

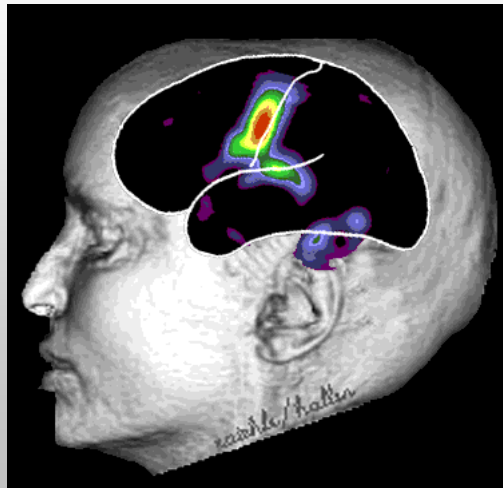
Farmakologisk behandling

Ilullissat, Grønland
Fredag den 27. april 2018

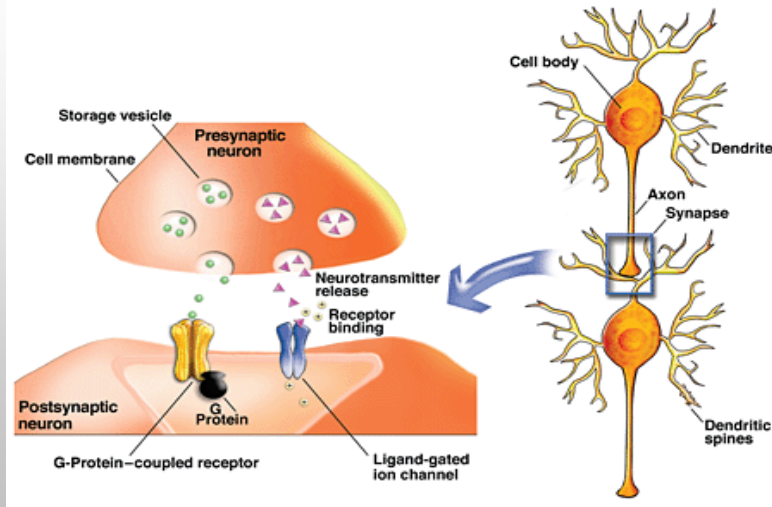
Ulrik Becker
Professor, Statens Institut for Folkesundhed, SDU
Overlæge, dr.med. Gastroenheden, Hvidovre Hospital
ulrik.becker@hvh.regionh.dk
ulbe@si-folkesundhed.dk

tlf. +45 23 39 17 28

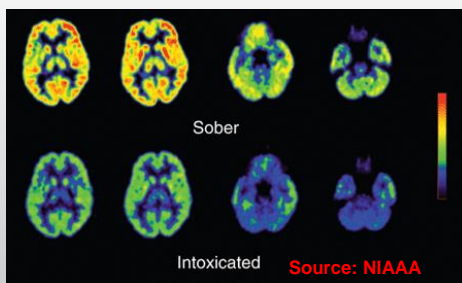
Afhængighed er en kronisk hjernesygdom



Nervecelle 100 milliarder !!



Afhængighed og neurofysiologi



- **Signalstoffer**
 - Dopamin
 - GABA
 - Glutamat
 - Opioid
 - Serotonin
- **Få studier om alkohol afhængighed**

Oplevelse/følelse/symptom Transmitter-/receptor-system

Belønning/eufori	Dopamin, Morfinstoffer
Angst	GABA_A
Depression	Serotonin
Abstinenser	NMDA, GABA_A
Craving/trang	NMDA
Søvn/Hukommelse	GABA_A, NMDA
Neuroadaptation	GABA_A, NMDA, Dopamin, Opioider, Serotonin

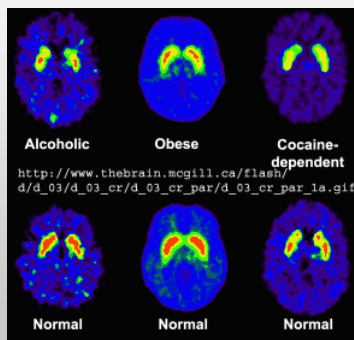
MR-scanning
Magnetisk resonans scanning

Jordens magnetfelt: 50 mikro-tesla

Køleskabs-magnet: 1 milli-tesla

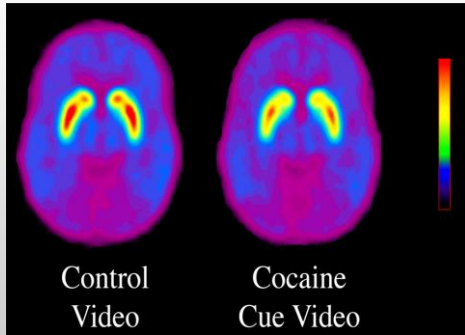
MR-scanning: 3 – (7) tesla = 60.000 X jordens magnetfelt





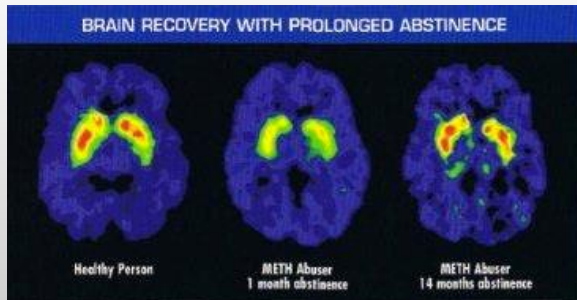
- **Velværestoffet dopamin**
- **Akut alkohol øger aktivitet**
- **Amfetamin stimulerer dopamin**
- **Kokain hæmmer dopamin-transporteren**
- **Kronisk alkohol**
 - **Reduceret antal receptorer**
 - Tolerans
 - **Der skal mere alkohol til for at opnå samme virkning**
- **Genetiske varianter**

[¹¹C]Raclopride Binding In Cocaine Abusers (n=18)
Viewing a Neutral and a Cocaine-Cue Video

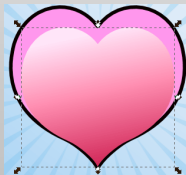


Viewing a video of cocaine scenes decreased specific binding of [¹¹C]raclopride presumably from DA increases

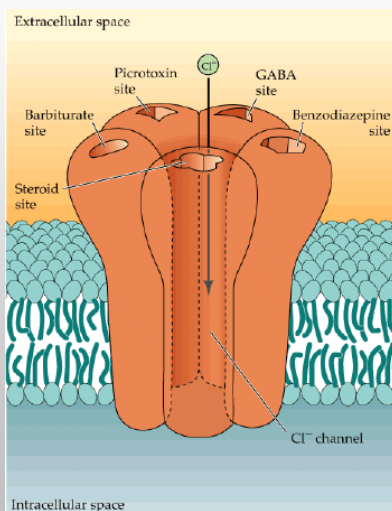
Volkow et al J Neuroscience 2006.



Naturlige belønningsstimuli

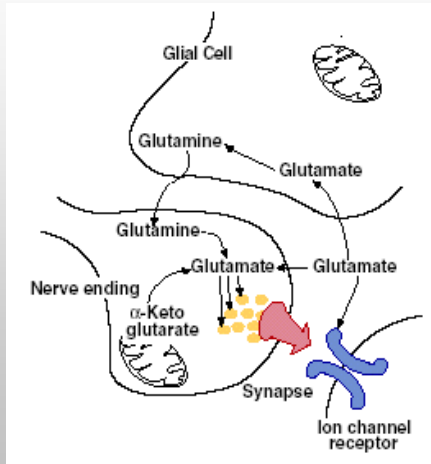


GABA receptor



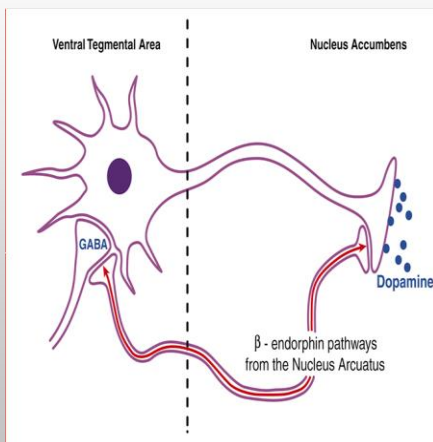
- Primære hæmmende receptor
- Angsthæmning, reduktion af bevidsthedsniveau, søvn, anæstesi
- Akut alkohol øger aktivitet
- Kronisk alkohol
 - Reduceret antal receptorer
 - Tolerans
 - Lavere GABA konc. Ved abstinens

Glutamat (NMDA) receptor

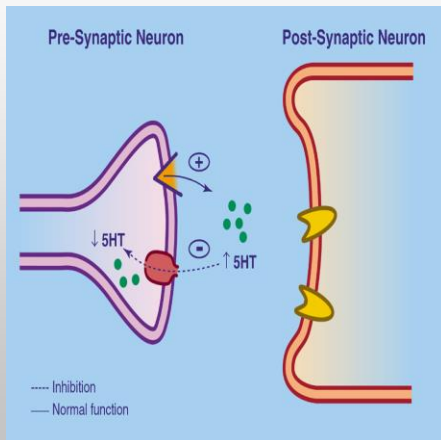


- Hjernens stimulerende system
- Alkohol hæmmer NMDA receptoren, men øger antallet
- Abstinenssympt./kramper
- Acamprosat (Campral®) = NMDA antagonist modvirker NMDA/Glutamat

Opioid receptorer (morfinsystemet)



- Alkohol påvirker produktion, frigørelse og aktivitet af morfinstoffer (opioider)
- Alkohols positive effekt på dopamin sker via morfinsystemet
- Opioid antagonist (Naltrexon/Nalmefen) hæmmer alkohol induceret belønning
- Genetisk høj-risiko individer har en øget alkohol induceret stigning i β -endorphin



- Akut alkohol-påvirkning øger
 - Serotonin aktivitet
 - Antal serotonin receptorer
- Kronisk alkohol-påvirkning reducerer
 - serotonin koncentrationen
 - Antal serotonin receptorer
- Serotonin regulerer krops rytme, søvn, stemning og afhængighedsadfærd
- SSRI (lykkepiller) hæmmer genoptagelsen af serotonin

- **Abstinensbehandling**
 - Benzodiazepiner
 - Alternativer
 - Vitaminer
- **Disulfiram** 1950
- **Naltrexone** 1988
- **SSRI** 1989
- **Acamprosat** 1999

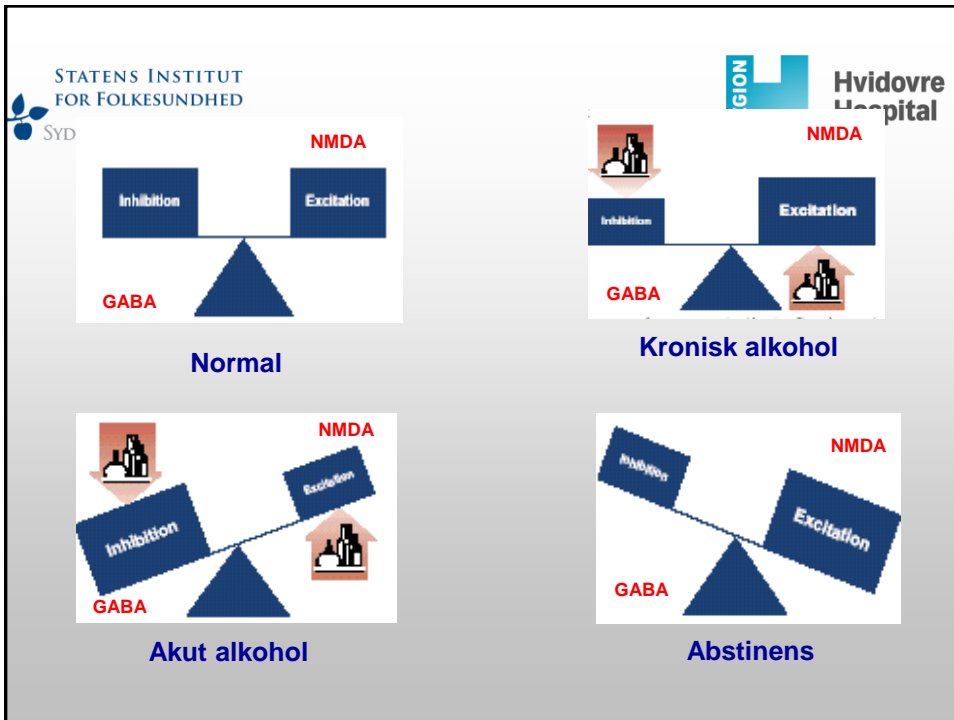


- Ophør eller nedsættelse af et stort eller langvarigt alkoholforbrug
- To eller flere af følgende symptomer udviklet indenfor få timer til få dage efter:
 - Sved eller puls > 100
 - Øget hånd tremor
 - Søvnproblemer
 - Kvalme og opkastning
 - Forbigående syns-, berørings-, eller høre-hallucinationer eller illusioner
 - Psykomotorisk agitation
 - Angst
 - Kramper
- Symptomer medfører ubehag eller funktionsnedsættelse.
- Symptomerne ikke forårsaget af andre medicinske tilstande eller psykiatriske lidelser.

- **Infektioner**
(Blodforgiftning, lungebetændelse, urinveje, meningitis)
- **Kranietraumer**
(intrakranielle blødninger, ct-scanning lav tærskel)
- **Hypoglykæmi**
(lavt blodsukker - særdeles livstruende tilstand)
- **Hjerneskader, neurologiske lidelser**
- **Hepatisk encefalopati ("lever-koma")**

- **Forstyrrelse af bevidsthed og opmærksomhed**
 - Syns-hallucinationer, evt høre-hallucinationer
- **Kognitive forstyrrelser inkl. desorientering.**
- **Psykomotorisk uro.**
- **Forstyrret søvn-vågen rytme.**





STATENS INSTITUT FOR FOLKESUNDHED SYDDANSK UNIVERSITET

REGION Hvidovre Hospital

Lille elektrisk stød i hjernen

The image shows a rat with a yellow lightning bolt icon on its head, indicating a seizure. Below the rat is an inset showing an EEG waveform with a yellow lightning bolt indicating a seizure. The waveform shows a transition from a regular blue rhythm to a high-frequency yellow burst.

"Kindling"

Stjålet fra Jakob Ulrichsen

- **Abstinenser**
 - Længe efter alkohol-debut
 - Lille hjerneskade hver gang
 - Aggressiv behandling
 - Sjældent efter 72 timer
 - Vi ved hvad god kvalitet er
 - Sundhedsfaglig opgave
 - Halvdelen kræver indlæggelse
- **OBS symptomerne kan skyldes en masse andet**
- **Formål**
 - Beslutningen om at blive ædru bliver lettere
 - Forebygge delir
 - Reducere kindling
 - Reducere sværhedsgrad af abstinenssymptomer
 - Kramper
 - Delir
- **Evidensen**
 - Langtidsvirkende BZ
 - Særdeles velundersøgt
 - Symptomstyret
 - Fenemal er obsolet
 - som 1. valg

- **Alvorlig tilstand**
- **Vi ved meget om hvad god kvalitet er**
- **Sundhedsfaglig opgave**
- **Halvdelen kræver observation og behandling under indlæggelse**

- **Vejledende kriterier for indlæggelse**
 - Alle patienter med svære abstinenssymptomer
 - Ved mistanke om udvikling af delirium tremens
 - Patienter med svær intoksikation, mistanke om hovedtraume eller anden alvorlig somatisk komorbiditet skal visiteres til somatisk afdeling/hospital.
- **Undersøgelser/vurdering**
- **Medicinsk behandling**
 - Påbegynd behandling med tbl. chlordiazepoxid 100–200 mg oralt efter behov.
 - Kriterier for revurdering og tilsyn af læge
- **Vitaminer**
 - B-vitaminer i 14 dage
 - Overvej D-vitamin

Akut behandling - evidensen

<i>Evidensbaserede konklusioner akut behandling</i>	Evidensniveau
Sammenlignet med placebo har Benzodiazepiner har effekt på: <ul style="list-style-type: none"> – Abstinenssymptomer – Kramper – Delir 	1a
Langtidsvirkende Benzodiazepin er mest effektivt	1b
Under indlæggelse er symptomstyret bedre end fixeret dosis	1b
Benzodiazepiner er særdeles velundersøgt	
Benzodiazepiner er førstevalgspræparat alene på grund af bedre risikoprofil i forhold til barbiturat	
Barbiturater er uegnede til ambulant behandling	



Observation og score af alkohol-abstinenssymptomer

Side 1

Skema nr.

NAVN OG CPR (LABEL)

HOSPITAL: AFDELING: STUE:

Vægt:			Observationer							Score							Indgivet abstinens-medicin				Bemærkninger/signatur	
Dato	Klokken	%	Indre ur	P	BT	TP	RF	SAT-O ₂	Savn	Sved	Thm	Urs	Puls	TP	Hæli	Bev	I alt	Tbl. chlordiazepoxid	Inl. diazepam			
																		Oralt mg	I alt	IV mg		I alt

Fortsættes på bagsiden → Indre ur indgår ikke i scoringen, men kan være første tegn på en behandlingsværende tilstand. → Chlordiazepoxidbehandling påbegyndes uanset score, hvis patient indgår til abstinensbehandling ikke sover om natten. → Lægen skal orienteres, hvis patienten opnår en score på blot en af de nye kategorier. Patienten skærms mod uvedkommene sanseth dryk.

Sved	Threm	Motorkurs	Puls	Temp	Hæli	Bevidst edsniveau
0 = Ingen svedtendens % = Ingen varm og fugtig 1 = Lokalt pletteret sved 1% = Høje kroppen fugtig 2 = Maximal svedtendens	0 = Ingen threm % = Threm under bevægelse 1 = Let hvilethrem af OE 1% = Kraftig threm af elektrolytose 2 = Kraftig threm af hodekroppen	0 = Ingen uro % = Let motorisk uro 1 = Konstant bevægelse/anspanthed 1% = Konstant bevægelse/går i sattes omring 2 = Maximal uro, ml bæstefose	0 = under 80 % = 80-100 1 = 101-110 1% = 111-120 2 = over 120	0 = under 37,3 1 = 37,3-37,6 2 = 37,7-38,0 3 = 38,1-38,4 4 = over 38,4	0 = Ingen hallucinationer 1 = Periodiske strukturerede hall. 2 = Periodiske strukturerede hall. 3 = Konstante hall, kan afviges 4 = Konstante hall, kan ej afviges	0 = Højt klar og fukt orienteret 1 = Skaber klare data, usikker i tid/sted 2 = Orienteret i egne data, ikke i tid og sted 3 = Usikker i egne data, tid og sted 4 = Totalt disorienteret, ingen relevant kontakt

Abstinensbehandling


Startdosis (score = 2 eller mere)
 Chlordiazepoxid 100-200 mg
 + Hvis patienten ikke er kendt fra tidligere, startes med 100 mg chlordiazepoxid
 50-100 mg oralt
 + Hvis patienten har lavere abstinenssymptomer og er kendt fra tidligere, begynder med 100 mg chlordiazepoxid 200 mg oralt

Observations- og scoringshyppighed
 Hver time hver 15. time ved score på 6 eller derover, intervaller kan øges ved længerevarende lav score.
 + Ved score på 2-6 gives 100 mg chlordiazepoxid 100 mg hver 2. time
 + Ved score over 6 gives 100 mg chlordiazepoxid 100 mg hver time

Svære abest tilstand/delirium trænes
 + Der gives 10 mg diazepam i 1-2 refleksdoser (10-20 mg pr. minut), som gentages til søvn
 + PT skal sove fast og ikke vågne ved lette stimuli.
 + I alt skal gives mere diazepam
 + PT må ikke få andre mellemvækstoffer.
 + Hvis der indtages over 1200 mg diazepam uden oplyselse af navn, overføres til afdeling og overflytning til intensivafdeling
 + Patienter, der får intravenøs diazepam, skal som udgangspunkt have fast vagt


Abstinensscoring hver halve time, herunder respirationsfrekvens
 + Kontinuerlig monitorering af SAT-O₂
 + Ribens ballon og fumeseri skal findes på stuen, ved overbevisning i form af påvirket respiration til tidlige respirationsbrevens og 100% O₂ gives startdose fumeseri på 0,2-0,3 mg/kg, som kan gentages
 + Hvis gænde har øhentes til forebyggelse af aspirationepneumoni

Patienten skal ses af læge ved
 + en samlet chlordiazepoxid dosis på over 600 mg i første dag
 + Temperaturstigning, hallucinationer, bevædningssvækkelse eller andre tegn på øh kam
 + Ved en faldende SAT-O₂ under 93%



STATENS INSTITUT
FOR FOLKESUNDHED
SYDDANSK UNIVERSITET

Medicinsk behandling



Hvidovre
Hospital

- Påbegynd behandling med tbl. chlordiazepoxid 100–200 mg oralt efter behov.
- Patienten skal tilses og revurderes af læge
 - ved behov for chlordiazepoxid ud over 600 mg første døgn
 - hvis patienten får temperaturstigning
 - Hvis patienten får DT-symptomer
 - Hvis der indtræder andre ændringer i den kliniske tilstand, herunder hvis søvn ikke opnås.

- **Sørg nu for:**
 - **Medgive tilstrækkelig medicin**
 - For lidt abstinensmedicin er den sikre vej til recidiv
 - **Informere om behandlingsmuligheder**
 - **På hverdage – lav aftale med alkoholambulatorium**

- **Medgives tablet chlordiazepoxid 25 mg, 10 til 25 tabletter.**
- **1-4 tabletter ved subjektive symptomer op til en gang i timen samt ved manglende søvn over 1-4 dage.**
- **Nogle patienter får behov for yderligere chlordiazepoxid, hvilket kan medgives ved fornyet henvendelse i de kommende dage efter individuel vurdering, og såfremt patienten har opnået alkoholpromille på 0.**

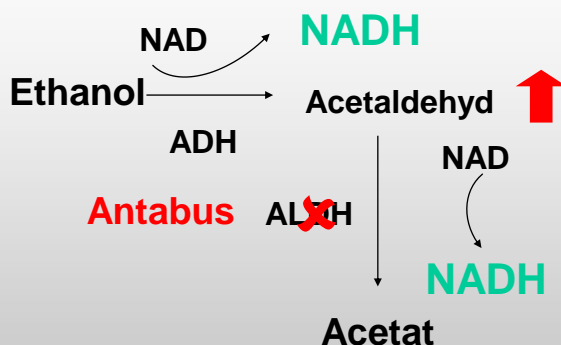


Medicinsk alkoholbehandling

- Antabus (Disulfiram)
- Acamprosat (Campral)
- Naltrexon (Naltrexon)
- Andet

Farmakologisk alkoholbehandling

- **Altid sammen med samtalebehandling**
- **God abstinensbehandling - Klordiazepoxid**
- **1. valg - Acamprosat**
 - Craving og angst
- **2. valg – Naltrexon**
 - Tidlig debut, familiær disposition
- **3. valg – Disulfiram**
 - Recept på disulfiram alene har ikke nogen mening
- **Nalmefen – få afhængige patienter der ikke ønsker afholdenhed**
- **SSRI – kun til angst/depression**



ADH = Alcohol Dehydrogenase
ALDH = Aldehyde Dehydrogenase

Samtalebehandling kombineret med medicinsk behandling med disulfiram versus samtalebehandling alene?

- 3 RCTs fra et systematisk review samt et studie fra den opdaterende søgning
– n=829

- **Evidensbaserede konklusioner**

↓ Anvend kun disulfiram sammen med samtalebehandling efter nøje overvejelse, da effekten af disulfiram på alkoholafhængighed er usikker, og der kan være bivirkninger (⊕○○○).

- Der var en tendens til
 - flere afholdende dage hos de disulfiram-behandlede i behandlingsperioden
 - længere tid til første alkoholindtagelse
 - højere alkoholindtag blandt de disulfirambehandlede i forhold til placebo
- Anvend kun disulfiram sammen med samtalebehandling efter nøje overvejelse
 - Effekten på alkoholafhængighed er usikker
 - bivirkninger
- Superviseret behandling med disulfiram uden samtalebehandling kan ikke betragtes som en behandling, der afhjælper alkoholafhængighed

NKR alkoholbehandling, Sundhedsstyrelsen 2015



- Absorberes dårligt – bioavailabilitet ~ 10%
- Udskilles umetaboliseret: ingen hepatotoksisitet
- Forsigtighed ved nyrefunktionsnedslttelse
- Få bivirkninger
 - Diaré
 - Allergi – udslet, hudkløe
 - Kvalme, opkastninger, mavesmerter
 - 43 g uden senfølger
- **Tabletter 333 mg**
 - > 60 kg: 2 tabl x 3 dagligt
 - < 60 kg: 2+1+1 tabl dagligt
 - 6-12 måneder



**Samtalebehandling kombineret med medicinsk behandling med
acamprosat versus samtalebehandling alene?**

- 14 RCTs fra NICEs guideline og 3 RCTs fra opdateret søgning,
 - n i alt=4.094
- **Evidensbaserede konklusioner**

↑↑ Tilbyd acamprosat som supplement til samtalebehandling til alkoholafhængige (⊕⊕⊕⊕).

- Acamprosat øger andelen af afholdende efter et års behandling og efter 1 års follow-up
- Kognitiv terapi så ud til at understøtte denne effekt
- Prædiktive faktorer for positivt behandlingsresultat:
 - Stor grad af craving
 - Angstsymptomer
 - Ønske om afholdenhed
- De fleste studier er europæiske studier, der er gennemført i behandlingsmiljøer, som ligner det danske.

NKR alkoholbehandling, Sundhedsstyrelsen 2015

Naltrexon (Revia®) Opioid receptor antagonist

- Absorberes næsten fuldstændigt
- Bioavailabilitet 5 - 40% pga first pass met.
- Metaboliseres i leveren: + hepatotoksicitet
- OBS lever-insufficiens
- OBS opioidmisbrug!
 - Forværring af abstinenser/kramper
- Fjerner “kicket”
- 10-15% bivirkninger – hepatotoksicitet ses
 - Kvalme, hovedpine, svimmelhed
 - Træthed, søvnforstyrrelser
 - Depressive symptomer
- Tabletter 50 mg
 - Dosis 50 mg x 1 dagligt

National klinisk retningslinje konklusioner Naltrexon

Samtalebehandling med naltrexon versus samtalebehandling alene?

- 26 RCTs fra NICEs guideline og et RCT fra den opdaterende søgning
 - n = 4.181

- **Evidensbaserede konklusioner**

↑ Overvej at tilbyde naltrexon som supplement til samtalebehandling til alkoholafhængige (⊕⊕⊕⊖).

- Naltrexon mindsker den samlede alkoholemængde, der indtages under en drikkeepisode og øger antallet af patienter, der er afholdende efter tre måneder.
- Der synes ikke at være en effekt på afholdenhed efter længere tids opfølgning.
- Prædiktive faktorer for positivt behandlingsresultat:
 - Tidlig debut + familær disposition
 - Craving
 - Ønske om kontrol mere end afholdenhed
- De fleste studier er ikke europæiske studier, der er gennemført i behandlingsmiljøer, som er anderledes end det danske.

NKR alkoholbehandling, Sundhedsstyrelsen 2015

<i>Evidensbaserede konklusioner</i> <u>SSRI (> 15 RCT; > 750 deltagere)</u>	Evidensniveau
SSRI-præparater har ikke effekt på alkoholafhængighed	1a
SSRI har effekt på angst og depression hos alkoholafhængige	1a
SSRI kan uden bivirkninger anvendes hos alkoholafhængige	1b

Alkoholbehandling – en Medicinsk teknologivurdering. CEMTV, Sundhedsstyrelsen. 2006

- **Psykiatrisk co-morbiditet**
 - *Depression – SSRI*
 - *Angst – SSRI*
 - *ADHD – Ritalin*

Særlige udfordringer i Grønland

- Der findes ikke Naltrexon/Campral i Grønland
 - Lægemiddelkomité
- Lægerne kender ikke medicinen
- Holdninger ??
- Uvidenhed ??

grupperarbejde

- Hvad er et godt behandlingsresultat?

ALKOHOL & SAMFUND

mindre alkohol - mere samfund

www.alkohologsamfund.dk

tjek dine
alkoholvaner

Anonym gratis 5-minutters test af dine alkoholvaner



START NU →