligt eller en time hver anden dag, og at gangtræningen virker bedst, hvis patienten presser sin formåen. Gangtræning bør tilbydes alle »claudicanten« som det primære behandlingstiltag, og kun ved behandlingssvigt eller hos patienter med invaliderende claudi-

catio intermittens bør anden behandling overvejes.

Pentoxifyllin, der ændrer deformbarheden af blodets formede elementer, har været på markedet i mere end 10 år, og kliniske undersøgelser har dokumenteret en beskeden effekt på gangdistancen. En nylig gennemgang af litteraturen har vist, at pentoxifyllin i gennemsnit øger gangdistancen med 44 meter – og følgelig konkluderet, at effekten er så beskeden, at en generel anbefaling af stoffets anvendelse ved claudicatio intermittens ikke er berettiget.

Cilostazol – en fosfodiesterase-hæmmer – er endnu ikke på det nordeuropæiske marked, selv om det har været anvendt i USA siden 1999. Virkningsmekanismen er ukendt, men 4 randomiserede studier har dokumenteret den positive effekt på gangdistancen hos »claudicanten«. I gennemsnit øges gangdistancen med ca. 50%. Langtidseffekten af cilostazol er dog ukendt.

En række andre medikamina og behandlinger er forsøgt anvendt til

behandling af claudicatio inter-
mittens, uden at der er dokumen-
teret overbevisende effekt.

Behandling af den generelle aterosklerotiske risiko

Rygestop er vigtigt ved perifer ate-
rosklerose. Foruden at øge overle-
velsen og nedsætte risikoen for
iskæmisk hjertesygdom m.m., ned-
sættes risikoen for amputation hos
patienter med claudicatio intermit-
tens, ligesom holdbarheden af pe-
rifere karrekonstruktioner øges.
Der er derimod ikke evidens for, at
tobaksophør øger gangdistancen.

Motion (gangtræning) er allerede
omtalt, og den positive effekt på
overlevelsen må forventes at være
den samme som den, der er kendt
ved iskæmisk hjertesygdom.

Kostomlægning bør følge de
samme retningslinjer, som anbefa-

les til patienter med iskæmisk
hjertesygdom.

Trombocyttaggregationshæm-
mere bør ordineres til alle patien-
ter med claudicatio intermittens,
selv om der ikke foreligger direkte
evidens, hvad angår reduktion i
aterotrombotisk risiko inden for
denne patientkategori. Dette skyl-
des imidlertid manglende data
(type II fejl), og det må forventes, at
den veldokumenterede sekundære
profylakse, som er kendt inden for
IHD og apopleksi, også opnås af pa-
tienter med perifer aterosklerose
(PAD: peripheral arterial disease).

Kolesterolsænkende behandling
med statiner bør følge de samme
retningslinjer, som gælder for IHD.
Der foreligger dog kun data fra en
nylig undersøgelse, Heart Protec-
tion Study, som viser, at patienter
med PAD – uden kendt IHD – opnår

samme reduktion i antallet af kar-
diovaskulære komplikationer som
patienter med IHD. Det ville dog
være ønskværdigt med yderligere
undersøgelser til belysning af ef-
fekten hos PAD-gruppen.

Behandling af medicinske lidel-
ser, der disponerer til aterosklerose
(diabetes mellitus, hypertension),
er særlig vigtig hos patienter med
aterosklerotiske manifestationer.

Henrik Sillesen

Karkirurgisk Afd. B, KAS Gentofte

Litteraturliste fås på www.irf.dk eller ved
henvendelse til Institutet.

Symptomerne på claudicatio in-
termittens behandles primært
med gangtræning, og kun ved be-
handlingssvigt bør anden terapi
overvejes. Claudicatio intermit-
tens er markør for iskæmisk
hjertesygdom, og »claudicanten«
skal tilbydes samme risikofaktor-
reduktion som hjertepatienten.

Ændrede regler for fravalg af substitution

Når lægen skriver »Ej S« på re-
cepten, skal han fremover angive
præcist hvilket lægemiddel, apo-
teket ikke må substituere – ellers
kan apoteket se bort fra fravalgs-
påtegningen.

Fra den 30. september 2002 træder
en ændring af substitutionsreg-
lerne i kraft. Det betyder, at apo-
teket nu kan vælge at se bort fra
lægens substitutionsfravalg, »Ej S«,
hvis recepten ikke er fuldstændig
entydig. Når der findes flere læge-
midler med samme navn, skal
lægen derfor fremover angive en-
ten varenummer eller forhandler
(firmanavn) af et lægemiddel for at

være helt sikker på, at apoteket re-
spekterer fravalgspåtegningen.

Parallelimporterede lægemidler
har ofte samme navn som de di-
rekte forhandlede. Apoteket ved
derfor ikke, hvilket lægemiddel
lægen ønsker udleveret til patien-
ten – det direkte forhandlede eller
et af de måske flere forskellige pa-
rallelimporterede. Dette dilemma
er nu løst via apotekets adgang til
at se bort fra fravalgspåtegningen
på en recept, som ikke er entydig.

Ændringen følges op af en æn-
dring af printvejledningen, således
at det varenummer, som automa-
tisk sendes med en edifact-recept
fra lægen til apoteket, vil blive
printet på recepten ved modtagel-
sen på apoteket. Lægernes edb-

leverandører er informeret om
denne ændring, som forventes
gennemført i løbet af efteråret
2002.

Håndkøbslægemidler

De håndkøbslægemidler, der også
må sælges fra andre godkendte
salgssteder end apoteker, har ikke
en fast pris. Som følge heraf er det
ikke muligt at fastlægge, hvordan
apoteket skal substituere mellem
dem, når de ordineres på recept.
Derfor bortfalder apotekets pligt til
at substituere ved disse lægemid-
ler. Apoteket må dog fortsat gerne
substituere, medmindre lægen har
skrevet »Ej S« på recepten.

Anna Behrens

Lægemiddelstyrelsen