

Läkemedelsbehandling av alkoholberoende

– Behandlingsrekommendation

Den 26 oktober 2006 anordnade Läkemedelsverket ett expertmöte med syfte att utarbeta behandlingsrekommendationer för läkemedelsbehandling av alkoholberoende. Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU, publicerade 2001 en kunskapssammanställning, "Behandling av alkohol- och narkotikaproblem", Nr 156 (www.sbu.se). Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation bygger på den sammanställningen, men inför mötet har även en systematisk litteratursökning gjorts avseende nyttillkommen dokumentation (se bakgrundsdocumentation). Socialstyrelsen publicerar inom kort nationella riktlinjer för missbrukarvård www.socialstyrelsen.se.

Huvudbudskap

- Disulfiram, akamprosat och naltrexon har alla en plats i terapin (Rekommendationsgrad A).
- Alla preparaten kan användas vid behandling av alkoholberoende generellt inom hälso- och sjukvården i kombination med ett omhändertagande som innefattar medicinska råd och stöd (Rekommendationsgrad A).
- Såväl akamprosat som naltrexon har god säkerhetsprofil, saknar beroendepotential och har begränsade biverkningar (Rekommendationsgrad A).

Inledning

Säkra epidemiologiska data från Sverige avseende alkoholberoende saknas, men cirka 5 % (punktpre-

valens) av Sveriges vuxna befolkning beräknas ha beroende enligt diagnostiska kriterier för alkoholberoende. Kriterierna för alkoholberoende framgår av Faktaruta 1.

Det grundläggande förhållningssättet inom hälso- och sjukvården är den patientcentrerade konsultationen (se Faktaruta 2). Om alkoholrelaterade hälsoproblem framkommer vid konsultationen kan motiverande samtal leda till minskad alkoholkonsumtion och minskade symtom. Vid konstaterat alkoholberoende kan farmakologisk behandling vara motiverad. Tillgång till specialistkompetens inom psykiatri och beroendevården är en styrka men behandlingen kan även genomföras som en del av en varaktig patientläkarrelation inom primärvården.

Basen i diagnostiken är en god anamnes med fo-

Faktaruta 1. Beroende enligt ICD 10 och DSMIV. I båda systemen skall tre eller flera kriterier vara uppfyllda under ett och samma år.

ICD 10

- (1) Stark längtan efter alkohol.
- (2) Svårighet att kontrollera intaget.
- (3) Fortsatt användning trots skadliga effekter.
- (4) Prioritering av alkoholanvändning högre än andra aktiviteter och förpliktelser.
- (5) Ökad tolerans.
- (6) Ibland fysiska abstinenssymtom.

Beroende DSMIV

- (1) Tolerans, definierat som endera av följande:
 - a) ett behov av påtagligt ökad mängd alkohol för att uppnå rus eller annan önskad effekt.
 - b) påtagligt minskad effekt vid fortgående bruk av samma mängd alkohol.
- (2) Abstinens, vilket visar sig i något av följande:
 - a) abstinenssymtom som är karaktäristiska för alkohol.
 - b) alkohol intas i syfte att lindra eller undvika abstinenssymtom.
- (3) Alkohol används ofta i större mängd eller under en längre period än vad som avsågs.
- (4) Det finns en varaktig önskan om eller misslyckade försök att begränsa eller kontrollera alkoholbruket.
- (5) Mycket tid ägnas åt att försöka få tag på alkohol, använda alkohol eller hämta sig från alkoholets effekter.
- (6) Viktiga sociala aktiviteter, yrkes- eller fritidsaktiviteter överges eller minskas på grund av alkoholbruket.
- (7) Bruket av alkohol fortgår trots vetskap om fysiska eller psykiska besvär som sannolikt orsakats eller förvärrats av alkohol.

kus på diagnostiska kriterier. Depression, ångest och sömnstörningar är vanligt förekommande och kan medföra behov av behandling inom psykiatri (psykiatrisk samsjuklighet). Även somatiska problem, till exempel hypertoni, dyspepsi, hjärtarytmi samt lever- och pankreassjukdomar förekommer mera frekvent bland alkoholberoende patienter.

Ett hjälpmedel vid bedömningen kan vara något av de självrapporteringsinstrument som finns att tillgå, exempelvis WHO:s Alcohol Use Disorder Inventory (AUDIT) (http://www.who.int/substance_abuse/activities/sbi/en/print.html). Se svensk översättning (Faktaruta 3) vars poängantal har starkt samband med beroendediagnos. För ytterligare information se nationella riktlinjer för missbruksvård (www.soci.alstyrelsen.se).

Läkemedel i relation till icke-farmakologisk behandling vid beroende

När naltrexon och akamprosat introducerades betonas vikten av samtidig psykosocial behandling. Flera aktuella studier har dock visat att korta interventioner eller kognitiv beteendeterapi som tillägg till akamprosat inte förbättrar prognosen jämfört med akamprosatbehandling kombinerat med läkarkonsultation. Det är också visat att man får liknande effekt om naltrexonbehandling kompletteras med medicinska råd och stöd som när behandlingen kombineras med ett kognitivt baserat behandlingsprogram.

Sammanfattningsvis talar dokumentationen för att det vid okomplicerat alkoholberoende räcker om behandlingen med akamprosat eller naltrexon kompletteras med läkarkonsultationer, som innefattar råd och stöd för att kliniskt relevant behandlingseffekt ska uppnås (Läkemedelsalternativ, se Faktaruta 4).

Behandlingsmål vid alkoholberoende

Målet för behandlingen är minskade alkoholrelaterade problem. Detta kan uppnås genom alkoholfri-

het, minskad total konsumtion och/eller färre högkonsumtionstillfällen. Målen i det enskilda fallet skall sättas i samråd med patienten.

Behandlingsrekommendation

Disulfiram, akamprosat och naltrexon har alla en plats i terapin av alkoholberoende.

Uppföljning av behandlingsresultatet skall göras regelbundet. Vid utebliven effekt två till tre månader efter behandlingsstart bör läkemedelsbehandlingen omprövas och byte till annat preparat övervägas. Behandlingen vid god effekt bör pågå minst sex till tolv månader. Det saknas kontrollerade studier med längre behandlingstid. Beroendet kan vara ett livslångt tillstånd varför det kan bli aktuellt med nya behandlingsperioder.

Kunskapen är fortfarande begränsad om vilket läkemedel som är att föredra för den enskilda patienten. Valet bör vara individuellt baserat på patientens önskemål och behandlande läkares bedömning. Ålder och köns betydelse för naltrexons effekt är ej helt klarlagt medan studier av campral inte visat att dessa faktorer påverkar läkemedlets effekt.

Den effektvariabel som visat sig mest känslig för naltrexonbehandling är frekvensen högkonsumtionstillfällen. Visst stöd finns för att patienter med hereditet för alkoholberoende och stark begär (craving) har bäst effekt av naltrexon. Dessutom kan naltrexon vara ett lämpligt medel då målet är bättre kontroll (färre högkonsumtionstillfällen) snarare än alkoholfrihet.

Den effektvariabel som har bäst dokumentation för att påverkas positivt av akamprosat är däremot alkoholfrihet. Vid behandling med akamprosat blir fler patienter alkoholfria oberoende av eventuella psykosociala insatser, jämfört med placebo.

Disulfiram försvarar sin plats i läkemedelsbehandlingen när målet är alkoholfrihet. För att behandling med disulfiram skall vara meningsfull krävs dock att det finns möjlighet till övervakad tillförsel samt laboratoriekontroller av leverprover. Tillförsel av disulfi-

Faktaruta 2. Patientcentrerad konsultation

I den patientcentrerade konsultationen får patienten fritt uttrycka sina skäl för att söka läkarkontakt, berätta om sina symtom, tankar och funderingar kring dessa och klargöra sina förväntningar på konsultationen. Patientens föreställningar om sitt hälsoproblem ges utrymme liksom de farhågor som besvären eventuellt väcker angående tillståndets karaktär. Detta underlättas genom att läkaren använder öppna frågor och är uppmärksam på de känslor som patienten ger uttryck för. Syftet med den patientinriktade konsultationen är att försöka förstå patientens sjukdomsupplevelse utifrån dennes eget perspektiv och inte enbart utifrån den medicinska agendan. Därigenom möjliggörs också en bedömning av patientens behov av medicinsk information samt beredskap för att ta till sig rekommendationer om medicinsk behandling och/eller livsstilsförändringar.

(Texten är en sammanfattning från ”Patient-läkarrelationen – läkekonst på vetenskaplig grund” SBU:s publikationsserie, nr 144, 1999 sidan 149. Se även ”Riskbruk och missbruk 2005” (Natur och Kultur, sidan 84–85).

ram subkutant som implantat har inte visats ha bättre effekt än placeboimplantat.

Dokumentationen för kombination av läkemedel mot alkoholberoende är begränsad. Kombination av naltrexon och akamprosot har i studier visats vara säkra och vältolererade, men dokumentationen är ej entydig vad gäller vinster av kombinationen relativt de

enskilda läkemedlen. Kombinationsbehandling bör därför förbehållas specialistvården.

Säkerhet och tolerabilitet






Såväl akamprosot som naltrexon har god säkerhetsprofil och begränsade biverkningar.

Faktaruta 3. Audit

AUDIT

Här är ett antal frågor om Dina alkoholvanor

Vi är tacksamma om Du besvarar dem så noggrant och ärligt som möjligt genom att markera det alternativ som gäller för Dig.

Med ett "glas" menas:									
	50 cl folköl		33 cl starköl		1 glas rött el vitt vin		1 litet glas starkvin		4 cl sprit, t. ex. whisky
Hur gammal är du? <input type="text"/> år		Man <input type="checkbox"/>		Kvinna <input type="checkbox"/>					
1. Hur ofta dricker Du alkohol?	Aldrig <input type="checkbox"/>	1 gång i månaden eller mer sällan <input type="checkbox"/>	2-4 gånger i månaden <input type="checkbox"/>	2-3 gånger i veckan <input type="checkbox"/>	4 gånger/vecka eller mer <input type="checkbox"/>				
2. Hur många "glas" (se exempel) Dricker Du en typisk dag då Du dricker alkohol?		1 - 2 <input type="checkbox"/>	3 - 4 <input type="checkbox"/>	5 - 6 <input type="checkbox"/>	7 - 9 <input type="checkbox"/>	10 eller fler <input type="checkbox"/>			
3. Hur ofta dricker Du sex sådana "glas" eller mer vid samma tillfälle?	Aldrig <input type="checkbox"/>	Mer sällan än en gång i månaden <input type="checkbox"/>	Varje månad <input type="checkbox"/>	Varje vecka <input type="checkbox"/>	Dagligen eller nästan varje dag <input type="checkbox"/>				
4. Hur ofta under det senaste året har Du inte kunnat sluta dricka sedan Du börjat?	Aldrig <input type="checkbox"/>	Mer sällan än en gång i månaden <input type="checkbox"/>	Varje månad <input type="checkbox"/>	Varje vecka <input type="checkbox"/>	Dagligen eller nästan varje dag <input type="checkbox"/>				
5. Hur ofta under det senaste året har Du låtit bli att göra något som Du borde för att Du drack?	Aldrig <input type="checkbox"/>	Mer sällan än en gång i månaden <input type="checkbox"/>	Varje månad <input type="checkbox"/>	Varje vecka <input type="checkbox"/>	Dagligen eller nästan varje dag <input type="checkbox"/>				
6. Hur ofta under senaste året har Du behövt en "drink" på morgonen efter mycket drickande dagen innan?	Aldrig <input type="checkbox"/>	Mer sällan än en gång i månaden <input type="checkbox"/>	Varje månad <input type="checkbox"/>	Varje vecka <input type="checkbox"/>	Dagligen eller nästan varje dag <input type="checkbox"/>				
7. Hur ofta under det senaste året har Du haft skuld känslor eller samvetsförebåelser på grund av Ditt drickande?	Aldrig <input type="checkbox"/>	Mer sällan än en gång i månaden <input type="checkbox"/>	Varje månad <input type="checkbox"/>	Varje vecka <input type="checkbox"/>	Dagligen eller nästan varje dag <input type="checkbox"/>				
8. Hur ofta under det senaste året har Du druckit så att Du dagen efter inte kommit ihåg vad Du sagt eller gjort?	Aldrig <input type="checkbox"/>	Mer sällan än en gång i månaden <input type="checkbox"/>	Varje månad <input type="checkbox"/>	Varje vecka <input type="checkbox"/>	Dagligen eller nästan varje dag <input type="checkbox"/>				
9. Har Du eller någon annan blivit skadad på grund av Ditt drickande?	Nej <input type="checkbox"/>	Ja, men inte under det senaste året <input type="checkbox"/>			Ja, under det senaste året <input type="checkbox"/>				
10. Har en släkting eller vän, en läkare (eller någon annan inom sjukvården) oroat sig över Ditt drickande eller antytt att Du borde minska på det?	Nej <input type="checkbox"/>	Ja, men inte under det senaste året <input type="checkbox"/>			Ja, under det senaste året <input type="checkbox"/>				

Översatt och bearbetad av prof. Hans Bergman, Karolinska Institutet, Stockholm

Har Du besvarat alla frågor? - Tack för Din medverkan!

Faktaruta 4. Läkemedelsalternativ vid alkoholberoende

För fullständig information var god se respektive läkemedels produktresumé.

Disulfiram

Effekt:

Disulfiram, som började användas allmänt på 1950-talet, verkar genom blockering av enzymet acetaldehyddehydrogenas, vilket orsakar ansamling av acetaldehyd i samband med alkoholintag. Acetaldehyd ger upphov till disulfiram/alkoholreaktion: kraftig ansiktsrodnad, känsla av andnöd, hjärtklappning, pulserande huvudvärk, illamående och uppkastningar. Reaktionen kan uppträda redan inom 5–10 minuter hos patient i underhållsbehandling med disulfiram. De kliniska symtomen i samband med alkoholintag kan uppträda upp till 14 dagar efter seponering av disulfiram.

Säkerhet:

Vanligaste biverkningarna är ospecifika symtom som dåsighet, huvudvärk och gastrointestinala symtom, vilka ofta kan relateras till grundsjukdomen. Andra vanliga biverkningar är mani och depressivitet.

Försiktighet bör iaktas vid nedsatt leverfunktion. Disulfiram kan i sällsynta fall ge upphov till hepatocellulär leverskada, vanligen med symtom som vid akut hepatit. Disulfiram ska då omedelbart sättas ut.

Kontraindikationer är hjärtsjukdomar, manifesta psykoser, organisk hjänskada och aktuell leversjukdom.

Naltrexon

Effekt:

Naltrexon är en specifik opioidantagonist. Verkningsmekanismen vid alkoholmissbruk är inte fullständigt klarlagd, men det antas att det endogena opioidsystemet spelar en roll. Risken för att en liten dos alkohol ska utlösa en alkoholperiod minskar under naltrexonbehandling. Detta kan ha samband med hämning av alkoholinducerad eufori. Naltrexon verkar även ha effekt på alkoholbegäret (craving).

Säkerhet:

Naltrexon skall ej ges till patienter med akut hepatit, gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion. Naltrexon ska inte ges till opioidberoende patienter under pågående opioidmissbruk, med anledning av risk för akut abstinenssyndrom. Naltrexon ska inte användas tillsammans med opioidinnehållande läkemedel.

Exempel på vanliga biverkningar; huvudvärk, trötthet, aptitlöshet, törst, frossa och bröstsmärtor, nervositet, ångest, nedstämdhet, sömnsvårigheter, hudutslag, led- och muskelvärk, försenad ejakulation och minskad potens.

Patienter som misstänks använda eller vara beroende av opioider bör provokationstestas med naloxonhydroklorid (Narcanti) före behandling med naltrexon.

Akamprosot

Effekt:

Prekliniska studier har visat att akamprosot utövar en specifik effekt vid alkoholberoende. Akamprosot motverkar hyperexcitation av NMDA-receptorkomplexet. Akamprosot återställer balansen mellan den hämmande transmittorn GABA och den exciterande transmittorn glutamat.

Säkerhet:

Akamprosot ska inte ges till patienter med nedsatt njurfunktion.

En mycket vanlig biverkan som drabbar mer än en av tio patienter är diarré. Andra vanliga biverkningar är buksmärtor, illamående och kräkningar, minskad libido, impotens och frigiditet samt klåda.

Behandlingen med akamprosot bör inledas så snart som möjligt efter upphörd alkoholkonsumtion. Den bör fortsätta även om patienten får återfall.

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

Deltagarnas jävsförhållanden kan erhållas från Läkemedelsverket.

Senior expert Jane Ahlqvist-Rastad
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Björn Beermann
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Mats Berglund
Klinisk Alkoholforskning
Malmö Universitetssjukhus, ing 108
205 02 Malmö

Assistent Kristina Bergström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Verksamhetschef, Docent Stefan Borg
Beroendecentrum Stockholm
Folkungagatan 44, plan 3
Box 17914
118 95 Stockholm

Professor Jörgen Engel
Institutionen för Neurovetenskap och Fysiologi,
Sahlgrenska Akademien
Göteborgs Universitet
405 30 Göteborg

Docent Johan Franck
Beroendecentrum Stockholm
M4:02
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Med dr Hans Hallberg
Dalarnas forskningsråd
Åsgatan 35
791 29 Falun

Docent Markus Heilig
National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
10 Center Drive, 10/1-5334
Bethesda MD 20892-1108
USA

Professor Lars Jacobsson
Psykiatriska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus
901 85 Umeå

Apotekare Malin Johansson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Samordnare, Ordförande Ulf Malmström
Socialstyrelsen
106 30 Stockholm

Senior expert Hans Melander
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Verksamhetschef, Chefsöverläkare
Lars-Håkan Nilsson
Beroendepsykiatri
Akademiska Sjukhuset
Psykiatriskt Centrum
750 17 Uppsala

Professor Anders Romelsjö
SoRAD
Stockholms Universitet
106 91 Stockholm

Familjeläkare Jonas Sjögreen
PRIMA; Familjeläkarmottagningen
Norra Källgatan 26
722 11 Västerås

Chefsöverläkare Bengt Sternebring
Beroendecentrum
Malmö Universitetssjukhus
205 02 Malmö

Professor Agneta Öjehagen
Institution för Kliniska Vetenskaper Lund
Avd för psykiatri
Lunds Universitet
221 85 Lund