



# Medicinsk alkoholbehandling -efter Antabus®

Danmark er et af de få lande, hvor Disulfiram (Antabus®) har vundet stor udbredelse. Der bliver hvert år solgt cirka 750.000 døgndoser, og over 20.000 patienter får årligt udskrevet recept på Antabus, mens forbruget af de øvrige farmakologiske midler til behandling af alkoholafhængighed samlet udgør knap 100.000 døgndoser. Det er ærgerligt, at det kun er Antabus, der bruges så meget, for der er i de sidste 20 år udviklet andre midler, som er særdeles veldokumenterede.

## AF ULRIK BECKER

Ligesom med andre former for behandling kan behandlingen med lægemidler ikke stå alene. Den skal kombineres med evidensbaseret, struktureret samtalebehandling. Man skal opfatte farmakologisk behandling (medicinsk behandling) som et supplement til psykosocial behandling og vice versa.

Stigende viden om neurobiologiske ændringer hos alkoholafhængige har medført udvikling af lægemidler, som mere specifikt kan medvirke til at normalisere de neurobiologiske processer, der er relateret til risiko for recidiv (tilbagefald) og craving (stærk fysisk og psykisk trang), som er centrale elementer i afhængighedens symptomatologi. Det er især neurotransmittere (signalstoffer) som *dopamin* (hjernens belønningsstof), *GABA* (hjernens dæmpende stof; 'hjerne-stesolid'; 'bremsen';  $\gamma$ -aminohydroxybutyrat), *NMDA* (hjernens stimulerende stof; 'speederen'; N-methyl-D-aspartat; glutamat), *serotonin* (hjernens humørstof; 5-HT<sub>3</sub>, 5-hydroxytryptamin), og *opioider* (morfinstoffer; endorfiner), der er aktive hos patienter med afhængighed (1).

Der er ingen tvivl om, at farmakologisk behand-

ling har en central plads i behandlingen af patienter med alkoholafhængighed, som det også fremgår af alle internationale behandlingsanbefalinger og guidelines - og nu også i Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje om Alkoholbehandling. I det følgende gennemgås den videnskabelige dokumentation for effekten af de stoffer, som bør anvendes i alkoholbehandlingen (2, 3, 4).

## Disulfiram (Antabus®)

Disulfiram (2,3,4) virker i kroppen på den måde, at det medfører ophobning af Acetaldehyd (nedbrydningsprodukt af alkohol), hvis man drikker alkohol (som det fremgår af Figur 1). Ved indtagelse af selv små mængder alkohol giver den samtidige indtagelse af Disulfiram anledning til en karakteristisk acetaldehydforgiftning med varmekølelse, ansigtsrødme, hjertebanken, åndenød, kvalme, tørst og angst. Reaktionen kan dæmpes med antihistaminer. Ud over ovenstående effekt har Disulfiram måske også en effekt på dopaminsystemet (5,6).

Det er imidlertid ikke en egentlig farmakologisk effekt, der udnyttes, når man anvender Disulfiram i alkoholbehandling - det er i stedet frygten for at blive syg

med de nævnte ovenstående symptomer. Det er derfor umuligt at designe og gennemføre egentlige dobbelt-blindede placebo kontrollerede undersøgelser (hvor hverken patient eller læge ved, hvilken behandling den enkelte forsøgsdeltager får – i modsætning til enkelt blindende forsøg, hvor kun patienten er uvidende) af, hvilken effekt Disulfiram egentlig har, fordi blindingen vil forsvinde ved alkoholindtagelse: Patienten, der er i Disulfiram-gruppen, vil nemlig få symptomer og er dermed klar over, hvilken behandling vedkommende har fået.

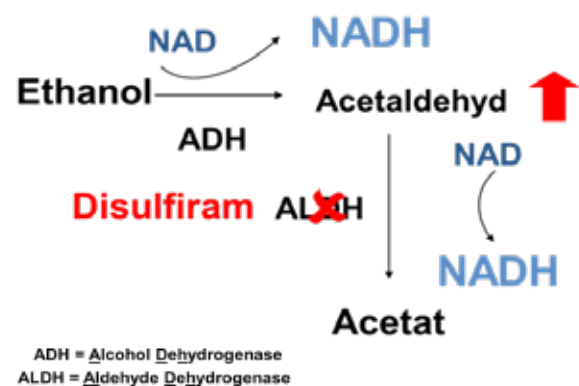
Disulfiram doseres sædvanligvis to gange ugentligt, men nogle patienter skal have højere doser for at opnå den ønskede enzymhæmning. Patienter, som sættes i Disulfirambehandling, skal have en klar forståelse af stoffets virkning og bivirkninger, ligesom stoffet kan være farligt at anvende hos patienter med et meget destruktivt drikkemønster, da de muligvis vil drikke uanset medicinens virkning. Disulfiram som depot/implantat (langtids-præparater lagt under huden) er uden hverken klinisk eller farmakologisk effekt.

Disulfiram bør heller ikke gives til patienter med hjertesygdom eller til gravide eller ammende. Det kan dog gives til svært leversyge ud fra den betragtning, at alternativet – at drikke videre – er langt værre. En frygtet bivirkning er dog den såkaldte Disulfiram-leverbetændelse, som er en reaktion i leveren, der kan forløbe fatalt, og som også i Danmark har været årsag til levertransplantation. Der er imidlertid tale om en meget sjælden bivirkning, som ses hos 1 ud af 30.000 behandlede per år eller sjældnere. På grund heraf har det været foreslået at måle levertal på alle patienter, men der er ikke dokumentation for en gavnlig effekt af denne anbefaling. Ellers ses få bivirkninger under Disulfirambehandling, eksempelvis træthed, mavesmerter, kvalme, diarré.

Ved gennemgang af litteraturen om Disulfiram er der i alt 3 lodtrækningstudier (forsøg, hvor patienterne fordeles til behandling efter lodtrækning), hvori der indgår Disulfiram, og en gennemgang af disse viste, at der er en tendens til flere afholdende dage og længere tid til første alkoholindtagelse blandt de alkoholafhængige, der behandles med Disulfiram, men modsat også en tendens til et højere alkoholindtag efter seks måneders behandling. Der er desuden ikke effekt af blot at udskrive en recept på Disulfiram uden også at overvåge indtagelsen af stoffet.

Den Nationale Kliniske Retningslinje om Alkoholbehandling har en svag anbefaling imod anvendelsen af Disulfiram, idet det anbefales kun at anvende Disulfiram efter nøje overvejelse sammen med samtalebehandling, da effekten på alkoholafhængighed netop er usikker, og der kan være bivirkninger. Herudover konkluderes i retningslinjerne, at det ikke er god klinisk praksis at give superviseret Disulfiram-behandling uden samtidig at tilbyde et struktureret samtaleforløb til personer med alkoholafhængighed (3).

**FIGUR 1** Figuren viser omsætningen af alkohol (ethanol) via det giftige Acetaldehyd til Acetat. Disulfiram blokerer omsætningen, så der ophobes Acetaldehyd.



### Utilstrækkeligt grundlag for Antabus

Som det fremgår af ovenstående, er der ikke tilstrækkeligt grundlag for den betydelige udbredelse, Antabus har fået i dansk alkoholbehandling, og man bør tage op til overvejelse, om der er tilstrækkelig grund til at fortsætte den rutinemæssige brug af Disulfiram, som tilfældet er mange steder.

**Skal vi så helt holde op med at anvende Disulfiram? Nej – man skal bare tænke sig godt om og overveje andre former for behandling – også andre medikamenter som førstevalgs-præparat.**

Disulfiram vil fortsat have en plads i behandlingen af alkoholafhængighed til patienter, som har gennemgået anden behandling uden effekt, og til patienter, som har gode erfaringer med Disulfiram fra tidligere, og som føler sig trygge herved, men altså ikke som førstevalgs-præparat. Under alle omstændigheder skal det gives superviseret og ikke blot på recept. Effekten af Disulfiram

ram er under alle omstændigheder beskeden, og Disulfiram angriber heller ikke det egentlige problem, som er afhængigheden, men det kan dog være en hjælp i starten af forløbet.

Disulfiram koster cirka 6 kr./døgn

### **Acamprosat (Campral®)**

Acamprosat (2, 3, 4) er et stof, der hæmmer NMDA-systemet (mindre 'speeder') og stimulerer GABA-systemet (mere 'bremse') i hjernen og har derfor en hensigtsmæssig neurobiologisk effekt, fordi der netop er en ubalance mellem disse to signalstoffer hos alkoholafhængige, der er holdt op med at drikke. Effekten af Acamprosat er veldokumenteret, men har kun opnået ringe udbredelse.

Acamprosat skal indtages 3 gange dagligt, og det kan derfor være et problem at få patienterne til at tage medicinen over længere perioder. Behandlingen bør stoppes, hvis der ikke er effekt efter 4-6 ugers behandling. Behandlingsvarigheden er ikke endeligt fastlagt, men de fleste forsøg og studier med Acamprosat anvender 6-12 måneders behandling. Som al anden medicin har også Acamprosat bivirkninger med diarré, kvalme, oppustethed og impotens som de hyppigste, men generelt er bivirkninger sjældne.

I den Nationale Kliniske Retningslinje omtales 17 lodtrækningsstudier med Acamprosat med over 4.000 deltagende patienter. Effekten af Acamprosat er således særdeles veldokumenteret og har været kendt i mere end 10 år, men har på trods heraf som nævnt kun opnået ringe udbredelse. Acamprosat øger andelen af totalt afholdende alkoholafhængige personer efter et års behandling og ved et års opfølgning efter endt behandling. Det øger desuden antallet af dage med afholdenhed samt varighed af afholdenhed. Det ser ud til, at effekten af Acamprosat forstærkes af samtidig kognitiv samtaleterapi. Herudover virker Acamprosat særlig godt hos patienter med craving og angst samt hos patienter, der har afholdenhed som målsætning (7). Der skal behandles 6-11 patienter i 6-12 måneder med Acamprosat for at undgå ét tilbagefald, og der skal behandles 16 patienter for at undgå ét frafald. I forhold til mange andre former for behandling er det rigtig gode resultater.

De fleste patienter med afhængighed bør rådes til fuldstændig afholdenhed, og hos disse bør Acamprosat tilbydes som førstevalgs-præparat sammen med sam-

talebehandling. Den Nationale Kliniske Retningslinje om Alkoholbehandling har en stærk anbefaling af at tilbyde Acamprosat som supplement til samtalebehandling til alkoholafhængige (3).

Acamprosat koster cirka 11 kr./dag, men der er generelt klausuleret tilskud.

### **Naltrexon (Naltrexon®, Naltrexone®, Adepend®)**

Naltrexon (2, 3, 4) hæmmer opioid-systemet og reducerer via dopamin-systemet den belønningseffekt, som alkohol forårsager i hjernen. Effekten af Naltrexon er meget veldokumenteret, men har ligesom Acamprosat også kun vundet meget lille udbredelse i Danmark.

Naltrexon skal doseres med en enkelt daglig dosis, men har flere bivirkninger i form af kvalme, hovedpine og svimmelhed, ligesom man skal være forsigtig ved svær leversygdom. Naltrexon må ikke bruges hos patienter, der også er i behandling med morfinstoffer. Man bør stoppe med behandling med Naltrexon, hvis der ikke er effekt efter 4-6 ugers behandling. Hvis der er effekt, kan behandlingen fortsættes i 3-6 måneder.

I den Nationale Kliniske Retningslinje omtales 26 lodtrækningsstudier med næsten 4.200 deltagere, som viste, at Naltrexon nedsætter alkoholindtaget efter tre måneders behandling og øger andelen, der er afholdende efter tre måneder, mens effekten på længere sigt er usikker. Naltrexon reducerer alkoholindtagelse per drikkeepisode og kan muligvis dermed mindske alkoholindtaget hos alkoholafhængige, der ikke er helt afholdende. Der skal behandles 8 patienter i 3 måneder for at undgå ét tilbagefald og 10 patienter i 3 måneder for at opnå yderligere én, der er afholdende. Det ser ud til, at Naltrexon er mest effektivt hos patienter med familiær disposition til alkoholafhængighed og tidlig debut af alkoholproblematikken, ligesom det er bedst til patienter, der har et ønske om kontrol over alkoholforbruget mere end total afholdenhed (7, 8, 9). Til disse patienter kan man vælge Naltrexon som første valg.

Den Nationale Kliniske Retningslinje om Alkoholbehandling har en svag anbefaling af at tilbyde Naltrexon som supplement til samtalebehandling til alkoholafhængige.

Naltrexon behandling koster ca. 9 kr./dag, men sammenlignet med for eksempel at drikke videre og med prisen for samtalebehandling er der ikke tale om nogen dyr behandling. Der er ikke generelt tilskud,



men der skal søges enkelttilskud, såfremt der er effekt af behandlingen.

## Andre behandlinger

**Nalmefen (Selincro®)** (3) har en lignende effekt som Naltrexon. Nalmefen er udelukkende testet på patienter, hvor en reduktion i alkoholforbruget og ikke total afholdenhed var målsætningen, og behandlingskonceptet er dermed udtryk for et paradigmeskift (10). Det er de færreste patienter, der vil opfylde disse kriterier i en dansk behandlingskontekst, men Nalmefen kan være nyttig for udvalgte patienter med lettere grader af afhængighed uden komplikationer, som ikke har et ønske om at blive helt afholdende, men gerne vil reducere deres alkoholforbrug.

Den Nationale Kliniske Retningslinje om Alkoholbehandling har en svag anbefaling imod at anvende Nalmefen (3). Nalmefen bør kun anvendes sammen med samtalebehandling til personer med alkoholafhængighed efter nøje overvejelse, da effekten af Nalmefen er usikker, og der kan være bivirkninger.

Nalmefen findes som tabletter á 18 mg og doseres "efter behov" (p.n.) en maksimal dosis af 1 tablet dagligt. Nalmefen koster cirka 40 kroner per dosis, og der skal søges enkelttilskud ved effekt.

**Anden farmakologisk behandling** Der er ikke dokumentation for øget effekt af kombinationsbehandling mellem Acamprosat og Naltrexon (11).

SSRI præparater ("lykkepiller"; antidepressiv medicin, der øger Serotonin-koncentrationen i hjernen) har ikke effekt på alkoholafhængigheden som sådan, men skal bruges på samme måde, som hos patienter uden afhængighed. Det vil sige til patienter med især angst og depression. En række andre medikamenter som Baclofen, Topiramat, og Vareniclid vil formentlig få en plads i alkoholbehandlingen i fremtiden, men evidensen er i øjeblikket for begrænset til en generel anbefaling i klinisk praksis (2, 4).

## Hvordan skal farmakologisk behandling håndteres?

Der skal en læge til at udskrive receptpligtig medicin. Det er det eneste, læger har monopol på. I alkoholbehandling er det selvfølgelig bedst at anvende den læge, der er sundhedsfaglig ansvarlig eller lægekonsulent i selve alkoholbehandlingen. Ellers må det være patienternes egen læge, der ordinerer den farmakologiske

behandling i et samarbejde med og under vejledning af alkoholbehandlere.

Første valg er Acamprosat, som bør tilbydes alle, der starter behandling for afhængighed. Alternativt kan Acamprosat tilbydes til alle, hvor angst og craving er fremtrædende symptomer i afhængigheden.

Hvis der ikke er effekt heraf, kan man overveje Naltrexon. Naltrexon vil være 1. valg til afhængige patienter med tidlig alkoholdebut og familiær disposition.

Hvis der heller ikke er effekt af Naltrexon, kan man overveje at prøve Disulfiram.

## Disulfiram – eller Antabus – som i dag er den langt mest anvendte form for medicinsk behandling, bør altså i stedet være tredje valg.

Man skal selvfølgelig ikke undlade Disulfiram hos patienter, som har fået det før eller er i behandling, og som har gode erfaringer med det. Alt samtidigt med struktureret - og gerne kognitiv - samtaleterapi. ■

## REFERENCER

- (1) Ulrik Becker og Janne Schurmann Tolstrup (red.): Alkohol, brug, konsekvenser og behandling. 1. udgave. København, Munksgård, 2016. Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering: Alkoholbehandling – en medicinsk teknologivurdering. København.
- (2) Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2006
- (3) Sundhedsstyrelsen: National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed. Sundhedsstyrelsen, København, 2015.
- (4) NICE: The Nice guideline on diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. London: National Institute for Clinical Excellence. 2011.
- (5) Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP: The status of Disulfiram: a half of a century later. J Clin Psychopharmacol 2006; 26: 290-302.
- (6) Ulrichsen J, Nielsen MK, Ulrichsen M.: Disulfiram in severe alcoholism - an open controlled study. Nord J Psychiatry 2010; 64: 356-62.
- (7) Verheul R, Leher P, Geerlings PJ, Koeter MW, Van den BW: Predictors of acamprostate efficacy: results from a pooled analysis of seven European trials including 1485 alcohol-dependent patients. Psychopharmacology (Berl.) 2005; 178: 167-73.
- (8) Gianoulakis C: Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. J Psychiatry Neurosci 2001; 26: 304-18.
- (9) Monterosso JR, Flannery BA, Pettinati HM, Oslin DW, Rukstalis M, O'Brien CP, et al.: Predicting treatment response to naltrexone: the influence of craving and family history. Am J Addict 2001; 10: 258-68.
- (10) van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A, for the SENSE Study Group: Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. Journal of Psychopharmacology 2014 August 01;28(8):733-744.
- (11) 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.