

AKAMPROSAT OCH NALTREXON GER NYA INFALLSVINKLAR

Akamprosat godkändes i Sverige den 1 oktober 1996 för indikationen alkoholberoende. En helt ny typ av behandlingsprincip för alkoholberoende patienter har därmed blivit tillgänglig. Akamprosat har givits till 3 338 individer i kontrollerade studier, och antalet helnyktra patienter ökade mellan 10 och 20 procent jämfört med placebo i olika studier. Behandlingen måste kombineras med psykosociala behandlingsåtgärder för att vara effektiv. I Sverige finns erfarenheter från en kontrollerad randomiserad studie med ett annat preparat, naltrexon, som kliniskt används på ett liknande sätt. Dessa erfarenheter redovisas i artikeln.

Farmakologisk behandling vid alkoholberoende har sedan flera decennier använts dels under avgiftningsperioden och då framför allt för att undvika delirium tremens och abstinenskramp, dels under den fortsatta behandlingen i form av aversionsbehandling med disulfiram eller kalciumkarbamid. Under det senaste decenniet har flera olika typer av farmaka prövats för att direkt försöka påverka individens alkoholkonsumtion. Dessa preparat anses påverka de centrala beroendemekanismerna antingen så att konsumtionen minskar eller så att återfallsrisken blir mindre.

Akamprosat (Campral) är det första preparat som godkännts i Sverige av Läkemedelsverket för detta ändamål. Naltrexon, en opiatreceptorantagonist, har godkännts i USA för samma indikation. Två studier [1, 2] har visat god effekt under 12 veckors naltrexonbehandling, framför allt vad gäller att förhindra berusningsdrickande. Materialen har varit medelstora, N = 70 respektive N = 97. Flera studier pågår i USA och två europeiska studier har genomförts i England och Tyskland, där resultaten ännu inte publicerats. I Sverige pågår en multicenterstudie med sex månaders naltrexonbehandling.

Andra preparat som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och bromokriptin har också prövats, men befinner sig i utvärderingsskede. Flera översikter har publicerats de senaste månaderna som belyser det aktuella läget [3, 4].

I denna artikel presenteras först behandling med akamprosat baserat på en litteraturgenomgång. Därefter redogörs för de erfarenheter som erhållits vid den svenska multicenterprövningen av naltrexon.

Verkningsmekanism

Akamprosat är kalciumacetylhomotaurinat, ett syntetiskt derivat av homotaurin, som är en strukturell analog till gammaaminosmörtsyra (Gaba). Den första kontrollerade studien presenterades 1985. Fortfarande är dock verkningsmekanismerna inte klarlagda. Akamprosat påverkar Gaba på ett komplext sätt beroende bl a på aktiviteten i systemet, de excitatoriska effekterna av glutamat (NMDA-receptorer) samt den ökade aktiviteten i kalciumkanalerna i cellmembranen [5]. Det är möjligt att också opioidsystemet är påverkat [6]. Effekten på Gaba-mekanismerna uppmärksammades tidigt. Några belägg för att preparatet i sig skulle kunna utlösa beroende föreligger dock inte i den kliniska litteraturen. Mycket intresse i den senaste forskningen rör effekterna på glutamat via NMDA-receptorerna. Det bör dock påpekas att kunskaperna om verkningsmekanismerna är ofullständiga och betydligt sämre än för många andra av de aktuella preparaten inom området.

Den kliniska effekten av akamprosat är fortfarande oklar. Littleton menar i sin översikt att akamprosat påverkar suget, »craving», efter alkohol. Detta stöds av de kliniska studierna som visar att akamprosat förlänger den helnyktra perioden. Naltrexon har kraftigare effekt när det gäller att förhindra fortsatt konsumtion efter det att patienten tagit alkohol. Naltrexon blockerar möjligen belönings effekterna av alkohol.

Det saknas dock dokumentation i de kliniska studierna som visar att suget minskar efter akamprosatillförsel. Det har också varit svårt att dokumentera

Författare

MATS BERGLUND
professor, överläkare, alkohol- och narkotikakliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

JAN BALLDIN
docent, överläkare, vuxenpsykiatriska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Mölndal

PREBEN BENDTSEN
chefsöverläkare, beroendekliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

STEFAN BORG
docent, chefsöverläkare, psykiatriska beroendekliniken, S:t Görans sjukhus, Stockholm

JOHAN FRANCK
biträdande överläkare, Magnus Huss klinik, Karolinska sjukhuset, Stockholm

LENNART GUSTAFSSON
överläkare, psykiatriska kliniken, Universitetssjukhuset, Umeå

JAN HALLDIN
överläkare, toxikomanikliniken, Danderyds sjukhus

MARIANNE MÅNSSON
specialistläkare, alkohol- och narkotikakliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

LARS-HÅKAN NILSSON
överläkare, alkohol- och narkotikaenheten, Centrallasarettet, Västerås

GÖRAN STOLT
chefsöverläkare, psykiatriska kliniken, toxikomaniavdelningen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

ANDERS WILLANDER
konsulent, Auramottagningen, Stockholm.

samband i kliniska studier mellan reduktion av alkoholsug och missbruksfrihet. Förståelsen av de kliniska mekanismerna är fortfarande otillfredsställande. Samtidigt bör påpekas att naltrexonstudierna genomgående använt sig av bättre vetenskaplig metodik. Akamprosatforskarna har endast utgått från helnykterhetens varaktighet och

inte analyserat vad som händer efter begynnande alkoholkonsumtion.

Kliniska studier av akamprosat

Patienterna har varit avgiftade under 14 dagar innan behandlingen inletts. Vanligtvis har avgiftningen skett inneiggande. I en studie, som inte visar skillnader mellan akamprosat och placebo, hade patienterna ej blivit tillfredsställande avgiftade innan behandlingen inletts.

Man har därefter genomfört sin vanliga psykosociala behandling, där akamprosat eller placebo lagts till. Behandlingen har i regel pågått mellan 6 och 12 månader och varit av stödjande och rådgivande typ. I en studie har också placebo givits enkelblint mellan 13 och 18 månader. Det vanligaste uppföljningskriteriet har varit helnykterhet: dels tiden till första återfallet och dels den kumulativa tiden av helnykterhet.

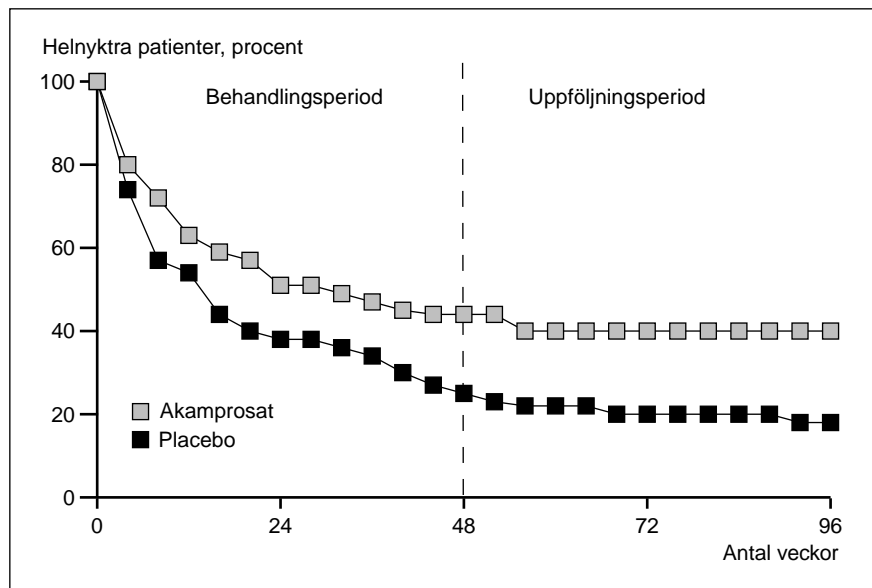
Vid det senaste mötet i European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA) i Stuttgart presenterades en sammanställning [7] av samtliga genomförda studier. I elva europeiska studier hade sammanlagt 3 338 individer randomiserats till behandling med akamprosat eller placebo. Av dessa hade 50 procent av patienterna med aktiv drog och 40 procent med placebo fullföljt behandlingen. Av dem var 67 respektive 54 procent helnyktra. Antalet helnyktra dagar var 49 procent respektive 40 procent (Tabell I).

Resultaten varierar dock mellan de olika studierna. De med bäst studieprotokoll uppvisar också större skillnader mellan akamprosat och placebo. I Figur 1 redovisas en tysk studie [8]. Siffrorna för patienter som fullföljde behandlingen var 59 respektive 40 procent, helnykterhet förelåg i 43 respektive 21 procent och antalet helnyktra dagar var 62 respektive 45 procent. Andra året, då ingen farmakologisk behandling eller placebo givits, är den uppnådda nykterheten i stort sett konstant i både akamprosat- och placebogruppen.

I Pailles och medarbetarens studie [9] (Figur 2) gavs placebo till samtliga patienter mellan 12:e och 18:e månaden. Behandlande läkare kände till detta, medan patienten inte gjorde det. Likhe-

Tabell I. Sammanställning av resultaten från de elva europeiska akamprosatstudier där preparatet jämförts med placebo (N = 3 328).

Resultat	Akamprosat (procent)	Placebo (procent)
Fullföljande patienter	50	40
Helnyktra patienter	67	54
Helnyktra dagar	49	40



Figur 1. Den tyska akamprosatstudiens resultat [8] uttryckt i frekvensen kontinuerligt helnyktra patienter. Kurva med fyllda cirklar visar akamprosatgruppens resultat, kurva med fyllda fyrkanter placebogruppen.

ten med den tyska studien är påfallande. Det tycks inte behövas ytterligare psykofarmakologisk behandling, när väl en stabil nykterhet uppnåtts. Vad gäller doskillnaderna gavs den lägre dosen till dem som vägde mindre än 60 kg, den högre till dem som vägde mer än 60 kg.

Behandlingsmål

De studier som gjorts på akamprosat och naltrexon har samtliga inkluderat patienter som haft helnykterhet som målsättning. I samtliga studier har också den farmakologiska behandlingen kombinerats med psykosocial behandling.

De europeiska studierna (akamprosat) skiljer sig från de amerikanska (naltrexon) genom en längre behandlingsperiod (6–12 månader jämfört med 3 månader).

I tidigare litteratur har behandlingseffekternas stabilitet ifrågasatts vad gäller psykosocial behandling [10]. Nyare studier talar för att det är nödvändigt med åtminstone sex månaders behandlingstid för att få stabila effekter med psykosociala metoder. I Figur 3 presenteras sambandet mellan olika faser i ett tvåårigt psykosocialt behandlingsprogram med förloppet efter ytterligare två år. Initiala data och förloppet under de första sex månaderna hade inget samband med resultatet efter fyra år i motsats till det som hände efter sex månader i terapin [11]. För att missbruksfriheten skall bli stabil krävs således mellan sex och tolv månaders behandling. Detta gäller för patienter med måttligt uttalat alkoholberoende.

Psykosocial behandling

Samtidig psykosocial behandling tycks krävas för att den farmakologiska behandlingen skall ge effekt. Akamprosatstudier har använt »sedvanlig be-

handling» och ej sökt definiera behandlingsåtgärderna på något mer systematiskt sätt, i s k manualer.

De amerikanska naltrexonstudierna söker definiera behandlingen på ett systematiskt sätt. I en av studierna kunde visas [1] att det skedde en interaktion (ömsesidig förstärkning) av naltrexon och kognitiv beteendeterapi. De som fått denna typ av behandling, hade förmågan att ej dricka sig berusade vid påbörjad alkoholkonsumtion i motsats till övriga grupper. I den svenska naltrexonstudien användes två typer av behandling med avsikten att bekräfta detta fynd.

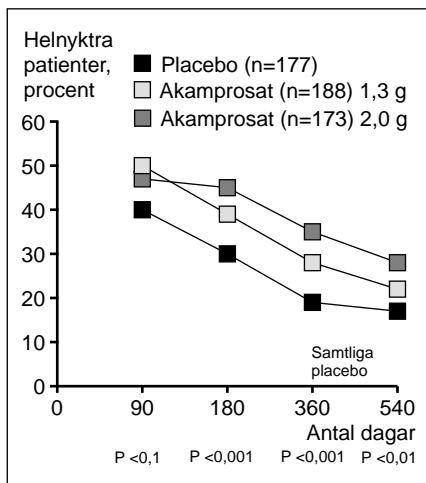
Svårigheter med akamprosat

Vad gäller biverkningar rapporterades mag-tarmproblem hos 25 procent av akamprosatpatienterna och hos 18 procent av placebopatienterna, minskad sexuell lust hos 9 respektive 6 procent och frigiditet eller impotens hos 4 respektive 2 procent. Kontraindikationer är överkänslighet mot akamprosat och nedsatt njurfunktion.

Denna typ av medicin har ett helt nytt användningsområde jämfört med tidigare medicinering. Avsikten med medicineringen är att öka antalet helnyktra individer. Följande risker finns:

Fortsatt missbruk. Många patienter, som befinner sig i början av sin behandling, uppfattar medicineringen som en hjälp att kunna dricka normalt. Det är viktigt att behandlaren uppmärksammar detta och diskuterar det med patienten.

De psykosociala insatserna reduceras. I dagens sjukvård är trycket på att



Figur 2. Resultaten från Pailles och medarbetares studie [9], där samtliga patienter fick placebo i studiens slutfas. Resultaten är uttryckta i frekvenserna kontinuerlig helnykterhet.

minska sjukvårdsinsatserna stort. Det kan därför vara frestande att använda akamprosat tillsammans med ett reducerat antal psykosociala behandlingstillfällen. Det bör dock poängteras att preparatet inte har dokumenterad effekt utan samtliga psykosociala behandlingssåtgärder.

Flera mediciner används samtidigt. Akamprosat kan farmakologiskt kombineras med andra preparat. Risken för onödigt polyfarmaci finns dock, och vi bör avvakta med kombinationer av preparat innan vi fått tillräckliga kliniska erfarenheter av akamprosat.

Behandlingsuppläggning

Diagnosen alkoholberoende måste ställas innan akamprosat sätts in. Alkoholberoende definieras i den internationella sjukdomsklassifikationen ICD-10 som ett tillstånd där alkohol fått ökad betydelse och där tre av sex symtom föreligger (sug, kontrollförlust, andra aktiviteter försummas, fortsatt konsumtion trots skador, tolerans- och abstinenssymtom). Den amerikanska psykiatriklassifikationen DSM-IV är likartad i sin konstruktion. Den kräver tre av sju symtom, och överensstämmelserna mellan de diagnostiska systemen är 95 procent. Inom en snar framtid kommer strukturerade kliniska intervjuer enligt DSM-IV som möjliggör en säkrare diagnostik. Det är viktigt att diagnostiken genomförs systematiskt och utförligt, eftersom det är förutsättningen för att använda farmakologisk behandling.

Om alkoholberoende ännu ej utvecklats skall sekundärpreventiva tekniker användas för att reducera högkonsumtionen av alkohol. Effekterna av dessa är goda, tidsåtgången kort, och insättande av psykofarmakologisk behandling onödigt.

I och med att alkoholberoende är konstaterat är behandlingsinsatser motiverade. Det är viktigt att ett program avsett för att uppnå missbruksfrihet sätts in. Detta kan vara av olika typ; stödprogram av den typ som vanligtvis ges på beroendekliniker, kognitiv beteendeprogram där man försöker aktivt arbeta med felaktiga beteenden och tankar för att få bättre anpassningsmönster samt tolvstegsprogram om dessa görs på ett systematiskt sätt.

I Project Match, den stora amerikanska studien av olika behandlingsmetoder, jämfördes kognitiv beteendeterapi, tolvstegsprogram och motivationsökande behandling. Alla behandlingsprogrammen, givna på ett systematiskt sätt, hade likartad effekt. Tolvstegsprogrammet har likheter med kognitiv beteendeterapi, bl a vad gäller att hitta bättre anpassningsmönster, och bör kunna kombineras med farmakologisk behandling. Kognitiv beteendeterapi har visat sig fungera väl vid naltrexonbehandling, och långvarig stödbehandling har givit bra resultat i akamprosatstudierna.

Svenska erfarenheter

Studier av effekten av läkemedelsbehandling vid alkoholism har en lång tradition i Sverige. Under 1960- och 1970-talen användes olika typer av neuroleptika av bl a svenska forskare under den protraherade abstinensen (fyra till sex veckor efter avgiftningen) i kontrollerade randomiserade studier [12-14]. Effekterna var statistiskt säkerställda jämfört med placebo, men metodiken övergavs på grund av risken för biverkningar. De första kontrollerade studierna av zimeldin presenterades 1984 [15, 16]. I slutet av 1970-talet startades den första öppna svenska undersökningen av effekten av zimeldin vid alkoholberoende vid institutionen för psykiatri och neurokemi, Göteborgs universitet. Denna institution har sedan fortsatt med flera studier av effekten av SSRI vid behandling av alkoholproblem [17, 18].

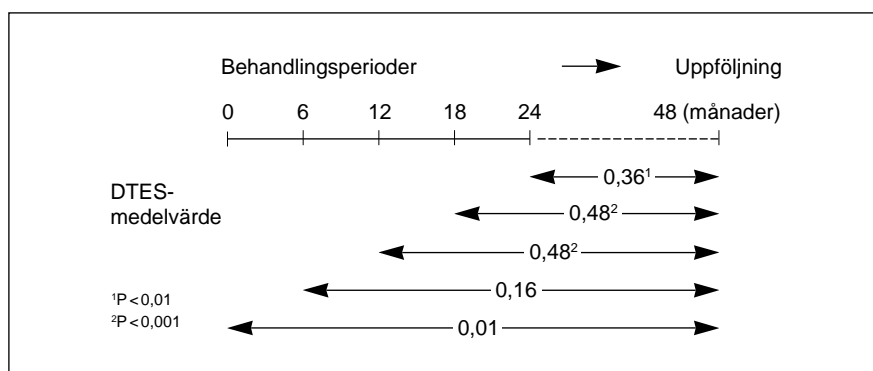
År 1995 startades en studie av återfallspreventiva effekter av läkemedlet

naltrexon samtidigt på alla universitetsorter i Sverige. Denna nationella multicenterstudie är nu praktiskt taget färdig och inkluderar ca 120 patienter. På detta sätt har en erfarenhet kring behandlingsstrategin kunnat erhållas och utvecklas vid samtliga berörda institutioner vid universitetsorterna i landet. Denna erfarenhet tillsammans med den likartade utformningen av behandlingarna torde vara väsentlig såsom en nationell kompetens inför införandet av läkemedelsbehandling vid alkoholberoende.

I de studier som genomförts har individer med psykiatriska sjukdomstillstånd exkluderats. Vi saknar därför kunskap om hur denna typ av medicinering påverkar patienter som har både alkoholproblem och psykiatriska sjukdomstillstånd. Denna grupp av personer är kraftigt överrepresenterad inom de specialiserade alkoholenheterna inom sjukvården och även inom socialtjänsten. Personer med alkoholberoende utan komplicerad psykiatrisk symtomatologi har behandlats i andra behandlingsprogram såsom tolvstegsprogrammet. Denna grupp av individer kommer sannolikt i större utsträckning att söka den specialiserade alkoholvården i samband med introduktionen av den nya metodiken.

En av de erfarenheter som den svenska naltrexonstudien har givit är att vissa patienter ser läkemedelsbehandling som en snabb väg att åtgärda sitt alkoholberoende utan att egentligen arbeta med att uppnå en alkoholfri livsstil. Drömmen om att kunna dricka normalt efter tablettbehandling fanns hos många, även om nödvändigheten av helnykterhet betonades under inledningen av behandlingen. Endast 15-20 procent av patienterna avbröt behandlingen, som pågick under sex månader. Detta var en överraskande låg siffra.

Figur 3. Resultat från Öjehagens och medarbetares studie [11] av sambandet mellan förlopp och behandlingseffekter under olika faser i ett tvåårigt program med psykosocial behandling med uppföljning efter 48 månader. (DTES står för »drug taking evaluation scale».)



Den kan förklaras av kombinationen av en ny medicin samt en strukturerad psykosocial behandling, antingen i form av ett program influerat av kognitiv beteendeterapi eller en stödjande behandlingskontakt. Den fasta struktur som studien hade tror vi förklarar det låga bortfallet.

Vi tror att denna behandlingsform kommer att skapa ett behov av ytterligare samverkan mellan sjukvård och socialtjänst. Flaskhalsen är den strukturerade psykosociala behandlingsuppläggningsen som kräver god kompetens. Sådan kompetens finns inom den specialiserade missbruksvården, inom utvecklade företagshälsovårdsprogram, inom specialiserade avdelningar inom socialtjänsten och inom Minnesotabehandlingen.

Den kompetens som nu finns vid universitetssorterna torde vara av stort värde för vidare spridning inom regionerna.

Rekommendationer för svensk tillämpning

Akamprosatmedicinering kräver att diagnosen alkoholberoende ställs. En samtidig psykosocial behandling skall ges med minst tio till tolv sessioner där individen lär sig nya metoder för alkoholfrihet.

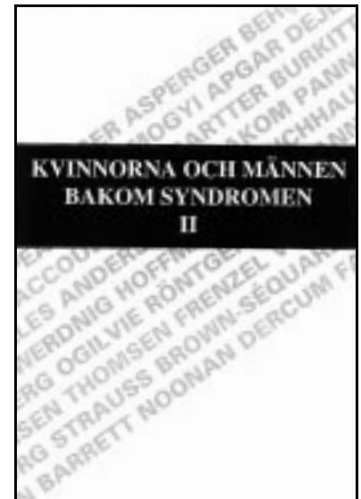
Behandling kan ges inom missbruksvården, inom företagshälsovården, inom Minnesotabehandlingen samt inom primärvården om resurser finns för det psykosociala programmet.

Eftersom behandlingsprinciperna är nya, är det betydelsefullt att försöka dokumentera förloppet hos alla patienter där behandling sätts in. En initial bedömning som inkluderar diagnoskriterier enligt ICD-10 eller DSM-IV av alkoholberoendets svårighetsgrad (tex alkoholberoendeskalan i Alkoholvaneinventoriet, AVI [19]) och psykiatriska symtom (HCL-25) rekommenderas. Missbrukets tyngd och avsaknad av samtidig psykiatrisk komorbiditet är sannolikt av betydelse för den effekt som fås. Förloppet kan utvärderas med antalet individer som fullföljt behandlingen, antalet individer som klarat helnykterhet, antalet individer som inte övergått till berusningsdrickande samt antalet missbruksfria dagar under behandlingsperioden. En kontinuerlig sammanställning av sådana data skulle möjliggöra en systematisk utvärdering av preparatets effekter för våra patienter.

Referenser

- O'Malley SS, Jaffe A, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: A controlled study. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 881-7.

- Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 876-80.
- Litten RZ, Allen J, Fertig J. Pharmacotherapies from alcohol problems: A review of research with focus on developments since 1991. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20: 859-76.
- Schuckit MA. Recent developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence. J Consult Clin Psychol 1996; 64: 669-76.
- Littleton J. Acamprosate in alcohol dependence: how does it work? Addiction 1995; 90: 1179-88.
- Le Magnen J, Tran G, Durlach J. Lack of effects of C-acetyl homotaurinate on chronic and acute toxicities of ethanol in rats. Alcohol 1987; 4: 103-8.
- Soyka M. Clinical efficacy of Acamprosate in the treatment of alcoholism. In: Sokoya M, ed. Acamprosate in relapse prevention of alcoholism. Proceedings of the first CAMPRAL-symposium ESBRA Stuttgart; 1995 September. Berlin: Springer, 1995.
- Sass H, Soyka M, Mann K, Ziegglängsberger W. Relapse prevention by Acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 673-80.
- Paille FM, Gueffi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P. Double-blind randomized multicentre trial of Acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. Alcohol Alcohol 1995; 30: 239-47.
- Lindström L. Managing alcoholism. Matching clients to treatments. New York: Oxford University Press, 1992.
- Öjehagen A, Skjaeris A, Berglund M. Prediction of posttreatment drinking in a 2 year out-patient alcoholism treatment programme. A follow-up study. Alcohol Clin Exp Res 1988; 12: 46-51.
- Bliding Å. Efficacy of antianxiety drug therapy in alcohol post-intoxication symptoms. A double-blind study of chlorprothixen, oxazepam and placebo. Br J Psychiatry 1973; 122: 465-8.
- Carlsson C, Gullberg B, Höstery U, Christensson E. A double-blind study of meprobamate and placebo in hospitalized chronic alcoholics in postintoxication phase. Int J Clin Pharmacol Biopharmacy 1979; 17: 341-5.
- Malmgren G. Comparative investigation of the effects of dixyrazine, placebo and chlor-diazepoxide on alcoholics during hospital care. Acta Neurol Psychiatry Belg 1967; Suppl 67: 65-72.
- Amit Z, Brown Z, Sutherland A, Rockman G, Gill K, Selvaggi N. Reduction in alcohol intake in humans as a function of treatment with zimeldine: Implications for treatment. In: Naranjo CA, Sellers EM, eds. Research advances in new psychopharmacological treatments for alcoholism. Amsterdam: Elsevier, 1985.
- Naranjo CA, Sellers EM, Roach CA, Woodley DV, Sanchez-Craig M, Sykora. Zimeldine-induced variations in alcohol intake by non-depressed heavy drinkers. Clin Pharmacol Ther 1984; 35: 374-81.
- Ballidin J, Berggren U, Bokström K, Eriksson M, Gottfries CG, Karlsson I et al. Six-months open trial with Zimeldine in alcohol-dependent patients: reduction in days of alcohol intake. Drug Alcohol Depend 1994; 35: 245-8.
- Ballidin J, Berggren U, Engel J, Eriksson M, Hård E, Söderpalm B. Effect of Citalopram on alcohol intake in heavy drinkers. Alcohol Clin Exp Res 1994; 8: 1133-36.
- Berglund M, Bergman H, Swenelius T. Alkoholvaneinventoriet – ett nytt frågeformulär för differentierad diagnostik vid alkoholism. Läkartidningen 1986; 83: 202-8.



Helt ny bok om syndrom!

• Boken "Männen bakom syndromet" har fått en helt ny efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i Läkartidningen under perioden 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fancioni och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm.

Telefax 08-20 76 19