

Behandling vid alkoholabstinens – bakgrundsdocumentation

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

Behandling av alkoholabstinens – en preliminär uppdatering av evidensläget efter SBU-rapporten

Anders Håkansson

Sammanfattning

Sammanfattningsvis kvarstår bensodiazepiner som den enda preparatgrupp som vid alkoholabstinens både har visat symptomlindrande effekt och preventiv effekt mot abstinensepilepsi och delirium tremens. En ökande mängd forskning tyder på fördelar hos antiepileptika, men resultaten är inte konklusiva, och aggregation av data har inte kunnat visa statistiskt säkerställda effekter. Någon övertygande effekt mot abstinensepilepsi och delirium tremens har inte kunnat visas. Rapporterna om ökad rebound-effekt och återfallsrisk efter medicinering med bensodiazepiner är intressanta och kräver fortsatta studier. Inte heller några andra preparatgrupper kan visa säkerställda effekter mot abstinenskomplikationer, bland annat då det totala antalet studerade individer har varit för litet. Beträffande GHB finns en ökande internationell uppmärksamhet och en plausibel farmakologisk verkningsmekanism, men också en missbrukspotential som torde försvåra preparatets användbarhet i klinisk praxis. Akamprosat som avgiftningspreparat kräver ytterligare studier för att slutsatser ska kunna dras.

Denna rapport syftar till att ge en uppdatering av evidensläget för behandling av alkoholabstinens, inklusive prevention av abstinenskomplikationer såsom abstinensepilepsi och delirium tremens, och med målsättningen att uppdatera detta efter SBU-rapporten som publicerades 2001 (SBU-rapport 156/1). Litteratursökningen har väsentligen följt samma princip som SBU-rapporten, och har i första hand omfattat kontrollerade studier publicerade på Pubmed (Medline) från och med år 2001, samt de referenser i dessa artiklar som är publicerade 2001 eller senare. I ungefärlig likhet med SBU-rapporten har följande sökord använts: "alcohol withdrawal", "psychoses, alcoholic", "substance withdrawal delirium" (och i denna genomgång även sökorden "delirium tremens" och "alcohol seizure"), i kombination med "controlled trial" och "randomized controlled trial". Dessutom har relevanta meta-analyser eftersökts i The Cochrane Library. Vidare har de identifierade studiernas referenser (publicerade 2001 eller senare) tagits med. Endast artiklar som avser läkemedelsbehandling har inkluderats. För att finna ytterligare kunskapsgenomgångar och ge ytterligare stöd för kunskapsinhämtningen har också en sökning gjorts i Pubmed för review-artiklar med sökordet "alcohol withdrawal".

Sedan SBU-rapporten publicerades 2001 har tre Cochrane-reviewer publicerats, för bensodiazepiner respektive antiepileptika i abstinensbehandling (1,2) och för lustgasbehandling (3). Vidare har flera review-artiklar publicerats på senare år (4–7), vilka också har gått igenom.

Bensodiazepiner

SBU-rapporten drog slutsatsen att bensodiazepiner i studier och meta-analyser hade den bästa dokumentationen vid alkoholabstinensbehandling, och att detta är den enda preparatgrupp som hade visat en signifikant effekt för prevention av abstinenskramp och delirium tremens. En Cochrane-review 2005 sammanfattade evidensläget för bensodiazepiner i alkoholavgiftning. Trots 57 randomiserade kontrollerade studier komplicerades slutsatserna av att studierna använder olika resultatmått. Man kunde emellertid slå fast en klart signifikant skyddande effekt mot abstinensepilepsi jämfört med placebo, men ingen skyddande effekt i jämförelse med antiepileptika. Beträffande abstinenssymtom, bedömda med CIWA-Ar, hade bensodiazepiner som grupp ingen signifikant bättre behandlingseffekt än andra läkemedel (1). Efter SBU-rapporten har enstaka kontrollerade studier bedömt effekten hos bensodiazepiner, men i flera fall har ett bensodiazepinpreparat varit kontroll vid testning av annat läkemedel. Det fanns i SBU-rapporten ingen övertygande evidens för att framhålla något enskilt bensodiazepinpreparat. I en ny indisk studie som jämförde två olika bensodiazepiner (lorazepam och chlordiazepoxid) sågs ingen skillnad i symptomkontroll (8). Risken för rebound-symtom och återfall efter avgiftning med bensodiazepiner har diskuterats, och har i vissa jämförelser med antiepileptika visat sig vara till nackdel för bensodiazepinbehandling (se avsnittet om antiepileptika).

Symtomstyrd medicinering har undersökts i jämförelse

med fasta doser, och i Daepens och medarbetares studie kunde symtomstyrd medicinering reducera den totala dosen oxazepam betydligt, och endast 39 % behövde då faktiskt oxazepam (9). En liknande reduktion av läkemedelsbehov sågs med symtomstyrd behandling med lorazepam (10). Även i IVA-vård, där flunitrazepam, haloperidol och klonidin gavs som symtomstyrd eller fast behandling, gav symtomstyrd behandling bättre symtomkontroll och mindre komplikationer (11).

Behandling med etanolinfusion, som också har förekommit i litteraturen, gav i en studie på intensivvårdspatienter ingen fördel jämfört med diazepam (12), och en tidigare kunskapsgenomgång beträffande etanolbehandling fann inget stöd för denna behandling (13).

Antiepileptika

Bland de mest centrala frågorna i de senaste årens avgiftningsstudier har varit användandet av antiepileptika i jämförelse med bensodiazepiner eller andra preparat. I SBU-rapporten konstaterades att evidensläget för antiepileptika ännu var för svagt, och att det saknades dokumentation för en effekt mot abstinensepilepsi och delirium tremens. Sedan dess har en Cochrane-review studerat antiepileptika som abstinensmedicinering vid alkoholabstinens, och fann totalt 48 randomiserade kontrollerade studier till och med 2004. Eftersom outcome-mått och design i studierna varierar, vilket gjorde det svårare att aggregera data, kunde få slutsatser dras. Antiepileptika som grupp kunde i flera mätningar endast uppvisa en statistisk trend utan statistisk signifikans, såsom förbättrat behandlingsutfall jämfört med placebo, och minskad risk för epilepsianfall. För karbamazepin redovisas en signifikant bättre effekt än bensodiazepiner i slutet av behandlingen, men baserat på fyra studier med totalt 260 randomiserade patienter, medan jämförelsen med bensodiazepiner efter 48 timmar inte visade någon signifikant skillnad. Inte heller sågs någon signifikant skillnad mellan antiepileptika och bensodiazepiner med avseende på prevention av delirium tremens, och i jämförelsen med placebo kunde ingen slutsats dras eftersom inga fall av delirium inträffade i de tre studier som analyserades. Till följd av divergerande studiedesign och resultatmått kan Cochrane-studien inte belägga effekten hos antiepileptika, ej heller mot abstinensepilepsi (2).

Karbamazepin är det preparat i gruppen antiepileptika som är bäst studerat. SBU-rapporten konstaterade att evidensläget för substansen var otillräckligt, med ett mindre antal studier som visade effekt jämfört med placebo eller likvärdig effekt med bensodiazepiner, klometiazol eller barbitat. Sedan dess har en amerikansk forskargrupp publicerat data som jämför karbamazepin och lorazepam i en dubbelblind design med 136 randomiserade patienter i öppenvårdsavgiftning. Substanserna var likvärdiga för behandling av abstinenssymtom, men med signifikant ökad risk för återfall i lorazepamgruppen. Risken att börja dricka kort efter avgiftning var tre gånger förhöjd hos lorazepambehandlade, och mängden alkohol ungefär tre gånger större (14). Från samma material rapporterades bättre effekt på ångest och sömn i karbamazepingruppen (15). I en senare studie från samma grupp studerades sömnkvalitet i öppenvårdsavgiftning, och bland patienter med en historia av tidigare avgift-

ningar sågs en signifikant förbättrad sömn med karbamazepin jämfört med lorazepam (16). Seifert och medarbetare testade karbamazepin mot klometiazol, och rapporterar kortfattat att ingen skillnad sågs avseende effekt på abstinenssymtom (CIWA-Ar), men studien fokuserade på kognitiv kapacitet i avgiftning och visar en gynnsam effekt för karbamazepin på verbalt minne (17). Karbamazepin har också undersökts i kombination med dopaminantagonisten tiaprid, i jämförelse med klometiazol och diazepam, men studien var inte blind och det går inte att dra några slutgiltiga slutsatser av resultaten (18). Karbamazepin visar i flera studier lovande resultat för behandling av abstinenssymtom, och den lägre återfallsrisken i förhållande till bensodiazepiner är intressant. Förutom biverkningsprofilen och läkemedelsinteraktioner begränsas också substansen av att befintliga studier inte tillåter några definitiva slutsatser avseende svår abstinens med epilepsianfall eller delirium tremens.

För den med karbamazepin besläktade substansen oxkarbazepin är studieresultaten inte heller konklusiva. En sentida dubbelblind studie kunde inte påvisa någon effekt i jämförelse med placebo (19). Schik och medarbetare testade oxkarbazepin i jämförelse med karbamazepin, och såg en signifikant förbättrad alkoholcraving. Effekten för abstinensbehandling mättes i termer av hur mycket klometiazol som behövdes, och visade ingen skillnad mellan preparaten, men mycket små doser klometiazol (i genomsnitt 70 mg/dag) användes, varför det torde vara svårt att generalisera fynden till patienter med svår alkoholabstinens (20). Lamotrigin, memantin och topiramid prövades i en studie av Krupitsky och medarbetare (i syfte att studera farmaka med antiglutamaterg verkan), var och en för sig i jämförelse med diazepam och placebo, och visade signifikant effekt för samtliga utvärderade läkemedel jämfört med placebo och inga skillnader mot diazepam (21).

Sedan SBU-rapporten publicerades har gabapentin studerats i ökande omfattning, men endast i ett fåtal kontrollerade studier. Resultaten är inte entydiga. I en icke-blind och mycket liten studie (totalt arton patienter fullföljde) sågs ingen signifikant skillnad i effekt mellan gabapentin och phenobarbital (22). Bonnet och medarbetare visade ingen effekt för gabapentin som tillägg till klometiazol, varken med avseende på subjektiva eller objektiva abstinenssymtom (23) eller behov av klometiazol (24). Resultaten avseende gabapentin har dock inte varit konsekventa. En nyligen publicerad studie jämför gabapentin och lorazepam i öppen vård med tre olika doseringar för gabapentin, och i likhet med karbamazepinstudierna analyserades återfall i drickande under de första dygnet i abstinensen. Gabapentin i dygnsdos 600 mg avslutades efter två icke-bevitnade misstänkta krampanfall i gruppen. Den högsta dygnsdosen 1 200 mg hade bättre effekt på abstinenssymtom (CIWA-Ar) än lorazepam. Gabapentin kunde mer effektivt än lorazepam förhindra drickande under behandlingen. Man drog slutsatsen, i detta öppenvårdsmaterial, att gabapentin behandlar abstinenssymtom minst lika bra som lorazepam, men med lägre återfallsrisk under de första dygnet i abstinensen (25). Då resultaten inte har varit konsekventa, krävs ytterligare studier för att utvärdera substansens effekt, inte minst avseende svårare abstinensstillstånd.

För valproat har rapporterats att preparatet är signifikant bättre än placebo mot abstinenssymtom i en randomiserad

dubbel-blind studie (26), och en mycket liten randomiserad pilotstudie (open-label) visade bättre effekt på abstinenssymtom än för bensodiazepiner (27). Även om det finns data som pekar på en effekt vid alkoholabstinens, krävs ytterligare studier för att klargöra preparatets effekt. I en review-artikel 2006 bedömdes kunskapsläget som otillräckligt (28).

Sammanfattningsvis är evidensläget för anti epileptika fortfarande alltför svagt för att kunna befästa en eventuell effekt mot svår abstinens såsom abstinensepilepsi och delirium tremens.

Klometiazol

Klometiazol, som har använts i stor omfattning som avgiftningspreparat i bland annat Sverige och Tyskland, studerades i Cochrane-artikeln bland anti epileptika. De tre artiklar i Cochrane-rapporten som jämför klometiazol och bensodiazepiner (däribland en artikel senare än SBU-rapporten, [18]) fann likvärdig effekt mellan preparaten. Jämfört med andra preparat som grupp hade klometiazol en icke-signifikant trend talande för bättre effekt. Jämfört med karbamazepin sågs inte några signifikanta skillnader på övergripande abstinenssymtom (2). Trots lång klinisk erfarenhet är dokumentationen för klometiazol i randomiserade studier fortfarande relativt liten, även om klometiazol också har analyserats som kontrollgrupp vid testning av andra läkemedel (29,30).

Gamma-hydroxy-butyrat (GHB)

En ökande mängd litteratur har studerat GHB för akut abstinensbehandling. Nimmerrichter och medarbetare fann likvärdig effekt för GHB och klometiazol i abstinensfas (30), och i en icke-blind randomiserad studie på IVA-patienter hade GHB bättre effekt än klometiazol (29). I en italiensk studie gavs GHB respektive diazepam till patienter under tre veckor i abstinensfas, och GHB hade bättre effekt på abstinenssymtom, även om författarna själva diskuterar huruvida diazepam hade givits i för låg dos i förhållande till GHB (31). GHB är i Sverige registrerat på indikationen kaplexi vid narkolepsi, och det finns en osäkerhet kring preparatets användbarhet eftersom det i Sverige framför allt har fått uppmärksamhet som missbruksdrog med överdos som komplikation.

Baklofen

Baklofen är ytterligare ett av de GABAerga preparat som har studerats vid alkoholabstinens. Addolorato och medarbetare har presenterat data från en randomiserad singel-blind studie där baklofen och diazepam hade likvärdig behandlingseffekt (32).

Akamprosot

Med anledning av den antiglutamaterga verkningsmekanismen hos akamprosot har substansen övervägts även som abstinensbehandling. Boeijinga och medarbetare har visat minskad EEG-mässig "arousal"-nivå under abstinens hos

patienter som behandlas med akamprosot i en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie (33). Samma grupp visade också att akamprosot förbättrade sömn i abstinensfas jämfört med placebo (34). I en spansk placebokontrollerad studie sågs ingen förbättrad effekt av akamprosot på abstinenssymtom jämfört med placebo, men symtomen mättes endast efter en veckas abstinens (35). En sentida randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie kunde emellertid inte visa några skillnader mellan akamprosot och placebo under avgiftning, varken med avseende på retention, behandlingstid eller oxazepambehov (36). Mer forskning behövs för att bekräfta en eventuell effekt av akamprosot på abstinenssymtom, och några slutsatser avseende prevention av abstinenskomplikationer kan inte dras.

Lustgas (N₂O)

Lustgas har varit en kontroversiell behandling av alkoholabstinens som lanserades i Sydafrika, och som har testats där. Metoden har kritiserats då den inte har kunnat beläggas vetenskapligt av oberoende forskare (37). Från metodens förespråkare rapporteras bättre effekt än för bensodiazepiner på kort sikt (38,39), men i en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie från Finland rapporterades att lustgas inte hade någon effekt på abstinenssymtom i jämförelse med syrgas respektive vanlig luft (40), och att behandlingen snarare verkade aktiverande än symtomlindrande (37). Något övertygande stöd för behandlingsmetoden kan inte beläggas i litteraturen.

Neuroleptika

Neuroleptika studerades inte i SBU-rapporten 2001. En dubbelblind och randomiserad studie från Frankrike har tillkommit därefter. Här jämfördes cyamemazin (neuroleptikum av fentiazintyp) med diazepam, med likvärdig effekt mot alkoholabstinens (41). Neuroleptika har beskrivits som olämpliga som ensamt avgiftningspreparat då de inte anses minska risken för abstinenskramp eller delirium tremens (7).

Antiadrenerga alfa-agonister

Alfa-agonister med antiadrenerg effekt, såsom klonidin och lofexidin, diskuterades i SBU-rapporten, med hållpunkter för en effekt på vegetativa sympatikussymtom, men sannolikt utan verkan på exempelvis abstinensepilepsi eller delirium tremens. I en något nyare studie jämfördes lofexidin och placebo, som tillägg till klordiazepoxid i ineliggande avgiftning. Lofexidin gav ingen symtomförbättring och inte förbättrad retention, utan tvärtom mer symtom och biverkningar, och bedömdes av författarna vara olämpligt som tilläggsbehandling för alkoholavgiftning (42).

Referenser

1. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, et al. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005063.
2. Polycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JPA, et al. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005064.
3. Gillman MA, Lichtigfeld FJ, Young TN. Psychotropic analgesic nitrous oxide for alcoholic withdrawal states. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005190.

4. Leggio L, Kenna GA, Swift RM. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1106–17.
5. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:854–62.
6. Ait-Daoud N, Malcolm RJ, Johnson BA. An overview of medications for the treatment of alcohol withdrawal and alcohol dependence with an emphasis on the use of older and newer anticonvulsants. *Addict Behav* 2006;31:1628–49.
7. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;348:1786–95.
8. Kumar CN, Andrade C, Murthy P. A randomized, double-blind comparison of lorazepam and chlorthalidone in patients with uncomplicated alcohol withdrawal. *J Stud Alcohol Drugs* 2009;70:457–74.
9. Dacpen J-B, Gache P, Landry U, et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal. *Ach Intern Med* 2002;162:1117–21.
10. Weaver MF, Hoffman HJ, Johnson RE, et al. Alcohol withdrawal pharmacotherapy for inpatients with medical comorbidity. *J Addict Dis* 2006;25:17–24.
11. Spies CD, Otter HE, Hüske B, et al. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-oriented adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med* 2003;29:2230–8.
12. Weinberg JA, Magnotti LJ, Fischer PE, et al. Comparison of intravenous ethanol versus diazepam for alcohol withdrawal prophylaxis in the trauma ICU: results of a randomized trial. *J Trauma* 2008;64:99–104.
13. Hodges B, Mazur JE. Intravenous ethanol for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2004;24:1578–85.
14. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, et al. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Intern Med* 2002a;17:349–55.
15. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, et al. The differential effects of medication on mood, sleep disturbance, and work ability in outpatient alcohol detoxification. *Am J Addict* 2002b;11:141–50.
16. Malcolm R, Myrick H, Veatch LM, et al. Self-reported sleep, sleepiness, and repeated alcohol withdrawals: a randomized, double blind, controlled comparison of lorazepam vs gabapentin. *J Clin Sleep Med* 2007;3:24–32.
17. Seifert J, Peters E, Jahn K, et al. Treatment of alcohol withdrawal: chlormethiazole vs. carbamazepine and the effect on memory performance – a pilot study. *Addict Biol* 2004;9:43–51.
18. Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J, et al. Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: a controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clomethiazole and diazepam. *Alcohol Alcohol* 2003;38:168–75.
19. Koethe D, Juelicher A, Nolden BM, et al. Oxcarbazepine – efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter pilot study. *Alc Clin Exp Res* 2007;31:1188–94.
20. Schik G, Wedegaertner FR, Liersch J, et al. Oxcarbazepine versus carbamazepine in the treatment of alcohol withdrawal. *Addict Biol* 2005;10:283–8.
21. Krupitsky EM, Rudenko AA, Burakov AM, et al. Antigliamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. *Alc Clin Exp Res* 2007;31:604–11.
22. Mariani JJ, Rosenthal RN, Tross S, et al. A randomized, open-label, controlled trial of gabapentin and phenobarbital in the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict* 2006;15:76–84.
23. Bonnet U, Specka M, Leweke FM, et al. Gabapentin's acute effect on mood profile – a controlled study on patients with alcohol withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Bio Psychiatry* 2007;31:434–8.
24. Bonnet U, Banger M, Leweke M, et al. Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-center trial. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:514–9.
25. Myrick H, Malcolm R, Randall PK, et al. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alc Clin Exp Res* 2009;33:1582–8.
26. Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, et al. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Alc Clin Exp Res* 2001;25:1324–9.
27. Longo LP, Campbell T, Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention. *J Addict Dis* 2002;21:55–64.
28. Lum E, Gorman SK, Slavik RS. Valproic acid management of acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother* 2006;40:441–8.
29. Elsing C, Stremmel W, Grenda U, et al. Gamma-hydroxybutyric acid versus clomethiazole for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in a medical intensive care unit: an open, single-center randomized study. *Am J Drug Alc Abuse* 2009;35:189–92.
30. Nimmerichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, et al. Double-blind controlled trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2002;37:67–73.
31. Nava F, Premi S, Manzato E, et al. Gamma-hydroxybutyrate reduces both withdrawal syndrome and hypercortisolism in severe abstinent alcoholics: an open study vs diazepam. *Am J Drug Alc Abuse* 2007;33:379–92.
32. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, et al. Baklofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am J Med* 2006;119:276.e13–8.
33. Boeijinga PH, Parot P, Soufflet L, et al. Pharmacodynamic effects of Akamprosat on markers of cerebral function in alcohol-dependent subjects administered as pretreatment and during alcohol abstinence. *Neuropsychobiology* 2004;50:71–7.
34. Staner L, Boeijinga P, Danel T, et al. Effects of Akamprosat on sleep during alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled polysomnographic study in alcohol-dependent subjects. *Alc Clin Exp Res* 2006;30:1492–9.
35. Gual A, Lechert P. Akamprosat during and after acute withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol Alcohol* 2001;36:413–8.
36. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, et al. Initiating Akamprosat within-detoxification versus post-detoxification in the treatment of alcohol dependence. *Addict Behav* 2009;34:581–6.
37. Alho H, Methuen T, Paloheimo M, et al. Long-term effects of and physiological responses to nitrous oxide gas treatment during alcohol withdrawal: a double-blind, placebo-controlled trial. *Alc Clin Exp Res* 2002;26:1816–22.
38. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Randomized double-blind trial of psychotropic analgesic nitrous oxide compared with diazepam for alcohol withdrawal state. *J Subst Abuse Treat* 2002;22:129–34.
39. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Enlarged double-blind randomized trial of benzodiazepines against psychotropic analgesic nitrous oxide for alcohol withdrawal. *Addict Behav* 2004;29:1183–7.
40. Alho H, Methuen T, Paloheimo M, et al. Nitrous oxide has no effect in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:211–4.
41. Favre J-D, Allain H, Aubin H-J, et al. Double-blind study of cyamemazine and diazepam in the alcohol withdrawal syndrome. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:511–9.
42. Keaney F, Strang J, Gossop M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of lofexidine in alcohol withdrawal: lofexidine is not a useful adjunct to chlorthalidone. *Alcohol Alcohol* 2001;36:426–30.

Tiamin vid alkoholberoende

Bengt Sternebring

Syntetiseringen av tiamin (B1) är komplex. Upptaget sker via specifika transportörer med hög affinitet. Transporten genom blod-hjärnbarriären sker såväl aktivt som passivt. På cellnivå fosforyleras tiamin till minst fyra varianter, dels den bäst kända tiamindifosfat, dels tiaminmonofosfat, tiamin-trifosfat, dels adenosintiamintrifosfat.

De sjukdomstillstånd som huvudsakligen är kopplade till tiaminbrist är beriberi och Wernicke-Korsakoffs syndrom. Trots en femtioårig kunskap om kopplingen mellan tiaminbrist och hjärnskador är den etiologiska bakgrunden långt ifrån utforskad. Den ensidiga inriktningen på att det är tiamindifosfat som är orsaken till skadeutvecklingen ifrågasätts av dagens biokemiska forskning, som inriktar sig på hela derivatkomplexet (1).

Av de numera föreslagna operationella kriterierna för diagnostisering av Wernickes encephalopati (WE) är sannolikt nutritionsbristen den viktigaste etiologin för utvecklingen av tiaminbristen.

Hos kroniska alkoholister kan malnutrition leda till att tiaminabsorptionen från tarmen minskar med upp till 70 %, vilket leder till en minskning av serumtiaminet med 30–98 %. Enbart alkohol, utan nutritionsbrist, kan hos en tredjedel av alkoholberoende minska tiaminnivåerna med upp till 50 %.

Det är inte bara mekanismerna bakom tiaminbristens betydelse för skadeutvecklingen som är fragmentariskt utredd utan även när det gäller behandlingsinsatsen är kunskapen bristfällig. Det finns hittills endast två studier som kan ligga till grund för en optimal vetenskaplig analys (Cochrane review 2009) (2) och endast en för kvantitativ analys (Ambrose 2001) (3).

Den kliniska bilden

Även om etanolet i sig är grundorsaken till tiaminbristen finns andra icke försumbara orsaker: Födointaget blir under etanolfasen mer kaloriskt än vitaminrikt, tarmabsorptionen av tiamin är dramatiskt försämrade, lagringen av vitamin B i levern är försämrade och fosforyleringen till tiaminofosfater är försämrade. Briststillståndet har klinisk relevans tre veckor efter det att vitamintillförseln fallerat.

Behandling vid tiaminbrist till följd av alkoholberoende

Trots denna halvsekelånga kunskap om tiaminbristproblematiken, finns det ingen studie som i sig ger svar på frågorna kring behandlingsstrategin: hur mycket ska ges under hur lång tid?

Ambrose jämför i en studie fem olika doser (5; 20; 50; 100 och 200 mg) av tiaminhydroklorid givna intramuskulärt en gång dagligen under två på varandra följande dagar och i en opublicerad studie av Nichols jämförs 5 g dagligt intag per os under en tvåveckorsperiod av tiaminhydroklorid med placebo (laktos). Båda studierna mätte kognitiv förbättring som den huvudsakliga *outcome*-variabeln.

Det blev en signifikant skillnad mellan 200 mg- och 5 mg-doserna till den förras fördel. Mellan de övriga doserna fanns ingen signifikant skillnad. I Nichols studie fanns förbättringar i några test efter tiaminbehandlingen, men redovisningen är av sådan art att några slutsatser inte kan dras.

Sammanfattningsvis är resultaten ur klinisk synvinkel svårvärderade eftersom det var små patientmaterial, speciellt Nichols, men även uppläggen av studierna var långt ifrån optimala.

Behandlingsrekommendationer

WE skall åtgärdas akut och alla patienter som kan misstänkas ha eller få WE skall, för att säkerställa adekvat upptag, omedelbart behandlas med tiamin intravenöst eller intramuskulärt.

Den forskning som finns tillgänglig ger inte underlag för en farmakologisk behandlingsstrategi som är baserad på evidens. Den kliniska erfarenhet som finns presenterad i referentgranskade tidskrifter under senaste åren är också liten. Trots den halvsekelånga kunskap om de förödande konsekvenser som kan följa en tiaminbrist, tvingas forskargruppen kring Alan D Thomson år 2002 konstatera: "it has become apparent that recovery following thiamine replacement may be limited by too small a dose of thiamine and/or by thiamine being given too late, or via the wrong route" (4).

Mot bakgrund av Thomsons larmrapport enligt ovan, rekommenderas (empirisk grund) i en översiktsartikel från 2007 (5):

1. Akut Wernicke

Minst 500 mg tiamin löst i 100 mL NaCl (i.m. eller i.v.) ges långsamt under 30 minuter tre gånger per dag i två till tre dagar. Om ingen förbättring sker avbryts behandlingen. Observeras förbättring fortsätter behandlingen med 250 mg tiamin i.m. alternativt i.v. ytterligare två till tre dagar eller tills ingen ytterligare förbättring noteras. Lägre doser återställer inte vitaminstatus eller ger förbättring.

2. Profylaktisk behandling av riskpatienter

Minst 250 mg tiamin ges intramuskulärt en gång dagligen i tre till fem dagar. Indikation för denna behandling är alla alkoholberoende med allvarlig abstinensutveckling och som är dåligt nutrierade. Behandlingen ska starta omedelbart, det vill säga även under etanolpåverkan. Samma behandlingsstrategi rekommenderar Alan D Thomsons forskargrupp (6,7).

Vidare rekommenderas efter den akuta fasen fortsatt behandling med tiamin (30 mg två gånger dagligen) per os i ytterligare månader.

Tiamin måste ges före intravenös administrering av glukos när WE-diagnos misstänks. Det är också av betydelse att tiaminupptag och metabolism kan påverkas negativt av magnesiumbrist, NMDA-receptorernas uppreglering och svår leverskada (8).

Cochrane konstaterar i sin review 2009: ”Current recommendations for best practice continue to be guided extrapolations from basic science and case report” (2).

Referenser

1. Bettendorff L, Wins P. Thiamin diphosphate in biological chemistry. *FEBS Journal* 2009;276:2917–25.
2. Bentham DE, Callaghan R, Kuruvilla T, et al. Thiamin for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse (Review). *Cochrane Library* 2009, issue 3.
3. Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people. *Alcoholism Clin Exp Res* 2001;25:112–6.
4. Thomson AD, Cook C, Touquet R, et al. The royal college of physicians report on alkohol: guidelines for managing Wernicke’s encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol* 2002;37:521–31.
5. Sechi G, Serra A. Wernicke’s encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442–55.
6. Thomson AD, Marshall EJ. The treatment of patients at risk of developing Wernicke’s encephalopathy and Korsakoff’s psychosis. *Alcohol Alcohol* 2006;41:151–8.
7. Cook CH, Hallwood PM, Thomson AD. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol* 1998;33:317–36.
8. McLean J, Manchip S. Wernicke’s encephalopathy induced by magnesium depletion. *Lancet* 1999;353:1768.

Avgiftning – några organisatoriska överväganden

Stefan Borg

De organisatoriska strukturerna varierar avsevärt mellan kommuner, landsting och regioner när det gäller missbruks- och beroendevården i Sverige. Tillkomst och implementering av Socialstyrelsens riktlinjer kommer troligen att medföra en konsolidering av de organisatoriska strukturerna. Landsting respektive kommuner har historiskt tagit olika ansvar och även inom huvudmännen har ansvaret för missbruk och beroendefrågor varierat. Vissa kommuner har tagit ansvar för tillnyktring medan det i andra områden är ett lands- tingsåtagande.

Primärvården har på flera ställen tagit ett mycket stort ansvar. Det finns exempel på att man även tar ansvar för deliriebehandling. Storstadsområden har specialiserad beroendevård men olika organiserad och i flera landsting är behandlingen av beroende helt integrerad inom allmänpsykiatrin. Den farmakologiska underhållsbehandlingen av patienter med opiatberoende har varit betydelsefull för organisationsutvecklingen under senare år. En generell utveckling är dock att behandling i slutenvård minskar såväl i landsting som primär-kommunalt.

Man kan också se en utvecklingslinje mot ökad samverkan bland annat i form av gemensamma verksamheter där både landsting och socialtjänst samordnar sitt behandlings- och serviceutbud. Det finns troligen flera skäl till den utvecklingen: Man har inte kunnat visa att slutenvårdsalternativen varit mer kostnadseffektiva jämfört med motsvarande öppenvårdsalternativ. Fler har blivit medvetna om målgrup- pernas komplexitet med behov av samtidigt psykiatriskt, beteendevetenskapligt och socialt perspektiv, särskilt för dem med tyngre problematik.

Samtidigt är det tydligt både i praktisk klinisk verksamhet och vid en värdering av farmakologisk behandling, främst i akuta skeden, att öppenvården inte ska ställas i motsats till dygnet-runt-vård utan det är mer frågan om hur de här alter-

nativen skall komplettera varandra och fogas in i vårdkedjorna för att skapa en så effektiv behandling som möjligt och innebära en så kostnadseffektiv vård som möjligt.

Socialstyrelsen framhåller i sina riktlinjer 2007 att prognosen förbättras när sluten- och öppenvård kombineras.

I praktiken arbetar man numera med vårdkedjor där man måste se de olika delarna – akut öppen- och akut slutenvård samt långsiktig öppen- och långsiktig slutenvård – som ett vårdsystem och hitta former för att hantera vårdövergångar och samtidigt distribuera vård från flera huvudmän både parallellt och integrerat. Tom Palmstierna har redovisat exempel på att andelen patienter som behövde behandlas för delirium tremens minskade hos dem med akut abstinens i norra Stockholm för cirka tio år sedan när man gjorde en organisationsförändring och införde ett samlat medicinskt ledningsansvar i både öppen vård akut och sluten vård.

Från samma vårdsystem kunde man också få data när det gäller återinläggningar med svåra komplikationer uppdelat på områden med specialiserad beroendevård integrerad och inte integrerad med socialtjänstens missbrukarvård och såg lägre återinläggning inom de integrerade verksamhetsområdena. Detta stöder tanken att det inte bara gäller att använda evidensbaserad behandling utan att det också är av stor vikt hur vi organiserar vårdmiljöerna.

Frågan om effekterna av hur vi gör och vilka farmakologiska menyer vi använder är också beroende av struktur och vårdprocesser som huvudmännen har ansvar för. Man skulle kunna tala om evidensbaserade vårdsystem framöver.

Det är rimligt att tänka sig att en öppenvårdsmottagning kan tillåta sig att ta svårare abstinensstillstånd om man befinner sig i en organisation där man snabbt kan få patienten inlagd om de initiala farmakologiska insatserna inte fungerar som planerat eller komplikationer tillstöter. Möjligheter att dispensera mediciner i öppenvård dagligen, flera gånger per

dag och helgdagar är förstås ett annat förhållande som bestämmer vilka tillstånd och målgrupper som kan behandlas.

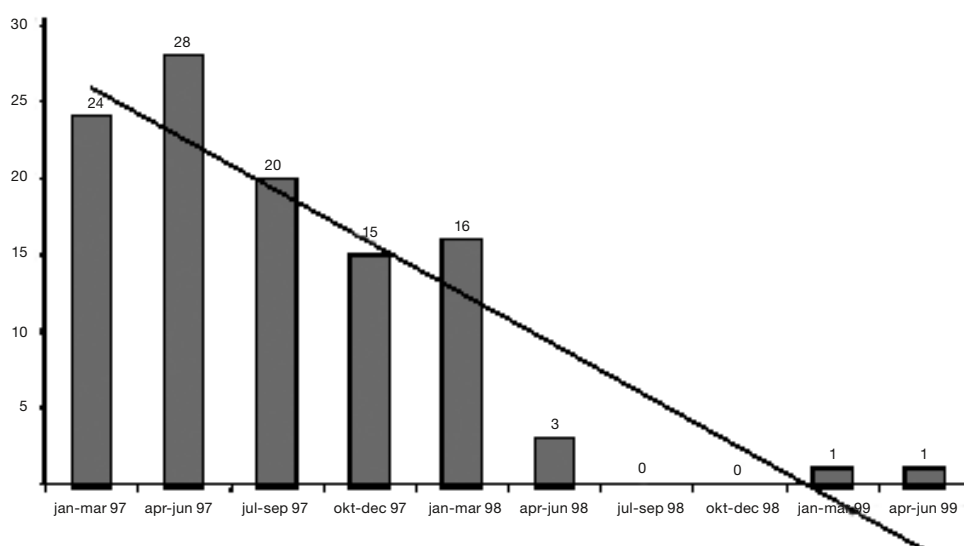
Man brukar dela upp de kliniska tillstånden i tillnyktring, okomplicerad abstinens och delirium tremens. Medan tillnyktring inte behandlas farmakologiskt så kan abstinens behandlas specifikt med korstoleranta medel, idag framför allt bensodiazepiner. Vid båda tillstånden kan symtomatisk behandling ske mot ångest, sömnstörningar, tremor med mera. Syftet med abstinensbehandling är dels att lindra symptomen, dels att förebygga delirium tremens. Delirium tremens minskar den akuta överlevnaden och försämrar den långsiktiga prognosen för grundsjukdomen. De flesta professionella i Sverige är väl överens om att deliriebehandling ska ske i sluten vård medan övriga tillstånd även kan behandlas i öppen vård.

När det gäller att bedöma gränsen mellan öppen och sluten vård vid tillnyktring och abstinensbehandling behöver man väga in hur vårdorganisationen är uppbyggd, exempelvis övervakningsmöjligheter, omvårdnadsmiljö, personalens kompetens med mera. Löpande tillgång till

läkarbedömningar och ordinationer liksom snabb tillgång till en välfungerande akutmottagning och välfungerande nätverk ökar möjligheterna att klara fler patienter med allvarliga abstinensstillstånd i öppen vård

Avgiftning – detox – är en icke medicinsk term som fått stor spridning såväl nationellt som internationellt. Det speglar troligen det förhållande som råder att omhändertagande för tillnyktring och abstinens går i vartannat när det gäller kliniskt omhändertagande och behandling. Försök att organisatoriskt dela upp tillstånden när det gäller omhändertagande kan riskera att man missar patienternas beroendediagnos. Det kan ske vid tillnyktringar inom somatiken där patientens symtomfria fönster under några timmar efter att alkoholen har lämnat kroppen kan göra att abstinenssymtomen missas, vilket framförts av Tønnesen m.fl. Ett annat problem är att man inte har beredskap eller förutsättningar för att sätta in farmakologisk behandling till de patienter som börjar utveckla abstinenssymtom redan innan de blivit helt alkoholfria

Figur 1. Antal delirium tremens i norra Stockholms stad.



Behandling av alkoholabstinens inom kriminalvården

Lars Håkan Nilsson

Sedan 1981 har en speciell läkemedelskommitté varit knuten till Kriminalvårdens HK (dåvarande Kriminalvårdsstyrelsen). Bakgrunden till kommitténs tillkomst var en mycket hög och närmast urskillningslös förskrivning av narkotikaklassade läkemedel under 1970-talet. Kommitténs halvårsvisa analys och återkoppling av läkemedelsstatistik hade stor betydelse för genomförande av Kriminalvårdens läkemedelspolicy och kan betraktas som inledningen till arbetet med att utveckla ett kvalitetssystem för den utifrån sitt patientpanorama specifika del av hälso- och sjukvården som kan sammanfattas under begreppet Kriminalvårdsmedicin.

Publikationen Basläkemedel inom Kriminalvården utkom första gången 1983 och från att ha varit mer inriktad på läkemedelspolicy har den med åren alltmer fått karaktären av att även ge behandlingsriktlinjer. I den kommande utgåvan tas steget fullt ut och den kommer att benämnas Kriminalvårdsmedicin – handbok och basläkemedel.

Riktlinjerna för behandling av alkoholabstinens riktar sig till Kriminalvårdens konsultläkare och sjuksköterskor, men boken har i allt större omfattning även kommit att användas inom Rättspsykiatri och i Till Kriminalvården gräsande verksamheter.

Tillnyktring kan som regel skötas på häktet/anstalten och abstinens behöver i regel inte behandlas med farmaka. Personer som kräver särskild observans och ibland sjukhusvård är:

- De med alkoholkoncentrationer över 70–90 mmol/L (3–4 ‰). Så höga koncentrationer gränsar hos icke alkoholtoleranta individer till medvetlöshet och kräver därför övervakning. Höga alkoholkoncentrationer hos kända alkoholisterna talar för ökad risk för svår abstinens då alkoholen har gått ur kroppen. Alkoholkoncentrationen bör följas med alkometer.
- Insulinkrävande diabetiker
- Personer som tidigare drabbats av krampanfall eller delirium tremens under tillnyktringsfasen
- Personer med andra kända allvarliga somatiska eller psykiatriska tillstånd måste värderas särskilt, till exempel pneumoni.

Begreppet abstinens används inom engelskan då man helt avstår från att dricka alkohol, men beskriver på svenska det tillstånd som kan uppstå då tillförseln av alkohol, opiater och bensodiazepiner avbryts efter långvarigt bruk (på engelska motsvaras detta av "withdrawal").

Den **akuta abstinensen** är kortvarig (dagar–veckor) och kännetecknas av ångest, oro, sömnlöshet och kroppssymtom som hjärtklappning, blodtrycksstegring, feber, kräkningar och kramper. Den första bedömningen baseras på noggrann sjukdomshistoria, särskilt angående den senaste tidens dagliga alkoholkonsumtion, kroppsundersökning och laboratorieprover (lever- och blodstatus samt alkometertest). Risk för allvarligare abstinenssyndrom föreligger ju längre och mer intensiv den senaste alkoholperioden varit.

Det är viktigt att finna rätt ingångsport oavsett vilken typ av abstinensbehandling det gäller. En abstinent patient kan behandlas

- helt utan farmaka
- med symtomatisk behandling
- genom nedtrappning från det missbrukade preparatet
- eller
- genom nedtrappning på korstolerant preparat.

Vid alkoholabstinens ger fem minuters stödande samtal per timme samma reduktion av ospecifika abstinenssymtom som avgiftning med bensodiazepiner.

Behandling av alkoholabstinens har som mål att

- förhindra utveckling av delirium tremens
- förhindra abstinenskramper
- lindra patientens subjektiva besvär
- vid behov ge B-vitamintillskott.

Huvudregeln är att farmakoterapi skall undvikas under tillnyktringsfasen, det vill säga då personen fortfarande är berusad. Alkoholhalten sjunker normalt med 2–3 mmol/L (0,10–0,15 ‰)/timme men betydligt snabbare hos många alkoholberoende personer. Vid uttalad oro och ångest kan efter läkarordination eller enligt generella skriftliga direktiv behandling ges i varje enskilt fall. Farmakologisk smärtbehandling skall undvikas under tillnyktringsfasen.

Beträffande preparatval bör inte korstoleranta medel användas. Sederande antihistaminer som till exempel **hyproxi-zin** (Atarax), **propiomazin** (Propavan) 25–50 mg, eller **alimemazin** (Theralen) mixtur 20–30 mg, kan användas.

Bensodiazepiner och andra korstoleranta medel är kontraindicerade under tillnyktringsfas och lätt abstinens bland annat därför att deras effekter förstärks av alkohol.

Intensiteten av akuta abstinenssymtom hos alkoholberoende varierar inom vida gränser. De allra flesta abstinensstillstånd klingar av inom tre dygn. I ett mindre antal fall inträffar epileptiska anfall i början av abstinensen.

Ökad risk för abstinenskramper föreligger

- vid tidigare abstinenskramper
- vid långvarigt missbruk, inklusive dåligt nutritionstillstånd
- om personen fått läkemedel som sänker kramptröskeln såsom alimemazin eller liknande
- under första till andra abstinensdygnet.

I dessa situationer ges specifik krampebehandling. **Karbamazepin** (Hermolepsin) ges i mixtur 600 mg som initialdos även om inte alkoholkoncentrationen sjunkit till noll. Efter några timmar ges ytterligare 200 mg i tablettform. Behandlingsdagarna två till fem ges 200 mg 3 gånger/dag.

En del fall leder abstinensen till hotande eller manifest delirium tremens (DT). Personer som fått epileptiska anfall under abstinensen har en ökad risk att utveckla DT, men alla med abstinensepilepsi får inte DT. Oftast går DT tillbaka

inom några dygn oberoende av behandling, men ger i många fall så påtaglig påverkan på cirkulation/autonoma nervsystemet att tillståndet är livshotande. Manifest DT är relativt ovanligt, men obehandlat kan tillståndet således leda till döden. Tidigare var mortaliteten hög, cirka 30 %, men numera är den vid effektiv behandling så låg som 3–5 %. DT karakteriseras av konfusion, hallucinationer, motorisk oro och påverkat allmäntillstånd. Det är ett allvarligt sjukdomstillstånd som i möjligaste mån måste förebyggas.

Ökad risk för DT föreligger

- vid puls >120 slag/min
- vid tecken till förvirring/hallucinos
- under andra till tredje abstinensdygnet
- efter långvarig (3 veckor) missbruksperiod med minst 75 cl starksprit per dag och hög promille under perioden
- hos dem som tidigare haft DT eller abstinenskramp
- vid somatiskt sjukdomstillstånd, som subduralhematom eller lobär pneumoni.

Behandlingsuppläggningsen är densamma som för abstinensbehandling med korstoleranta preparat (Oxascand). Om inte specialkunskaper och stor erfarenhet finns på häkett/anstalten krävs tre till fem dagars vård på sjukhus och i många fall intensivvård.

Betablockerare (Seloken, Tenormin, Inderal) kan dölja tecken på uppseglande DT.

Hos missbrukare vars energiintag till stor del utgjorts av alkohol föreligger risk för **Wernicke-Korsakows syndrom**; ataxi, dubbelseende(abducensparet), konfusion och/eller andra neurologiska rubbningar. Förutom vitamin B1-brist som kan ge Wernicke-Korsakows syndrom är det vanligt med vitamin B6- och folsyrebrist.

Högriskpatienter bör ges höga doser **tiamin** (Betabion = vitamin B1). Förslagsvis ges 2 mL Betabion intramuskulärt en gång dagligen i tre dagar, följt av Oralovite, 1 tablett 3 ggr/dag i sex till åtta veckor.

OBS! Vid injektionsbehandling med **tiamin** skall mediciner och utrustning för överkänslighetsreaktioner hållas i beredskap eftersom överkänslighet mot **tiamin** i hög koncentration kan förekomma. Om risk för överkänslighetsreaktion föreligger skall behandling ges på mottagning med tillgång till akutbricka, syrgas samt utrustning för att ge konstgjord andning.

Den **protraherade abstinensen** varar i månader och är kännetecknad av depression, apati och trötthet samt även förändringar i autonom reaktivitet (mage, tarm, hjärta) och nivåer av vissa hormoner. Den påtvingade drogfriheten till följd av frihetsberövandet avslöjar ofta den utvecklade endorfinbristen och en betydande sårbarhet. Patienterna anger sig ofta inte ”må bra”, och känner sig inte ”normala”. Detta är den grå trista vardagen för många missbrukare och utgör ofta bakgrunden till att de söker sig till en ”kemisk” förhöjning av stämningsläget. Den protraherade abstinensen kan bero på en uttröttnings av hjärnans belöningscentra genom långvarig intensiv drogstimulering. Den går över först efter cirka ett halvt års drogfrihet men är i praktiken mycket prövande för missbrukarens rehabilitering, särskilt som realiteten oftast innebär trasiga relationer, social isolering, sysslolöshet och kroppssjukdom.