

Legemidler i praksis

Legemidler mot alkoholmisbruk

Disulfiram (Antabus) har vært anvendt i over 50 år, men det er først i den senere tid at man har gjort systematiske kunnskapsoppsummeringer for å evaluere den kliniske effekten. Tilsvarende oppsummeringer har vært gjort for to andre legemidler som har vært benyttet til samme formål, det vil si acamprosat (Campral) og naltrekson (Revia). Dette er de tre legemidlene som for tiden er godkjent av legemiddelverket i USA (FDA) til behandling av alkoholavhengighet. Nedenfor vil de farmakologiske og kliniske virkningene bli gjennomgått.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Jørg Mørland

jorg.morland@fhi.no
Divisjon for rettsstoksikologi og rusmiddelforskning
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Det er flere alkoholrelaterte tilstander som kan kreve medisinsk intervensjon. De viktigste er risikofylt storkonsum, alkoholmisbruk og alkoholavhengighet. De to siste tilstandene kan diagnostiseres i henhold til diagnosesystemene ICD-10 og DSM-IV. Risikofylt storkonsum kan oppdages for eksempel ved hjelp av diagnoseverktøyet Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), som er et internasjonalt validert spørreskjema (1). I det registreres inntatte alkoholmengder, frekvens av alkoholbruk, mengder per gang, visse konsekvenser av bruken. Risikoen vil bli angitt med et poeng-tall.

Det er knyttet en rekke utfordringer til effektmålene som skal brukes når man forsøker å behandle alkoholrelaterte tilstander, og det vil bli for omfattende å gå nærmere inn på dette her. Den interesserte leser kan f.eks.

konsultere en artikkelserie i tidsskriftet *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, der en rekke metodologiske problemstillinger på dette området presenteres (2).

Ikke-medikamentell behandling

Det er dokumentert at en rekke ikke-medikamentelle tilnæringsmåter har gunstig effekt ved alle de tre viktigste alkoholrelaterte tilstandene. Effekttørrelsen og varigheten synes imidlertid å variere (3). Kortvarig intervensjon rettet mot risikofylt storkonsum har i mange undersøkelser vist gode resultater. Dette er ofte rådgivning som gis en eller flere ganger med hensyn til alkoholens skadevirkninger, og den kan være ledsaget av forskjellige former for tilbakemeldinger. Det kan gjøres i primærhelsetjenesten med det mål å redusere alkoholinntaket og derved risikoen for en rekke alkoholrelaterte problemer. I en svensk undersøkelse har man kunnet måle en signifikant gunstig effekt i mange år etter kortvarig intervensjon (4).

Det er viktig å være klar over betydningen av alle ikke-medikamentelle tiltak når virkningen av medikamenter i behandlingen skal evalueres, slik det gjøres nedenfor. Ved én alkoholrelatert tilstand, akutt livstruende abstinens (delirium tremens), er imidlertid den medikamentelle behandlingen helt sentral. Dette er en spesialistoppgave som ikke vil bli nærmere gjennomgått her.

Legemidler ved alkoholproblem

Det store flertall av kontrollerte kliniske undersøkelser har vurdert virkningen ved diagnostisert alkoholavhengighet, dvs. den alvorligste alkoholrelaterte tilstanden. Det vanligste opplegget for studiene er at pasientene først blir «tørrelagt», eventuelt reduserer konsumet betydelig, hvorefter de behandles med ikke-medikamentelle metoder og/eller medikamenter. Effektmål som antall alkoholfrie dager, dager før første «sprekk», antall dager med storkonsum, antall alkoholenheter inntatt per dag når det drikkes og totalkonsum over en gitt periode, er de som vanligvis benyttes.

Vår viten om medikamentell behandling er først og fremst knyttet til behandlingen av alkoholavhengige personer. Behandling med legemidler ved lettere former for alkoholproblem er derimot i liten grad studert i kontrollerte undersøkelser. Det er ikke gitt at medikamenter som har vist gunstig effekt med hensyn til redusert konsum hos alkoholavhengige, også vil gjøre dette hos personer der problemene er lettere.

Legemidler

ved alkoholavhengighet

Disulfiram (Antabus) er det eldste medikamentet som har vært benyttet på nevnte indikasjon. Det virker gjennom omdanningsprodukter som inaktiverer enzymet aldehyddehydrogenase. Normalt omdannes acetaldehyd, som er dannet fra etanol, til acetat ved hjelp av dette enzymet. Er enzymet inaktivert av disulfiram, vil acetaldehyd hoppe opp når alkohol inntas. Acetaldehydkonsentrasjonen i blodet vil øke, noe som bl.a. leder til at mastceller blir aktivert og dermed frigir histamin. Alkohol-antabusreaksjonen er karakterisert av hjertebank, rødme, blodtrykksfall, kvalme, brekninger og respirasjonsproblemer. I sjeldne tilfeller forekommer mer alvorlige reaksjoner som hjertesvikt, hjerteinfarkt og i verste fall død.

Tanken bak disulfirambehandling er ikke å påvirke sentralnervesystemet direkte farmakologisk, men at frykten for ubehagsreaksjonen skal avholde pasienten fra å innta alkohol.

Det er få gode kontrollerte studier som har evaluert disulfirams kliniske effekt. Én metaanalyse av de foretatte undersøkelsene konkluderte med at det ikke foreligger noen klinisk signifikant virkning (5). Derimot konkluderte Berglund og medarbeidere i en noe mer detaljert analyse at gunstig virkning ble oppnådd så sant disulfiram ble gitt under supervisjon (3). Effekten har først og fremst gitt seg til kjenne som færre drikkedager etter at pasientene hadde «sprukket» og opplevd alkohol-disulfiramreaksjonen (6).



Hovedbudskap

- Medikamentene acamprosat (Campral) og naltrekson (Revia) kan føre til at alkoholavhengige personer bruker mindre alkohol eller slutter helt, mens effekten av disulfiram (Antabus) er langt mer usikker
- Acamprosat og naltrekson kan også forsøkes profylaktisk hos personer der periodisk drikketrang preger drikkemonsteret
- Ikke-avhengige personer med høyt, risikabelt alkoholkonsum kan ha god nytte av kortvarige intervensjoner der det skadelige konsum settes i fokus og for eksempel biomarkører benyttes

De disulfirampreparatene som har vært tilgjengelig for implantasjon, har så langt overhodet ikke vist noen farmakologisk eller klinisk effekt i kontrollerte undersøkelser (7).

Acamprosat (Campral) har en noe mer uklar virkningsmekanisme. Nyere undersøkelser har konkludert med at stoffet virker som en funksjonell antagonist for effekter som medieres via en eksitatorisk reseptor i hjernen (NMDA-reseptoren). Ved langvarig gjentatt alkoholkonsum skjer det en økning av glutamatfrigjøringen i de mesolimbiske strukturene i hjernen. Det skjer også en oppregulering av visse NMDA-reseptorer, for en oversikt se Heilig & Egli (8). Denne hyperfunksjonen i de mesolimbiske NMDA-systemer er satt i forbindelse med økt ønske om alkoholinntak i gitte situasjoner (craving). Acamprosat har også vært tillagt visse agonistegenskaper vis-à-vis en sederende reseptor (GABA-reseptoren).

Ved en systematisk gjennomgang av litteraturen og metaanalyse av 15 placebokontrollerte undersøkelser som omfattet ca. 4 000 pasienter, ble det funnet en signifikant effekt med hensyn til alkoholabstinens i behandlingsgruppen (3). En annen metaanalyse publisert i 2004 omfattet et litt større pasientmateriale og viste at 36 % av de behandlede var abstinente etter seks måneders behandling, mot 23 % i placebogruppen (9). I en kontrollert undersøkelse av Mason og medarbeidere som gikk over seks måneder, fant man at 52 % av dagene for placebogruppen var uten alkoholkonsum, mens det samme gjaldt for 58 % og 63 % av dagene i de to acamprosatgruppene (10). Hos personer som var godt motivert for totalavholdenhet, ble forskjellen i positiv favør av acamprosatbehandling større.

To nylig publiserte arbeider har imidlertid sådd tvil om nytten av acamprosat i behandling av alkoholavhengighet. Namkoong og medarbeidere fant ingen positiv effekt av medikamentet hos alkoholavhengige koreanere (11). I en annen undersøkelse fra USA ble det heller ikke påvist noen effekt av acamprosat når legemidlet ble gitt alene eller som tillegg til naltrekson eller atferdsterapi (12). Man har så langt ingen god forklaring på den manglende kliniske responsen i disse to undersøkelsene.

Naltrekson (Revia) er en opiatreseptorantagonist for alle de tre viktigste opiatreseptorene. My-opiatreseptoren (MOR) anses viktigst i forbindelse med utvikling av avhengighet. Alkohol er knyttet til opiatssystemet på minst to forskjellige måter. Ved inntak av alkohol vil det for det første kunne frigjøres enkefalin. Via my-opiatreseptoren i det mesolimbiske system kan dette lede til dopaminfrigjøring som kan være delvis ansvarlig for det som oppfattes som belønning og motiverende ved alkoholinntak. For det andre vil det hos personer med utviklet alkoholavhengighet kunne inntre langvarige nevrobiologiske endringer i det mesolimbiske

ke-striokortikale system. Hos alkoholavhengige personer kan f.eks. det å se bilder av alkoholholdige drikkevarer (cues) sette i gang mekanismer som bl.a. frigjør endogene opioider i nervebaner, som igjen kan lede til opplevelse av økt trang til alkoholinntak. Naltrekson skulle således både kunne redusere euforien knyttet til alkoholinntak og dempe den stimulusutløste drikketrangen.

I metaanalysen til Berglund og medarbeidere fant man at opiatantagonister sammen med atferdsterapi eller liknende opplegg ga bedre resultater enn atferdsterapi alene (3). To nyere metaanalyser av et større antall kontrollerte undersøkelser har også konkludert med at naltrekson reduserer risikoen for «sprekk» hos avvente alkoholavhengige (13, 14). Det er videre diskutert om naltrekson kan utøve sin gunstige effekt uavhengig av samtidig atferdsterapi, siden det har vært hevdet at sistnevnte først og fremst virker ved å opprettholde villigheten til å bruke naltrekson (8). Garbutt og medarbeidere har vist gunstig klinisk effekt av et injiserbart naltreksondepotpreparat (15). I en ny undersøkelse fant man god effekt av naltrekson enten gitt alene eller sammen med atferdsterapi (12).

Langtidsbruk av naltrekson har vært knyttet til visse bivirkninger med levertoksisitet som den mest alvorlige. Her er det etter alt å dømme en viss doseavhengighet, slik at risikoen ved aktuelle doser (25–100 mg/døgn) neppe er høy. I Norge er alkoholavhengighet så langt ikke godkjent som indikasjon for bruk av naltrekson (Revia).

Acamprosat og naltrekson har forskjellig virkningsmekanisme. På et teoretisk grunnlag kunne derfor en kombinasjonsbehandling av disse stoffene virke som et interessant alternativ. Nyere resultater har likevel ikke gitt støtte for noen gevinst av en slik behandling (12).

Avslutning

Faglitteraturen gir ganske gode holdepunkter for at acamprosat og naltrekson kan være til nytte hos helt eller delvis tørlagte alkoholavhengige i å hindre «sprekk», dvs. tilbakefall til storkonsum av alkohol. Men det gjelder likevel ikke alle. Om den samme kunnskapen kan brukes som grunnlag for å benytte de samme legemidlene til pasienter med mindre uttalte alkoholproblemer, dvs. de som ikke fyller kravene til en avhengighetsdiagnose, synes mer usikkert. Derimot kan de samme legemidlene antakelig forsøkes som profylakse hos personer der periodisk sterk drikketrang preger konsummønstret.

Nye medikamenter er under utprøving i behandlingen av alkoholavhengighet. Blant de mer lovende er ondansetron (serotoninreseptor-3-antagonist) og baklofen. Kliniske utprøvinger har gitt positive resultater for begge, men foreløpig er de ikke godkjent for noen alkoholrelatert indikasjon. I tillegg finnes det en hel rekke nye stoff på forskjellige

trinn i utprøvningsprosessen. Man begynner å se konturene av et bilde der økt forståelse av det nevrobiologiske grunnlag for storkonsum, alkoholmisbruk og avhengighet kanskje kan bidra til utvikling av nye behandlingstilbud og -strategier for pasienter med alkoholproblem.

Litteratur

1. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption. II. *Addiction* 1993; 88: 791–804.
2. Allen JP. Measuring outcome in interventions for alcohol dependence and problem drinking: Executive summary of a conference sponsored by the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1657–85.
3. Berglund M, Thelander S, Salaspuro M et al. Treatment of alcohol abuse: An evidence-based review. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1645–56.
4. Kristenson H, Österling A, Nilsson J-Å et al. Prevention of alcohol-related deaths in middle-aged heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 473–84.
5. Hester RK, Miller WR. Alcoholism treatment approaches: effective alternatives. Needham Heights, MA: Allyn and Bacon, 2003.
6. Fuller RK, Brachey I, Brightwell DR et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A veterans administration cooperative study. *JAMA* 1996; 256: 1449–55.
7. Johnsen J, Mørland J. Disulfiram implant: A double-blind placebo controlled follow-up on treatment outcome. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 532–6.
8. Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: Target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 855–76.
9. Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of acamprosat in the maintenance of abstinence in alcohol dependent individuals: Results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 51–63.
10. Mason BJ, Goodman AM, Chabac S et al. Effect of oral acamprosat on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: The role of patient motivation. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 383–93.
11. Namkoong K, Lee BQ, Lee PG et al. Acamprosat in Korean alcohol-dependent patients: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2003; 28: 135–41.
12. Anton R, O'Malley SS, Ciarulo DA et al. Combined pharmacotherapies and behavioural interventions for alcohol dependence. *JAMA* 2006; 295: 2003–17.
13. Bouza C, Angeles SM, Munoz A et al. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosat in the treatment of alcohol dependence: A systematic review. *Addiction* 2004; 99: 811–28.
14. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD 001867.
15. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1617–25.

Manuskriptet ble mottatt 16.6. 2006 og godkjent 17.10. 2006. Medisinsk redaktør Geir Jacobsen.