

Läkemedel har bra effekt mot alkoholism

Tre evidensbaserade läkemedel finns i dag för behandling av alkoholberoende, och fler är att vänta. Men läkemedel är i dagens läge förvånande nog en underutnyttjad behandling vid alkoholism.

BO SÖDERPALM, professor, överläkare, Beroendemedicin, sektionen för psykiatri och neurokemi, institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; Beroendekliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
bo.soderpalm@neuro.gu.se

grenska akademien, Göteborgs universitet; Beroendekliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
bo.soderpalm@neuro.gu.se

Alkoholism är en av våra största folksjukdomar och intar i Europa och Amerika en fjärdeplats i WHO:s ranking avseende orsak till sjukdomsburda (DALY, funktionsjusterade levnadsår), överträffad endast av ischemisk hjärtsjukdom, cerebrovasculär sjukdom och depression [1]. I Sverige dör ca 6 000 individer/år i alkoholrelaterad sjukdom. Alkoholmissbruk ger dessutom en rad välkända sociala konsekvenser, t ex risk för våldshandlingar [2].

Alkoholberoendets varians förklaras till ca 50 procent av gener och till ca 50 procent av framför allt individrelaterade miljöfaktorer [3]. Kandidatgenstudier och »genome wide association«-studier (GWAS) tyder på att alkoholism är en grupp sjukdomar, som var och en inbegriper många gener, där varje gen står för ett litet riskbidrag [4-7]. En interaktion mellan gener och miljöfaktorer är nödvändig för att sjukdomen ska utvecklas. Miljöfaktorn alkohol är förstas oundgänglig och sannolikt viktigast, men andra faktorer (t ex stress) kan antagligen bidra.

Empirin tyder på att risknivån för den enskilde bestäms av produkten genetik × dos × tid – de med högst ärftlighet för alkoholism kan utveckla sjukdomen efter några få års konsumtion, medan 10–40 år kan krävas för andra; när »the point of no return« nås går inte att förutsäga. Konsumtion av alkohol och andra beroendeframkallande medel leder till genomgripande förändringar av genuttryck i hjärnregioner relaterade till belöning, stress/ångest och beteendekontroll, och dessa förändringar betingar sannolikt själva beroendet, kontrollförlusten och drogsuget etc [8, 9].

Läkemedel

De senaste årens neurobiologiska kunskapstillväxt indikerar att beroendesjukdomar skulle kunna behandlas genom att 1) motverka de biologiska obalanser som drogen skapat, 2) substituera med mindre beroendeframkallande medel eller 3) blockera drogens belönande effekter. Dagens evidensbaserade läkemedel mot alkoholism har delvis emanerat ur denna forskning, men enligt svenska försäljningssiffror används de

»... beroendesjukdomar skulle kunna behandlas genom att motverka de biologiska obalanser som drogen skapat...«

(liksom den första generationens läkemedel disulfiram [antabus]) i ringa omfattning. Detta måste ifrågasättas i ljuset av de effektstorlekar som dessa medel faktiskt har.

Nedan redovisas tillgängliga läkemedel med indikationen alkoholberoende, deras förmodade verkningsmekanismer och evidensen enligt den svenska SBU-rapporten om behandling av alkohol- och narkotikaproblem [10] och enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för missbruks- och beroendevård [11]. Dessa skrifers många referenser upprepas inte här, utan återfinns för den intresserade läsaren i respektive dokument. Ytterligare några medel som sannolikt har effekt men inte har indikationen samt några medel som befinner sig i kliniska prövningar beskrivs nedan. Då refereras fullständigt enligt gängse principer.

Evidensbaserade läkemedelsbehandlingar

Disulfiram. Disulfiram bygger på en aversionsprincip – det är obehagligt att dricka alkohol med disulfiram i kroppen. Vetskapen om detta avhåller från alkoholintag eller minskar intaget om patienten ändå dricker.

Disulfiram hämmar aldehyddehydrogenas och förhindrar därmed steget från acetaldehyd till ättiksyra i etanolens metabolism. Acetaldehydansamlingen vid alkoholintag ger en »alkohol-antabusreaktion« med illamående, kräkningar, rodnad, blodtrycksstegring, huvudvärk och hjärklappning. Reaktionen kan vara farlig för patienter med dåligt kontrollerad hjärt-kärlsjukdom, som utgör kontraindikation. En del »dricker igenom« disulfiram, sannolikt oftast beroende på en för låg blodkoncentration av medlet i relation till enzymkapaciteten, som varierar mellan individer. Ibland motsätter sig den alkoholberoende en dosökning med hänvisning till biverkningar. Validiteten i dessa påståenden är svårvärderad.

Disulfiram har andra verkningsmekanismer som kan bidra till den kliniska effekten. Preparatet hämmar t ex dopamin-beta-hydroxylas. Då ökar dopaminhalterna i hjärnan, vilket skulle kunna vara gynnsamt, eftersom en dominerande teori avseende okontrollerat drogintag är att det drivs av ett hypo-

■ sammanfattat

Alkoholmissbruk/-beroende är ett av de största folkhälsoproblemen i Europa och USA.

Disulfiram, akamprosat och naltrexon är väldokumenterade, effektiva återfallspreventiva läkemedel vid alkoholberoende.

Akamprosat och naltrexon är likvärdiga (NNT [number needed to treat] ca 8) men mindre effektiva än disulfiram, som dock måste tas övervakat och bara passar den som är motiverad till helnykterhet.

Naltrexon är effektivt även i depåform.

Någon avancerad psykologisk tilläggsbehandling krävs inte, och man kan kombinera flera läkemedel.

Topiramet är ett intressant behandlingsalternativ, som ännu saknar alkoholindikationen.

Flera både etablerade (baklofen, ondansetron, mirtazapin) och nya läkemedel är under utprovning.

Genotyp och eventuell samsjuklighet kan behöva vägas in i valet av preparat.

dopaminerg tillstånd [12, 13]. Hämmningen av aldehyddehydrogenas ger även en ansamling av tetrahydropapaverolin, som i sin tur påverkar dopaminsyntesen [14].

Övervakad administration av disulfiram ökar antalet alkoholfria dagar och förlänger tiden till återfall [10, 11]. Att medlet måste ges under överinseende indikerar dess effektivitet – den behandlade vet att det inte går att dricka med disulfiram i kroppen och tar inte medlet om motivationen till alkoholfrihet sviktar. Att ge medlet under överinseende betyder inte att det måste ges av sjukvårdspersonal. En bra social struktur kan erbjuda andra möjligheter, vilket illustreras av tre studier från Indien, där effekten var god även när en betrodd familjemedlem administrerat läkemedlet (se nedan).

Disulfiram är potentiellt levertoxiskt, och leverstatus måste kontrolleras fortlöpande (se Fass). Oftast förbättras dock levervärdena under disulfirambehandling, eftersom alkoholkonsumtionen upphör/minskar. Det förekommer emellertid även sällsynta leverkatastrofer i samband med disulfirambehandling.

Akamprosat. Akamprosat är ett homotaurinderivat. Medlet blockerar glutamatsystemets N-metyl-D-aspartat (NMDA) och mGluR5-receptorer [15], men kopplingen till den alkoholkonsumtionspreventiva effekten är oklar. En sannolikt viktig effekt är att akamprosat förhindrar ökningen av extracellulärt glutamat i samband med alkoholabstinens [15]. Akamprosat påverkar även hjärnans belöningssystem och sänker alkoholkonsumtionen hos rätta genom stimulering av glycinreceptorer [16-18]. På människa minskar akamprosat alkoholintaget efter en »priming«-dos [19], och kliniskt tycks akamprosat minska den positiva upplevelsen av alkohol.

Enligt metaanalyser har akamprosat en återfallspreventiv effekt hos alkoholberoende patienter [10, 11, 20, 21]. De kontrollerade studierna har utgått från en alkoholfri situation, med eller utan nedtrappning med korstolerant preparat. Medlet ökar tiden till första drink eller första återfall (flera drin- kar) och antalet nyktra dagar. NNT (number needed to treat) är ca 8. Behandlingstiderna har i flera studier varit föredömligt långa (0,5–1 år). Ungefär 20 procent av de akamprosatbe- handlade jämfört med ca 10 procent av de placebobehandlade är alkoholfria efter 6 månaders behandling, och behandlings- effekten kvarstår upp till 1 år efter avslutad behandling. Natu- ralistiska studier visar effekter i samma storleksordning [22- 24]. Det verkar inte som om någon viss form av alkoholbero- ende svarar bättre eller sämre på akamprosat [25].

Vid introduktionen skrevs det i Fass-texten att läkemedlet skulle ges i kombination med psykosocial behandling, vilket kan ha bidragit till en relativt blygsam användning. Akampro- sat är dock lika effektivt när det ges med ett enkelt stöd som när det ges i kombination med avancerad manualbaserad psy- kologisk behandling [26, 27], vilket borde kunna tillgängliggö- ra medlet för fler.

Naltrexon. Naltrexon är en oselektiv opiatreceptorantago- nist (blockerar my-, kappa- och deltareceptorer), där my- receptorblockaden sannolikt är mest relevant. Hypotesen är att naltrexon blockerar my-receptorer inblandade i alkoho- lens effekter på belöningssystemet [28]. Bärare av en särskild

polymorfism i my-receptorn tycks vara särskilt känsliga för naltrexon [29], och det verkar vara samma personer som reagerar med dopaminaktivering och »stimulation/eufori« vid alkoholbelastning [30]. My-receptoraktiveringen antas ske genom att alkohol frisätter endogena opioider [31].

Metaanalyser visar att naltrexon har en återfallspreventiv effekt med en effektstorlek närmast identisk med akampro- sats [32-34], och det finns även positiva naturalistiska studier [35]. Initialt tycktes en avancerad psykosocial tilläggsbe- handling krävas för effekt [10], men tilläggs effekten skulle även kunna förklaras av ökad följsamhet till den farmakolo- giska behandlingen [32, 36]. Denna tanke stöds av att depåbe- redning med naltrexon (injektion 1 gång/månad) har goda återfallspreventiva effekter [37], som är likartade vid enkelt psykosocialt stöd [38]. Depåberedningen verkar vara särskilt effektiv för de svåraste fallen [39].

Det har föreslagits att vidbehovsadministration av naltrex- on inför alkoholintag skulle befärma utsläckning av det belö- nande beteendet. Studier av såväl naltrexon som opiatantago- nisten nalmeften stödjer denna tanke [40, 41]. I båda studierna var den psykosociala interventionen minimal. Sannolikt är det lättare att motivera till ett vidbehovsintag av medicinen än ett kontinuerligt.

Läkemedelsbehandlingar med svagare evidens

Vid sidan om dessa enligt SBU-rapporten och Socialstyrel- sens riktlinjer evidensbaserade behandlingar finns det flera läkemedel med positiva studieresultat, där evidensläget när studiedokumentet skrevs bedömdes för svagt för att tillåta rekommendation för behandling av alkoholberoende. Nedan redogörs kort för dessa.

Topiram. Topiram är ett antiepileptikum som ibland an- vänds också vid bipolär sjukdom. Verkningsmekanismen är ofullständigt utredd, men viktigast är sannolikt interferens med spänningsstyrda jonkanaler och interaktion med GABA- erga och glutamaterga system (se Fass). Topiram motverkar nikotins aktivering av det dopaminerga belöningssystemet [42], medan interferens med alkohol i detta hänseende inte är studerad. Medlet har en rad biverkningar (fosterskador, kog- nitiv påverkan, insomni, parestesier och impotens), som dock kan begränsas vid långsam insättning.

Enligt kontrollerade studier minskar topiramat flera mått på alkoholkonsumtion och rökning samt förbättrar livskvali- teten hos alkoholberoende [43-50]. Doserna är desamma som vid epilepsibehandling. Medlet saknar indikationen alkohol- beroende, kanske för att patentet har gått ut. Effektstorleken är dock minst lika stor som för de andra preparaten, och goda kliniska erfarenheter av preparatet har rapporterats. En in- tressant målgrupp kan vara patienter med alkoholberoende/ -missbruk och samtidig bipolär sjukdom, även om studier på denna population ännu saknas.

Baklofen. GABA_B-agonisten baklofen används vid behan- dling av spasticitet. Substansen har en alkoholkonsumtions- sänkande effekt på försöksdjur, medan mekanismen för ef- fekten inte är klarlagd [51]. Doseringen begränsas av medlets sederande och muskelrelaxerande effekter.

Två kontrollerade studier och en öppen visar en minskning av både alkoholkonsumtion och återfall med baklofen i stan- darddos (10 mg×3) [52-54], men högre doser kan vara effekti- vare [55]. En kontrollerad studie visar endast tendenser till ef- fekt [56]. En av studierna utfördes på patienter med levercir- ros, som tolererade medlet väl och där effekten var god [53]. Det finns några intressanta fallbeskrivningar, bl a en från en

»Övervakad administration av disulfiram ökar antalet alkoholfria dagar och förlänger tiden till återfall ...«

läkare med svårt alkoholberoende som hade provat flera andra behandlingsalternativ [57]. Denne titrerade upp dosen tills han fick kontroll på alkoholkonsumtionen. Han nådde då betydligt högre doser (270 mg/dag) än de gängse och kunde sedan successivt sänka dosen med bibehållen effekt.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Effekten av SSRI på alkoholberoende har prövats i flera öppna och kontrollerade kliniska studier, med slutsatsen att SSRI inte har någon specifik effekt [10, 58]. Några studier har indikerat att en subpopulation med tidig debut och mer antisocialt präglat alkoholberoende ökar sin alkoholkonsumtion vid SSRI-behandling [59-61]. En studie visade att patienter med en tidigare livstidsförekomst av depression inte svarar på SSRI, medan patienter utan en sådan historia minskar sin alkoholkonsumtion [62].

Ondansetron. Om SSRI försämrar prognosen för alkoholberoende med tidig debut, gäller det omvända för 5-HT₃ (serotoninreceptor typ 3)-antagonisten ondansetron. I en kontrollerad studie och två öppna sänker substansen alkoholkonsumtionen och ökar antalet alkoholfria dagar hos personer med tidigt (ålder <26 år) men inte sent debuterande alkoholberoende [63-65]. Därmed skulle typ 2-alkoholism (eller typ B enligt Babor), som ju karakteriseras av tidig debut och hög ärftlighet, kunna svara men inte typ 1 (typ A). En studie visar dock att det är tidig debut av alkoholberoendet, snarare än typ A/typ B-dikotomin, som predicerar utfallet [66].

Mirtazapin. Mirtazapin är ett antidepressivum med en komplicerad verkningsmekanism [67]. Medlet är en alfa-2-receptorantagonist, vilket via blockad av autoreceptorer leder till ökad frisättning av noradrenalin, som i sin tur via alfa-1-receptorer ökar aktiviteten i serotonerga neuron. Dessutom blockerar preparatet 5-HT₂-, 5-HT₃- och histaminreceptorer, vilket medför att medlet kan ge viktökning, men även att det fungerar utmärkt som sömnmedel och att det har en viss akut, anxiolytisk effekt.

Eftersom medlet ökar serotoninaktiviteten samtidigt som det blockerar 5-HT₃-receptorer, borde det kunna påverka alkoholkonsumtion gynnsamt hos homo (se ovan). Några fallbeskrivningar stödjer den hypotesen, och en nyligen genomförd randomiserad kontrollerad studie visar att mirtazapin (30 mg/dygn) ger måttlig sänkning av alkoholkonsumtionen jämfört med placebo hos personer med alkoholism i släkten [68].

Vareniklin. Djurexperimentella studier visar att etanolens dopaminaktiverande effekt i belöningssystemet involverar nikotinreceptorer och att alkoholkonsumtionen kan sänkas med nikotinantagonister [69-71], och humanstudier visar att den subjektiva upplevelsen av alkohol förändras vid nikotinreceptorblockad [72, 73]. De hittills tillgängliga nikotinantagonisterna ger emellertid för mycket biverkningar för att kunna användas kliniskt.

Nyligen visades att den partiella nikotinagonisten vareniklin (rökavvänjningsmedel) sänker alkoholintag hos försöksdjur och interagerar med alkoholens och nikotinetts effekter i belöningssystemet [74, 75]. I en humanexperimentell studie sänkte vareniklin alkoholintaget och -sugget hos högkonsumerter [76], och individer som medicinerade med vareniklin för rökavvänjning reducerade antalet högkonsumtionsdagar och rapporterade minskat alkoholsug [77]. Den första randomiserade kontrollerade studien av vareniklins effekter på alkoholberoende patienter är en svensk multicenter-

studie (Göteborg, Stockholm och Malmö), men resultaten är ännu inte tillgängliga. Vareniklin kan bli särskilt intressant för personer med det vanliga dubbelberoendet nikotin och alkohol.

Glycin. Djurexperimentella studier visar att glycinreceptorer i främre striatum också är inblandade i alkoholens dopaminaktiverande effekter [70, 78, 79]. Ökning av glycinnivåerna i främre striatum eller generell i hjärnan genom injektion av en glycinupptagshämmare sänker alkoholintaget dramatiskt hos rätta och reverserar (!) många genuttryck förenade med kroniskt alkoholintag [80-82]. Samma glycinupptagshämmare har nyligen jämförts med placebo för behandling av alkoholism i en multicenterstudie (Europa och Australien), men resultaten är ännu inte publicerade.

Neurokinin. Neurokininreceptor 1 (NK₁R) modulerar stressrelaterade beteenden. Muterade möss utan denna receptor konsumerar mindre alkohol än kontroller och är mer känsliga för de sederande effekterna av alkohol, och avgiftade alkoholberoende patienter som behandlades med en NK₁R-antagonist hade mindre spontant alkoholsug, mätte generellt bättre och fick mindre alkoholsug efter alkoholbelastning än placebobehandlade kontroller [83]. Även denna substans har nyligen genomgått klinisk prövning, men resultaten är ännu inte tillgängliga.

Zonisamid. Eftersom topiramastudierna varit positiva, skulle kanske andra antiepileptika också kunna ha effekt. Den antikonvulsiva substansen zonisamid, som har GABA-erga, glutamaterga och monoaminerga effekter, är särskilt intressant. Efter positiva djur- och humanexperimentella studier har medlet prövats i en öppen och en kontrollerad studie på alkoholberoende patienter. Den kontrollerade studien visade signifikant minskat antal dagar med intensivdrickande, minskat antal drinkar/vecka och minskat alkoholsug [84], och den öppna studien noterade i princip samma effekter samt en sänkning av gamma-GT-värden [85]. I likhet med topiramast verkar dosen behöva höjas långsamt, och effekten blir tydligare över tid. Substansen tolererades väl av patienterna.

Disulfiram, akamprosat, naltrexon och topiramast i jämförelse
I tre öppna studier har disulfiram jämförts med akamprosat [86], naltrexon [87] och topiramast [88]. Läkemedlen har administrerats av en familjemedlem (»övervakad« behandling). I två av studierna randomiserades behandlingen (topiramast och akamprosatstudierna), medan patienten fick välja i den tredje (naltrexonstudien). Disulfiram givet på detta sätt var dubbelt så effektivt som de andra preparaten. I en randomiserad, öppen studie från Finland var disulfiram cirka tre gånger effektivare än både naltrexon och akamprosat – 45 dagar till första tunga återfall för disulfiram jämfört med 15–20 dagar för akamprosat och naltrexon, och med en genomsnittlig konsumtion på 50 g alkohol/vecka med disulfiram jämfört med 180–200 g i de andra grupperna [89].

En retrospektiv, naturalistisk långtidsstudie av 353 patienter visade att tiden till återfall, kumulativ tid av alkoholfrihet samt följsamhet var större i den disulfiram- än i den akamprosatbehandlade gruppen, trots att den förra gruppen hade tyngre alkoholproblematik med längre duration av alkoholberoende, högre daglig alkoholkonsumtion och fler tidigare alkoholavgiftningstillfällen [90]. Tolkningen försvåras av att disulfirambehandlingen innebar 3 besök/vecka på polikliniken jämfört med 1 besök/vecka för de akamprosatbehandla-

»Varje längre period av minskad konsumtion bör ses som en behandlingsframgång...«

de. Den intensivare kontakten skulle således kunna förklara skillnaden.

Även om dessa studier inte är placebokontrollerade, indikerar de att disulfiram är effektivare än de tre andra substanserna. Majoriteten av de alkoholberoende har dock inte helnykterhet som mål, utan ett kontrollerat, socialt drickande, och går inte att motivera till disulfirambehandling. Disulfiram har därför sin plats för framför allt patienter som är motiverade till total avhållsamhet eller om det finns »tvingande« omständigheter (körkortsutredning, lag om vård av missbrukare i vissa fall [LVM] etc).

Akamprosat och naltrexon har jämförts i tre studier. Dels i den finska studien beskriven ovan, dels i en tysk studie [91], dels i en amerikansk, nioarmad studie, där även kombinationseffekter och effekten av psykoterapier studerades [92]. I den finska studien fann man ingen signifikant skillnad mellan medlen, i den tyska studien var substanserna likvärdiga och bättre än placebo, och effekten var större om medlen kombinerades. I den amerikanska studien hade naltrexon en signifikant effekt men inte akamprosat. Däremot såg man ingen statistisk skillnad mellan preparaten och ingen ytterligare effekt vid kombinationsbehandling.

Baltieri och medarbetare jämförde naltrexon, topiramamat och placebo och fann en signifikant effekt av topiramamat men inte av naltrexon på en rad mått på alkoholkonsumtion, och det fanns en tendens att topiramamat var bättre än naltrexon [49]. Rökstatus ökade risken för återfall med 65 procent, och topiramamat minskade drastiskt antalet rökta cigaretter (medelskillnad 7,9 cigaretter/dag!) [48].

I en naturalistisk, randomiserad men öppen studie sänkte både naltrexon och topiramamat alkoholkonsumtionen utan någon skillnad mellan preparaten. Den topiramamatbehandlade gruppen hade dock mindre alkoholrelaterat sug och konsumerade mindre nikotin [93].

Sammanfattning och slutsatser

Tre evidensbaserade läkemedel finns i dag tillgängliga för behandling av alkoholberoende, och effektstorlekarna är relativt goda. Eftersom hälsoekonomiska studier indikerar värdekonomiska vinster vid intensiv behandling av alkoholberoende med t ex akamprosat [94], är det förvånande att forskrivningen av dessa läkemedel är fortsatt mycket låg i Sverige. Underbehandlingen har flera orsaker, som här inte ska analyseras i detalj, men förutom underdiagnostik spelar förmodligen attityden till sjukdomen roll.

Alkoholberoende betraktas ofta som obotligt samtidigt som endast alkoholfrihet ses som behandlingsframgång. Med den ökande förståelsen för alkoholberoendets patofysiologi och förlopp bör alkoholberoende betraktas som en kronisk återfallssjukdom, men detta innebär inte att långa perioder av reducerat sjukdomsuttryck inte kan åstadkommas, t ex med hjälp av läkemedel. Varje längre period av minskad konsumtion bör ses som en behandlingsframgång och är ur generell hälsosynpunkt en vinst, även om sjukdomen som sådan inte »botas«. Situationen är jämförbar med den för andra kroniska sjukdomar, t ex diabetes – varje längre period av god blodsockerkontroll minskar risken för senkomplikationer även om grundsjukdomen inte botas.

Alla alkoholberoende patienter bör informeras om de be-

handlingsalternativ som finns och att det är naturligt att behandlingen kan behöva upprepas flera gånger.

Valet av preparat görs av behandlare och patient i samförstånd. Om patienten är motiverad till alkoholfrihet och en tillfredsställande, övervakad behandling kan erbjudas och kontraindikationer saknas, kan disulfiram prövas i första hand. Om patienten inte kan motiveras till alkoholfrihet bör akamprosat eller naltrexon prövas i första hand, företrädesvis efter en inledande avgiftning (poliklinisk eller inläggande) om behov finns. Som tredjehandspreparat kan topiramamat prövas, medan baklofen, ondansetron och mirtazapin är mer »experimentella« fjärdehandsmedel. I likhet med behandlingen av t ex hypertoni kan man pröva olika läkemedelskombinationer.

Eventuell samsjuklighet kan ha betydelse för val av behandling, även om det finns få studier på området. Generellt verkar behandlingar som har effekt på beroendetillstånd ha effekt även vid samsjuklighet, och vice versa [95]. Ibland kan två tillstånd behandlas med samma preparat – topiramamat kan t ex minska symtomen på både alkoholberoende och bipolär sjukdom. Ett annat exempel är mirtazapin – en öppen och en kontrollerad studie visar att läkemedlet ger samtidig gynnsam effekt på depression och alkoholsug [96, 97].

Eftersom SSRI ibland kan öka alkoholkonsumtionen, skulle mirtazapin kunna vara ett alternativ för behandling av alkoholberoende patienter med depression. En färsk studie visar emellertid att tillägg av naltrexon också fungerar, eftersom kombinationen sertralin och naltrexon hade en överlägsen effekt jämfört med effekten av preparaten var för sig [98].

Flera trender inom forskningen ägnad att utöka och förbättra läkemedelsarsenalen vid alkoholism kan skönjas:

- grundvetenskapliga studier identifierar allt fler neuronala system och substanser via vilka de negativt och positivt förstärkande effekterna av alkohol kan moduleras
- humanexperimentella studier utnyttjas i högre grad innan mer kostsamma randomiserade kontrollerade studier sätts
- genotypens betydelse studeras – exemplifierat av betydelsen av my-opiatreceptorpolymorfismen för effekten av naltrexon (se ovan), men också av betydelsen av en genetisk variant av serotonintransportören för effekten av ondansetron [99].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Bo Söderpalm har varit vetenskaplig konsult för Merck AB vid ansökan om ändring av Fass-texten avseende Campral. Han har också erhållit forskningsanslag från Organon AB för grundvetenskapliga studier av glycinupptagshämmare för behandling av alkoholberoende; han är uppfinnare, men inte ägare, av ett patent med denna innebörd. Han har även erhållit delfinansiering för prövarinitierade kliniska prövningar av Champix (Pfizer) och Remeron (Organon) vid alkoholberoende.*

REFERENSER

1. WHO. The Global Burden of Disease: 2004 update. 2008. ISBN 978-92-41563-71-0.
10. SBU. Behandling av alkohol- och narkotikaproblem. En evidensbaserad kunskapssammanställning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2001. Rapport nr 156. ISBN 91-87890-72-0.
11. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för missbruks- och beroendevård. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007. Artikelnr 2007-102-1. ISBN 978-91-85482-90-0.
20. Soyka M, Chick J. Use of acamprostate and opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: a European perspective. *Am J Addict*. 2003;12 Suppl 1:S69-80.
21. Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of acamprostate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alco-*

- hol Clin Exp Res. 2004;28:51-63.
32. Kranzler HR, Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001; 25:1335-41.
 33. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;25;(1):CD001867.
 36. Oslin DW, Lynch KG, Pettinati HM, Kampman KM, Gariti P, Gelfand L, et al. A placebo-controlled randomized clinical trial of naltrexone in the context of different levels of psychosocial intervention. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008; 32:1299-308.
 37. Kranzler HR, Wesson DR, Billot L; DrugAbuse Sciences Naltrexone Depot Study Group. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004; 28:1051-9.
 43. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1677-85.
 46. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K; Topiramate for Alcoholism Advisory Board; Topiramate for Alcoholism Study Group. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:1641-51.
 52. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol.* 2002;37:504-8.
 53. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007;370: 1915-22.
 61. Pettinati HM, Oslin D, Decker K. Role of serotonin and serotonin-selective pharmacotherapy in alcohol dependence. *CNS Spectr.* 2000;5(2):33-46.
 63. Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ, et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284:963-71.
 86. de Sousa A, de Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol.* 2005;40:545-8.
 88. de Sousa AA, de Sousa J, Kapoor H. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2008; 34:460-3.
 89. Laaksonen E, Koski-Jännes A, Salaspuro M, Ahtinen H, Alho H. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol.* 2008;43: 53-61.
 90. Diehl A, Ulmer L, Mutschler J, Herre H, Krumm B, Croissant B, et al. Why is disulfiram superior to acamprosate in the routine clinical setting? A retrospective long-term study in 353 alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol.* 2010;45:271-7.
 91. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60:92-9.