

---

# Läkemedelsbehandling av alkoholberoende

## – Bakgrundsdokumentation

*Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.*

## Farmakologisk behandling av alkoholberoende med disulfiram, akamprosat och naltrexon – en uppdatering av SBU-rapporten 2001

*Mats Berglund*

### Inledning

Den aktuella bakgrundsdokumentationen är en uppföljning av SBU-rapporten om behandling av alkohol- och narkotikaproblem som publicerades 2001. Endast farmakologisk behandling av alkoholberoende med medicin som är godkänd i Sverige ingår i uppdateringen. Det rör sig om tre preparat: disulfiram, akamprosat och naltrexon.

I SBU-rapporten 2001 sammanfattades resultaten på följande sätt. ”De preparat som är godkända av Läkemedelsverket för behandling mot alkoholberoende (akamprosat – Campral och naltrexon – Revia) har väldokumenterade effekter. Akamprosat ökar andelen helnyktra medan naltrexon minskar alkoholmissbruk när läkemedlet kombineras med effektiva insatser som kognitiv beteendeterapi. Även disulfiram (Antabus), som utlöser illamående och obehag vid alkoholkonsumtion, har dokumenterad effekt i form av minskat alkoholintag, men endast när intaget av detta läkemedel sker under övervakning.”

Sökstrategierna har vid uppdateringen varit desamma som i den ursprungliga rapporten vad gäller publicerade studier. Systematiska översikter och metaanalyser har inkluderats. Opublicerade studier har efterforskat systematiskt bland annat vad gäller föredrag presenterade vid de stora vetenskapliga alkoholkonferenserna: Research Society of Alcoholism (RSA), International Society for Biological Alcohol Research (ISBRA), European Society for Biological Alcohol Research (ESBRA) och International Society for Addiction Medicine (ISAM). Dessutom har aktiva forskare inom området intervjuats vad gäller pågående projekt.

SBU-rapporten översattes till engelska och publicerades av Whaley 2003. I samband med detta gick vi igenom rapporten noggrant och felaktigheter korrigerades. Rapporten uppdaterades och i det aktuella kapitlet integrerades uppdateringen med den tidigare rapporten. Dessutom förbättrades den metaanaly-

tiska metodiken genom att använda ett nytt bearbetningsprogram, The Comprehensive Meta-Analysis Software Program (Borenstein, et al. 1998) som inkluderade heterogenitetsanalyser. Standardiserade effektstorlekar (d) beräknades.

Nya analyser från den engelska versionen liksom analyser publicerade i vetenskapliga artiklar baserade på SBU-materialet kommer att redovisas i resultatavsnittet.

Två fel i den svenska rapporten har korrigerats i den engelska versionen. På sidan 341 (volym 1) Figur 2 anges effektstorlek av akamprosat. Värdena i figuren är dock logodds. Detta påverkar effektstorleken, men ej signifikansberäkningarna. På sidan 343, Figur 3 anges att patienterna i Morris studie erhållit CBT (kognitiv beteendeterapi). I den engelska upplagan anges korrekt att de ej erhållit CBT.

Flertalet nya studier inom området, presenterade vid vetenskapliga möten, men ännu ej publicerade, är effektstudier av naltrexon. De preliminära resultaten av dessa studier överensstämmer i stort sett med resultaten från publicerade studier. Enstaka studier har studerat akamprosat. Inte heller här föreligger nya resultat av betydelse för våra slutsatser. En studie har jämfört disulfiram, naltrexon och akamprosat. Denna är genomförd i Finland och är av betydelse för värderingen av disulfirams effekt mot bakgrund av att tre nya studier av denna typ av jämförelse har publicerats (två från Indien och en från USA). Denna studie redovisas därför i korthet.

En korrigerig av bearbetningen av en av de största naltrexonstudierna har presenterats under 2006. Då denna korrigerig (från negativ till positiv studie) har betydelse för våra slutsatser har den inkluderats.

I SBU-rapporten redovisades långtidsverkande naltrexon liksom nalmefen i samma analys som naltrexon. Då stora undersökningar av långtidsverkande naltrexon nu har publicerats, och då en av dessa god-

känts i USA, presenteras dessa studier i ett separat avsnitt. Även nya nalmefenstudier redovisas i ett särskilt avsnitt.

Studien av kliniska prediktorer baserade på RCT-studier redovisas. Framsteg inom den genetiska och biomedicinska forskningen har gjorts, men är inte inkluderade i den aktuella genomgången. Inte heller redovisas nya biverkningsresultat, då dessa ej är anorlunda än vid SBU-rapportens publicering.

Få studier har särskilt studerat dessa mediciners effekt på patienter med både alkoholberoende och psykiatrisk diagnos. Dessa studier redovisas i den allmänna genomgången. Studier av effekter av andra mediciner på beroende och psykiskt tillstånd i denna grupp av patienter har inte inkluderats. Här föreligger endast få studier och slutsatserna är knappast anorlunda nu än vid den initiala SBU-rapporten. Flera studier pågår dock, men är ännu ej presenterade vid vetenskapliga konferenser.

Avsikten med den aktuella litteraturgenomgången av studier publicerade efter 2001 är att besvara följande frågor:

- Har naltrexon, akamprosot och disulfiram väl dokumenterade effekter mot alkoholberoende?
- Finns grund för att rekommendera ett särskilt läkemedel till speciella grupper av patienter?
- Är rekommendationen om samtidig psykosocial behandling densamma nu som 2001?

## Litteraturgenomgång

Litteraturgenomgången inleds med en presentation av systematiska genomgångar och metaanalyser som presenterats sedan 2001. Dessa är i princip sammanställningar av den litteratur som analyserats i SBU-rapporten.

Vad gäller nya studier presenteras litteraturen enligt följande rubriker:

- A. Farmakologisk och psykosocial effekt, kontrollerad.** (Randomisering av båda parametrarna.)
- B. Farmakologisk effekt, kontrollerad.** (Randomisering av farmakologisk behandling inklusive placebo eller obehandlad kontrollgrupp.)
- C. Farmakologisk effekt, jämförd.** (Randomisering av farmakologisk behandling utan obehandlad kontrollgrupp.)
- D. Psykosocial effekt, kontrollerad.** (Randomisering av psykosocial effekt med konstant farmakologisk behandling.)

## Systematiska reviewer och metaanalyser

Kranzler och van Kirk (2001) inkluderade åtta studier om naltrexon (N = 781) och elva studier om akamprosot (N = 3 204). Båda preparaten bedömdes ha effekt. Antalet helnyktra patienter var 12 % (CI 5 %, 20 %) fler för naltrexon och 11 % (CI 8 %, 15 %) fler för akamprosot jämfört med placebo.

Streeton och Whelan (2001) inkluderade sju studier i sin analys av naltrexon. De bedömde att prepa-

ratet hade effekt. Skillnaden i helnykterhet var +10 % (CI 4 %, 16 %) och återfall -14 % (CI -23 %, -5 %) jämfört med placebo.

Bouza och medarbetare (2003) genomförde en systematisk genomgång och metaanalys av RCT-studier av naltrexon och akamprosot fram till 2002. Sammanlagt 23 studier inkluderades, 13 akamprosotstudier, 19 naltrexonstudier och en studie som både inkluderade akamprosot och naltrexon. Analyserna gjordes av data från publicerade artiklar. Akamprosot förbättrade antalet helnyktra (OR 1,88, NNT 10) och antalet helnyktra dagar (WMD 26,55 (95 % CI 14,56; 36,54)). Naltrexon minskade återfallsrisken (OR 0,62, NNT 9) under behandlingsperioden, men ej antalet helnyktra (OR 1,26, p = 0,08).

Mann och medarbetare (2004) genomförde sin metaanalys av akamprosot på individuella data från samtliga då genomförda studier (17 studier inkluderades i analysen). Antalet helnyktra efter sex månaders behandling var fler i akamprosotgruppen än i placebogrupperna, 36,1 % mot 23,4 %, (RB 1,47; CI 1,29, 1,69).

Srisuranont och Jarusuraisin (2002, 2005) uppdaterade sin Cochrane-analys baserad på 24 RCT-studier. De konkluderar att naltrexon i korttidsstudier förhindrade återfall (RR 0,64; CI 0,51, 0,82), men ej återgång till alkoholkonsumtion (RR 0,91; 95 % CI 0,81, 1,02).

Feinn och Kranzler (2005) publicerade en metaanalys baserad på 19 naltrexonstudier, den senaste från 2004. En av målsättningarna var att studera skillnader mellan single-site- och multicenterstudier. Tolv var single-site- och sju multicenterstudier. De standardiserade effektstorlekarna kalkylerades. För procent helnyktra dagar hade single-site-studierna en effektstorlek på 0,33 och multicenterstudierna på 0,17. Skillnaden var inte statistiskt signifikant (p = 0,30). För andelen patienter som återföll var motsvarande effektstorlekar 0,40 och 0,17. Denna skillnad var signifikant (p = 0,01).

Samtliga metaanalytiska studier konkluderar positiva effekter både av naltrexon och av akamprosot. Disulfiram har inte inkluderats i dessa metaanalyser. Dessa översikter har inte inkluderat de nya stora studierna, framför allt Project COMBINE, men också en stor akamprosotstudie från USA (Mason et al. 2006). Den positiva re-analysen av den största negativa naltrexonstudien (Krystal et al. 2001) har heller inte inkluderats. Inte heller har studien av psykosocial behandling i samband med medicineringen analyserats.

I den engelska versionen av SBU-rapporten genomfördes en metaanalys av övervakad mot ej övervakad disulfirambehandling med en effektstorlek av d = 0,53 (CI 0,26, 0,79) till fördel för övervakad behandling. Dessutom analyserades kognitiv beteendeterapi, CBT, mot stöd/sedvanlig behandling vid naltrexonbehandling, där positiva studier signifikant oftare än negativa studier använde behandling med CBT (Berglund, et al., 2003b).

## Individuella studier

### A. Farmakologisk och psykosocial effekt, kontrollerad

#### a) Akamprosat och naltrexon

*Anton, et al. 2006*

Den största studien som genomförts vad gäller farmakologisk behandling vid alkoholberoende är Project COMBINE som genomfördes 2001–2004 och som publicerades 2006 (Anton et al. 2006). Målsättningen med studien var att studera effekterna av läkemedel (naltrexon – Nal och akamprosat – Akamp) och beteendeterapi samt kombinationer av dessa behandlingar.

I 383 alkoholberoende individer randomiserades i nio olika grupper. Åtta av grupperna erhöll aktiv substans eller placebo enligt fyra olika alternativ (Nal + Akamp, Nal + placebo, Akamp + placebo eller enbart Placebo). Naltrexon gavs i dosen 100 mg/d och akamprosat i 3 000 mg/d.

Dessa grupper erhöll också ”medical management, MM”. Detta gavs under en inledande 45-minuters-session och åtta uppföljande besök, som vardera varade 20 minuter. MM var inriktat på helnykterhet, och det ingick information om medicinerna och vikten av att ta dem regelbundet, samt rekommendation att delta i AA-möten. 44 legitimerade sjukvårdspersonal gav denna behandling inkluderande 14 läkare och 28 sjuksköterskor.

Fyra av dessa grupper erhöll också ”Combined Behavioral Intervention, CBI”, vilket bestod av en manualbaserad behandling baserad på en kombination av 12-stepsprogram, motivationsökande insatser och kognitiv beteendeterapi. Behandlingarna gavs av legitimerade behandlare (psykologer, kuratorer eller terapeuter) och varade i 50 minuter och kunde ges upp till 20 gånger (i genomsnitt tio gånger).

Den nionde gruppen erhöll endast CBI och ej några mediciner eller MM.

Deltagarna skulle vara nyktra minst fyra dagar före studiestarten. Behandlingen varade under 16 veckor med uppföljning vecka 26, vecka 52 och vecka 68 (ett år efter behandlingens slut).

Primära ”endpoints” var procent helnyktra dagar under behandlingen och tid till första högkonsumtionstillfälle (fem respektive fyra drinkar för män respektive kvinnor). Den statistiska kraften för att upptäcka en effekt på 10 % var över 90 % för huvudeffekter (effekt av naltrexon, akamprosat respektive CBI). För att upptäcka en interaktionseffekt på 5 % var den endast 40–50 % (Nal × Akamp, Nal × CBI, Akamp × CBI och Nal × Akamp × CBI).

I 383 individer randomiserades från en total population av 4 965 personer. Det var 955 män och 428 kvinnor. Medianåldern var 44 år. 71 % hade minst tolv års skolutbildning, 42 % var gifta, 23 % tillhörde etniska minoriteter.

Hos 94 % förelåg fullständiga uppgifter för be-

handlingsperioder och för uppföljningen efter ett år förelåg uppgifter för 82 %.

Beträffande huvudeffekter förelåg inga signifikanta sådana för procent helnyktra dagar under behandlingen. Vad gäller tid till första högkonsumtionstillfälle var denna signifikant längre i naltrexongruppen ( $p = 0,02$ ). För akamprosat var motsvarande  $p$ -värde 0,23 och för CBI 0,16.

Beträffande interaktionseffekten var denna signifikant för naltrexon × CBI för procent helnyktra dagar ( $p = 0,009$ ). Motsvarande värde för tid till första högkonsumtionstillfälle var  $p = 0,15$ . Övriga interaktioner var ej signifikanta.

Den signifikanta interaktionen innebar att skillnader mellan naltrexon och placebo endast förelåg i gruppen som endast erhöll MM. I CBI-gruppen erhöles ungefär lika starka effekter för enbart CBI som för CBI tillsammans med naltrexon. De standardiserade effektstorlekarna för enbart naltrexon var 0,22, för enbart CBI 0,17 och för naltrexon + CBI 0,07.

Bäst kan kanske dessa resultat göras förståeliga genom att referera till en sekundär analys, ”good clinical outcome”. I enbart MM-gruppen förelåg följande frekvenser av lyckade fall: placebo 58 %, akamprosat 61 %, naltrexon 74 % och naltrexon + akamprosat 78 %. Motsvarande resultat för dem som erhöll CBI var 71 %; 74 %; 74 % och 74 %. Skillnader i farmakologiska effekter kan således endast dokumenteras i den grupp som ej erhöles samtidig CBI. Dessa värden kan jämföras med den grupp som endast erhöles CBI och ingen medicinering eller placebo. Här var andelen lyckade fall 61 %

Om dessa siffror räknas om till ”number needed to treat”, NNT, innebär behandling med naltrexon att sex patienter skall behandlas för att en skall bli ett lyckat fall, för behandling med CBI krävs sju fall och för behandling med naltrexon + CBI sju fall.

Sammanfattningsvis hade patienter som erhöles MM och naltrexon, CBI eller CBI och naltrexon effekt av behandlingen, medan akamprosat inte visade någon effekt. Ingen kombination av behandlingarna visade bättre effekt än enbart naltrexon eller CBI i samband med MM. Naltrexon tillsammans med MM kan ges i primärvården, vilket möjliggör behandling av patienter som annars ej erhåller sådan.

Generaliserbarheten av dessa resultat har diskuterats (Kiefer och Mann 2006), då studiepopulationen sannolikt har en låg grad av fysiologiskt beroende (endast 2 % behövde initial farmakologisk abstinensbehandling) och att effekten av placebo var hög (78 % av dagar utan alkoholkonsumtion) i jämförelse med andra studier.

#### b) Naltrexon

*Monti, et al. 2001*

Monti och medarbetare randomiserade 125 patienter dels till naltrexon eller placebo, dels till Coping skills training/Communication skills training eller Education/Relaxation training. Den psykosociala

interventionen skedde under de första två veckorna (dagpatient) följt av tolv veckors medicinering i öppen vård. Patienter som stod på naltrexon hade färre missbruksdagar än placebogruppen under behandling, men ej efteråt. Den aktiva psykosociala behandlingen hade samband med lägre missbruksfrekvens vid sex och tolv månaders uppföljning.

*Ballidin, et al. 2003*

Ballidin och medarbetare randomiserade 118 patienter dels till naltrexon/placebo och dels till CBT/sedvanlig behandling. 85 % var män och medelåldern 50 år. Studien pågick under sex månader och 77 % fullföljde behandlingen. Antalet missbruksdagar var lägre i naltrexongruppen. Tiden till första återfall var längre i CBT-gruppen, särskilt i kombination med naltrexon.

*Anton, et al. 2005*

160 patienter randomiserades dels till kognitiv beteendeterapi/motivationsökande behandling (CBT/MET) och dels till naltrexon/placebo i en tolvveckorsstudie. CBT gavs vid tolv tillfällen och MET vid fyra tillfällen. Primärt effektmått anges inte. De 160 patienterna hade en medelålder på 44 år. 76 % var män och 84 % var vita. 81 % fullföljde behandlingen.

Naltrexon medförde en längre tid till första högkonsumtionsdag än placebo oberoende av terapi-typ. Vad gäller de flesta övriga förloppsparametrarna har gruppen naltrexon + CBT det bästa resultatet. Återfallsfrekvensen var för naltrexon + CBT 38 %, naltrexon + MET 40 %, placebo + CBT 60 % och placebo + MET 56 % ( $p = 0,02$ ). Procent helnyktra dagar var för motsvarande grupper 91 %; 77 %; 79 % och 75 % ( $p = 0,08$ ). I CBT-gruppen hade naltrexon signifikant fler helnyktra dagar än placebo ( $p = 0,02$ , standardiserad effektstorlek 0,55) medan inga skillnader förelåg i MET-gruppen (ns, standardiserad effektstorlek 0,06).

Sammanfattningsvis hade kombinationsgruppen naltrexon och CBT betydligt bättre resultat än övriga grupper med en betydande effektstorlek för naltrexon och CBT jämfört med enbart CBT.

## B. Farmakologisk effekt, kontrollerad

### a) Akamprosot och naltrexon

*Kiefer, et al. 2003, 2005*

Kiefer och medarbetare (2003) studerade 160 alkoholberoende patienter som erhöll placebo, akamprosot samt naltrexon och naltrexon under tolv veckor. Samtliga patienter hade initialt behandlats i slutet vård, 74 % var män. Medelåldern var 46 år. 47 % fullföljde behandlingen. Tid till första återfall var längst i kombinationsgruppen ( $p = 0,008$ ), därefter i naltrexongruppen ( $p = 0,02$ ) och i akamprosotgruppen ( $p = 0,05$ ) jämfört med placebo. Kombinationsbehandlingen var bättre än enbart akamprosot ( $p = 0,04$ ).

Kiefer och medarbetare (2005) har i ett senare arbete analyserat prediktorer för ett positivt förlopp.

Det förelåg inga skillnader vad gäller craving mellan grupperna. Vad gäller psykopatologi mätt med Symptom Check List 90 hade hög totalsumma (över medianen) ett samband med god naltrexoneffekt ( $p < 0,05$ ) liksom med hög poäng på depressionsskalan. Hög poäng på somatisk distress hade samband med god effekt av akamprosot.

Typ 1 i Lesch's typologi (alkoholberoende utan depression eller tidig störning) svarade bäst på akamprosot ( $p < 0,05$ ), medan typ 3 (depressiva symtom) och typ 4 (tidig störning såsom antisocial personlighetsstörning) svarade bäst på naltrexon.

*Morley, et al. 2006*

169 patienter med alkoholdiagnos randomiserades till akamprosot 1998 mg/dag, naltrexon 50 mg/dag eller placebo under tolv veckor. Alla erhöll fyra läkarbesök och erbjöds 4–6 sessioner med "compliance therapy" av psykolog eller personal med annan utbildning. Medelåldern var 45 år och 70 % var män. 70 % fullföljde behandlingen. De primära effektkriterierna var tid till första återfall, tid till första alkoholkonsumtionstillfället, total alkoholkonsumtion och antal helnyktra dagar. Inga skillnader i förlopp förelåg mellan de tre grupperna. Två sekundäranalyser var positiva för naltrexon (för patienter utan depression respektive för patienter med låg beroendegrad) i jämförelse med placebo.

### b) Naltrexon och disulfiram

*Petrakis, et al. 2005, 2006*

Petrakis och medarbetare studerade 255 patienter med alkoholberoende och samtidig axel I psykiatrisk diagnos under tolv veckor. De randomiserades till fyra grupper: naltrexon, placebo, disulfiram (ej blindat) och naltrexon (blindat). Compliance med behandling kontrollerades med "Microelective Events Monitoring", men ingen formell övervakning av disulfirammedicineringen skedde. Alla erhöll "compliance enhancement therapy". 567 patienter screenades. 70 % hade egentlig depression, 43 % posttraumatiskt stressymtom, 19 % bipolära tillstånd och 7 % schizofrena tillstånd. 20 % var kokainberoende.

65 % fullföljde behandlingen. Samtliga aktiva behandlingsgrupper hade fler konsekutiva helnyktra dagar liksom mindre craving än placebogruppen, men samtidigt disulfiram- och naltrexonbehandling gav ej bättre resultat än antingen disulfiram eller naltrexon. I en särskild analys av psykospatienterna (schizoaffectiva tillstånd sju, schizofreni elva och bipolära tillstånd 48) hade dessa bättre effekt av aktiv medicinering än placebo, men naltrexon, disulfiram och kombinationen var lika effektiva.

### c) Akamprosot

*Namkoong, et al. 2003*

Namkoong och medarbetare randomiserade 142 patienter till akamprosot eller placebo. Patienterna erhöll psykosocial intervention. Studien pågick under åtta veckor. 96 % var män. Medelålder var 44 år.

71 % fullföljde studien. 37 % i akamprosatgruppen och 32 % i placebogrupperna var helnyktra under hela studien.

*Baltrieri & de Andrade 2003, 2004*

Baltrieri och de Andrade randomiserade 75 patienter till akamprosat eller placebo under tolv veckor. En uppföljning gjordes efter ytterligare tolv veckor. 77 % fullföljde studien. 43 % i akamprosatgruppen och 20 % i placebogrupperna var helnyktra under hela studieperioden.

*Niederhofer & Steffen 2003*

Niederhofer och Steffen behandlade 26 tonåriga patienter (17 pojkar och nio flickor) med akamprosat (1 332 mg/d) eller placebo under 90 dagar. I akamprosatgruppen var sju patienter helnyktra och i kontrollgruppen två patienter ( $p = 0,008$ ).

*Kiritzé-Topor, et al. 2004*

Kiritzé-Topor och medarbetare studerade 422 primärvårdspatienter (73 % män och 27 % kvinnor) under ett år. De erhöll antingen akamprosat eller ej i en öppen randomiserad studie. Alla erhöll sedvanlig läkarbehandling. 80 % i akamprosatgruppen och 85 % i kontrollgruppen fullföljde behandlingen. Det primära outcome-måttet var förändringar i "The Alcohol-Related Problems Questionnaire (ARPQ)" under behandlingsperioden. Förändringarna var större i akamprosatgruppen,  $p = 0,004$ . Antalet helnyktra dagar var 81 % respektive 67 % ( $p < 0,001$ ).

*Mason, et al. 2006*

Studien genomfördes i USA 1997–1999 och publicerades 2006. 601 individer randomiserades till tre grupper: placebo, akamprosat 2 g/d och akamprosat 3 g/d i en 3:3:1-fördelning. Alla erhöll också en standardiserad rådgivning under de åtta behandlingstillfällena, vilka vardera varade 20 minuter. Rådgivarna hade som lägst legitimerad sjuksköterskekompetens. Behandlingen pågick under 24 veckor med uppföljning efter ytterligare en och åtta veckor. Primär frågeställning var procenten helnyktra dagar under behandlingsperioden. Patienterna behövde ej vara helnyktra vid randomiseringen. Acceptansen att använda andra droger var större än i tidigare akamprosatstudier. Powerberäkningen var baserad på en standardiserad effektstorlek av 0,30 mellan placebo och akamprosat 2 g/d samt möjligheter att identifiera ett lineärt dos-responsförhållande mellan de tre doserna. Med en signifikansnivå på 5 % och 80 % power krävdes 600 patienter.

601 av 741 individer accepterades till studien. 68 % var män. Medelåldern var 44 år. 86 % var vita. 50 % hade en pågående alkoholkonsumtion vid randomiseringen. 41 % hade helnykterhet som behandlingsmål. Antalet som fullföljde studien var för placebo 55 %, för akamprosat 2 g/d 41 % och för akamprosat 3 g/d 51 %.

Enligt den i förväg planerade analysen förelåg inga signifikanta skillnader mellan grupperna. Procentan-

talet helnyktra dagar var för placebo 54 %, för akamprosat 2 g/d 56 % och för akamprosat 3 g/d 61 %. Motsvarande standardiserade effektstorlekar mellan placebo och de två akamprosatdoserna var 0,04 respektive 0,12.

Genom att korrigera för initiala variabler som hade inflytande på förloppet genom att använda dem som ko-variater i analyserna uppnåddes signifikanta skillnader mellan grupperna. Procentantalet helnyktra dagar var 52 %, 58 % respektive 63 %. Akamprosat mot placebo 2 g/d var signifikant ( $p = 0,04$ ) och även lineär dosrelation ( $p = 0,01$ ).

I en särskild subanalys av de patienter som var inriktade mot helnykterhet var procentantalet helnyktra dagar 58 %, 70 % respektive 73 %. Akamprosat mot placebo 2 g/d var signifikant ( $p = 0,02$ ) liksom lineär dosrelation ( $p = 0,02$ ). De standardiserade effektstorlekarna var för akamprosat mot placebo 2 g/d 0,21 och för akamprosat mot placebo 3 g/d 0,28.

**d) Naltrexon, korttidsverkande**

*Morris, et al. 2000*

Morris och medarbetare behandlade 116 manliga alkoholberoende patienter som erhöll naltrexon 50 mg/d eller placebo under tolv veckor. Alla erhöll också psykosocialt stöd. I naltrexongruppen fullföljde 69 % behandlingen och i placebogrupperna 59 %. Genomsnittlig tid till återfall var i naltrexongruppen 6,7 veckor och i placebogrupperna 4,2 veckor ( $p < 0,001$ ).

*Kranzler, et al. 2000*

Kranzler och medarbetare behandlade 124 patienter (77 % män och 23 % kvinnor) med naltrexon 50 mg eller placebo under elva veckor. Alla erhöll "Coping Skills Training". I naltrexongruppen fullföljde 59 % behandlingen och i kontrollgruppen 79 %. Genomsnittlig tid för återfall var i naltrexongruppen 7,2 veckor (SD = 4,6) och i placebogrupperna 8,0 veckor (SD = 4,0) (ej signifikant).

*Latt, et al. 2001*

Latt och medarbetare behandlade 107 patienter under tolv veckor. Alla erhöll också råd från läkare. I naltrexongruppen fullföljde 33/56 och i placebogrupperna 34/51. I naltrexongruppen återföll 34 % och i placebogrupperna 53 % ( $p = 0,047$ ).

*Krystal, et al. 2001*

Krystal och medarbetare presenterade en studie av 627 patienter där 1/3 erhöll naltrexon 50 mg/d under 52 veckor, 1/3 naltrexon 50 mg/d under 13 veckor och därefter placebo under 39 veckor samt 1/3 placebo under 52 veckor. Efter ytterligare sex månader genomfördes en uppföljning. Individuell tolvstegsbehandling gavs under 13 månader vid sammanlagt 34 tillfällen. Primärt utfallsmått var tid till första högkonsumtionstillfället (efter 13 veckor) och procent konsumtionsdagar respektive antalet drinkar per dryckesdag under hela behandlingsperioden.

De 627 patienterna kom från en population av 3 372 individer. Medelåldern var 49 år och 98 % var

män. 63 % var vita. Efter 13 veckor hade 38 % återfallit i naltrexongruppen och 44 % i placebogrupper. Efter tolv månader hade långtids-naltrexongruppen i genomsnitt 15 % konsumtionsdagar, korttids-naltrexongruppen 19 % och placebogrupper 18 %. Detta är inte signifikanta skillnader. Inte heller antalet drinkar under konsumtionsdagar skilde sig åt. Om standardiserade effektstorlekar beräknas vad gäller skillnader i andelen konsumtionsdagar är denna för långtids- mot korttids-naltrexon 0,18 och för långtids-naltrexon mot placebo 0,12.

Vid RSA-mötet 2006 presenterade Gueorguieva och medarbetare (2006) en analys av resultaten under de tre första månader med en annorlunda teknik baserad på trajectory-metodik. Detta innebär att individer med olika förlopp kan separeras statistiskt och där den statistiskt mest optimala modellen används i bearbetningarna. Den aktuella analysen fann tre förlopp "abstainer trajectory", "sporadic drinker trajectory" och "consistent drinker trajectory". Patienter behandlade med naltrexon hade odds på omkring 2 (statistiskt säkerställd skillnad) att tillhöra abstinence trajectory jämfört med consistent drinker category i relation till placebogrupper, medan inga skillnader fanns mellan abstinence och sporadic drinking i de två grupperna.

Sammanfattningsvis en initialt negativ studie som vid ombearbetning med ny statistisk teknik visar positiva resultat.

#### *Monterosso, et al. 2001*

Monterosso och medarbetare randomiserade 183 patienter till naltrexon 100 mg/d (n = 121) eller placebo (n = 62). Psykosocial behandling gavs av sjuksköterskor. Efter tre månader var antalet högkonsumtionstillfällen lägre i naltrexongruppen än i placebogrupper. Craving och ärftlighet för alkoholberoende var signifikant kopplade till bättre effekt av naltrexon.

#### *Rubio, et al. 2002*

Rubio och medarbetare gav naltrexon (randomiserat) till deltagare ett program för kontrollerat drickande (n = 60) under tolv veckor. Studien var ej placebo-kontrollerad. Det förelåg ingen skillnad vad gäller konsumtionen under tolv veckor, men däremot effekt på craving och i efterförloppet vad gäller alkoholkonsumtion.

#### *Gastpar, et al. 2002*

Gastpar och medarbetare randomiserade 171 alkoholberoende patienter till naltrexon eller placebo under en period av tolv veckor. 62 % av båda grupperna hade varit missbruksfria under behandlingsperioden.

#### *Guardia, et al. 2002*

Guardia och medarbetare randomiserade 202 patienter till tolv veckors behandling med naltrexon eller placebo. 8 % av naltrexonpatienterna och 19 % av placebo-patienterna återföll.

#### *Kranzler, et al. 2003*

Kranzler och medarbetare studerade effekten av att använda naltrexon som behovsmedicin jämfört med kontinuerlig distribution. Studien var placebokontrollerad och varade under åtta veckor. 153 alkoholberoende patienter (58 % män) randomiserades till de fyra grupperna. 86 % fullföljde behandlingen. De naltrexonbehandlade hade en tendens till färre högkonsumtionsdagar än kontrollerna (p = 0,09). Naltrexongruppen hade 19 % färre högkonsumtionstillfällen jämfört med kontrollgruppen. Gruppen med behovsmedicin (naltrexon + placebo) hade färre högkonsumtionsdagar än grupperna med kontinuerlig distribution (p = 0,03).

#### *Ponce, et al. 2003*

Ponce och medarbetare studerade 100 kvinnliga alkoholberoende patienter i en "single-blind"-kontrollerad studie under tolv veckor. Naltrexongruppen hade färre återfall under uppföljningsperioden (46 % mot 76 %, p = 0,004) liksom färre avbrott (16 % mot 34 %, p = 0,024).

#### *Ahmadi, et al. 2004*

Ahmadi och medarbetare studerade 116 manliga alkoholberoende individer från Iran under 36 veckor i en placebokontrollerad studie. Alla erbjöds också 30 minuters rådgivning per vecka. Naltrexongruppen fullföljde studien i 45 % av fallen, kontrollgruppen i 26 %. Inga förloppsdata från 36 veckor redovisas.

#### *Killeen, et al. 2004*

145 patienter i ett "community treatment program" erhöll antingen naltrexon, placebo eller enbart psykosocial behandling. Alla erhöll sedvanligt program som i de flesta fall var intensivt, 3-4 timmar fyra dagar per vecka. Studien pågick i tolv veckor. Primära effektmått var fem parametrar baserade på olika aspekter rörande alkoholkonsumtion. Medelålder 37 år. 63 % var män och 76 % vita. 72 % genomförde hela studien.

Det fanns inga skillnader mellan grupperna. Återfall förekom i naltrexongruppen i 41 % av fallen, i placebogrupper 33 % och i enbart behandlingsgruppen i 48 %.

#### *Oslin 2005*

Oslin studerade 74 patienter över 55 år som hade både en depressiv diagnos och alkoholberoende. Alla erhöll sertralin 100 mg/d samt BRENDA, ett psykosocialt alkoholprogram. De randomiserades till naltrexon eller placebo under en tolvveckors behandlingsperiod. 84 % fullföljde behandlingsprogrammet. I naltrexongruppen återföll 35 % mot 32 % i kontrollgruppen. Motsvarande siffror för helnykterhet var 43 % respektive 54 %.

#### *Huang, et al. 2005*

Huang och medarbetare studerade 40 alkoholberoende patienter från Taiwan i en placebokontrollerad studie under 14 veckor. 60 % fullföljde studien. Inga skillnader i alkoholkonsumtionsvariabler förelåg,

medan craving-nivån var signifikant lägre i naltrexongruppen.

*Rubio, et al. 2005*

Rubio och medarbetare rapporterade resultaten under tredje månaden av en tremånaders-, öppen, icke-placebokontrollerad studie inklusive prediktorer för ett positivt resultat. 336 manliga patienter studerades under tre månader. 71 % av dem som erhöll naltrexon mot 59 % av kontrollerna rapporterade helnykterhet ( $p = 0,03$ ). Positiva prediktorer var ärftlighet ( $p < 0,01$ ), tidig debut ( $p = 0,014$ ) och samtidigt missbruk av andra droger ( $p < 0,001$ ).

#### *e) Naltrexon, långtidsverkande*

*Kranzler, et al. 2005*

Kranzler och medarbetare publicerade en studie med 333 patienter med långtidsverkande naltrexon av typ DAS (Drug Abuse Sciences). Hälften erhöll långtidsverkande naltrexoninjektion, hälften placeboinjektion. Initial dos var 300 mg. Ytterligare två injektioner gjordes efter fyra och åtta veckor. Resultat bedömdes efter tolv veckor. Patienterna erhöll en motivationsökande behandling vid fem tillfällen. Varje session utom den första varade 45 minuter. Patienterna skulle vara nyktra under tre dagar före starten av studien. Primärt effektmått var antalet högkonsumtionsdagar under behandlingen. Sammanlagt screenades 386 individer. Medelåldern var 44 år och 65 % var män. 825 individer var vita. 78 % fullföljde studien.

Det primära effektmåttet, antalet högkonsumtionsdagar, nådde inte signifikant nivå. Naltrexongruppen hade 22 dagar och placebogruppen 25 dagar ( $p = 0,29$ ). Den standardiserade effektstorleken var 0,12. Däremot var flera sekundära effektmått signifikanta: Tid till första högkonsumtionstillfälle ( $p = 0,05$ ), tid till första konsumtionstillfälle ( $p = 0,003$ ) och antalet konsumtionsdagar (helnyktra dagar 53 dagar mot 46 dagar,  $p = 0,007$ ), standardiserad effektstorlek 0,27). Antalet helnyktra patienter var 18 % respektive 10 % ( $p = 0,05$ ).

*Garbutt, et al. 2006*

Garbutt och medarbetare presenterade en studie av långtidsverkande naltrexon av typ Vivitrol, där 627 patienter ingick. Studien pågick under 24 veckor och två styrkor, 380 mg och 190 mg, studerades tillsammans med placebo med injektioner en gång var fjärde vecka. Alla patienter erhöll standardiserat stödbehandling enligt BRENDA-modellen vid tolv tillfällen under behandlingsperioden. Denna behandling gavs av psykologer, sjuksköterskor, rådgivare och läkare.

De 627 patienterna utvaldes från en totalpopulation på 899 individer. 68 % var män och 83 % vita. 9 % av patienterna var helnyktra veckan före första injektionen. 43 % hade en helnykter behandlingsmålsättning. 64 % erhöll alla sex injektionerna (74 % minst fyra stycken). Det primära utfallsmåttet var procent

högkonsumtionsdagar. Patienter som behandlades med 380 mg naltrexon hade 25 % färre högkonsumtionsdagar än placebogruppen ( $p = 0,03$ ) och de som behandlats med 190 mg hade 17 % minskning ( $p = 0,07$ ). Patienter som var helnyktra under hela behandlingsperioden utgjorde 7 %; 6 % respektive 5 % av samtliga.

Signifikanta interaktioner förelåg för kön, män bättre förlopp ( $p = 0,002$ ) och för helnykterhet under veckan före första injektion, helnykterhet bättre förlopp ( $p = 0,02$ ). Däremot förelåg ingen skillnad mellan dem med helnykter målsättning respektive icke helnykter målsättning. Omräknat till standardiserade effektstorlekar blir den ungefärliga effektstorleken för 380 mg 0,21 och för 190 mg 0,14. Män som behandlas med 380 mg hade avsevärt större effektstorlek, omkring 0,40.

#### *f) Nalmefen*

*Anton, et al. 2004*

Anton och medarbetare studerade nalmefen i tre olika doseringar jämfört med placebo under tolv veckor hos 270 patienter (72 % män) med en medelålder av 45 år. 74 % fullföljde studien. Samtliga erhöll fyra sessioner av motivationsökande behandling. Det förelåg inga skillnader mellan de olika grupperna vad gällde alkoholkonsumtionsvariabler eller craving.

#### *g) Disulfiram*

*Niederhofer och Staffen 2003*

Niederhofer och Staffen (2003) behandlade 26 tonåringar (17 pojkar och nio flickor) med alkoholberoende med disulfiram 200 mg/d eller placebo under 90 dagar uppdelade på tre tillfällen per dag. Sju patienter med disulfiram och två patienter med placebo hade varit helnyktra under behandlingsperioden ( $p = 0,006$ ). Antalet helnyktra dagar var i genomsnitt 69 % respektive 30 % ( $p = 0,012$ ).

### **C. Farmakologisk effekt, jämförd**

#### *a) Akamprosats v. naltrexon v. disulfiram*

*Alho & Laaksonen 2006*

Alho och Laaksonen randomiserade 243 patienter till disulfiram, akamprosats eller naltrexon under sex månader. Disulfiram hade signifikant bättre effekter än naltrexon på flera variabler. Inga skillnader förelåg mellan akamprosats och naltrexon.

#### *b) Akamprosats v. naltrexon*

*Rubeo, et al. 2001*

Rubeo och medarbetare randomiserade 157 avgiftade manliga alkoholberoende individer till akamprosats eller naltrexon under ett års behandling. Den behandlande läkaren var inte blindad. Tid till första återfall var 42 dagar för akamprosats och 63 dagar för naltrexon ( $p = 0,02$ ). Efter ett år hade 41 % av naltrexonpatienterna och 17 % av akamprosatspatienterna ej återfallit ( $p = 0,0009$ ).

### c) Akamprosat v. disulfiram

*Sousa & Sousa 2004*

Sousa och Sousa studerade 100 alkoholberoende manliga patienter i Indien, som i en randomiserad design under åtta månader erhöll disulfiram eller akamprosat. Medelåldern var 42 år. Både akamprosat 1 998 mg/d och disulfiram 250 mg/d gavs under övervakning av en familjemedlem. 167 patienter screenades för studien. 93 % fullföljde studien. Tid till första återfallet var 123 dagar med disulfiram jämfört med 71 dagar i akamprosatgruppen ( $p = 0,0002$ ). Akamprosatgruppen hade en lägre craving än disulfiramgruppen.

### d) Naltrexon v. disulfiram

*Sousa & Sousa 2004*

Sousa och Sousa studerade 100 alkoholberoende manliga patienter i Indien som i en randomiserad design under ett år erhöll naltrexon eller disulfiram. Medelåldern var 44 år. Både läkare och patient var medvetna om vilken behandling patienten erhöll. Både naltrexon 50 mg och disulfiram 250 mg gavs under övervakning av en familjemedlem. 182 patienter screenades för studien. 97 % fullföljde studien. Tid till första återfallet var 119 dagar i disulfiramgruppen och 63 dagar i naltrexongruppen ( $p = 0,02$ ). Naltrexongruppen hade en lägre grad av craving än disulfiramgruppen.

## D. Psykosocial effekt, kontrollerad

### a) Akamprosat

*De Wildt, et al. 2002*

De Wildt och medarbetare randomiserade 248 akamprosatbehandlade patienter med alkoholproblem till tre olika typer av psykosocial behandling. Alla erhöll läkarbesök under cirka 10 minuter vid sex tillfällen under 28 veckor. Under denna tid erhölls också akamprosat. En grupp erhöll ingen ytterligare psykosocial behandling, en andra grupp erhöll motivationsökande behandling vid tre tillfällen under 20 minuter vardera. Denna intervention gavs av behandlande läkare. Den tredje gruppen erhöll kognitiv beteendeterapi med fem standardsessioner och två elektiva sessioner av en socialarbetare eller psykolog. 83 % var män. Medelåldern var 45 år. 47 % fullföljde hela behandlingen.

Antalet nyktra dagar var 109, 119 respektive 108. Tid till första alkoholkonsumtionstillfället var 53, 66 respektive 55 dagar. Inga primära eller sekundära analyser skilde grupperna åt.

Författarna konkluderar att stödet för att psykosocial behandling skall ges samtidigt med farmakologisk behandling för alkoholberoende är tveksam och kräver ytterligare forskning.

*Hammarberg, et al. 2004*

Hammarberg och medarbetare studerade två psykosociala behandlingar hos 70 patienter (51 män och 19 kvinnor). De behandlades alla med akamprosat och "Minimal psychosocial intervention" som gavs

av psykiater under 20–30 minuter vid fyra tillfällen under sex månader. Hälften erhöll "Extended psykosocial intervention" vid 10–15 tillfällen under 24 veckor av en sjuksköterska. 60 % (56 % respektive 65 %) fullföljde behandlingen. Inga skillnader förelåg mellan grupperna vad gällde alkoholkonsumtionsmått.

*Reid, et al. 2005*

Reid och medarbetare studerade under fyra månader tillägg av "Compliance therapy" till 40 patienter (65 % män), som alla behandlades med akamprosat och "Medical care". 68 % fullföljde behandlingen. Inga skillnader förelåg mellan grupperna vad gäller alkoholkonsumtionsmått.

*Pelc, et al. 2005*

Pelc och medarbetare studerade effekten av uppföljningar via distriktssköterska förutom sedvanlig läkarkontakt hos 100 patienter (78 män och 22 kvinnor) under 26 veckor. I gruppen med distriktssköterskeintervention var retentionen 46 %, i kontrollgruppen 24 %. 32 % respektive 16 % var helnyktra ( $p < .05$ ).

### b) Naltrexon

*O'Malley, et al. 2003*

O'Malley och medarbetare randomiserade 197 patienter som alla behandlades med naltrexon till "Primary care management" eller kognitiv beteendeterapi under tio veckor. 84 % respektive 87 % svarade bra på behandlingen.

De som svarat på behandlingen randomiserades sedan till naltrexon eller placebo under 24 veckor. I "primary care management"-gruppen förelåg fortsatt positivt svar i 81 % av naltrexongruppen och 52 % i placebogruppen ( $p = .031$ ). I CBT-gruppen var motsvarande siffror 83 % respektive 70 % (ej signifikant).

## E. Övrigt

### Prediktionsstudier (ej systematiskt insamlade)

*Verheul, et al. 2005*

Verheul och medarbetare använde individuella data från sju akamprosatstudier. Sju faktorer analyserades. Faktorerna var grad av fysiologiskt beroende, ärftlighet, debutålder, ångestsymtom, svårighetsgraden av craving och kön. Ingen av faktorerna predicerade effekten av akamprosat.

## Metaanalyser

Metaanalyserna är gjorda med samma metodik som i den engelska versionen av SBU-rapporten. Den standardiserade effektstorleken,  $d$ , användes med Hedge's korrektion. Dikotoma variabler omräknades till  $d$ -värden. Vanligtvis anses  $d$ -värden på 0,20–0,49 som en liten effekt, 0,50–0,79 som en moderat effekt och 0,80– som en stor effekt.

Endast placebokontrollerade studier ingår i analysen.

Vi utgår från tidigare metaanalyser – beträffande akamprosat den som rapporterades i den engelska versionen av SBU-rapporten, beträffande naltrexon den som publicerats av Feinn och Kranzler 2005. Senare års studier har därefter adderats. Studier som

ingår i SBU-rapporten benämns ”old studies”, senare studier ”new studies”. Vad gäller naltrexon har antalet utan återfall (återfall fem drinkar eller mer för män och fyra för kvinnor) använts. Vad gäller akamprosat har antalet helnyktra använts.

Resultatet i en del studier kan vara svåra att överföra på detta sätt. För Project COMBINE har vi använt antalet utan återfall i båda analyserna, då antalet helnyktra inte framgått av artikeln. I Mason 2006 har effektstorleken för antalet helnyktra dagar använts. I Garbutt 2005 har minskningen av antalet dagar med högkonsumtion använts. Genomgående har icke korrigerade värden för resultatmått använts. Detta innebär i många fall betydligt lägre värden än de rapporterade korrigerade värdena i artiklarna. Dessa senare resultat har presenterats i litteraturgenomgången och i Tabellen.

Flera av analysernas effektstorlekar är heterogena. Vi presenterar effektstorlekar beräknade både med en ”fixed model”, som tillämpas vid homogena material, och en ”random model”, som tillämpas vid heterogena material. I texten redovisas enbart effektstorle-

kar beräknade enligt en ”random model” för att vara jämförbara mellan de olika analyserna.

## Naltrexon mot placebo

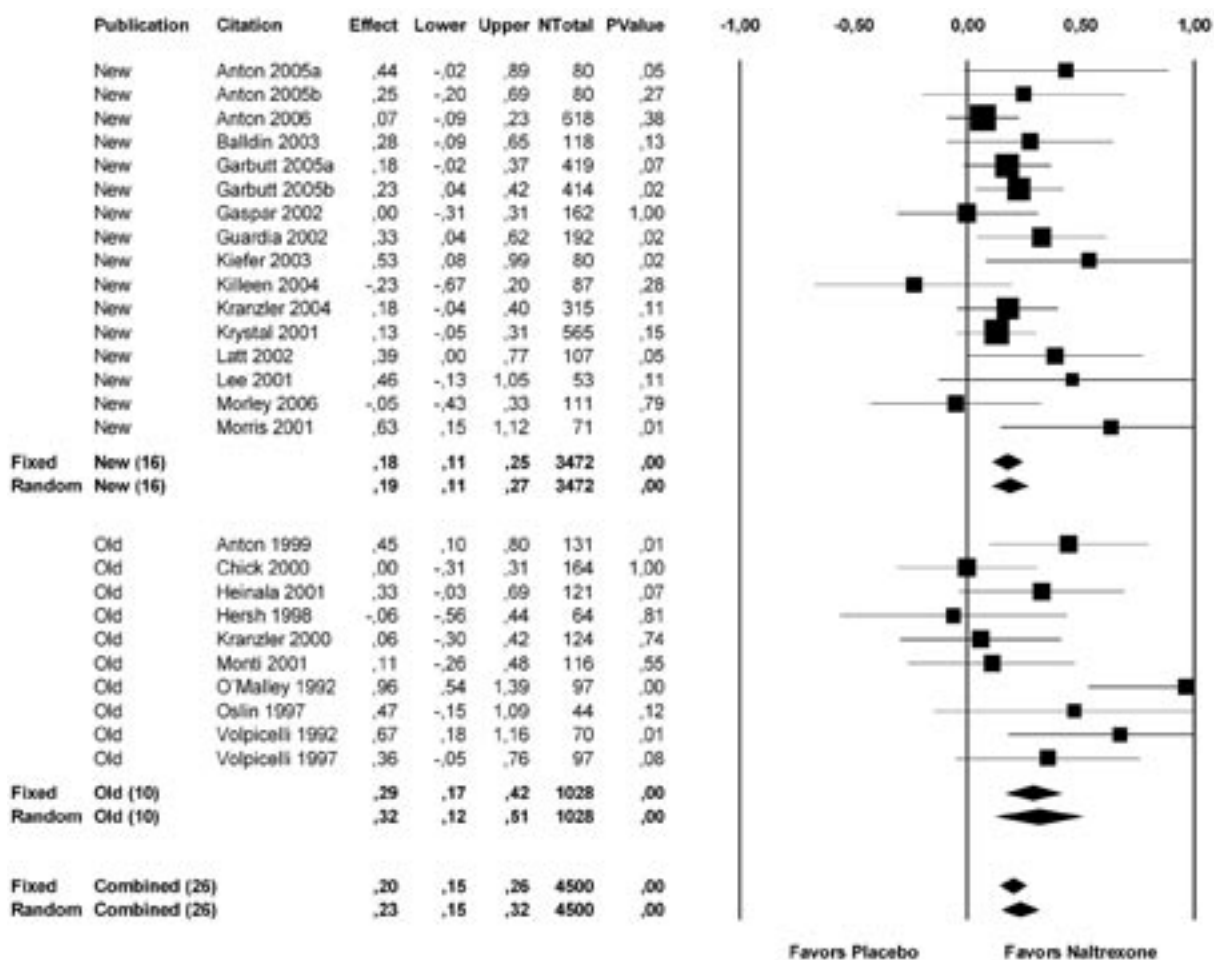
### Metaanalys Naltrexone no relapse

Två studier är uppdelade i a och b. Garbutt 2005 *a* är 380 mg-analysen och *b* 190 mg-jämförelsen. Anton 2005 *a* är CBT-analysen och *b* den motivationsökande jämförelsen.

Den totala metaanalysen liksom analysen av de gamla studierna är heterogen, medan analysen av de nya studierna är homogen. Skillnaden mellan resultatet av gamla studier och nya är ej signifikant.

Tio gamla studier inkluderar 1 028 patienter och 14 nya studier 3 472 patienter. De gamla studierna hade ett d-värde på 0,32, medan de nya har ett värde på 0,19. Observera att i Krystals studie anges de ursprungligen presenterade resultaten.

Den totala effektstorleken  $d = 0,24$  är starkt signifikant med 95 % CI på 0,15 och 0,32.



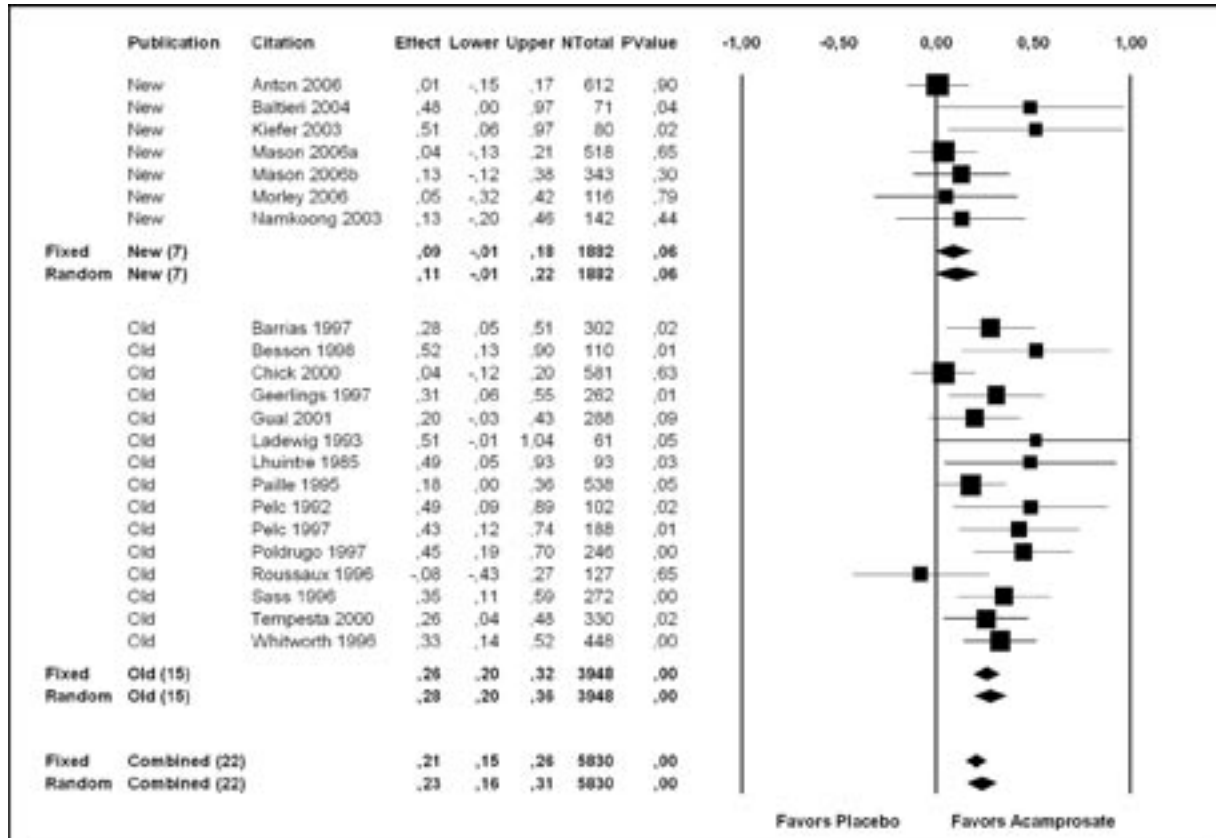
## Akamprosot mot placebo

### Metaanalys Akamprosate abstinence

En studie är uppdelad i *a* och *b*. Mason 2006 *a* är analysen av 2-gramsdoser och *b* 3-gramsdoser. Den totala metaanalysen är heterogen, medan de gamla respektive nya studierna är homogena. Skillnaden

mellan resultaten av gamla studier och nya är signifikant ( $p = 0,003$ ).

Femton gamla studier inkluderar 3 948 individer och sex nya studier 1 882 patienter. De gamla studierna hade ett d-värde på 0,28, medan de nya har ett d-värde på 0,11. Den totala effektstorleken  $d = 0,23$  är starkt signifikant med 95 % CI på 0,16 och 0,31.



<b>Farmakologisk och psykosocial effekt, kontrollerad</b>						
Studie	Antal patienter	Preparat	Studielängd	Behandling	Bortfall	ITT-resultat
<b>Akamprosats + Naltrexon</b>						
Project COMBINE Anton, et al. 2006	1 383 69 % män 44 år	1-2 Naltr 100 mg + Akam 3 000 mg 3-4 Naltr 100 mg 5-6 Akamp 3 000 mg 7-8 Placebo 9 Inga mediciner	16 veckor	1-8 Medical management 1,3,5,7,9 CBT	8 % under behandling	<b>Huvudeffekter</b> a) Helyktra dgr Inga signifikanta effekter b) Tid första återfall Naltr p = 0,02 Akamp p = 0,23 CBT p = 0,16 Interaktioner Naltr x CBT helyktr dgr (negativt samband) P = 0,009
<b>Naltrexon</b>						
Monti, et al. 2001	165	1-2 Naltr 50 mg 3-4 Placebo	2 + 12 veckor	1,3 Coping and communication skill training 2,4 Education/relation	70 %	<b>Återfall</b> 1-2 28 % 3-4 33 % (ns) Missbruksdgr 1-2 0,5 % 3-4 1,7 % (p < .05) 1-3 lägre missbruksfrekvens vid efterundersökningarna
Balladin, et al. 2003	118 85 % män 44 år	1-2 Naltr 50 mg 3-4 Placebo	24 veckor	1,3 CBT 2,4 Sedvanlig behandling	23 %	<b>Missbruksdgr</b> 1-2 < 3-4, = .045 Tid t första missbruksdag 1-3 > 2,4; p = .010
Anton, et al. 2006	160 76 % män 44 år	1-2 Naltr 50 mg 3-4 Placebo	12 veckor	1,3 CBT 2,4 MET		<b>Helyktra dgr (Återfalls frekvens)</b> Naltr + CBT 91 % (38 %) Naltr + MET 77 % (40 %) Plac + CBT 79 % (60 %) Plac + MET 75 % (56 %) P = 0,08 (p = 0,02)

### Farmakologisk effekt, kontrollerad

Studie	Antal patienter	Preparat	Studielängd	Behandling	Bortfall	ITT-utfall
<b>Akamprosot + Naltrexon</b>						
Kiefer et al. 2003, 2005	160 70 % män 46 år	1 Akamp 1 998 mg + Naltr 50 mg 1 Akamp 1 998 mg 2 Naltr 50 mg 4 Placebo	12 veckor	Coping skill/ Relapse prevention	53 %	<b>Tid till återfall</b> 1 > 4 p = .008, 2 > 4 p = .05, 3 > 4 p = .02 <b>SCL90 Totalt</b> Depression + Naltr Somatic distress + Akamp Lesch typ 1 + Akamp Typ 3-4 + Naltr
Morley, et al. 2006	169	1 Akamp 1 998 mg 1 Naltr 50 mg 2 Placebo	12 veckor	Optional Compliance enhancement	30 %	<b>Helnyktra</b> 20 %, 17 %, 18 % (ns) <b>% Nyktra dgr</b> 66 %, 58 %, 57 % <b>Ej återfall</b> 26 %, 25 %, 27 %
<b>Naltrexon + Disulfiram</b>						
Petrakis, et al. 2005, 2006	255 97 % män 47 år	1 Disul (ej blindad) + Naltr 2 Disul (ej blindad) + Placebo	12 veckor	Compliance enhancement	35 %	<b>Konsekutiva helnyktra dagar/ Craving reduction</b> 1 = 2 = 3 > 4 <b>Övriga outcome-mått</b> Ej signifikant skilda
<b>Akamprosot</b>						
Namkoong, et al. 2003	142 96 % män 44 år	1 Akamp 1 998 mg 2 Placebo	8 veckor	Psykosocial intervention	29 %	<b>Helnyktra</b> 1 37 % 2 32 % (ns)
Baltieri & de Andrade 2003, 2004	75	1 Akamp 1 332 mg 2 Placebo	12 veckor		23 %	<b>Helnyktra</b> 1 43 % 2 20 % (p = .05)
Niederhofen & Steffen 2003	26 65 % män 16-19 år	Akamp 1 332 mg/d	90 dgr	-	-	<b>Helnyktra dagar</b> 7/13 v. 2/13 (p < 0,008)

<b>Farmakologisk effekt, kontrollerad</b>						
Studie	Antal patienter	Preparat	Studielängd	Behandling	Bortfall	ITT-utfall
Kiritzé-Topor, et al. 2004	422 73 % män 47 år	1 998/1 332 mg/d (ej placebokontroll)	12 mån	Standard care	18 %	<b>Avsaknad av alkoholproblem</b> (p = 0,004) OR 1,39 <b>Helnyktra dagar</b> 81 % v. 67 % (p < 0,001)
Mason, et al. 2006	601 68 % män 44 år	1 Akamp 2 g/d 2 Akamp 3 g/d 3 Placebo 3:1:3 fördelning	24 veckor	Standard rådgivning	1 59 % 3 49 % 4 45 %	(Efter ny beräkning) <b>Helnyktra dagar</b> 1 58 % 2 63 % 3 52 %
<b>Naltrexon korttidsverkande</b>						
Morris, et al. 2001	121 100 % män 47 år	1 Naltr 50 mg 2 Placebo	2 veckor	Educational support group	1 31 % 2 41 %	<b>Tid till återfall</b> 1 6,7 veckor 2 4,2 veckor (p < 0,001)
Kranzler, et al. 2001	124 77 % män 41 år	1 Naltr 50 mg 2 Placebo	11 veckor	Coping skill training	1 41 % 2 21 %	<b>Högekonsumtionsdagar</b> 1 12 % 2 8 %
Latt, et al. 2001	107 60 % män 45 år	1 Naltr 50 mg 2 Placebo	12 veckor	Råd av läkare	1 41 % 2 33 %	<b>Ej återfall</b> 1 66 % 2 47 % (p = 0,047)
Krystal, et al. 2001, 2006	627 98 % män 49 år	1 Naltr 50 mg 52 v 2 Naltr 50 mg 13 v 3 Placebo 39 v	52 veckor	12-stegsbehandling	27 %	<b>Helnyktra dagar</b> <b>3 mån</b> 12 mån 1 + 2 89 % 1 85 % 3 86 % 2 81 % 3 82 % (ns) (ns) <b>Trajectory analys</b> 1 + 2 > 3

<b>Farmakologisk effekt, kontrollerad</b>						
Studie	Antal patienter	Preparat	Studielängd	Behandling	Bortfall	ITT-utfall
Lee, 2001	53	1 Naltr 100 mg 2 Placebo				
Monterosso, et al. 2001	183 (121/62)	1 Naltr 50 mg 2 Inga tabletter	12 veckor rapport (36 veckor)	BRENDA	18 %	<b>Missbruksdagar</b> 1 5 % 2 9 % P < 05
Rubeo, et al. 2002	60 100 % män	1 Naltr 50 mg 2 Placebo	12 veckor	Program f kontrollerat drick- ande	–	Ingen skillnad under behandling Efterförlopp 1 > 2
Gastpar, et al. 2002	171	1 Naltr 50 mg 2 Placebo	12 veckor	–	–	<b>Ej missbruk</b> 1 62 % 2 62 %
Guardia, et al. 2002	202	1 Naltr 50 mg 2 Placebo	12 veckor	–	–	<b>Helykterhet</b> 1 92 % (p = .05) 2 81 %
Kranzler, et al. 2003	153 58 % män 47 år <b>Alk.beroende</b> 79 % <b>AUDIT med- elvärde 16,9</b>	1 Naltr 50 mg/d 1 Naltr 50 mg v.b. 2 Placebo dagl 3 Placebo v.b.	8 veckor	Brief skills training	14 %	<b>Högkonsumtionsdagar</b> 1 + 2 < 3 + 4 -19 % (p = 0,08) 2 + 4 < 1 + 3 -23 % (p = 0,03)

<b>Farmakologisk effekt, kontrollerad</b>						
Studie	Antal patienter	Preparat	Studielängd	Behandling	Bortfall	ITT-resultat
<i>Naltrexon korttidsverkande</i>						
Ponce, et al. 2003	100 100 % kvinnor	1 Naltr 50 mg/d 2 Placebo	12 veckor	Sedvanlig behandling	1 16 % 2 38 %	<b>Återfall</b> 1 46 % 2 76 % (p = 0,004)
Ahmadi, et al. 2004	116 100 % män 43 år Iran	1 Naltr varier dos 2 Placebo	36 veckor	Rådgivning varje vecka	–	<b>Återfall</b> 1 55 % 2 74 % (p = 0,033)
Killeen, et al. 2004	145 63 % män 37 år	1 Naltr 50 mg/d 2 Placebo 3 Ej medicin	12 veckor	Intensivprogram 3–4 tim 4 ggr/vecka	28 %	<b>Återfall</b> 1 41 % 2 33 % 3 48 %
Oslin, 2005	74 80 % män +55 år (63 år) Alla dessutom egentlig depression	1 Naltr 50 mg/d 2 Placebo Alla sertralini 100 mg/d	12 veckor	BRENDA	16 %	<b>Återfall (Helnykterhet)</b> 1 35 % (43 %) 2 32 % (54 %)
Huang, et al. 2005	40 100 % män 41 år Taiwan	1 Naltr 50 mg/d 2 Placebo	14 veckor	Stödsamtal	40 %	Alkoholvariabler ingen skillnad Craving naltrexon < placebo
Rubeo, et al. 2005	336 100 % män 42 år	1 Naltr 50 mg/d Ej placebokontroll	3 månader	Stödsamtal	–	<b>Helnykterhet sista 4 veckorna</b> 1 71 % 2 59 % (p < 0,03)

### Farmakologisk effekt, kontrollerad

Studie	Antal patienter	Preparat	Studielängd	Behandling	Bortfall	ITT-resultat
<i>Naltrexon långtidsverkande</i>						
Kranzler, et al. 2005	330 65 % män 44 år	1 DAS 300 mg/4:e v 2 Placebo	12 veckor	Motivationsökande beh	22 %	<b>Höglkonsumtionsdagar</b> 1 22 2 25 (n.s. d = 0,12) Tid t första höglkons-tillfället (p = 0,05)
Garbutt, et al. 2006	627 68 % män	1 Vivitrol 380 mg el 190 mg var 4:e vecka 2 Placebo var 4:e vecka	24 veckor	BRENDA	-	<b>Höglkonsumtionsdagar</b> 380 mg -25 % (p = 0,03 d = 0,21) 190 mg -17 % (n.s. d = 0,14)
Anton, et al. 2004	270 72 % män 45 år	1 Nalmefen 5, 20, 40 mg/d 2 Placebo	12 veckor	Motivationsökande beh	25 %	Inga skillnader mellan grupperna
Niederhofer & Staf-fen 2003	26 65 % män 16-19 år	1 Disulf 200 mg/d 2 Placebo	90 dgr	-	-	<b>Helnykterhet</b> 7/13 v. 2/13 (p < 0,006)

### Farmakologisk effekt, jämförd

Studie	Antal patienter	Preparat	Studielängd	Behandling	Bortfall	ITT-resultat
<i>Akamprosats v. Naltrexon v. Disulfiram</i>						
Alho & Laaksonen 2006	243	1 Disul 2 Akamp 3 Naltr	6 mån	-		1 > 2 = 3
<i>Akamprosats v. Naltrexon</i>						
Rubeo, et al. 2001	157	1 Naltr 2 Akamp	12 mån	-		<b>Ej återfall</b> 1 41 % 2 17 % (p=.0009)

<b>Farmakologisk effekt, jämförd</b>						
Studie	Antal patienter	Preparat	Studielängd	Behandling	Bortfall	ITT-resultat
<b>Akamprosats v. Disulfiram</b>						
Sousa & Sousa 2004	100 100 % män 42 år	1 Akamp 1 998 mg/d 2 Disul 250 mg/d	8 mån	Samarbete med familj	7 %	<b>Tid t första återfall</b> 1 71 dgr 2 123 dgr (p < 0,0001)
<b>Naltrexon v. Disulfiram</b>						
Sousa & Sousa 2004	100 100 % män 44 år	1 Naltr 25 mg/d 2 Disul 250 mg/d	12 mån	Samarbete med familj	3 %	<b>Tid t första återfall</b> 1 63 dgr 2 119 dgr (p < 0,02)
<b>Psykosocial effekt, kontrollerad</b>						
Studie	Antal patienter	Preparat	Studielängd	Behandling	Bortfall	ITT-resultat
<b>Akamprosats</b>						
De Wildt et al. 2002	248 83 % män 48 år	Alla Akamp 1 332 mg/d Akamp 1 998 mg/d	28 veckor	Alla läkarbesök 1 – 2 Motivationsökande 3 CBT	53 %	<b>Antal nyktra dgr</b> 1 109 2 119 3 108 (ns)
Hammarberg, et al. 2004	70 73 % män 47 år	Alla Akamp 1 998 mg/d	24 veckor	Minimal v. Extensiv psykosocial intervention	40 %	Inga skillnader betr alkoholva-riabler
Reid, et al. 2005	40	Alla Akamp 1 998 mg/d	4 mån	Compliance therapy v. stöd	32 %	Inga skillnader betr alkoholva-riabler
Pelc, et al. 2005	100 78 % män	Alla Akamp 1 332 mg/d Akamp 1 998 mg/d	26 veckor	1 Distriktsköt. uppfölj ning Alla sedv. läkarbeh.	1 54 % Kontr 76 %	<b>Helnykterhet</b> 1 46 % Kontr 24 % (p < 0,05)
<b>Naltrexon</b>						
O'Malley, et al. 2003	197	Alla Naltr 50 mg/d första 10 veckorna (rand naltr/placebo)	10 veckor (24 veckor)	1 Primary care management 2 CBT		<b>Lyckad behandling 10 veckor (naltr/placebo 24 veckor)</b> 1 84 % (81 %, 52 %, p = .031) 2 87 % (83 %, 70 %, ns)

## Referenser

- Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al. COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(17):2003-17.
- Anton RF, Moak DH, Latham P, et al. Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(4):349-57.
- Anton RF, Pettinati H, Zweben A, et al. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(4):421-8.
- Ahmadi J, Babaebeigi M, Maany I, et al. Naltrexone for alcohol-dependent patients. *Ir J Med Sci* 2004;173(1):34-7.
- Alho H, Laaksonen E. A randomized comparative study of evidence-based alcohol dependence treatments: Disulfiram, naltrexone, and akamprosate in the treatment of alcohol dependence. Abstract. 3rd Stapleford Conference, Berlin, March 2006.
- Ballin J, Berglund M, Borg S, et al. A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(7):1142-9.
- Baltieri DA, De Andrade AG. Akamprosate in alcohol dependence: a randomized controlled efficacy study in a standard clinical setting. *J Stud Alcohol* 2004;65(1):136-9.
- Baltieri DA, De Andrade AG. Efficacy of akamprosate in the treatment of alcohol-dependent outpatients. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(3):156-9.
- Berglund M. A better widget? Three lessons for improving addiction treatment from a meta-analytical study. *Addiction* 2005;100(6):742-50.
- Berglund M, Johnsson E, Thelander S. (Eds.) *Treating Alcohol and Drug Abuse. An Evidence-Based Review.* Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- Berglund M, Thelander S, Salapuro M, et al. Treatment of alcohol abuse: an evidence-based review. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(10):1645-56.
- Borenstein M, Rothstein H. *Comprehensive Meta-analysis. A computer Program for Systematic Reviews.* Biostat, Englewood, 1998.
- Bouza C, Angeles M, Munoz A, et al. Efficacy and safety of naltrexone and akamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction*. 2004;99(7):811-28. Review. Erratum in: *Addiction* 2005;100(4):573. Magro, Angeles [corrected to Angeles, Magro].
- Feinn R, Kranzler HR. Does effect size in naltrexone trials for alcohol dependence differ for single-site vs. multi-center studies? *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(6):983-8.
- Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, et al. Vivitrex Study Group. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(13):1617-25. Erratum in: *JAMA* 2005;293(16):1978. *JAMA* 2005;293(23):2864.
- Gastpar M, Bonnet U, Boning J, et al. Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(6):592-8.
- Guardia J, Caso C, Arias F, et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(9):1381-7.
- Gueorguieva R, Wu R, Pittman B, et al. Failed clinical trials and failed analyses: New insights into the efficacy of naltrexone from trajectory-based analyses. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30(6):104A, Abstract no 389.
- Hammarberg A, Wennberg P, Beck O, et al. A comparison of two intensities of psychosocial intervention for alcohol dependent patients treated with akamprosate. *Alcohol Alcohol* 2004;39(3):251-5.
- Huang MC, Chen CH, Yu JM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence in Taiwan. *Addict Biol* 2005;10(3):289-92.
- Kiefer F, Helwig H, Tarnaske T, et al. Pharmacological relapse prevention of alcoholism: clinical predictors of outcome. *Eur Addict Res* 2005;11(2):83-91.
- Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, et al. Comparing and combining naltrexone and akamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):92-9.
- Kiefer F, Mann K. Pharmacotherapy and behavioral intervention for alcohol dependence. *JAMA* 2006;296(14):1727-8.
- Killeen TK, Brady KT, Gold PB, et al. Effectiveness of naltrexone in a community treatment program. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(11):1710-7.
- Kiritze-Topor P, Huas D, Rosenzweig C, et al. A pragmatic trial of akamprosate in the treatment of alcohol dependence in primary care. *Alcohol Alcohol* 2004;39(6):520-7. Epub 2004.
- Kranzler HR, Armeli S, Tennen H, et al. Targeted naltrexone for early problem drinkers. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(3):294-304.
- Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Nuwayser ES. Sustained-release naltrexone for alcoholism treatment: a preliminary study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(5):1074-9.
- Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Van Kirk J. Naltrexone vs. Nefazodone for treatment of alcohol dependence. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2000;22(5):493-503.
- Kranzler HR, Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and akamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(9):1335-41.
- Kranzler HR, Wesson DR, Billot L. Drug Abuse 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(7):1051-9.
- Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, et al. Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study 425 Group. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001;345(24):1734-9.
- Latt NC, Jurd S, Houseman J, et al. Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Med J Aust* 2002;176(11):530-4.
- Lee A, Tan S, Lim D, et al. Naltrexone in the treatment of male alcoholics: an effectiveness study in Singapore. *Drug & Alcohol Rev* 2001;20:193-9.

- Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of akamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(1):51–63.
- Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, et al. Effect of oral akamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J Psychiatr Res* 2006;40(5):383–93. Epub 2006.
- Monterosso JR, Flannery BA, Pettinati HM, et al. Predicting treatment response to naltrexone: the influence of craving and family history. *Am J Addict* 2001;10(3):258–68.
- Monti PM, Rohsenow DJ, Swift RM, et al. Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(11):1634–47.
- Morley KC, Teesson M, Reid SC, et al. Naltrexone versus akamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2006;101(10):1451–62.
- Morris PL, Hopwood M, Whelan G, et al. Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Addiction* 2001;96(11):1565–73.
- Namkoong K, Lee BO, Lee PG, et al. Akamprosate in Korean alcohol-dependent patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2003;38(2):135–41.
- Niederhofer H, Staffen W. Akamprosate and its efficacy in treating alcohol dependent adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2003;12(3):144–8.
- Niederhofer H, Staffen W. Comparison of disulfiram and placebo in treatment of alcohol dependence of adolescents. *Drug Alcohol Rev* 2003;22(3):295–7.
- O'Malley SS, Rounsaville BJ, Farren C, et al. Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 2003;163(14):1695–704.
- Oslin DW. Treatment of late-life depression complicated by alcohol dependence. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(6):491–500.
- Pelc I, Hanak C, Baert I, et al. Effect of community nurse follow-up when treating alcohol dependence with akamprosate. *Alcohol Alcohol* 2005;40(4):302–7. Epub 2005.
- Petrakis IL, Poling J, Levinson C, et al. VA New England VISN I MIRECC Study Group. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005;57(10):1128–37.
- Petrakis IL, Nich C, Ralevski E. Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. *Schizophr Bull* 2006;32(4):644–54. Epub 2006.
- Ponce G, Sanchez-Garcia J, Rubio G, et al. (Efficacy of naltrexone in the treatment of alcohol dependence disorder in women). *Actas Esp Psiquiatr* 2005;33(1):13–8. Spanish.
- Reid SC, Teesson M, Sannibale C, et al. The efficacy of compliance therapy in pharmacotherapy for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *J Stud Alcohol* 2005;66(6):833–41.
- Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Ponce G, et al. Naltrexone versus akamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol Alcohol* 2001;36(5):419–25. Erratum in: *Alcohol Alcohol* 2002;37(1):105.
- Rubio G, Manzanares J, Lopez-Munoz F, et al. Naltrexone improves outcome of a controlled drinking program. *J Subst Abuse Treat* 2002;23(4):361–6.
- Rubio G, Ponce G, Rodriguez-Jimenez R, et al. Clinical predictors of response to naltrexone in alcoholic patients: who benefits most from treatment with naltrexone? *Alcohol Alcohol* 2005;40(3):227–33. Epub 2005.
- De Sousa A, De Sousa A. A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2004;39(6):528–31.
- De Sousa A, De Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and akamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2005;40(6):545–8. Epub 2005.
- Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8(2):267–80.
- Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001867. Review.
- Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001867. Review.
- Streeton C, Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol Alcohol* 2001;36(6):544–52.
- Verheul R, Leher P, Geerlings PJ, et al. Predictors of akamprosate efficacy: results from a pooled analysis of seven European trials including 1485 alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178(2–3):167–73. Epub 2004.
- De Wildt WA, Schippers GM, Van Den Brink W, et al. Does psychosocial treatment enhance the efficacy of akamprosate in patients with alcohol problems? *Alcohol Alcohol* 2002;37(4):375–82.