

Høringssvar – national klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

1. Alkohol og Samfund
2. Alkoholfagligt Forum, Assens kommune
3. Alkoholfagligt Forum, Morsø Kommune
4. Anne Nielsen, afdelingslæge Frederiksberg Kommunes Rådgivningscenter
5. Blå Kors Danmark
6. Centerlederforeningen
7. Danske Regioner
8. Dansk Psykiatrisk Center
9. Dansk Psykolog Forening
10. DSAM
11. Fonden Lænkeambulatorierne i Danmark
12. Frederiksberg Kommune
13. Gentofte Kommune
14. Inga Olga Ibsen, overlæge og leder af familieambulatoriet i Region Syddanmark
15. KL
16. Landsforeningen Lænken
17. Lundbeck
18. Rådet for Socialt Udsatte
19. Socialstyrelsen og Ministeriet for børn, ligestilling, integration og sociale forhold
20. Syddanske Kommuner

Peer Review

- Anders Bergmark, Professor Stockholms Universitet, Institutionen för socialt arbete.
- Bent Nielsen, Forskningsleder Syddansk Universitet, forskningsenheden for klinisk alkoholforskning.

Sundhedsstyrelsen
Sygehuse og Bredskab
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Mail: syb@sst.dk

11. december 2014

Deres sagsnr. 1-2612-97/1

Høringssvar til "National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed"

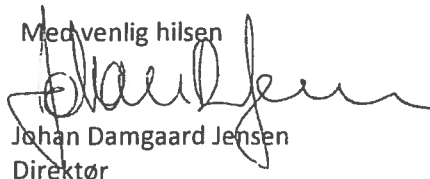
Alkohol & Samfund kvitterer hermed for Sundhedsstyrelsens initiativ og hilser med tilfredshed, at der nu bliver udarbejdet kliniske retningslinjer for behandling af alkoholafhængighed.

Vi har ingen særlige bemærkninger til indholdet og konstaterer med tilfredshed, at der er tale om meget gennemarbejdede retningslinjer.

Det er vor forventning, at effekten med tiden bliver betydelig og at den potentielle effekt i kvalitetsudviklingen er stor. Det er derfor vor opfattelse, at man skal følge implementeringen nøje, herunder kendskabet til og brugen af retningslinjerne i kommunerne. Det er således et spørgsmål og vor bekymring om der i tilstrækkeligt omfang er afsat ressourcer til den opgave.

Alkohol & Samfund foreslår, at Sundhedsstyrelsen med baggrund i de løbende erfaringer de kommende to år, tager initiativ til en opfølgning af og om nødvendigt reviderer retningslinjerne.

Med venlig hilsen



Johan Damgaard Jensen
Direktør

December 2014

Høringssvar til National Klinisk Retningslinje for behandling af alkoholafhængig

Jeg afgiver hermed høringssvar, idet jeg er en del af Alkohol-fagligt Forum

Jeg har læst høringsudkastet til den nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed.

Det ser rigtigt fornuftigt ud og jeg glæder mig over at vi nu får en fælles referenceramme.

Dog undrer det mig, at der intet står om behandling med B-vitaminer og anti-abstinens behandling.

Det er min erfaring, at der er store forskelle i tilgangen til dette problemområde og det ville have været godt

Hvis dette område havde indgået i den kliniske retningslinje.

Så retningslinjen burde hedde noget i retning af:

"National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed...efter abstinensfasens ophør"

Ud over ovenstående har jeg ikke nogen kommentarer til udkastet.

Tak for den store indsats

God jul og godt nytår

Med venlig hilsen

Per Ørsted Honoré

Daglig leder

Assens Misbrugscenter

Dærupvej 5

5620 Glamsbjerg

Tlf. 64 74 79 79

Mobil. 30 45 48 29

pehon@assens.dk



ASSENS
KOMMUNE

Marie Jakobsen

Fra: Tina Riis
Sendt: 15. december 2014 11:01
Til: Marie Jakobsen
Emne: VS: Høringssvar

Kære Marie
Høringssvar som jeg kvitterer for, journaliserer og lægger på f-drevet ☺

Med venlig hilsen

Tina Riis
Kontorfunktionær
T (dir.) +45 72 22 75 56
tiri@sst.dk

Sundhedsstyrelsen
Sygehuse og beredskab
Axel Heides Gade 1
2300 København S
*Danish Health and Medicines Authority
Hospital Services and Emergency Management*
T +45 72 22 74 00
sst@sst.dk

 **Sundhedsstyrelsen**
Danish Health and Medicines Authority

Fra: Sundhedsstyrelsen Sygehusbehandling og Beredskab
Sendt: 15. december 2014 08:56
Til: Tina Riis; Søren Brostrøm
Emne: VS: Høringssvar

Kære Søren og Tina

Hermed høringsvar fra Morsø Kommune. Mailen er ikke journaliseret eller på anden vis håndteret.

/Kiser

Fra: Anette Marie S Rasmussen [<mailto:amsr@kolding.dk>]
Sendt: 15. december 2014 08:36
Til: Sundhedsstyrelsen Sygehusbehandling og Beredskab
Emne: Høringssvar

Kære Søren Brostrøm

Jeg har på vegne af Alkohol faglig forum modtaget kommentar fra Morsø kommune, se nedenstående.

Kommentarer til høringsudkast til National Klinisk Retningslinje for behandling af alkoholafhængighed.

Der er i kronologisk rækkefølge en række bemærkninger/spørgsmål til høringsversionen.

Pkt 1.2

Der beskrives afslutningsvis, at der er forventning om at gruppen af svært psykisk syge med alkoholafhængighed er emne for en anden National Klinisk Retningslinje.

-Er der sikkerhed for at denne borgergruppe tilgodeses i en anden NKR ? og er der gjort overvejelser omkring hvordan man vil sikre sig dette?

-Er denne borgergruppe ikke på lige fod med alle andre, omfattet af NKR i det omfang der er tale om behandling for alkoholafhængighed?

Pkt 5.3

Der opereres i beskrivelsen af borgergrupper med to kategorier af borgere. En gruppe med sociale problemer udover alkoholafhængighed (arbejdsløshed, dårligt netværk og hjemløshed) og en gruppe med store sociale problemer som hjemløshed og/ eller anden psykisk sygdom. Der anbefales ud fra disse, i nogle tilfælde subjektive antagelser, forskellige behandlingsformer/tilbud

-Er der overvejelser omkring hvordan disse faktiske og subjektive antagelser kan have forskellig vægtning og indflydelse i forhold til den enkelte borgers profit af behandlingstilbuddet.

-Hvem er det der i praksis skal vurdere om det er enten eller, eller både og?

-Har man overvejet om dette kan få indflydelse på kommunernes anvendelse af eksterne døgnbehandlingstilbud?

-Har man overvejet om der kan ske uhensigtsmæssige visiteringer til døgnbehandling på baggrund af manglende bolig og / eller botilbud funderet i andre problemstillinger end alkoholafhængighed?

Pkt 7.8

I arbejdsgruppens overvejelser der beskrevet at Disulfiram ikke kan gives til personer med ”kognitive problemer”

-Hvordan er disse ”kognitive problemer” defineret, og er der kognitive funktioner hvor en nedsat funktion, kan være foreneligt med Disulfiram behandling?

Der beskrives endvidere at der ikke er berettigelse for Disulfiram behandling til borgere der ikke er motiveret for afholdenhed.

-Er denne motivation tænkt som en egen motivation for behandling eller ændring af livsførelse, eller kan motivationen være af udefrakommende karakter sidestillet med en eventuel dom til struktureret og kontrolleret alkoholbehandling.

Er der taget stilling til om hvorvidt den kommunale merudgift ved omlægning fra Disulfiram til Acamprocat vil have indflydelse på den generelle efterlevelse af NKR?

Med venlig hilsen

Jesper Scharf

Faglig leder/Misbrugskonsulent



Morsø Kommune
Social og Sundhed
Sundhedscenter Limfjorden
Rusmiddel Team
Mobil: 51 42 23 03
Direkte: 99 70 69 13
www.morsoe.dk



Få inspiration til ø-rige oplevelser via din smartphone

Besøg Mors Mobil. Send en sms med teksten MORS
til 1980 og modtag et link. Tjenesten er gratis.



<http://m.morsoe.dk>

Venlig hilsen

Anette Rasmussen
Afdelingsleder



Kolding Kommune
Senior- og Socialforvaltningen
Alkoholbehandlingen

El vej 2A
6000 Kolding

Telefon 79 79 76 16
Mobil 29 62 82 72
Fax 79 79 76 22
E-mail amsr@kolding.dk

KOLDING
VI DESIGNER LIVET

**Høringssvar vedr. National Klinisk Retningslinie for behandling af alkoholafhængighed
Fra Anne Nielsen, speciallæge i social medicin, ph.d, afdelingslæge i FKRC siden 2010.**

Frederiksberg d. 16. december 2014

Til Sundhedsstyrelsen!

Da jeg kom for sent med mit svar til mit arbejdssted Frederiksberg Kommunes Rådgivningscenter tillader jeg mig at indsende høringssvaret, som derfor står for min egen opfattelse.

Jeg har læst høringsversionen af "Kliniske retningslinie om behandling af alkoholafhængighed" med stor interesse og har følgende bemærkninger til forslaget:

Vedr. feltet:

Det er et stort og bredt felt retningslinierne omhandler, bredere end mange andre områder, som der er skrevet evidensbaserede kliniske retningslinier for; og retningslinierne gennemgår evidensen på en række væsentlige områder, ud fra "PIKO"-spørgsmål. Specielt er det dejligt at se, at også spørgsmål om familiebehandling og om rådgivning af voksne pårørende er inddraget.

Det efterlader dog mange andre områder uden vejledning, ofte af den simple grund at der ikke foreligger evidens, samt at tilværelsen og behandlingsindsatserne for mange alkoholafhængige varierer meget mere, end hvad der lader sig gøre at simplificere til relativt få dikotomiserede spørgsmål, som kan testes. Behandlingsdilemmaet: kontrolleret alkoholindtag versus ædruelighed er heller ikke undersøgt.

Vedr. opsætningen:

Hvis den endelige udgave skal ligne de seneste nationale kliniske retningslinier - fx vedr. behandling af personer med erhvervet hjerneskade, bør søgediagrammerne i bilagene udgå - eller kortes ned til maksimalt en side tekst.

Skemaerne: "Oversigt over evidens" (punkt 7 for hvert PIKO-spørgsmål) skønnes at være uforståelige for enhver, der ikke er meget forskningsvant; og det er langt størstedelen af dem, der skal anvende den kliniske retningslinie, ikke.

Derfor vil vi foreslå, at man går tilbage til modellen for nogle af Sundhedsstyrelsens tidlige nationale kliniske retningslinier, og beskriver resultaterne på en måde, som er mere forståelige og tilgængelige for de fleste - eller alternativt, at man lægger dem bagest som bilag, og beskriver hovedresultaterne efter hvert spørgsmål på et forståeligt dansk.

Nummerering: Det er meget forvirrende, at afsnittet om PIKO 3 starter med 4, afsnittet om PIKO 7 starter med 8, etc., Måske kunne det indledende afsnit nummereres med 0, så at tallet ud for spørgsmål og afsnit blev det samme?

Vedr. emnevalg, indhold og konklusioner:

Alkoholafhængighed er en kronisk sygdom, idet nogle af delelementerne, som indgår i definitionen af afhængighed, dog vil variere med tiden, fx vil tolerans og drikketrang typisk mindskes efter længere tids afholdenhed, mens kontroltab kan vise sig at være et mere vedholdende fænomen.

Derfor er den mest effektfulde alkoholbehandling den, der kan få den afhængige ædru. Eller til nød få den afhængige til at drikke så lidt, så han/hun og omgivelserne ikke skades og at personen kan beholde styringen af alkohol. Desværre er det længste effektmål 1 år efter endt behandling, og der er kun resultater herfor ved nogle af spørgsmålene.

Måske burde disse forhold nævnes i indledningen, så det tydeligere fremgår, at den evidens, der foreligger i vidt omfang stammer fra første gangs behandlede patienter – ofte endda patienter uden alvorligere psykiske lidelser.

Generelt er resultaterne baseret på én til ganske få klinisk kontrollerede undersøgelser, RCT, der har imødekommet inklusionskriterierne. Forskellene i effekt er relativt små på mange af målene, og indimellem peger effekterne i hver sin retning, fx ved Acamprosat. Derfor kunne det være relevant om den øvrige evidens - som ikke er lige så uangribelig som den, der foreligger fra de bedste studier, alligevel giver et fingerpeg, som enten understøtter eller modsiger de resultater, der er vist i rapporten?

Vedr. Antabus , PIKO 7:

Anbefalingen for Antabus er: pil nedad. Som retningslinien fremstiller det, bør man kun efter nøje overvejelse anvende Antabus. Som den står virker anbefalingen for kategorisk, og den burde måske udspecificeres mere , eller man kunne skrive i retningslinierne, at den evidens man har, gælder personer, der ikke før har været i kontrolleret behandling med Antabus og samtaler.

De patienter, der indgår i en RCT, er normalt patienter der første gang indgår i alkoholbehandling. Virkeligheden på et alkoholbehandlingscenter er derimod ofte anderledes: For en stor del af patienterne har været i behandling før, har muligvis været ædru en periode, men er faldet tilbage; eller har været ude af behandling en periode, men prøver nu igen at blive ædru, - eller fortsætter ved på behandlingsstedet, fordi de ikke tør slippe kontrollen eller hjælpen, eller det tidligere mange gange er gået galt når de er stoppet i behandling/efterbehandling.

Mange tør således ikke slippe kontrolleret Antabus-indtag - eller bør måske slet ikke slippe den, fordi de ellers vil falde tilbage, og et tilbagefald kan være fatalt for dem.

Andre kan have brug for Antabus - måske endda i kombination med Acamprosat eller Naltrexon, i en periode, hvor de føler sig presset. Her vil virkningen af Antabus være af lidt længere varighed end virkningen af de øvrige medikamenter, og indtræde ret hurtigt, og det kan være af stor betydning for at forebygge tilbagefald.

Under praktiske råd står der: Behandling med disulfiram kræver en målsætning om afholdenhed, og der skal gå mindst 24 timer fra sidste alkoholindtagelse til indtagelse af disulfiram.

Forslået ændring: Der skal gå mindst 24 timer fra sidste alkoholindtagelse til indtagelse af disulfiram, **eller der skal være målt en alkoholpromille på 0 før indtag.**

Videre står der: Behandlingen må derfor ikke gives til personer med hukommelsessvigt eller øvrige kognitive problemer (fx demens, psykose og leverkoma)

Forslået ændring: Behandlingen **bør derfor så vidt muligt** ikke gives til personer med hukommelsessvigt eller øvrige kognitive problemer (fx demens, psykose og leverkoma).

Begrundelsen herfor er at Antabus i en del tilfælde kan være det eneste virksomme hos nogle demente alkoholafhængige, som ellers vil drikke sig ihjel.

Vedr. Bilag 4, Opdatering og videre forskning:

Vi kunne ønske os studier af kombinationsbehandling med Antabus og Acamprosat, og af Antabus og Naltrexon.

Frem for alt kunne vi ønske os studier, der beskrev langtidseffekterne af behandling, fx i løbet af de første 3 år, 5 år og 10 år under og efter endt behandling. Og hvor en del viden ville kunne opnås ved registerbaserede studier (NAB, Lægemiddelregistret, Landpatientregistret, Det psykiatriske register og Dødsårsagsregistret).

Vi kunne også ønske os studier af behandling af personer, der ikke (endnu) er alkoholafhængige, men kun har et skadeligt forbrug.

Endelig kunne vi ønske os effektstudier vedr. behandling af børn og unge i familier med alkoholproblemer.

Vedr. implementering:

Vi står i det dilemma, at Acamprosat er vurderet som det lægemiddel, der er mest velegnet ved alkoholbehandling, og Naltrexon er vurderet som nummer to. Til begge disse lægemidler skal der søges individuelt om enkelttilskud. Så vidt jeg forstår, har den egentlige baggrund herfor været, at Antabus er et billigere medikament. Uanset at Acamprosat og Naltrexon er dyrere, er behandlingsudgifterne til medicin generelt små – sammenlignet med de store udgifter som alkoholafhængighed og alkoholforgiftninger og skader påfører samfundet.

Uanset at jeg mener, at Antabus er brugbart – og ikke kan undværes - i rigtig mange tilfælde i klinikken, mener jeg, at der også bør kunne gives generelt tilskud til Acamprosat og Naltrexon, og at de foreliggende resultater om evidens også må give et fingerpeg i den retning. Det vil også styrke implementeringen af den kliniske retningslinje.

Nogle detaljer:

s. 35: Vedr. Nalmefen er RCT'erne typisk baseret på personer, der ikke har fysiske abstinenser som led i deres afhængighed af alkohol, dvs. en lidt lettere persongruppe end ved flere af de øvrige RCT. Det kunne evt. fremgå af en fodnote i tabellen.

s. 96: I bilaget med forkortelser kan tilføjes K K R: Kommunekontaktråd

Venlig hilsen,

Anne Nielsen

National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

Høringssvar fra Blå Kors Danmark

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet et forslag til **National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed** og sendt denne i høring. Blå Kors Danmark har følgende kommentarer til materialet.

Generelt

Blå Kors Danmark har længe set frem til, at der blev udarbejdet nogle centrale retningslinjer for alkoholbehandling. Vi ser derfor med tilfredshed på, at der nu foreligger et første udkast til disse.

Vi noterer os også med glæde, at man i udkastet til retningslinjer har taget fat på områder, som der ikke i dag er den store erfaring med i Danmark – herunder familieorienteret alkoholbehandling, anvendelse af acamprosat, campral og naltrexon frem for disulfiram (antabus) samt metoden CRA til socialt udsatte. Det er områder og temaer, som vi klart bakker op om som organisation. Ligeledes bakker vi også helt og fuldt op om anbefalinger om inddragelse af pårørende.

Vi konstaterer ved en gennemlæsning, at retningslinjerne er mest målrettet den ukomplicerede alkoholafhængige, der har et misbrug, men som ikke er eksempelvis socialt udsat, har psykiske lidelser m.v.. Der er derfor brug for på sigt at få hele målgruppen indarbejdet i nogle retningslinjer. Derfor er vi enige i anbefalingen om udarbejdelse af retningslinjer for alkoholafhængige unge og alkoholafhængige med psykisk sygdom.

Retningslinjernes konkrete indhold

I det udsendte høringsmateriale har man lavet et udvalg af nedslag på en række konkrete temaer. Men ved at lave et **valg af temaer** har man også lavet et **fravalg**. Og da vi tænker, at fagpersoner m.v. i fremtiden vil skulle bruge disse retningslinjer til at planlægge sin aktivitet ud fra, er fravalget mindst lige så vigtigt som selve indholdet.

Vi noterer os derfor med undren, at man eksempelvis ikke henviser nævneværdigt til tidligere rapporter (herunder MTV) eller inddrager/anvender tidligere konklusioner og anbefalinger. MTV indeholder eksempelvis anbefalinger og overvejelser vedr. ambulant contra døgnbehandling. Dette mangler helt her. Ligeledes har MTV rapporten stor fokus på forskellige faglige metoder – og giver anbefalinger i forhold til fx den kognitive metode og til MI. Disse temaer er fraværende i de udsendte retningslinjer. Vi ser det som et problem, hvis det forudsættes, at man læser/forholder sig både til disse retningslinjer og til MTV rapporten for at have tilstrækkelig viden til at træffe konkrete valg ud fra.

Retningslinjerne bygger i vidt omfang på engelske undersøgelser. Det er ikke absolut sikkert, at de også kan tages til indtægt i en dansk kontekst. Dette forholder man sig ikke til i beskrivelsen.

Konkrete mangler i retningslinjerne

Opsøgende/motiverende arbejde mangler helt. Der mangler dermed anbefalinger om indsatser, der får flere i alkoholbehandling. Anbefalingerne kommer kun omkring metoderne, når man ER i alkoholbehandling. **Som vi ser det, er der intet i anbefalingerne, der vil fremme, at flere kommer i alkoholbehandling. Vi ser det som afgørende, at flere af de 144.000 alkoholafhængige kommer i alkoholbehandling.**

Det organisatoriske perspektiv på alkoholbehandling mangler. Mange undersøgelser viser, at kun hvis der er en sammenhæng i alkoholbehandling – før, under og efter behandlingen, vil der være den ønskede effekt. Og her er det vigtigt med et samarbejde mellem aktører. Dette gælder særligt de socialt udsatte. Dette tema er overhovedet ikke berørt i retningslinjerne, hvilket vi ser som en stor mangel.

Vi mangler en forholde sig til **specialiserede ydelser** indenfor alkoholbehandlingen. Retningslinjerne antager implicit, at indsatsen i princippet kan foretages i små lokale enheder (fx kommuner). Men hvor kræves der tilstrækkelig befolkningsmæssig baggrund for at yde en høj faglig indsats? Og skal alle kommuner kunne tilbyde alt selv? Dette bør adresseres i retningslinjerne.

Vi havde forventet, at NICE guidelines var mere fremherskende i materialet. f – og tilpasning af behandling med udgangspunkt i screeningsresultatet er ikke beskrevet i materialet. Vi ser screening og den tilpassede behandling som helt afgørende for en kvalificeret alkoholbehandling.

Vi savner en præcisering og generel tydeliggørelse af **inddragelse af borgeren**, gerne som en konkret anbefaling med en præcisering om hvordan inddragelsen skal finde sted.

Vi mangler generelt en mere detaljeret **forholde sig til metoder**. Retningslinjerne adresserer dagbehandling contra døgnbehandling, men dette sker uden en forholde sig til, hvilke metoder, man bruger. Som tidligere nævnt undrer vi os generelt over, at der **ikke er metodeanbefalinger overhovedet**. Vi savner generelt MTV rapportens metodemæssige anbefalinger og konklusioner implementeret i de kliniske retningslinjer.

Endelig tænker vi, at der i **implementering** af retningslinjerne også skal fokus på, at retningslinjerne skal helt ud til de faglige basisbehandlere – bredt forstået.

Med venlig hilsen

Christian Bjerre
Generalsekretær

Blå Kors Danmark
Suensonsvej 1
8600 Silkeborg
Tlf. 8681 1500
Mobil 2968 9667
www.blaakors.dk



17. december 2014

Side 1 af 1

Høringssvar vedr. nationale kliniske retningslinjer

Centerlederforeningen har i det væsentlige ikke nogen indvendinger men ønsker at pege på følgende:

Vi har fortsat en bemærkning til at de to sæt retningslinjer, som eksisterer i form af de nationale kliniske retningslinjer (alkohol) og nationale retningslinjer på stofbehandling (2015), kunne være kombineret bedre af to årsager:

Dels at mange kommuner har sammenlagt indsatsen på rusmiddelområdet - alkohol og stof. Kommunerne vil derfor skulle operere med to sæt retningslinjer indenfor samme organisering.

Dels er rusmiddel-området ofte karakteriseret ved, at mange brugere har både et alkohol og stof samtidigt og således behov for en samlet misbrugsbehandling.

Generelle bemærkninger:

Retningslinjen, er retningslinjer og kan ikke stå alene.

Retningslinjerne bør ledsages af egentlige "vejledninger" på det lægelige område, som de der foreligger på stofmisbrugsområdet: Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling, Sundhedsstyrelsen 2008 og Vejledning om den lægefaglige behandling af misbrug af kokain og andre centralstimulerende stoffer, Sundhedsstyrelsen 2012.

Retningslinjen bør inkludere social behandling og metode, herunder rammer og ressourcer (kompetencer) for udmøntning af den sociale alkoholbehandlingsindsats. I tråd med det arbejde, der aktuelt pågår i Socialstyrelsen med udarbejdelsen af Nationale Retningslinjer for stofmisbrugsbehandling jf. SEL § 101.

PVA./ Centerlederforeningen

Vinnie Thomsen

Centerchef

Misbrugscentret Aarhus

SOCIALE FORHOLD OG BESKÆFTIGELSE

Socialforvaltningen
Aarhus Kommune

Center for Misbrugsbehandling
Sumatravej 3
8000 Aarhus C

Telefon: 89 40 20 00
Direkte telefon: 89 40 39 00
Telefax: 89 40 32 88

E-mail:
misbrugsbehandling@aarhus.dk
Direkte e-mail:
vto@aarhus.dk
www.aarhus.dk



17-12-2014

Sag nr. 14/3489

Danske Regioners høringssvar til Sundhedsstyrelsen vedrørende National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed i høring.

Danske Regioner har modtaget udkast til national klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed og har følgende bemærkninger til udkastet.

Regionerne ser det overordnet som positivt, at der udarbejdes en national klinisk retningslinje for alkoholmisbrug og at evidens i behandlingen dermed forventes styrket.

Det vurderes, at den kliniske retningslinje kan bidrage til øget fælles viden på tværs af faggrupper om behandlingsmetoder og deres effekt. Dermed kan den være til gavn for almen praksis ved henvisning af patienter til specialiseret behandling. Dette forudsætter dog, at information om behandlingsmuligheder/metoder på behandlingsinstitutionerne er let tilgængelig. For almen praksis vil den kliniske retningslinje endvidere udgøre et supplement til klinisk vejledning for almen praksis ”Spørg til alkoholvaner - diagnostik og behandling af alkoholproblemer”. Vejledningen er udarbejdet af Dansk Selskab for Almen Medicin i samarbejde med Sundhedsstyrelsen i 2010.

Det vil være en fordel, hvis retningslinjen for alkoholmisbrug skelner mellem forskellige målgrupper af alkoholafhængige. Den smalle definition af målgruppen er ikke hensigtsmæssigt, da valg af behandlingsmetode er afhængig af kendskab til gruppen af alkoholafhængige. Der er f.eks. ikke taget hensyn til den særlige gruppe af ældre mennesker med alkoholproblemer, som er i vækst. Samtidig er forskningen for flere områder begrænset og man skal være varsom for eksempel i forbindelse med dobbeltdiagnoser.

Der stilles spørgsmål til, hvorfor abstinenssymptombehandlingen ikke er nævnt. Hverken den der forekommer i den ambulante- eller sekundære sektor. For at beherske abstinenssymptomer og delirium tremens under indlæggelse, må der ofte

tages medicindoser i anvendelse, der ligger over rekommandationerne på medicin.dk. Det var derfor ønskværdigt, at området var behandlet i denne nationale kliniske retningslinje.

Side 2

For så vidt angår det organisatoriske savnes en kort præcisering af det samlede ansvar for behandlingen mellem regioner og kommuner.

Regionerne anser det som positivt, at forslaget fremhæver, at behandling med Disulfiram (Antabus) ikke skal foregå uden samtidig at tilbyde et struktureret samtaleforløb, og det er positivt at fastslå, at behandling med naltrexon skal være et supplement til samtalebehandling.

Disulfirambehandling forudsætter, at patienten kan forstå, hvad der vil ske, hvis patienten drikker alkohol i kombination med behandlingen. Det bliver svært for patienter med kognitive indskrænkninger, som derfor udsættes for store risici. Der savnes en håndtering af denne problemstilling.

Naltrexon kan derudover anvendes hos patienter med kognitive indskrænkninger. Behandlingstilbuddet skal derfor ikke begrænses på struktureret samtale eller tilsvarende pakkeforløb på højt niveau, men skal også være muligt indenfor struktureret gerontopsykiatrisk forløb. Naltrexon har effekt på både reduktion af forbrugsmængden og fremmer afholdenhed.

Det er ikke hensigtsmæssigt, at forslaget nævner bivirkninger af naltrexon og peger på mulige risici ved behandling af patienter med somatisk komorbiditet, uden samtidigt at fremhæve de forskellige bivirkninger og risici af Disulfiram.

Til ældre patienter skal Naltrexon foretrækkes frem for Disulfiram (Wieben et al. 2014). Naltrexon blev undersøgt hos ældre patienter (Oslin et al. 1997 – denne publikation nævnes i udkastet; Oslin et al. 2002, denne publikation nævnes ikke, men bør fremhæves).

Der henvises til nedenstående kilder, som dokumentation på ovenstående konkrete bemærkninger:

Oslin D, Liberto JG, O'Brien J, Krois S, Norbeck J:

Naltrexone as an adjunctive treatment for older patients with alcohol dependence.
Am J Geriatr Psychiatry. 1997 Fall;5(4):324-32

Oslin DW, Pettinati H, Volpicelli JR:

Alcoholism treatment adherence: older age predicts better adherence and drinking

outcomes.

Am J Geriatr Psychiatry. 2002 Nov-Dec;10(6):740-7

Wieben ES, Nielsen B, Nielsen AS, Andersen K:

Ældres alkoholproblemer kræver behandling.

Ugeskr Læger 2014;176:V11130693

Side 3

Tekstnære bemærkninger

Afsnit 2, side 13, punkt 2.7.

Nødvendigheden af at understøtte og kvalificere den kognitivt familieorienterede alkoholbehandling påpeges. Hertil bemærkes, at der kan være tilsvarende behov for understøttelse i forhold til systemiske og narrative tilgange, som allerede findes i både København, Århus, Odense og i Nordsjælland i Region Hovedstaden.

Afsnit 4, side 17, punkt 4.3.

Det foreslås, at det overvejes at adskille grupper med henholdsvis afholdenhed og reduceret forbrug, som målsætning for behandlingen frem for at behandle borgere med forskellige målsætninger i samme gruppe. Det er erfaringen, at det ikke er uhensigtsmæssigt i gruppeprocessen at blande brugere med forskellige målsætninger, så længe de er afholdende i gruppeforløbet.

Afsnit 7, side 25-27, og punkt 7.9.

Antabusbehandling. Der henvises til forskellige forskningsresultater, som viser at antabus ikke kan stå alene, men kræver supplerende strukturerede samtaleforløb. Antabus har bivirkninger, og der er risiko for at antabusbrugere drikker mere, når antabusbehandlingen ophører, end de gjorde forud for behandlingen. Man er enige i anbefalingerne da erfaringen er, at antabus ofte har en effekt så længe brugeren tager det, men vedvarende afholdenhed kræver oftest supplerende samtalebehandling.

Kapitel 10 & 11

Der er næppe evidens for at fremhæve det ene præparat (Naltrexon - Nelmefen) frem for det andet. Der er der tale om en specifik gruppe alkoholmisbrugere for hvem effekten kan ses: Cloninger type 2, som overvejende er mænd, med tidlig debut, familiehistorik, og en impulsiv personlighedsprofil. Effekten er af samme størrelsesorden som med Acamprosate. Man savner undersøgelser med langtidsbehandling.

Kapitel 12 & 13

Ældre forfattere (Vaillant og andre i 80'erne og MATCH-undersøgelsen i USA i 90'erne) peger i retning af, at det netop er efterbehandlingen, der er afgørende for udkommet af korttidsterapi (ambulant eller døgn), Vaillant peger på, at en afgørende faktor er, om patienten efterfølgende er i regelmæssig, vedligeholdende gruppeterapi (hos Anonyme Alkoholikere eller tilsvarende). Derved adskiller effekten af såkaldt 12 Step-treatment sig fra f.eks. kognitiv adfærdsterapi, hvor en eventuel effekt syntes at klinge af i løbet af 3 - 6 mdr., med dårlige langtidsresultater til følge. Der kan være behov for såkaldt half-way behandlingstilbud i 3 - 6 mdr., ved patienter med svagt funderet socialt netværk.



Til Sundhedsstyrelsen

København 17.12. 2014

Dansk Psykiatrisk Selskabs høringssvar vedr.

National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed.

Som det fremgår af denne NKR er alkoholisme meget udbredt i Danmark og behandling af alkoholafhængighed er en stor udfordring, også herhjemme.

Det er DPS' opfattelse at alkoholisme er en sygdom med kompleks ætiologi og patogenese, og dermed kan alkoholisme sammenlignes med andre komplekse medicinske lidelser, hvor både genetiske og miljømæssige faktorer spiller ind.

Det er en klinisk erfaring at struktureret samtale, psykoterapi, familieterapi og andre psykosociale interventioner er gavnlige ved alkoholisme. Som lægevidenskabeligt selskab har vi ift alkoholmisbrugsområdet dog særligt fulgt med vedrører medicinsk behandling af alkoholmisbrug, både ifm afrusning og abstinensbehandling (der ikke er fokus for denne NKR) og ift den forebyggende behandling.

Der er både herhjemme og i udlandet kun en meget lille andel af alkoholmisbrugere som modtager forebyggende medicinsk behandling (enten aversiv eller for at nedsætte trang/craving).

Den her udsendte NKR har et relevant fokus på forebyggende behandling, og vi konstaterer med tilfredshed at den omfatter mange relevante PICO spørgsmål til netop den forebyggende medicinske behandling.

Det er en da også en dansk tradition at anvende medicinsk støtte i alkoholbehandlingen, og ikke mindst har disulfiram spillet en stor rolle herhjemme, hvor det er vores kliniske erfaring som psykiatere, at disulfiram ofte har haft positiv effekt på lang sigt, dvs ikke bare ifm et enkelt eller to behandlingsforsøg, men når patienten gennemførte sit måske femte eller sjette forsøg med disulfiram understøttet af familie-/miljø- eller anden terapi. Selvom evidensen tilsyneladende er sparsom ved gennemgang af de få studier der ligger til grund for vejledningen, er det vores kliniske erfaring at studier af få måneders behandling ikke yder 'den kliniske virkelighed' fuld retfærdighed. Vi kan også tilslutte os at det er god klinisk praksis at give disulfiram sammen med struktureret samtale.

Vedr. vurderingen af de medicinske alternativer acamprosal, naltrexon og nalmefen, finder vi det vigtigt at vurderingerne støtter sig til nyeste videnskabelige litteratur og autoritære kilder som de engelske NICE-guidelines eller tilsvarende amerikanske guidelines (fx APA guidelines). NICE-guidelines vurdering af nalmefen (der jo er et nyt præparat danske psykiatere har begrænset erfaring med) bør også indgå i NKR, som det helt relevant er gjort med de øvrige præparater.

I den foreliggende NKR savner vi en behandling af to store problemkomplekser for denne gruppe patienter, nemlig manglende compliance og komorbid psykisk sygdom. Vi er opmærksomme på at opbygningen med PICO spørgsmål gør det vanskeligt at brede sig over sådanne komplicerede

Dansk Psykiatrisk Selskab

www.dpsnet.dk

Psykiatrisk Center København, Distriktpsikiatrisk Center, Strandboulevarden 96, 2100 København Ø
Tlf. 3864 4634

Formand: Thomas Middelboe, thomas.middelboe@regionh.dk
Sekretær Lena Bjørn Rasmussen, lena.bjoern.rasmussen@regionh.dk



Dansk Psykiatrisk Selskab

faktorer, men samtidig må man erkende at det er sådan den kliniske virkelighed ser ud. Mange patienter har en ikke-erkendt psykisk sygdom der kræver behandling og en lav compliance, der intensivt adresseret kunne fastholde flere i relevant medicinsk behandling og dermed en bedre prognose for misbruget.

Afslutningsvis en generel bemærkning: Vi er opmærksomme på hvilket kolossalt arbejde det er at udfærdige en sådan NKR, og for et så lille geografisk område som Danmark finder vi at det kunne være formålstjenligt at samle kræfterne om en oversættelse af autoritative guidelines som NICE - gerne med et appendix der redegjorde for særlige danske forhold.

På DPS' bestyrelses vegne

Thomas Middelboe, formand

Dansk Psykiatrisk Selskab

www.dpsnet.dk

Psykiatrisk Center København, Distriktpsikiatrisk Center, Strandboulevarden 96, 2100 København Ø
Tlf. 3864 4634

Formand: Thomas Middelboe, thomas.middelboe@regionh.dk
Sekretær Lena Bjørn Rasmussen, lena.bjoern.rasmussen@regionh.dk

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Denmark

København, den 17. december 2014

Høringssvar vedrørende National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

Dansk Psykolog Forening sætter pris på at have bidraget til arbejdsgruppen med udpegning af to repræsentanter samt for muligheden for at afgive høringssvar. Foreningen bifalder udarbejdelsen af nationale kliniske retningslinjer, som led i bestræbelserne på at understøtte en evidensbaseret indsats i arbejdet med behandling af alkoholafhængighed.

Generelt om National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

Dansk Psykolog Forening forholder sig overordnet positivt til de anbefalinger, der fremgår af den kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed. Det er positivt, at retningslinjen giver stærke anbefalinger til familieorienteret behandling og rådgivning/vejledning til pårørende, idet alkoholafhængighed i høj grad er en psykosocial problemstilling, som bør behandles helhedsorienteret med øje for den kontekst hvori borgerens alkoholafhængighed finder sted. Det er desuden positivt, at medicinsk behandling af alkoholafhængighed ikke noget sted i retningslinjen står alene, men altid anbefales suppleret af samtalebehandling. Endelig er det positivt, at man også i denne retningslinje vægter faglighed højere end omkostningsberegninger eller udbredelsen af en given behandling ved udgivelsestidspunktet. Som Dansk Psykolog Forening i tidligere høringssvar har gjort opmærksom på, er det i den forbindelse beklageligt, at der ikke er afsat midler til metodeudbredelse i forbindelse med NKR-processen, så anbefalinger af specialiserede behandlingstilbud kunne følges op med relevant efteruddannelse for at gøre tilbuddet tilgængeligt i hele landet.

Familieorienteret behandling

I forbindelse med den første anbefaling om familieorienteret alkoholbehandling kan der stilles spørgsmål ved, hvorvidt behandlingen som hovedregel bør tage udgangspunkt i kognitiv metode frem for eksempelvis systemisk familiebehandling eller narrativ psykoterapi, som også er anvendte og veldokumenterede psykoterapeutiske interventioner i familiebaseret alkoholbehandling. Frem for at promovere en enkelt terapeutisk metode, mener Dansk Psykolog Forening, at retningslinjen bør forholde sig bredere til familieorienteret alkoholbehandling og den foreliggende evidens på området særligt vedrørende psykoterapeutiske interventioner, individuelt såvel som i grupper. Det anbefales derfor, at ordlyden i første anbefaling ændres, så det i stedet anbefales, at familier til personer med alkoholafhængighed tilbydes *evidensbaserede* psykoterapeutiske interventioner. Det er desuden vigtig, at retningslinjen præciserer, at kvalitet i de psykoterapeutiske interventioner forudsætter, at de udføres af psykologer, da tilegnelsen af psykoterapeutiske kompetencer forudsætter den grunduddannelse i psykens lidelser, patologi og udvikling,



som psykologerne har. Dette forhold er især vigtigt at understrege, da det angives i udkastet, at der savnes kompetencer inden for kognitiv familieorienteret alkoholbehandling. Psykologer kan således være med til at sikre en kvalificeret behandlingsindsats for alkoholafhængige og deres familier.

Anvendelse af den kliniske retningslinje

Det angives i afsnit 1.6, at den kliniske retningslinje skal anvendes af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk *sundhedsfaglig* ydelse i specifikke situationer. Dansk Psykolog Forening vil imidlertid anbefale, at retningslinjen anvendes i såvel sundhedsfaglige som socialfaglige indsatser. Foreningen ser det som afgørende for en helhedsorienteret og koordineret indsats for alkoholafhængige borgere, at retningslinjen kommer til at danne forståelsesramme for behandling på tværs af regioner og kommuner. Dette med forbehold for, at et behandlingsforløb altid bør tage udgangspunkt i den enkelte, og der i den forbindelse kan være situationer, hvor den faglige vurdering med rette fraviger retningslinjens anbefalinger.

Dansk Psykolog Forening står naturligvis til rådighed for eventuelle uddybende kommentarer i forhold til ovenstående.

Med venlig hilsen

Eva Secher Mathiasen
Formand, Dansk Psykolog Forening



Marie Jakobsen

Fra: Tina Riis
Sendt: 16. december 2014 08:16
Til: Marie Jakobsen
Emne: VS: DSAM's høringssvar til udkast til National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

Kære Marie
Høringssvar fra DSAM. Jeg kvitterer, journaliserer og gemmer på f-drevet :-)

Med venlig hilsen

Tina Riis
Kontorfunktionær
T (dir.) +45 72 22 75 56
tiri@sst.dk

Sundhedsstyrelsen
Sygehuse og beredskab
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Danish Health and Medicines Authority
Hospital Services and Emergency Management T +45 72 22 74 00 sst@sst.dk

-----Oprindelig meddelelse-----

Fra: Sundhedsstyrelsen Sygehusbehandling og Beredskab
Sendt: 16. december 2014 08:03
Til: Tina Riis
Emne: VS: DSAM's høringssvar til udkast til National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

Med venlig hilsen

Tina Riis
Kontorfunktionær
T (dir.) +45 72 22 75 56
tiri@sst.dk

Sundhedsstyrelsen
Sygehuse og beredskab
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Danish Health and Medicines Authority
Hospital Services and Emergency Management T +45 72 22 74 00 sst@sst.dk

-----Oprindelig meddelelse-----

Fra: Ynse Klazes de Boer [<mailto:ynse.boer@dadlnet.dk>]

Sendt: 15. december 2014 22:09

Til: Sundhedsstyrelsen Sygehusbehandling og Beredskab

Cc: dp@dsam.dk; kmt@dsam.dk

Emne: DSAM's høringssvar til udkast til National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

Nedenfor findes DSAM's vurdering af udkast til National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

Emnet er velvalgt og relevant. DSAM beklager at evidensgrundlaget for anbefalingerne i denne NKR generelt er svag. Det kunne være en kærkommen anledning for at der aktiv arbejdes for en styrket forskning på området.

DSAM anbefaler at man skriver skadeligt BRUG af alkohol i stedet for FORBRUG.

I retningslinjer anvendes begreb struktureret samtale uden at det nærmere beskrives hvad der forstås ved dette. I anbefalinger bruges både samtalebehandling og struktureret samtalebehandling, uden at det står klart hvor i forskellen består. Endvidere bruges begrebet struktureret alkoholbehandling; det er hellere ikke nærmere defineret. Det er derfor vanskelig at vurdere hvordan retningslinjer kan oversættes til praksis. DSAM kan anbefale at disse begreber defineres mere klart.

Superviseret behandling med disulfiram (DSAM opfatter at det forstås at patienten indtager lægemidler under opsyn, uden der samtidig foretages samtale-behandling) kan være medvirkende til at en alkohol-afhængig person i en periode er alkohol abstinent. Selvom det ikke er vist at behandlingen bidrager til en helbredelse af afhængigheden, kan dette være værdifuld. DSAM vil derfor foreslå at anbefaling 7 udg r. Fordele og ulemper ved brug af disulfiram er velbeskrevet i anbefaling 6.

Med venlig hilsen

Ynse de Boer

Mobiltelefon 40107843

Speciallæge i almen medicin.

Lægerne i Vestergade, Vestergade 17, 3200 Helsingø. Tlf. 48794114 Lægefaglig konsulent i DSAM

Patientsikkerhedskonsulent i KAP-H

Privat: Platanvej 22, 3200 Helsingø. Tlf.48791810



17. december 2014

Sundhedsstyrelsen
Sygehuse og Beredskab
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Fonden Lænke-ambulatorierne i Danmarks høringssvar vedrørende udkast til National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

Fonden Lænke-ambulatorierne ser med tilfredshed på at der nu kommer nationale kliniske retningslinjer for behandling af alkoholafhængighed.

Fonden kunne dog ønske at retningslinjerne bliver bindende for kommunerne og dermed for behandlingsstederne.

Helt generelt kan vi sige, at vi helt overordnet er enige i de 12 anbefalinger. Vi er også enige i at der er sparsom evidens for flere af anbefalingerne og håber at vi alle kan bidrage til at styrke evidens og dermed effekten af behandlingen.

Vi vil dog påpege, at Fondens egne erfaringer peger i retning af at der er en større behandlingseffekt ved et længerevarende behandlingsforløb (mere end 3 mdr) for en ikke ubetydelig gruppe af Fondens patienter.

Høringsliste:

Fonden Lænke-ambulatorierne i Danmark skal hermed anmode om at komme på Sundhedsstyrelsens høringsliste.

På Lænke-ambulatoriernes vegne

Mikael Jakshøj
Direktør

Thomas Fahmy
Behandlingsansvarlig overlæge



Høring om national klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

Frederiksberg takker for modtagelse af udkastet til den national klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed, som er sendt i høring af Sundhedsstyrelsen.

Generelle bemærkninger:

Retningslinjen er på *overordnet(ledelses) niveau* brugbar når indsatsen tilrettelægges for udvalgte patientgrupper (i.e. enlige, familiemedlemmer, udsatte osv.)

Retningslinjen kan *ikke* umiddelbart bruges i det daglige kliniske arbejde og må suppleres med enkeltinstrukser for de konkrete behandlingsindsatser.

Arbejdsgruppen har forsøgt at gøre retningslinjen "virkelighedsnær" ved brug af spørgsmål om hvad der er klogt at gøre i konkrete situationer. Ved brug af denne form frem for en mere klassisk kronologisk tilgang til emnet er der en indbygget risiko for at overse væsentlige elementer i et behandlingsforløb.

Som beskrevet i medfølgende høringsbrev er der ikke taget højde for forskellige ressourcer og belastninger i målgruppen (ud over alkoholafhængighed/ -skadeligt brug af alkohol) .

Forslag til ændringer::

Retningslinjen mangler som noget centralt:

- Evidensbaseret abstinensbehandling (Hvem skal indlægges ?, Hvem kan behandles ambulant ?, Hvilke præparater er mest velegnede ? – og i hvilke doser ? – og hvor længe ? osv.)
-
- Evidensgrundlaget for brug af screeningsværktøjer i forbindelse med start på behandling. Bliver behandlingen bedre og mere målrettet ved brug af screeningsredskaber ? - og hvis dette er tilfældet: Hvilke screeningsredskaber er bedst egnede ?

16. december 2014

Sagsbeh: Charlotte Meyer
Henius

Dok.nr.: 2014/0034609-2

Social-, Sundheds- og Arbejdsmarkedsområdet

Direktøren

Rådhuset

2000 Frederiksberg

www.frederiksberg.dk

Telefon 38 21 30 00

ssa-direktoeren@frederiksberg.dk

Øvrige bemærkninger:

Retningslinjerne bør ledsages af egentlige "vejledninger" på det lægelige område, som de der foreligger på stofmisbrugsområdet: Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling, Sundhedsstyrelsen 2008 og Vejledning om den lægefaglige behandling af misbrug af kokain og andre centralstimulerende stoffer, Sundhedsstyrelsen 2012.

Retningslinjen bør inkludere social behandling og metode, herunder rammer og ressourcer (kompetencer) for udmøntning af den sociale alkoholbehandlingsindsats. I tråd med det arbejde, der aktuelt pågår i Socialstyrelsen med udarbejdelsen af Nationale Retningslinjer for stofmisbrugsbehandling jf. SEL § 101.

Vedrørende ressourcer i øvrigt, bør det fremgå at familiebehandling/ - inddragelse for nuværende IKKE er inkluderet i behandlingsgarantien for alkoholbehandling.

Med venlig hilsen

Torben Laurén
Sundheds- og Omsorgschef

Høringssvar fra Gentofte Kommune omkring National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed.

Sundhedsstyrelsen har med sit udkast til nationale kliniske retningslinjer for behandling af alkoholafhængighed leveret et nødvendigt og gennearbejdet fagligt rådgivningsmateriale. Afklaringen af evidensen af de udvalgte metoder i forhold til det psykosociale spor i behandlingen og selve den farmakologiske behandling, er på en konkret og overskuelig måde illustreret skematisk. Ofte med udgangspunkt i randomiserede forsøg.

Det er en styrke, at alle metoder tilgås systematisk, og at der efter hver gennemgang af en metode redegøres for arbejdsgruppens overvejelser omkring kvaliteten af evidensen, balancen mellem gavnlige og skadelige effekter ved metoden, og at Sundhedsstyrelsen i "Rationale for anbefaling" afslutningsvist redegør for, hvorfor man anbefaler en metode.

Omkring Sundhedsstyrelsens graduering af evidens i 4 niveauer, og systemet omkring anbefalinger hvor en intervention (metode) kan få forskellige niveauer af anbefalinger, er et sådant karaktersystem et nyttigt redskab i vurderingen af, om en given metode er effektiv og formålstjenstlig for borgeren. Eksempelvis fremgår det af "Centrale budskaber" på side 7, at effekten af farmakologisk behandling med disulfiram (Antabus), som vel er den mest udbredte farmakologiske behandling af alkoholafhængighed i Danmark, er usikker og kun bør anvendes efter nøje overvejelse. Behandlingen med disulfiram skal gives samtidig med samtalebehandling.

Der er dog 3 områder, hvor ovenstående karaktersystem kan skabe forvirring eller misforståelser. Under "Centrale budskaber" på side 7 har samtalebehandling i grupper og individuel samtalebehandling fået en svag/betinget anbefaling og den laveste karakter i gradueringen af evidens. Umiddelbart får man den tanke, at samtalebehandling er en metode med ringe effekt, mens det i virkeligheden ud af gennemgangen af metoden på side 17, 18 og 19 fremgår, at det blot handler om, at det er uklart hvilken behandlingsform (individuel eller gruppe), der er mest effektiv.

Det andet område hvor der kan opstå forvirring og fortolkninger er omkring struktureret behandling af 3 måneders varighed. Her får denne metode en svag/betinget anbefaling og den laveste karakter i gradueringen af evidens på side 7. Når man læser gennemgangen af metoden på side 37,38 og 39 står der imidlertid flere gange, at der ikke er evidens for øget effekt af behandlingen ved forløb på 6 måneder sammenlignet med forløb på 3 måneder, og at forskningen tyder på, at de største ændringer i alkoholvaner sker i starten af et alkoholbehandlingsforløb.

Det tredje område omhandler efterbehandling. Også denne metode får en svag/betinget anbefaling og den laveste karakter i gradueringen af evidens på side 7. Af gennemgangen af metoden på side 40,41 og 42 fremgår det af afsnit 13.9, at de randomiserede forsøg som gradueringen er bygget på er sammenligninger af efterbehandling med fortsat standardbehandling (selvom der på side 41 øverst står, at kontrolgruppen i de randomiserede forsøg består af patienter uden efterbehandling). Der står endvidere i punkt 13.9 på side 42, at den reelle effekt af efterbehandling sammenlignet med ingen behandling derfor vurderes at være højere. Derfor kan det undre, at efterbehandling får så lav en vurdering som behandlingsform.

De 3 illustrerede eksempler kan modvirke Sundhedsstyrelsens mål om, at retningslinjerne skal ensarte og højne kvaliteten, og i stedet måske skabe et vist rum for fortolkning og misforståelser.

Marie Jakobsen

Fra: Inge Olga Ibsen <inge.ibsen@rsyd.dk>
Sendt: 27. november 2014 21:48
Til: Marie Jakobsen
Emne: SV: National klinisk retningslinje om behandling af alkoholafhængighed

Sag: 1-2612-97/1
Sagsdokument: 2075095

Kære Marie Jakobsen.

Mange tak for din tilbagemelding.

Målet for Familieambulatorierne er forebyggelse eller mindske konsekvensen af fosterskader, samt imødegå svigt og overgreb på børn i familier med forbrug af afhængighedsskabende medicin, alkohol og/ eller andre rusmidler. Alkohol er kendt som det farligste rusmiddel, som kan påføre børn livslange handicap.

Al forebyggelse bør starte så tidligt som muligt, især hvis man kan undgå skader, der aldrig senere kan ændres.

Og da det er et faktum, at vi formentlig opsporer for få af vores målgruppe, tænkte jeg bare, at her var en oplagt mulighed for opmærksomhed på vores tilbud☺

Venlig hilsen

Inge Olga Ibsen
Overlæge og leder af Familieambulatoriet
Region Syddanmark

Patienthotellet, 1. sal, indgang 1
Gynækologisk Obstetrisk Afdeling D
inge.ibsen@rsyd.dk - www.ouh.dk
Tlf. +45 2184 9285 +45 6541 3304



OUH
Odense Universitetshospital

Sdr. Boulevard 29, Indgang 55, 2. sal, 5000 Odense C
Tlf. +45 6611 3333



Fra: Marie Jakobsen [<mailto:majak@SST.DK>]
Sendt: 27. november 2014 13:24
Til: Inge Olga Ibsen
Emne: SV: National klinisk retningslinje om behandling af alkoholafhængighed

Kære Inga Olga Ibsen,

Tak for din mail og kommentarer til retningslinjen om behandling af alkoholafhængig.

Indkomne kommentarer og høringssvar vedr. retningslinjen drøftes i arbejdsgruppen efter høringsfristens udløb, hvor der tages stilling til, om der er behov for justeringer af retningslinjen. Retningslinjen forventes offentliggjort i februar 2014.

Det er vigtigt at understrege, at retningslinjen kun beskæftiger sig med udvalgte dele af behandlingsindsatsen på alkoholområdet. De problemstillinger, som retningslinjen omhandler, er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen.

Mange hilsner
Marie Jakobsen

Fra: Inge Olga Ibsen [<mailto:inge.ibsen@rsyd.dk>]

Sendt: 27. november 2014 11:16

Til: Marie Jakobsen

Cc: Kirsten Mundt; 'Merete Hein'; Margrethe Møller / Region Nordjylland; Jens Vilstrup Tomsen; 'Vibeke Vestermark'; Christine Hiort-Lorenzen

Emne: National klinisk retningslinje om behandling af alkoholafhængighed

Kære Marie Jakobsen.

Måske har jeg ikke forstået den rette sammenhæng? Men umiddelbart savner jeg Familieambulatorierne nævnt. Eller bliver vores indsats nævnt i anden sammenhæng?

Jeg finder heller ikke noget link til vorestilbud. Vi er jo et tilbud såvel til gravide med et aktuelt eller tidligere forbrug – men også til gravide, hvis partner har et forbrug. Og vi følger børn, som har været eksponeret for alkohol som foster til skolealderen.

Hvis man beregner at cirka 10% af samtlige børn vokser op i familier med problematisk forbrug af alkohol, så er der en del, som formentlig også i fostertilstanden har haft mor og/ eller far med forbrug. Og så må der være en del børn, hvor familien ikke har fået familieambulatoriets forebyggende tilbud.

Venlig hilsen

Inge Olga Ibsen
Overlæge og leder af Familieambulatoriet
Region Syddanmark

Patienthotellet, 1. sal, indgang 1
Gynækologisk Obstetrisk Afdeling D
inge.ibsen@rsyd.dk - www.ouh.dk
Tlf. +45 2184 9285 +45 6541 3304



OUH
Odense Universitetshospital

Sdr. Boulevard 29, Indgang 55, 2. sal, 5000 Odense C
Tlf. +45 6611 3333



Region Syddanmark



Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

KL's Høringssvar Nationale kliniske retningslinjer alkohol

KL har modtaget udkast til Nationale kliniske retningslinjer på alkoholområdet fra Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsen udebeder sig KL's bemærkninger senest den 17. december 2014.

Grundet den korte tidsfrist har det ikke været muligt at nå en politisk behandling af retningslinjerne. KL tager derfor forbehold for eventuelle efterfølgende politiske bemærkninger.

KL har længe efterlyst nationale kliniske retningslinjer på alkoholområdet. Det er derfor glædeligt, at første skridt i indførelse af nationale kliniske retningslinjer er taget.

KL finder imidlertid, at der er en række uhensigtsmæssigheder i retningslinjen som betyder, at den ikke er blevet så klar, som håbet.

KL baserer sin opfattelse på baggrund af følgende forhold:

- En række tiltag får en kraftig anbefaling på trods af, at de er baseret på middel evidens. Det gælder fx anbefalingen om familieorienteret behandling. Andre behandlingsformer fx Community Reinforcement Approach med en betydelig bedre kvalitet af evidens får en svag/betinget anbefaling. Det forekommer inkonsistent.
- Der er for mange anbefalingerne er i form af "overvej" at gøre...
- De udarbejdede Nationale kliniske retningslinjer mangler at forholde sig til den meget tunge målgruppe af alkoholfælgende, der har andre problemer end deres alkoholfælgende. Det er særligt denne målgruppe, som kommunerne har vanskeligt ved, at tilvejebringe et effektivt behandlingstilbud til.

Den 9. december 2014

Sags ID: SAG-2013-01147
Dok.ID: 1949784

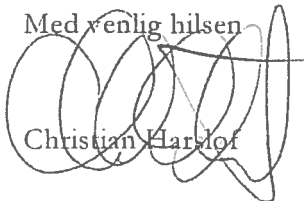
RAF@kl.dk
Direkte 3370 3486
Mobil 2913 6596

Weidekampsgade 10
Postboks 3370
2300 København S

www.kl.dk
Side 1/2

Implementerbarheden af de nationale kliniske retningslinjer er afgørende for retningslinjernes effekt. KL ser derfor frem til videre dialog med Sundhedsstyrelsen om dette emne, herunder hvordan retningslinjerne kan omsættes i praksis.

Med venlig hilsen

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a horizontal line extending to the right.

Christian Harslof



Landsforeningen Lænken

Sundhedsstyrelsen
Sygehuse og Beredskab
syb@sst.dk

16. december 2014

Landsforeningen Lænkens høringssvar til National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed.

Landsforeningen Lænken hilser retningslinjen velkommen. Vi har en stor interesse i, at kvaliteten af den specialiserede behandling af voksne med alkoholafhængighed højnes.

Landsforeningen Lænken har som formål at bekæmpe alkoholmisbrug ved at medvirke til at forebygge dette og ved at hjælpe alkoholmisbrugere ud af deres misbrug samt råde og vejlede alkoholmisbrugerens pårørende omkring behandlingen.

Vores idegrundlag bygger på tillid til at alkoholmisbrugere kan frigøre sig ved egne ressourcer med støtte fra ligesindede og eventuelle med professionel bistand.

Landsforeningen er upolitisk, ikke religiøs og uden kommercielt sigte. Ligeledes kan der ikke kræves afholdsløfte af medlemmer eller ansat personale.

Vi har som organisation af frivillige, som alle har haft alkoholproblemer tæt på livet, adgang til medlemmernes erfaringskompetencer, som kan supplere den professionelle viden.

Derfor mener vi, at vi kan tilføre retningslinjen et værdifuldt bidrag i forhold til spørgsmål 5 om CRA og spørgsmål 12 om efterbehandling.

5. CRA

Vi noterer, at i de to studier, der ligger til grund for overvejelserne, var udført på en bred gruppe af alkoholafhængige og ikke kun på socialt udsatte.

Vi mener derfor, at spørgsmålet må være: **Er der bedre effekt af CRA end standardbehandling/struktureret samtalebehandling til alkoholafhængige.** Retningslinjen er som konsekvens deraf:

Overvej CRA fremfor standardbehandling til alkoholafhængige.

Begrundelse:

Det er ikke kun socialt udsatte, der har behov for et nyt socialt netværk. Mange af Lænkens medlemmer havde, da de begyndte behandling, endnu en intakt familie og også ofte jobs.

Det er Lænkens erfaring igennem 60 år, at de sociale alkoholfrie fællesskaber, der kan opbygges i lokale brugerforeninger-som Lænken-, spiller en stor rolle i forhold til tilbagefaldsforebyggelse og introduktion til nye venner og nye vaner.

I forhold til at finde nye roller for den drikkende og dennes familie, er en aktiv deltagelse i nye fællesskaber i form af foreningsarbejde en fremragende hjælp som selvhjælp. Det er således vores erfaring, at tidligere alkoholafhængige, der deltager aktivt i foreningsarbejde i Lænken, sammen med deres familier, har mindre tilbøjelighed til tilbagefald.

Vi efterspørger indsamling af evidens på området.

12. Efterbehandling

Vi noterer, at der er nogen evidens for, at alkoholafhængige, der er i efterbehandlingsforløb, har flere afholdende dage end alkoholafhængige i standardbehandling.

Litteraturen viser derudover, at familieorienteret behandling frem for individuel behandling øger familiens og partners trivsel og andel af afholdende dage.

Sammenholdt med de erfaringer vi har i Lænken, mener vi derfor, at der er belæg for at udvide anbefalingen til at lyde:

Overvej at tilbyde familieorienteret efterbehandlingsforløb til alkoholafhængige evt. i samarbejde med lokale frivillige brugerforeninger.

Begrundelse:

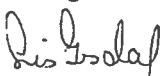
Det er Lænkens erfaring igennem 60 år, at de sociale alkoholfrie fællesskaber, der opbygges i de lokale selvstyrede foreningen, spiller en stor rolle i forhold til tilbagefaldsforebyggelse og introduktion til nye venner og nye vaner. Fællesskaberne er åbne for familier og børn, og der tilbydes alkoholfri aktiviteter i trygge rammer.

Det er vigtigt, at der også i forlængelse af familieorienteret behandling, er mulighed for at alkoholafhængige og deres familier får adgang til sociale netværk, hvor de ikke behøver at forklare sig selv og som kan støtte dem til et fortsat godt liv, hvor alkohol ikke dominerer.

Også på dette område efterspørger vi evidens.

Vi ser frem til, at Sundhedsstyrelsen overvejer at tage høringssvaret til efterretning i den endelige retningslinje.

Venlig hilsen



Lis Isdal

Formand

Landsforeningen Lænken



Comments to the Draft National Clinical Guideline for Alcohol Dependence

Submitted to Sundhedsstyrelsen by:

Lundbeck Pharma A/S

17 December 2014

Table of Contents

1. Introduktion (dansk)	3
2. Comments to the Recommendation for nalmefene	4
2.1 Nalmefene should not be restricted to a small group of alcohol-dependent patients...	5
2.2 The effect of nalmefene is not uncertain, and the quality of the evidence is not low ...	6
2.3 The risks of nalmefene treatment do not outweigh the benefits	9
3. Conclusions	10
4. References	11
Appendix 1: Sub-group analysis from the Lundbeck Trials	15
Appendix 2: Tabulated Efficacy Results from the Lundbeck Trials	16
Table 1 Co-primary Efficacy Results Reduction in Heavy Drinking Days	16
Table 2 Co-Primary Efficacy Results Reduction in Total Alcohol Consumption.....	17
Appendix 3: Withdrawal rates in Alcohol Dependence Clinical Studies.....	18
Appendix 4: SPC for nalmefene.....	19

1. Introduktion (dansk)

Lundbeck er generelt positiv over for udarbejdelsen af nationale kliniske retningslinjer om alkoholafhængighed i Danmark og støtter Sundhedsstyrelsens generelle mål om at forbedre og standardisere kvaliteten af alkoholbehandling i Danmark. Vi er meget glade for at få mulighed for at give vores kommentarer til dette udkast i forbindelse med Lundbecks produkt nalmefen (Selincro®).

Nalmefen fik europæisk markedsføringstilladelse i 2013 og har fået positiv vurdering fra de franske myndigheder (Haute Autorité de Santé, 2013), Irland (National Institute of Clinical Excellence, 2014), Skotland (Scottish Medicines Consortium, 2013) og senest fra Storbritannien (National Institute of Clinical Excellence (NICE, 2014)).

Det er generelt kendt, at NICE retningslinjerne har betydning for hele Europa, herunder Danmark, og Lundbeck anerkender betydningen af disse. Vi har derfor også noteret os, at udkastet til de danske retningslinjer som udgangspunkt henviser til holdningerne fra NICE's kliniske retningslinjer i forhold til diagnose, vurdering og behandling af skadelig alkoholindtagelse og alkoholafhængighed (NICE CG 115, 2011). Dette gælder også de afsnit, der vedrører acamprosat og naltrexon.

Derimod er det meget overraskende, at udkastet til de danske kliniske retningslinjer hvad angår vurderingen af nalmefen ikke henviser til ovenstående kliniske retningslinjer fra NICE (NICE, 2011) og herudover kommer til den modsatrettede konklusion end NICE's teknologiske vurdering af nalmefen (NICE, 2014).

Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) har også gennemgået dataene for nalmefen, og deres konklusion er, at nalmefen kan være en mulighed til nogle patienter, hvor non-farmakologisk støttebehandling ikke har vist effekt. IRF bemærker, at effekten af nalmefen er beskeden og kun klinisk relevant hos patienter, som har et stort eller meget stort behov for alkohol (IRF, 2013). Denne kommentar om patienter med et stort eller meget stort behov for alkohol afspejler netop nalmefens indikation som beskrevet i produktresuméet (European Medicines Agency, 2013).

På baggrund af ovenstående konklusioner fra IRF, NICE og andre nationale institutioner henstiller Lundbeck indtrængende til, at anbefalingerne for nalmefen i udkastet til de danske kliniske retningslinjer revurderes med indholdet af dette høringssvar taget i betragtning.

Lundbeck noterer sig yderligere, at rammerne i udkastet til retningslinjerne for det meste refererer til de patienter, som er i behandling på specialiserede alkoholbehandlingscentre (7.000 mennesker, Sundhedsstyrelsen 2008). Disse patienter, som formentligt har oplevet meget alvorlige konsekvenser af deres

alkoholforbrug, vil sandsynligvis kun udgøre en mindre del af den samlede patientgruppe med alkoholafhængighed.

Da det estimeres, at der er ca. 140.000 mennesker med alkoholafhængighed i Danmark (Hvidtfeldt et al., 2008), mener Lundbeck, at udkastet til retningslinjerne også bør fokusere på de potentielle sundhedsmæssige fordele for den enkelte patient og på omkostningsfordelene for sundhedsvæsenet ved en tidligere intervention, når patienten lider af let til moderat alkoholafhængighed. Disse anbefalinger om tidlig intervention ved alkoholafhængighed (og også ved et skadeligt forbrug af alkohol) er i overensstemmelse med gældende danske og europæiske retningslinjer for folkesundhed (Sundhedsstyrelsens forebyggelsespakker, 2014, EU Alcohol Strategy, 2006.)

Det er i den forbindelse interessant, at de kliniske retningslinjer fra NICE (NICE, 2011) anerkender intervallet for sværhedsgraden af alkoholafhængighed, som patienterne oplever, og giver separat vejledning for intervention ved moderat og svær alkoholafhængighed og mindre svær afhængighed og ikke-afhængighedsskabende alkoholforbrug.

2. Comments to the Recommendation for nalmefene

National Board of Health draft gradings of nalmefene

↓ Use only nalmefene with psychosocial treatment for people with alcohol dependence after careful consideration, as the effect of nalmefene is uncertain, and there can be side effects (⊕□□□).

Weak / conditional recommendation against ↓

National Board of Health uses a weak / conditional recommendation against the intervention when we believe that the disadvantages of the intervention outweigh the benefits, but where this fails to be adequately supported by strong evidence. We also use this recommendation, if there is strong evidence for both beneficial and harmful effects, but where the balance between them is difficult to determine.

Very low (⊕□□□)

We have very little confidence in the estimated effect. The true effect will probably differ materially from the estimated effect.

2.1 Nalmefene should not be restricted to a small group of alcohol-dependent patients

National Board of Health draft guidance of nalmefene

Nalmefene may be appropriate for a small group of alcohol dependent patients who do not wish to be abstinent if they meet the criteria for alcohol dependence and if they are without a co-morbid psychiatric condition. Moreover, the treatment must be carried out in a specialist alcohol treatment centre offering psychotherapy, too. Under these circumstances, there is evidence of a modest reduction in alcohol consumption when taking nalmefene, as needed, in risk situations.

Lundbeck comments to draft guidance of nalmefene

The draft guideline views reduction as a minority treatment goal in the population of patients with alcohol dependence that is in treatment (mainly moderate to severe patients). However, with a broader focus which aims to expand primary care service provision to patients with mild to moderate alcohol dependence, reduction of alcohol consumption may be both the patient's preferred treatment option, and an agreed goal with the treating physician. Approximately one-half of patients with alcohol problems prefer a treatment goal of non-abstinence over abstinence (Heather et al., 2010).

The three Lundbeck Phase III trials were conducted in a mixed setting of general psychiatry departments, private psychiatry practices and alcohol clinics. (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014 and van den Brink et al., 2013). During their review of the marketing authorisation application, the European Medicine Agency's psychiatry scientific advisory group (psychiatry SAG) did not find it relevant to restrict the use of nalmefene plus psychosocial support to specialists (EPAR, 2012). The trial patients received a standardized, low level of psychosocial support according to the principles of the BRENDA technique. The components of BRENDA include: biopsychosocial evaluation; sharing the results with the patient; expressing empathy; identifying patient needs; providing direct advice about those needs and assessing patient reaction to advice (Starosta et al., 2006).

NICE considered the applicability of BRENDA to clinical practice as part of their technology appraisal of nalmefene. The clinical experts concluded that although BRENDA is not used in its entirety in clinical practice, most of the components within it are currently provided in the form of brief or extended brief interventions and could be administered by healthcare professionals. This led the NICE Committee to accept that BRENDA closely resembled current established practice and that the clinical effectiveness evidence based on the comparison with BRENDA was relevant to clinical practice in England. The patient experts also commented that providing nalmefene plus psychosocial support treatment in primary care could reduce the stigma sometimes associated with expert treatment, and that families may also feel empowered to help people continue with treatment (NICE, November 2014).

The existing motivational interviewing skills of physicians, including primary care physicians, focused on treatment adherence and the reduction of alcohol consumption, are the basis of the psychosocial support described by the Selincro SPC (European Medicines Agency, 2013). Lundbeck believe that the psychosocial support requirement for nalmefene is comparable to that required for the existing treatments delivered in primary care (disulfiram, acamprosate, and naltrexone).

A small number of the investigators in the Lundbeck Phase III trials were general practitioners. Some additional evidence for the efficacy of nalmefene in primary care (in a population defined as harmful drinkers experiencing problems controlling their drinking (some may have been dependent)), comes from a study in Finland (about half of the sites were in primary care), which reported a lower percentage of heavy drinking days (18.1% vs 29.7%, $p = 0.02$) and fewer drinks per drinking day (WMD, -1.0; 95%CI, -2.0 to -0.02) for patients treated with nalmefene than for those who received placebo. It found no significant difference in percentage of drinking days (Karhuvaara et al. 2007).

The Lundbeck phase III trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014 and van den Brink et al., 2013) are the largest randomised controlled studies of the as-needed use approach with reduction of alcohol consumption as a primary outcome measure in alcohol dependent patients (Mann et al., 2013). Patient centred treatment is supported by nalmefene as the patient is allowed to choose his treatment goal (increasing motivation), and the patient can decide when to take his medication in risk situations (increasing his feeling of responsibility) (Luquiens and Aubin, 2014).

2.2 The effect of nalmefene is not uncertain, and the quality of the evidence is not low

National Board of Health draft gradings of nalmefene

↓ Use only nalmefene with psychosocial treatment for people with alcohol dependence after careful consideration, as the effect of nalmefene is uncertain, and there can be side effects (⊕□□□).

Lundbeck comments to draft gradings of nalmefene

The draft guideline does not accurately reflect the licensed indication for nalmefene treatment, as it states that:

nalmefene may be a treatment option for the small proportion of mild to moderate patients for whom reduction is an option, and who are without a co-morbid psychiatric condition and who are without physical detoxification symptoms.

Lundbeck request that the description of the indication is clarified according to the Summary of Product Characteristics, i.e. nalmefene plus psychosocial support is indicated for those alcohol-dependent patients who have a reduction goal, and maintain their drinking levels above a high risk level (>40 g/day for females, and >60

g/day for males) two weeks after an initial intervention by the physician, without physical withdrawal symptoms and who do not require immediate detoxification.

Lundbeck recognise that clinical guidelines should be based on the totality of available evidence, and that some of the earlier studies with nalmefene were conducted to investigate abstinence outcomes. However, the draft guideline focuses on the nalmefene data from an abstinence perspective, instead of from the perspective of the reduction outcomes pre-specified in the Lundbeck phase III programme. The reduction outcomes for nalmefene were chosen in line with the scientific advice received from the European Medicines Agency and are reflected in the EMA Guideline (2010).

Lundbeck feel that it is necessary to state in a footnote to the draft guideline that nalmefene is not indicated for abstinence, and that only a limited number of clinical trials with abstinence endpoints were performed. In the same way, references to highlight that the use of acamprosate and naltrexone for the reduction of alcohol consumption is not currently indicated in their licences, should be added to the draft guideline.

It is of interest to note the conclusion of Rosner et al., 2010 in the Cochrane review published before the release of the results of the Lundbeck phase III trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014, and van den Brink et al., 2013) and based on the earlier trials investigating mainly abstinence endpoints: 'the database for nalmefene is still too sparse to allow final conclusions. Nevertheless, the available studies indicate that nalmefene (and injectable formulations of naltrexone) might have comparable effects on drinking with that of oral naltrexone.'

The effect sizes presented in the draft guideline for the use of nalmefene plus psychosocial support for alcohol consumption refer only to the total population results of the Lundbeck phase III clinical trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014, and van den Brink et al., 2013). As the nalmefene plus psychosocial support indication differs from the population enrolled in these studies (please see Appendix 1 for an explanation), Lundbeck request that the results for the indicated/ target population are also presented (see Table 1 and Table 2). Lundbeck note that the draft guideline refers to the results of sub-group analyses (related to the comparisons between cognitive-based and non-cognitive based interventions for acamprosate and naltrexone), even though these sub-group analyses do not form the basis of the indication for these products. The draft guideline infers that the reduction outcomes for the indicated population were defined post-hoc, but in fact they were defined a priori, with only the sub-analysis population defined post-hoc.

The results for the pooled target population for the six months' efficacy studies (van den Brink et al., 2013), demonstrate that the effect size for the indicated populations of the co-primary endpoints HDD and TAC exceeds the cut off stated in the draft guideline of Cohen's $d > 0.3$. For HDD, the difference between the nalmefene plus psychosocial support and the psychosocial support alone group is HDD -3.2/month (Cohens $d = 0.33$) versus HDD -2.0/month (Cohens $d = 0.26$). For TAC, a difference in

total alcohol consumption -14.3 g/day (Cohens d =0.36) versus -7.6 g/day (Cohens d =0.23).

In the 12-month study (van den Brink et al., 2014), for the target population, the treatment difference in the changes from baseline to 6 months in the number of heavy drinking days was -2.6 days per month (95% CI -5.5 to 0.2, p =0.071) at 6 months, and -3.6 days per month (95% CI -6.5 to -0.7, p =0.016) at month 13. The difference in total alcohol consumption at month 6 was -15.3 g per day (95% CI -29.1 to -1.5, p =0.031) and at month 13 was -17.3 g per day (95% CI -30.9 to -3.8, p =0.013).

Statistical methods to extrapolate the nalmefene plus psychosocial support clinical trial data along with published epidemiological data demonstrated that the risk of experiencing ischemic heart disease, stroke (ischaemic and haemorrhagic), injuries (related and unrelated to traffic), cirrhosis, pancreatitis, and pneumonia with alcohol dependence is substantially less in patients with fewer HDDs/year and a smaller TAC/year (EPAR, 2012).

These results, in Lundbeck's opinion, strongly justify our conclusion of a moderate, clinically relevant effect size of nalmefene in the indicated population.

As the three phase III trials were well designed double-blind randomised controlled studies (and included scientific advice from the European Medicines Agency) which enrolled a total of 1997 patients, Lundbeck do not accept the assertion of the draft guideline that the quality of evidence is low. In a recent comprehensive meta-analysis of pharmacotherapy for adult patients with alcohol use disorders, Jonas et al. (2014) assessed the studies as having a low risk of bias, based on established guidance.

In the recently published positive technology appraisal for nalmefene plus psychosocial support, NICE recommended the product along with ongoing psychosocial support as a first-line treatment within its marketing authorisation for reducing alcohol consumption for people with alcohol dependence. The NICE Committee agreed that nalmefene plus psychosocial support reduces the number of heavy drinking days and total alcohol consumption compared to psychosocial support alone, and commented that nalmefene plus psychosocial support is an important addition to the treatment pathway as it is the first reduction treatment. The NICE appraisal supports Lundbeck's position that an extensive and high quality clinical trial programme has demonstrated a moderate, but clinically relevant, effect size for nalmefene plus psychosocial support in reducing alcohol consumption within the indicated population of alcohol-dependent patients (NICE, 2014).

Lundbeck believe that the opposite conclusion drawn by the draft guideline to the NICE recommendation is due to a difference in the priority rating of alcohol dependence outcome measures, in which the draft guideline prefers abstinence outcomes to harm reduction outcomes. As stated in the Introduction, Lundbeck believe that this focus on abstinence-based outcomes is contrary to the European

Public Health Position on Alcohol Use Disorders. Reducing alcohol consumption is recognised by the World Health Organisation, European Medicines Agency and many National Health Authorities as an acceptable therapeutic goal for alcohol-dependent patients (WHO 2010, European Medicine Agency, 2006, European Medicines Agency, 2010).

2.3 The risks of nalmefene treatment do not outweigh the benefits

National Board of Health draft gradings of nalmefene

↓ Use only nalmefene with conversation treatment for people with alcohol dependence after careful consideration, as the effect of nalmefene is uncertain, and there can be side effects (⊕□□□).

Lundbeck comments to draft gradings of nalmefene

Lundbeck strongly disagree with the conclusion of the draft guideline that the risks of nalmefene treatment do not outweigh the benefits. All pharmacological interventions can give rise to adverse events, but it is Lundbeck's opinion that the draft guideline overemphasizes the risks of nalmefene.

The safety and tolerability of nalmefene in alcohol reduction in patients with alcohol dependence was investigated by the Lundbeck Phase III clinical trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014, and van den Brink et al., 2013). In the pooled dataset from the three studies, the safety profile of nalmefene in the licenced population was similar to that observed in the total population. In the licensed population, adverse events observed with nalmefene at a greater incidence than with placebo were mainly central nervous system and gastrointestinal events (reflecting antagonism by nalmefene at opioid receptors), including: nausea (24.2% vs 6.5%); dizziness (21.9% vs 6.0%), insomnia (14.5% vs 4.3%), headache (14.5% vs 4.3%), fatigue (9.1% vs 6.0%), vomiting (8.4% vs 3.5%), nasopharyngitis (8.0% vs 10.6%) and sleep disorder (6.7% vs 1.1%). In the nalmefene group, onset of frequent adverse events occurred within the first day after the first dose for nausea, dizziness, fatigue and somnolence and within approximately 1 week for insomnia, headache and vomiting. Serious adverse events were reported by 26 nalmefene patients (5.5%) and 13 placebo patients (3.5%), including alcoholism (2 vs 1), fall (2 vs 1), non-cardiac chest pain (2 vs 0), pneumothorax (0 vs 2) and rib fracture (0 vs 2). The European Medicines Agency concluded that the benefits for nalmefene outweighed the risk in the indicated population, and that overall, there were no serious adverse events causing major safety concern (EPAR, 2012).

The NICE technology appraisal of nalmefene plus psychosocial support also concluded that the cumulative risks from adverse reactions did not outweigh the benefits of treatment (NICE, 2014).

With respect to tolerability, the drop-out rates observed in the nalmefene studies are comparable to the drop-out rates seen in studies of other pharmacological therapies in patients with alcohol dependence. The withdrawal rates are given in Appendix 3, for studies with at least 70 patients per treatment group, published since 2002. To compare the proportions of withdrawals in the Lundbeck-sponsored studies to those in the published studies (where the majority were of 12 to 16 weeks' duration), the proportions of withdrawals at Month 4 as well as at Month 6 were given for each of the three Lundbeck-sponsored studies.

The proportion of withdrawals in each of the Lundbeck-sponsored studies ranged from 17% to 27.5% at Month 4 and from 22% to 37% at Month 6. In the published clinical studies of 12 to 16 weeks' duration, the average proportion of withdrawals ranged from 22% to 35% and in the 6-month long-injectable naltrexone study, the average proportion of withdrawals was 40%. In summary, the proportions of withdrawals at 4 and 6 months in the Lundbeck-sponsored studies were comparable to those in the published studies.

The draft guideline is correct in stating that nalmefene is contraindicated in patients with alcohol dependence who have co-morbid opioid dependence. Lundbeck believe that a similar warning should be added to the draft guideline for naltrexone, as the risks of opioid receptor blockade precipitating a withdrawal syndrome are equivalent to the risks with nalmefene, if administered to an alcohol-dependent patient who is also opioid dependent.

We recognise that the Phase III clinical trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014, and van den Brink et al., 2013). do not reflect the level of psychiatric co-morbidity seen in the general alcohol-dependent population. These patients were excluded from the Mann et al., 2013 and Gual et al., 2013 studies in accordance with the scientific advice from the European Medicines Agency (reflected in the EMA guideline, 2010). However, a small proportion of patients treated in the van den Brink et al., 2014 study had a co-morbid psychiatric diagnosis, and although the Summary of Product Characteristics states that psychiatric comorbidity is cautioned due to lack of information, it is not a contraindication for treatment with nalmefene. Lundbeck are currently performing drug-utilisation studies, which will provide further information on the use of nalmefene plus psychosocial support in co-morbid patients. Lundbeck also note the comment from NICE that there are a limited number of studies of disulfiram, acamprosate or naltrexone in people with a psychiatric disorder and alcohol dependence (NICE, 2011).

3. Conclusions

Lundbeck do not agree with the conclusion of the guidelines for a weak/conditional recommendation against the use of nalmefene. Lundbeck strongly propose that the Danish Health and Medicines Authority (Sundhedsstyrelsen) consider the arguments presented in this submission to review this recommendation.

The efficacy and tolerability of as-needed nalmefene plus psychosocial support versus placebo plus psychosocial support, in alcohol-dependent patients have been demonstrated by the Lundbeck Phase III clinical trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013 and van den Brink et al., 2014, van den Brink et al., 2013).

The effects of nalmefene plus psychosocial support on the number of HDDs and TAC were larger in the licensed population (patients with high/very high drinking risk level [DRL] at baseline and randomisation) than in the total clinical trial population and were maintained from Month 1 until Month 6. For the pooled target population, using MMRM analysis, the treatment effect was -3.2 HDDs/month (95% CI: -4.8 to -1.6; $p < 0.0001$) in favour of nalmefene plus psychosocial support with a standardized effect size (Cohen's *d*) of 0.33. Similar results were observed for the TAC, using MMRM analysis, the treatment effect was -14.3 g/day (95% CI: -20.8 to -7.8; $p < 0.0001$) in favour of nalmefene plus psychosocial support, with a standardized effect size of 0.36. (van den Brink et al., 2013). These effect sizes, although modest, are clinically relevant. Extrapolating the nalmefene plus psychosocial support clinical trial data along with published epidemiological data demonstrated that the risk of experiencing ischemic heart disease, stroke (ischaemic and haemorrhagic), injuries (related and unrelated to traffic), cirrhosis, pancreatitis, and pneumonia with alcohol dependence is substantially less in patients with fewer HDDs/year and a smaller TAC/year. The European Medicines Agency stated that overall, there were no serious adverse events causing major safety concern in the Phase III programme, and concluded that the benefits of nalmefene outweighed the risks, recommending that nalmefene be granted a marketing authorisation in conjunction with psychosocial support. (EPAR, 2012).

Nalmefene plus psychosocial support has also received a number of positive health technology assessments from European statutory pharmacoeconomic bodies, including the UK (NICE, 2014). In addition, the Danish Institute for Rational Pharmacotherapy (IRF) has stated that nalmefene plus psychosocial support may be a treatment option for some alcohol-dependent patients when used within its indication (IRF, 2013). These opinions demonstrate that in addition to providing a clinical benefit, nalmefene plus psychosocial support is a cost-effective treatment within the terms of its marketing authorisation for alcohol dependence.

4. References

Nalmefene SPC, European Medicines Agency
http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2014/20140522128804/anx_128804_da.pdf

Assessment Report Selincro International non-proprietary name: Nalmefene
Procedure No. EMEA/H/C/002583/0000
European Medicines Agency 13 December 2012
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicine_s/002583/human_med_001620.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Haute Autorité de Santé Transparency Committee Opinion
Selincro 18 mg film-coated tablets (2013)
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/selincro_en_ct12915.pdf

National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Ireland
Pharmacoeconomic Evaluation of Selincro® (2014)
<http://www.ncpe.ie/drugs/nalmefene-selincro/>

Scottish Medicines Consortium
Selincro® SMC No. 917 (2013)
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nalmefene_Selincro_FINAL_September_2013_website.pdf

Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence
NICE technology appraisals [TA 325] (2014)
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta325>

Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and clinical management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE clinical guideline 115 (2011)
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg115/chapter/guidance>

Institut for Rationel Farmakoterpai
Nalmefene (2013)
http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/selincro_nalmefen.htm

Sundhedsstyrelsen: Alkoholbehandlingen i Danmark 2007 (foreløbige tal).
København: Sundhedsstyrelsen, 2008.

Hvidtfeldt UA, Blædel Gottlieb Hansen A, Grønbæk M, Tolstrup JS, Center for
Alkoholforskning. Alkoholforbrug i Danmark: Kvantificering og karakteristik af
storforbrugere og afhængige. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2008.

Health Promotion Packages – introduction and recommendations 2014
<http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2014/01jan/HealthPromoPackDK3edit.pdf>

Communication from the Commission to the Council, the European Parliament, the
European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions an EU
strategy to support Member States in reducing alcohol related harm {SEC(2006)
1358} {SEC(2006) 1360} {SEC(2006) 1411} /* COM/2006/0625 final */
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52006DC0625>

Heather N, Adamson SJ, Raistrick D, Slegg GP, UKATT Research Team
Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: I. Baseline
differences between abstinence and non-abstinence groups

Alcohol and Alcoholism 2010; 45(2):128-135

Mann K, Bladstrom A, Torup L, Gual A, van den Brink W
Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene
Biological Psychiatry 2013;73(8):706-713

Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K
A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence
European Neuropsychopharmacology 2013;23(11):1432-1442

van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A, for the SENSE Study Group
Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study
Journal of Psychopharmacology 2014;28(8):733-744

van den Brink W, Aubin HJ, Bladstrom A, Torup L, Gual A, Mann K
Efficacy of As-Needed Nalmefene in Alcohol-Dependent Patients with at Least a High Drinking Risk Level: Results from a Subgroup Analysis of Two Randomized Controlled 6-Month Studies
Alcohol and alcoholism 2013;48(5):570-578

Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR
The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders.
Journal of Psychiatric Practice 2006;12(2):80-89

Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, Rosberg M, Loyttyniemi E, Nurminen T, Kallio A, Makela R
Targeted Nalmefene with Simple Medical Management in the Treatment of Heavy Drinkers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Study
Alcoholism clinical and experimental research 2007;31(7):1179-1187

Luquiens A, Aubin HJ
Patient preferences and perspectives regarding reducing alcohol consumption: role of nalmefene
Patient preference and adherence 2014;8:1347-1352

Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence
18 February 2010
EMA/CHMP/EWP/20097/2008 (previously EMEA/CHMP/EWP/20097/2008)
Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf

Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M
Opioid antagonists for alcohol dependence
Cochrane database of systematic reviews 2010;12:CD001867

Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, Garbutt JC
Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: A systematic review and meta-analysis
JAMA - Journal of the American Medical Association 2014;311(18):1889-1900

World Health Organisation 2010
Global strategy to reduce the harmful use of alcohol
http://www.who.int/substance_abuse/alcstratenglishfinal.pdf?ua=1

Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramírez M, 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): 1381–1387.

Kranzler HR, Wesson DR, Billot L for the DrugAbuse Sciences Naltrexone Depot Study Group. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004; 28(7): 1051–1059.

Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 295: 2003-2017.

Anton RF, Kranzler H, Breder C, Marcus RN, Carson WH, Han J. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28: 5-12.

Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 1677-1685.

Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1641-1651.

Fertig JB, Ryan ML, Falk DE, Litten RZ, Mattson ME, Ransom J, et al. for the NCIG 002 Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of levetiracetam extended-release in very heavy drinking alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012; Epub 10 February 2012.

Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. for the Vivitrex Study Group. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293: 1617-1625.

Appendix 1: Sub-group analysis from the Lundbeck Trials

The Lundbeck phase III clinical development programme consisted of three trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014, and van den Brink et al., 2013). The two 6-month efficacy studies enrolled patients who were drinking at a medium risk level and above, and the 12-month safety study included a small proportion of patients who were drinking at a low risk level. In all three studies, the phenomenon of early reduction was noted between Visit 1 and 2, when approximately one third of patients substantially reduced their drinking and reported low levels of alcohol consumption at the randomisation visit (Visit 2). This reduction, which can be seen as a response to the 'extended' brief intervention (30-40 minutes) at Visit 1, meant that the effect of nalmefene plus psychosocial support compared to the psychosocial support alone arm could not be demonstrated. Although this effect in response to Brief Interventions is more associated with patients drinking at harmful and hazardous levels, it was noted in this trial with alcohol-dependent patients. Furthermore, the early reducers included patients from across all of the DRL at screening (Visit 1), and was therefore not confined to the patients who were drinking at a medium risk level.

During the regulatory review process, the European Medicines Agency (whose guideline for reduction studies focuses on patients with a high and very high drinking risk level, EMA Guideline, 2010), agreed with Lundbeck's proposal to present the results from the sub-group of patients who maintained above a high-risk drinking level at the randomisation visit (Visit 2). The EMA Scientific Advisory Group stated that although not ideal, post-hoc sub-group analyses are often used for clinical trials of psychiatric drugs, because of the high drop-out rates experienced in these populations. The nalmefene indication (section 4.2, Summary of Product Characteristics) reflects the target population from the sub-group analysis.

Appendix 2: Tabulated Efficacy Results from the Lundbeck Trials

Table 1 Co-primary Efficacy Results Reduction in Heavy Drinking Days at end of study (MMRM analysis, sensitivity analyses support the results), published data only.

	HDD/month Estimated mean change from baseline ± SE	Treatment Effect	95% Confidence Interval	p value	Effect Size HDD Cohens <i>d</i>
ESENSE1 total		-2.3	-3.8 to -0.8	p=0.0021	
NMF vs PLA					
ESENSE2 total NMF vs PLA		-1.7	-3.1 to -0.4	p=0.012	
ESENSE1& 2 total pooled NMF vs PLA		-2.0	-3.0 to -1.0	p<0.0001	0.26
ESENSE1 target NMF vs PLA	-11.6 ± 1.0	-3.7	-5.9 to -1.5	p=0.0010	0.37
	-8.0 ± 1.0				
ESENSE2 target NMF vs PLA	-12.9 ± 0.9	-2.7	-5.0 to -0.3	p=0.0253	0.27
	-10.2 ± 0.9				
ESENSE1& 2 target pooled NMF vs PLA	-12.6 ± 0.7	-3.2	-4.8 to -1.6	p<0.0001	0.33
	-9.4 ± 0.7				
SENSE total M6 NMF vs PLA		-0.9	-2.1 to 0.4	p=0.160	
SENSE total M13 NMF vs PLA		-1.6	-2.9 to -0.3	p=0.017	
SENSE target M6 NMF vs PLA		-2.6	-5.5 to 0.2	p=0.071	
SENSE target M13 NMF vs PLA		-3.6	-6.5 to -0.7	p=0.016	

ESENSE 1 total: Mann et al., 2013; ESENSE 2 total: Gual et al., 2013; ESENSE1&2 pooled: van den Brink et al., 2013; SENSE: van den Brink et al., 2014

Table 2 Co-Primary Efficacy Results Reduction in Total Alcohol Consumption (g/day) at end of study (MMRM analysis, sensitivity analyses support the results), published data only.

	TAC g/day Estimated mean change from baseline ± SE	Treatment Effect	95% Confidence Interval	p value	Effect Size TAC Cohens <i>d</i>
ESENSE1 total NMF vs PLA		-11.0	-16.8 to -5.1	p=0.003	
ESENSE2 total NMF vs PLA		-5.0	-10.6 to 0.7	p=0.088	
ESENSE1& 2 total pooled NMF vs PLA		-7.6	-11.6 to -3.5	p=0.0003	0.23
ESENSE1 target NMF vs PLA	-58.3 ± 4.1	-18.3	-26.9 to -9.7	p<0.0001	0.46
	-40.0 ± 3.9				
ESENSE2 target NMF vs PLA	-70.4 ± 4.0	-10.3	-20.2 to -0.5	p=0.0404	0.25
	-60.1 ± 4.0				
ESENSE1& 2 target pooled NMF vs PLA	-65.7 ± 2.8	-14.3	-20.8 to -7.8	p<0.0001	0.36
	-51.4 ± 2.8				
SENSE total M6 NMF vs PLA		-3.5	-9.2 to 2.2	p=0.232	
SENSE total M13 NMF vs PLA		-6.5	-12.5 to -0.4	p=0.036	
SENSE target M6 NMF vs PLA		-15.3	-29.1 to -1.5	p=0.031	
SENSE target M13 NMF vs PLA		-17.3	-30.9 to -3.8	p=0.013	

ESENSE 1 total: Mann et al., 2013; ESENSE 2 total: Gual et al., 2013; ESENSE1&2 pooled: van den Brink et al., 2013; SENSE: van den

Brink et al., 2014

Appendix 3: Withdrawal rates in Alcohol Dependence Clinical Studies

Study	Withdrawal Rate (%)	Withdrawal of Consent (%)	Lost to Follow-up (%)
Published Studies of 12 to 16 weeks duration			
Guardia et al 2002	27.2	9.9*	12.9§
Kranler et al 2004	22.2	5.7	9.2
Anton et al 2006	34.9	26.0**	5.6
Anton et al 2008	33.9	Not specified	8.5
Johnson et al 2003	34.8	10.1	16.5
Johnson et al 2007	31.0	10.0	6.2
Fertig et al 2012	28.5	Not specified	Not specified
Published Studies of 6 months duration			
Garbutt et al 2005	39.7	12.0	13.2
* referred to as "treatment refusal" ** "None" was the main reason given for patients who withdrew § referred to as patients who did not take medication or did not attend the physician's weekly assessments over 2 consecutive weeks			
Lundbeck-sponsored Studies			
At Month 4 (FAS)			
ESENSE1	27.5	7.1	1.7
ESENSE2	24.0	7.8	3.1
SENSE	17.0	10.0	0.7
At Month 6 (FAS)			
ESENSE1	37.0	9.7	3.3
ESENSE2	32.7	11.5	3.5
SENSE	22.1	12.7	1.3

ESENSE 1 total: Mann et al., 2013; ESENSE 2 total: Gual et al., 2013; ESENSE1&2 pooled: van den Brink et al., 2013; SENSE: van den Brink et al., 2014

Appendix 4: SPC for nalmefene, enclosed.

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Selincro 18 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukket tablet indeholder 18,06 mg nalmefen (som hydrochloriddihydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

En filmovertrukket tablet indeholder 60,68 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Hvid, oval, bikonveks, 6,0 x 8,75 mm filmovertrukket tablet med "S" præget på den ene side af tabletten.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Selincro er indiceret til reduktion af alkoholforbruget hos voksne alkoholafhængige patienter, som har et stort alkoholforbrug (Drinking Risk Level (DRL)) [se pkt. 5.1] uden fysiske abstinenssymptomer, og som ikke kræver øjeblikkelig afrusning.

Selincro bør kun ordineres sammen med løbende psykosocial støtte, der fokuserer på at fremme overholdelsen af behandlingen og på at reducere alkoholforbruget.

Selincro bør kun ordineres til patienter, som fortsat har et stort alkoholforbrug to uger efter den første vurdering.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Ved den første konsultation skal patientens kliniske status, alkoholafhængighed og alkoholforbrug vurderes (baseret på patientens egne oplysninger). Lægen bør derefter bede patienten om at notere sit alkoholforbrug i ca. to uger.

Ved den næste konsultation kan Selincro ordineres til de patienter, som fortsat havde et stort alkoholforbrug (se pkt. 5.1) i løbet af de to uger, sammen med psykosocial intervention, der fokuserer på at fremme overholdelsen af behandlingen og på at reducere alkoholforbruget.

I pivotale forsøg sås den største forbedring inden for de første fire uger. Patientens respons på behandlingen og behovet for fortsat farmakoterapi skal vurderes regelmæssigt (f.eks. en gang om måneden) (se pkt. 5.1). Lægen skal fortsat vurdere patientens fremskridt i forhold til reduktion af alkoholforbruget, patientens generelle funktionsevne, overholdelse af behandlingen og evt. mulige

bivirkninger. Der foreligger kliniske data for brug af Selincro under randomiserede, kontrollerede forhold i en periode på 6 til 12 måneder. Der skal udvises forsigtighed, hvis Selincro ordineres i mere end 1 år.

Selincro skal tages efter behov. Hver dag patienten erkender at have en risiko for at indtage alkohol, skal patienten tage én tablet helst 1-2 timer før det tidspunkt, hvor patienten forventer at drikke. Hvis patienten er begyndt at drikke alkohol uden at have taget Selincro, skal patienten så hurtigt som muligt tage én tablet.

Den maksimale dosis Selincro er én tablet dagligt. Selincro kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Særlige patientgrupper

Ældre (≥65 år)

Der er ingen anbefalinger om dosisjusteringer for denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen anbefalinger om dosisjusteringer for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ingen anbefalinger om dosisjusteringer for patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Selincros sikkerhed og virkning hos børn og unge <18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

Administration

Selincro er til oral anvendelse.

Den filmovertrukne tablet skal synkes hel.

Den filmovertrukne tablet må ikke deles eller knuses, da nalmefen kan forårsage hudsensibilisering ved direkte kontakt med huden (se pkt. 5.3).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter, der tager opioidanalgetika.

Patienter med nuværende eller nylig opioidafhængighed.

Patienter med akutte opioidabstinenssymptomer.

Patienter, der menes at have anvendt opioider for nylig.

Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min pr. 1,73 m²).

Patienter, der for nylig har haft akut alkoholabstinenssyndrom (inklusive hallucinationer, kramper og delirium tremens).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selincro er ikke beregnet til patienter, hvor behandlingsmålet er omgående afholdenhed. En reduktion af alkoholforbruget er et delmål hen imod afholdenhed.

Administration af opioid

Hvis en patient i behandling med Selincro har brug for behandling med et opioid i en nødsituation, kan den dosis opioid, der er nødvendig for at opnå den ønskede virkning, være højere end normalt. Patienten skal overvåges nøje for symptomer på respirationshæmning efter administration af et opioid og for andre uønskede reaktioner.

Hvis der er brug for behandling med et opioid i en nødsituation, skal dosis altid titreres individuelt. Hvis der er behov for usædvanligt store doser, skal patienten holdes under nøje observation.

Selincro skal midlertidigt seponeres 1 uge før forventet brug af opioider, f.eks. hvis der skal bruges opioidanalgetika under elektiv operation.

Den ordinerende læge skal informere patienten om, at det er vigtigt at oplyse sundhedspersonalet om seneste indtagelse af Selincro, hvis det bliver nødvendigt at anvende et opioid.

Der skal udvises forsigtighed ved brug af lægemidler, der indeholder opioider (f.eks. hostemedicin, opioidanalgetika (se pkt. 4.5)).

Co-morbiditet

Psykiatriske lidelser

Der er rapporteret psykiske bivirkninger i de kliniske undersøgelser (se pkt. 4.8). Hvis patienterne udvikler psykiatriske symptomer, der ikke er forbundet med behandlingsstart med Selincro, og/eller som ikke er forbigående, skal den ordinerende læge overveje alternative årsager til symptomerne og foretage en vurdering af, om det fortsat er nødvendigt at behandle med Selincro.

Selincro er ikke blevet undersøgt hos patienter med ustabile psykiatriske lidelser. Der skal udvises forsigtighed, hvis Selincro ordineres til patienter med eksisterende psykiatrisk co-morbiditet, såsom moderat til svær depression.

Krampetilfælde

Der er begrænset erfaring med patienter, der tidligere har haft kramper inklusive alkoholabstinenskramper.

Der skal udvises forsigtighed, hvis der iværksættes behandling rettet mod reduktion af alkoholforbruget til sådanne patienter.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Selincro bliver i udstrakt grad omdannet i leveren og udskilles hovedsageligt i urinen. Derfor skal der udvises forsigtighed ved ordinerings af Selincro til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion eller let eller moderat nedsat nyrefunktion, f.eks. ved hyppigere kontrol.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Selincro ordineres til patienter med forhøjede værdier af ALAT eller ASAT ($>3 \times$ ULN), da disse patienter blev ekskluderet fra det kliniske udviklingsprogram.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der er begrænsede kliniske data vedrørende anvendelse af Selincro til patienter ≥ 65 år med alkoholafhængighed.

Der skal udvises forsigtighed ved ordinerings af Selincro til patienter ≥ 65 år (se pkt. 4.2 og 5.2).

Andet

Der skal udvises forsigtighed, hvis Selincro gives samtidigt med en potent UGT2B7 hæmmer (se pkt. 4.5).

Lactose

Selincro bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført *in vivo*-lægemiddelinteraktionsstudier.

På baggrund af *in vitro*-studier forventes der ingen klinisk relevante interaktioner mellem nalmefen eller dets metabolitter og andre lægemidler, der anvendes samtidigt og som metaboliseres af de mest almindelige CYP450- og UGT-enzymmer eller membrantransportører. Samtidig indtagelse af lægemidler, der er potente hæmmere af UGT2B7-enzymet (f.eks. diclofenac, fluconazol, medroxyprogesteronacetat, meclofenaminsyre), kan øge optagelsen af nalmefen signifikant. Det er usandsynligt, at det vil give problemer ved lejlighedsvis brug, men ved langvarig samtidig anvendelse af en potent hæmmer af UGT2B7 kan det ikke udelukkes, at der kan forekomme en stigning i optagelsen af nalmefen (se pkt. 4.4). Omvendt kan samtidig administration af en UGT inducer (f.eks. dexamethason, phenobarbital, rifampicin, omeprazol) muligvis medføre subterapeutiske plasmakoncentrationer af nalmefen.

Hvis Selincro tages samtidig med opioidagonister (f.eks. visse lægemidler mod hoste og forkølelse, visse lægemidler mod diarré og opioidanalgetika), får patienten muligvis ikke gavn af opioidagonisten.

Der er ikke nogen klinisk relevant farmakokinetisk lægemiddelinteraktion mellem nalmefen og alkohol. Der synes at være en lille nedsættelse af kognitiv og psykomotorisk formåen efter indgivelse af nalmefen, men virkningen af samtidig indtagelse af nalmefen og alkohol oversteg ikke den samlede virkning af hvert stof, når det blev taget alene.

Samtidig indtagelse af alkohol og Selincro forhindrer ikke alkoholens berusende virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (færre end 300 graviditeter) fra anvendelse af nalmefen til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Selincro bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg har vist, at nalmefen/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om nalmefen udskilles i human modermælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amningen skal ophøre, eller om man skal ophøre med/afstå fra behandling med Selincro, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

I fertilitetsforsøg med rotter blev der ikke observeret nogen effekt af nalmefen på fertilitet, parring, drægtighed og spermparametre.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af nalmefens virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Selincro kan give bivirkninger såsom kvalme, svimmelhed, søvnløshed og hovedpine. Hovedparten af disse bivirkninger var milde eller moderate, sås i forbindelse med opstart af behandling og var kortvarige.

Selincro påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Mere end 3.000 patienter er blevet behandlet med nalmefen i kliniske undersøgelser. Overordnet set forekommer sikkerhedsprofilen ensartet i alle de udførte kliniske undersøgelser.

Hyppigheden af bivirkningerne i Tabel 1 er beregnet på baggrund af tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede undersøgelser hos patienter med alkoholafhængighed (1.144 patienter fik Selincro efter behov, og 797 fik placebo efter behov).

De mest almindelige bivirkninger var kvalme, svimmelhed, søvnløshed og hovedpine. Hovedparten af disse bivirkninger var milde eller moderate, sås i forbindelse med opstart af behandling og var kortvarige.

Der er indberettet konfusion og sjældent tilfælde af hallucinationer og dissociation i de kliniske undersøgelser. Hovedparten af disse bivirkninger var milde eller moderate, sås i forbindelse med opstart af behandling og var kortvarige (varede fra nogle få timer til nogle få dage). De fleste af bivirkningerne forsvandt ved fortsat behandling og opstod ikke igen ved gentaget indgivelse. Selvom disse bivirkninger generelt var kortvarige, kunne de også være tegn på alkoholpsykose, alkoholabstinenssyndrom eller samtidig psykiatrisk sygdom.

Liste over bivirkninger i tabelform

Hyppighederne defineres som: Meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældne ($< 1/10.000$) eller ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Hyppigheden af bivirkningerne

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit
Psyriske forstyrrelser	Meget almindelig	Søvnløshed
	Almindelig	Søvnforstyrrelser
		Konfusion
		Rastløshed
		Nedsat libido (inklusive tab af sexlyst)
Nervesystemet	Meget almindelig	Hallucinationer (inklusive hørehallucinationer, taktile hallucinationer, synshallucinationer og somatiske hallucinationer)
		Dissociation
	Almindelig	Svimmelhed
		Hovedpine
		Somnolens
		Tremor
		Opmærksomhedsforstyrrelser
Hjerte	Almindelig	Paræstesi
		Hypæstesi
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Takykardi
		Palpitationer
	Almindelig	Kvalme
Hud og subkutane væv	Almindelig	Opkastning
		Mundtørhed
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Hyperhidrose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Muskelkramper
		Træthed
		Asteni
		Generel utilpashed
Undersøgelser	Almindelig	Generel unormal følelse
		Vægttab

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V.

4.9 Overdosering

Nalmefendoser på op til 90 mg dagligt i 16 uger blev undersøgt i et studie med patienter, der var blevet diagnosticeret med ludomani. I et studie med patienter med interstitiel cystitis fik 20 patienter 108 mg nalmefen dagligt i mere end to år. Der er indberettet indtagelse af en enkelt dosis på 450 mg nalmefen uden ændringer i blodtryk, hjertefrekvens, respirationsfrekvens og legemstemperatur.

Der er ikke set usædvanlige bivirkningsmønstre i disse sammenhænge, men der er begrænset erfaring.

I tilfælde af overdosering bør patienten observeres, og der bør gives symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Centralnervesystemet, øvrige lægemidler - lægemidler til alkoholafhængighed, ATC-kode: N07BB05

Virkningsmekanisme

Nalmefen er en opioidsystemmodulator med en distinkt μ , δ og κ receptorprofil.

- *In vitro*-forsøg har vist, at nalmefen er en selektiv opioidreceptorligand med antagonistvirkning på μ - og δ -receptorerne og partiel agonistaktivitet på κ -receptoren.
- *In vivo*-forsøg har vist, at nalmefen reducerer alkoholforbruget, muligvis ved at påvirke kortikomesolimbiske funktioner.

Data fra ikke-kliniske studier, kliniske studier samt fra litteraturen tyder ikke på, at der er risiko for afhængighed eller misbrug af Selincro.

Klinisk virkning og sikkerhed

Selincros virkning på reduktion af alkoholforbruget hos patienter med alkoholafhængighed (DSM-IV) blev evalueret i to effektundersøgelser. Patienter med tidligere delirium tremens, hallucinationer, kramper, signifikant psykiatrisk co-morbiditet eller signifikant leverfunktionsabnormalitet samt patienter med signifikante, fysiske abstinenssymptomer ved screening eller randomisering blev ekskluderet. De fleste (80%) af de patienter, der blev inkluderet, havde ved screening et stort eller meget stort alkoholforbrug (alkoholforbrug >60 g dagligt for mænds vedkommende og >40 g dagligt for kvinders vedkommende i henhold til WHO's DRL om alkoholindtagelse). Af disse havde 65% fortsat et stort eller meget stort alkoholforbrug mellem screeningen og randomiseringen.

Begge undersøgelser var randomiserede, dobbeltblinde, parallelgruppe- og placebokontrollerede. Efter 6 måneders behandling blev de patienter, der fik Selincro, randomiseret igen til enten at få placebo eller Selincro i en udfasningsperiode på 1 måned. Selincros virkning blev også evalueret i en randomiseret, dobbeltblind, parallelgruppe- og placebokontrolleret undersøgelse af ét års varighed. Undersøgelserne inkluderede i alt 1.941 patienter, hvoraf 1.144 blev behandlet med 18 mg Selincro efter behov.

Patienternes kliniske status, sociale situation og alkoholforbrugsmønstre blev evalueret ved det første besøg (baseret på patientens egne oplysninger). Ved randomiseringen, som fandt sted 1-2 uger senere, blev alkoholforbruget revurderet, og behandling med Selincro blev initieret sammen med psykosocial intervention (BRENDA), der fokuserede på at fremme overholdelsen af behandlingen og på at reducere alkoholforbruget. Selincro blev ordineret efter behov, hvilket resulterede i, at patienterne tog Selincro ca. halvdelen af dagene i gennemsnit.

Selincros virkning blev målt ved at bruge to primære endepunkter, nemlig ændringen fra baseline til Måned 6 i det månedlige antal af dage med stort alkoholforbrug - Heavy Drinking Days (HDDs) - og ændringen fra baseline til Måned 6 i det daglige totale alkoholforbrug - Total Alcohol Consumption (TAC). En HDD blev defineret som en dag med et forbrug ≥ 60 g ren alkohol for mænds vedkommende og ≥ 40 g for kvinders vedkommende.

Hos nogle patienter sås en signifikant reduktion i antallet af HDDs og TAC i perioden mellem det første besøg (screeningen) og randomiseringen på grund af ikke-farmakologiske virkninger.

I undersøgelse 1 (n=579) og 2 (n=655) reducerede hhv. 18% og 33% af den samlede population deres alkoholforbrug betragteligt i perioden mellem screening og randomisering. Hvad angår patienterne, som havde et stort eller meget stort alkoholforbrug ved baseline, oplevede 35% af patienterne en forbedring på grund af ikke-farmakologiske virkninger i perioden mellem det første besøg (screeningen) og randomiseringen. Ved randomiseringen indtog disse patienter en så lille mængde alkohol, at der kun var en meget lille mulighed for yderligere reduktion ('floor effect'). Derfor blev de patienter, der fortsat havde et stort eller meget stort alkoholforbrug ved randomiseringen, post hoc defineret som målpopulationen. Hos denne post-hoc population var behandlingseffekten større end behandlingseffekten hos den samlede population.

Selincros kliniske effekt og kliniske relevans blev analyseret hos patienter med et stort eller meget stort alkoholforbrug ved screening og randomisering. Ved baseline havde patienterne i gennemsnit 23 HDDs pr. måned (11% af patienterne havde færre end 14 HDDs pr. måned) og drak 106 g dagligt. Målt på en skala over alkoholafhængighed - Alcohol Dependence Scale - havde de fleste af patienterne en lav alkoholafhængighed (55% havde en score på 0-13) eller en intermediær alkoholafhængighed (36% havde en score på 14-21).

Post-hoc effektanalyse hos patienter med forsat stort eller meget stort alkoholforbrug ved randomisering

I undersøgelse 1 var andelen af patienter, som trak sig ud af undersøgelsen, større i gruppen behandlet med Selincro end i gruppen behandlet med placebo (hhv. 50% og 32%). I Selincro gruppen (n=171) var der 23 dage pr. måned med stort alkoholforbrug ved baseline, og i placebogruppen (n=167) var der 23 dage pr. måned ved baseline. For de patienter, som fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata ved Måned 6, var der i Selincro gruppen (n=85) 9 dage om måneden med stort alkoholforbrug og 14 dage om måneden i placebogruppen (n=114). Det daglige totale alkoholforbrug var 102 g dagligt ved baseline i Selincro gruppen (n=171) og 99 g dagligt ved baseline i placebogruppen (n=167). For de patienter, som fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata ved Måned 6, var det daglige totale alkoholforbrug 40 g dagligt i Selincro gruppen (n=85) og 57 g dagligt i placebogruppen (n=114).

I undersøgelse 2 var andelen af patienter, som trak sig ud af undersøgelsen, større i gruppen behandlet med Selincro end i gruppen behandlet med placebo (hhv. 30% og 28%). I Selincro gruppen (n=148) var der 23 dage pr. måned med stort alkoholforbrug ved baseline, og i placebogruppen (n=155) var der 22 dage pr. måned ved baseline. For de patienter, som fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata ved Måned 6, var der i Selincro gruppen (n=103) 10 dage om måneden med stort alkoholforbrug og 12 dage om måneden i placebogruppen (n=111). Det daglige totale alkoholforbrug var 113 g dagligt ved baseline i Selincro gruppen (n=148) og 108 g dagligt ved baseline i placebogruppen (n=155). For de patienter, som fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata ved Måned 6, var det daglige totale alkoholforbrug 44 g dagligt i Selincro gruppen (n=103) og 52 g dagligt i placebogruppen (n=111).

Respondentanalyser af de samlede data fra de to undersøgelser er vist i Tabel 2.

Tabel 2 Samlede respondentanalyseresultater hos patienter med et stort eller meget stort alkoholforbrug ved screening og randomisering

Respons ^a	Placebo	Nalmefen	Odds ratio (95% CI)	p-værdi
TAC R70 ^b	19,9%	25,4%	1,44 (0,97; 2,13)	0,067
0-4 HDD ^c	16,8%	22,3%	1,54 (1,02; 2,35)	0,040

a Analysen inkluderer de patienter, der trak sig ud, som non-respondere

B $\geq 70\%$ reduktion fra baseline i TAC ved Måned 6 (28 dages periode)

c 0 til 4 HDDs/måned ved Måned 6 (28 dages periode)

Der er begrænsede data til rådighed for Selincro i udfasningsperioden af 1 måneds varighed.

1-årig undersøgelse

Denne undersøgelse omfattede i alt 665 patienter, hvoraf 52% af patienterne havde et stort eller meget stort alkoholforbrug ved baseline. Af disse patienter havde 52% (hvilket svarede til 27% af den samlede population) forsat et stort eller meget stort alkoholforbrug ved randomiseringen. I denne post-hoc målpopulation var der flere patienter i nalmefen behandling, der stoppede i undersøgelsen (45%), sammenlignet med de patienter, der fik placebo (31%). I Selincro gruppen (n=141) var der 19 dage pr. måned med stort alkoholforbrug ved baseline, og i placebogruppen (n=42) var der 19 dage pr. måned ved baseline. For de patienter, som fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata efter 1 år, var der i Selincro gruppen (n=78) 5 dage om måneden med stort alkoholforbrug og 10 dage om måneden i placebogruppen (n=29). Det daglige totale alkoholforbrug var 100 g dagligt ved baseline i Selincro gruppen (n=141) og 101 g dagligt ved baseline i placebogruppen (n=42). For de patienter, som

fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata efter 1 år, var det daglige totale alkoholforbrug 24 g dagligt i Selincro gruppen (n=78) og 47 g dagligt i placebogruppen (n=29).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Selincro i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af alkoholafhængighed (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Nalmefen absorberes hurtigt efter en enkelt peroral administration af 18,06 mg med en maksimal koncentration (C_{max}) på 16,5 ng/ml efter ca. 1½ time og en eksponering (AUC) på 131 ng*h/ml.

Nalmefens fuldstændige perorale biotilgængelighed er 41%. Indtagelse af mad med højt fedtindhold øger den samlede eksponering (AUC) med 30% og den maksimale koncentration (C_{max}) med 50%. Tidspunktet til maksimal koncentration (t_{max}) udsættes med 30 minutter (t_{max} er 1½ time). Det er usandsynligt, at denne ændring har klinisk relevans.

Fordeling

Nalmefens gennemsnitlige proteinbundne fraktion i plasma er ca. 30%. Det estimerede fordelingsvolumen (V_d/F) er ca. 3200 l.

Data indsamlet i en (PET) undersøgelse viste 94% til 100% receptorbinding inden for 3 timer efter en enkelt og gentagen daglig dosering med 18,06 mg nalmefen, hvilket tyder på, at nalmefen let krydser blodhjernebarrieren.

Biotransformation

Efter peroral administration gennemgår nalmefen en omfattende og hurtig metabolisme til hovedmetabolitten nalmefen 3-O-glukoronid, hvor UGT2B7 enzymet hovedsagelig har ansvaret for omdannelsen og med UGT1A3 og UGT1A8 enzymerne som mindre bidragere. En lille del af nalmefen omdannes til nalmefen 3-O-sulfat ved sulfatering og til nornalmefen ved CYP3A4/5. Nornalmefen omdannes yderligere til nornalmefen 3-O-glukoronid og nornalmefen 3-O-sulfat. Metabolitterne anses ikke for at bidrage med signifikant farmakologisk virkning på opioidreceptorerne hos mennesker på nær nalmefen 3-O-sulfat, som har en styrke svarende til nalmefen. Men nalmefen 3-O-sulfat findes i koncentrationer, der er mindre end 10% af nalmefens, og det anses derfor som meget usandsynligt, at det bidrager væsentligt til nalmefens farmakologiske effekt.

Elimination

Nalmefens primære clearancemekanisme er metabolisme ved glukuronidkonjugering, og den væsentligste udskillelsesvej for nalmefen og dets metabolitter er via nyrerne. 54% af den totale dosis udskilles via urinen som nalmefen 3-O-glukoronid, mens nalmefen og dets andre metabolitter findes i urinen i mængder under 3% for hver.

Nalmefens orale clearance (CL/F) blev estimeret til 169 l/t, og den endelige halveringstid blev estimeret til 12,5 time.

Det kunne tyde på, at nalmefen har en høj udskillelsesratio via leveren at dømme ud fra distributions-, metabolisme- og udskillelsesdata.

Linearitet/non-linearitet

Nalmefen har en dosisafhængig lineær farmakokinetisk profil i dosisintervallet 18,06 mg til 72,24 mg med en 4,4 gange øgning i C_{max} og en 4,3 gange øgning i AUC_{0-tau} (ved eller nær steady state).

Nalmefen udviser ingen væsentlige farmakokinetiske forskelle mellem kønnene, mellem unge og ældre eller mellem etniske grupper.

Det tyder imidlertid på, at kropsstørrelse kan påvirke nalmefens clearance i mindre grad (clearance stiger i takt med kropsstørrelsen), men det er usandsynligt, at det har klinisk relevans.

Nedsat nyrefunktion

Der findes ikke tilgængelige data efter peroral administration hos patienter med nedsat nyrefunktion. Administration af 1 mg nalmefen IV hos patienter med svært nedsat nyrefunktion resulterede i en 1,6 gange større eksponering (dosisjusteret AUC_{inf}) og et lavere C_{max} (med en faktor omkring 2,1 til 4,6) end det, der sås hos raske forsøgspersoner. Eliminationshalveringstiden (26 timer) var længere end det, der sås hos raske forsøgspersoner (10 timer) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Administration af en enkelt dosis nalmefen 18,06 mg til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion øgede eksponeringen i forhold til raske forsøgspersoner. Hos patienter med let nedsat leverfunktion steg eksponeringen 1,5 gange, og den orale clearance faldt med ca. 35%. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion steg eksponeringen 2,9 gange for AUC og 1,7 gange for C_{max} , mens den orale clearance faldt med ca. 60%. Der sås ingen klinisk relevante forandringer i t_{max} eller eliminationshalveringstiden for nogen af grupperne.

Der findes ikke tilgængelige farmakokinetiske data efter peroral administration af nalmefen til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ældre patienter

Der er ikke udført nogen specifik undersøgelse med peroral administration hos patienter ≥ 65 år. En undersøgelse med intravenøs administration indikerede, at der ikke var relevante ændringer i farmakokinetikken hos ældre sammenlignet med ikke-ældre voksne (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Det blev påvist, at nalmefen havde risiko for at fremkalde hudsensibilisering i "The Mouse Local Lymph Node Assay" (LLNA) efter topikal anvendelse.

Dyreforsøg har ikke vist nogen direkte skadelige virkninger med hensyn til fertilitet, graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

I et studie af embryo/føtal udviklingstoksicitet hos kaniner sås der virkninger på fostrene i form af reduceret føtalvægt og forsinket knogledannelse, men ingen større anomalier. Ved disse virkninger var AUC ved 'no observed adverse effect level' (NOAEL) lavere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis.

I præ-/postnatale toksicitetsstudier med rotter sås der en stigning i antallet af dødfødte unger og et fald i postnatal levedygtighed hos ungerne. Dette ansås for at være en indirekte virkning relateret til toksicitet hos moderdyret.

Undersøgelser med rotter har vist, at nalmefen og dets metabolitter udskilles i brystmælk.

De prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Lactose, vandfri
Crospovidon, type A
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klar PVC/PVdC aluminiumsblister i papæsker
Pakningsstørrelser a 7, 14, 28, 42, 49 og 98 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/815/001 7 tabletter
EU/1/12/815/002 14 tabletter
EU/1/12/815/003 28 tabletter
EU/1/12/815/004 42 tabletter
EU/1/12/815/005 98 tabletter
EU/1/12/815/006 49 tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. februar 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Selincro findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

17.12.2014

Høringssvar vedrørende National Klinisk Retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

Rådet skal indledningsvis bemærke, at det ikke er blevet bedt om at afgive høringssvar. Rådet vil imidlertid gerne svare på den offentlige høring.

Det er positivt, at der bliver udarbejdet en national klinisk retningslinje med en erklæret målsætning om at højne og ensarte kvaliteten af den specialiserede alkoholbehandling. Rådet skal dog ikke undlade at bemærke, at eftersom mange kommuner har misbrugscentre, der både behandler alkoholmisbrugere og stofmisbrugere ville det være hensigtsmæssigt, at retningslinjer for behandling blev udarbejdet i et samarbejde mellem de ansvarlige ministerier for at sikre en bedre sammenhæng i den overordnede styring af indsatserne. Der er i øvrigt også mange alkoholafhængige, som har et stofmisbrug og omvendt.

Rådet bemærker, at gruppen af socialt udsatte med alkoholafhængighed ikke træder tydeligt frem som en del af retningslinjens målgruppe. Det er uklart, om retningslinjerne omfatter socialt udsatte alkoholmisbrugere og i givet fald hvilke. Socialt udsatte er dog specifikt nævnt under anbefalingen nr. 5 vedr. dag- eller døgnbehandling og i anbefaling nr. 6 om CRA-metoden.

Rådet er opmærksom på, at indsatsen overfor alkoholafhængige, som har en svær psykisk lidelse (defineret ved forekomsten af psykotiske symptomer), behandles særskilt i en kommende retningslinje. Rådet vil opfordre til, at disse retningslinjer udarbejdes i et tæt samarbejde med Ministeriet for Børn, Ligestilling, Integration og Sociale Forhold, da det også er en målgruppe, der både har behov for en sundhedsfaglig og en socialfaglig indsats.

Socialt udsatte alkoholmisbrugere har ofte svært ved at få tilbud om relevant alkoholbehandling, herunder døgnbehandling. Den nuværende formulering af anbefaling nr. 5: "Døgn- og dagbehandling kan begge overvejes som behandlingsformer ved alkoholafhængighed, da der ikke er fundet forskel i effekt for målgruppen" forekommer derfor uhensigtsmæssig. Først efterfølgende bemærkes det, at personer med problemer, udover alkoholafhængighed, kan have behov for mere intensive behandlingstilbud, og alkoholafhængige med store sociale problemer, som fx hjemløshed, anbefales som udgangspunkt at få tilbudt døgnbehandling. Rådet for

Socialt Udsatte vil opfordre til, at det i anbefalingen bliver klart, at den netop ikke gælder for personer med andre problemer end alkoholafhængighed.

Anbefalingen af Community Reinforcement Approach (CRA) fremfor standardbehandling til alkoholafhængige, der er socialt udsatte, er interessant. Men det kan undre, at der i en klinisk retningslinje anbefales en behandlingsmetode, som ikke praktiseres i Danmark, og hvor der derfor heller ikke foreligger forskning i denne metodes virkning i en dansk social virkelighed. Retningslinjen er henvendt til bl.a. praktikere, hvorfor det i forlængelse af ovenstående ligeledes kan undre, at CRA som behandlingsmetode anbefales, til trods for, at det konkluderes, at der mangler viden om og uddannelse i CRA-metoden i Danmark.

Afslutningsvis vil Rådet henlede opmærksomheden på vigtigheden i, at der er balance mellem den sundhedsfaglige og socialfaglige indsats, da både farmakologisk, psykosocial behandling og sociale indsats er afgørende for effektiv behandling af alkoholafhængighed. I lyset af det må Rådet for Socialt Udsatte stille sig tvivlende over for, om målsætningen om at højne og ensarte kvaliteten af den specialiserede alkoholbehandling nås med disse kliniske retningslinjer.

Med venlig hilsen



Jann Sjursen

NOTAT

Titel	Høringssvar på National klinisk retningslinje om behandling af alkoholafhængighed
Fra:	Socialstyrelsen, Kontoret for Voksne med Sociale Problemer
Til:	Sundhedsstyrelsen

Dato: 3. december 2014

Sagsnr: 14/46072

Initialer: bpo

**Høringssvar på National klinisk retningslinje om behandling af
alkoholafhængighed**

Sundhedsstyrelsen har anmodet om høringssvar på national klinisk retningslinje (NKR) om behandling af alkoholafhængighed.

Socialstyrelsen er positiv overfor formålet med nationale retningslinjer for behandling af alkoholafhængighed, da der vurderes at være behov for at ensarte og højne kvaliteten af alkoholbehandling, hvilket bl.a. kan ske gennem udbredelsen af kendskab til hensigtsmæssige indsatser og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper.

Socialstyrelsen har i sine bemærkninger til NKR om behandling af alkoholafhængighed særligt fokus på behandling, der overvejende er målrettet personer med både alkoholafhængighed og sociale problemer.

Socialstyrelsen er enig i Sundhedsstyrelsens anbefaling af, at der som udgangspunkt tilbydes ambulant behandling til personer med alkoholafhængighed, men at der særligt for personer med sociale problemer udover alkoholafhængighed kan være behov for at tilbyde et mere intensivt behandlingstilbud i form af dag- eller døgnbehandling. For personer med særlige sociale problemer med alkoholafhængighed er et døgnbehandlingstilbud ofte nødvendigt, hvilket Sundhedsstyrelsen bekræfter, idet der er mindre frafald ved anvendelse døgnbehandling end ved dagbehandling for denne målgruppe.

Socialstyrelsen er ligeledes meget enig i Sundhedsstyrelsens anbefaling af at anvende Community Reinforcement Approach (CRA) særligt til personer med



sociale problemer udover alkoholafhængighed. Det er en tilgang, som ligger i god forlængelse af den aktuelt bedste viden om effektive metoder til den mest socialt udsatte målgruppe blandt alkoholafhængige. Således ligger det bl.a. fint i tråd med den "Housing First" tilgang, som den nationale hjemløsestrategi bygger på, og som nu udbredes til kommunerne. En tilgang som også i sin grundbestand bygger på integration i lokalsamfundet. En CRA metode ville således fx kunne finde god anvendelse som behandlingsform overfor hjemløse borgere med alkoholafhængighed, som via hjemløsestrategien lever i egen bolig i lokalsamfundet med bostøtte.

Endelig skal Socialstyrelsen anbefale at man arbejder videre med at fastsætte national kliniske retningslinje overfor borgere med dobbeltbelastninger f.eks. psykiatriske lidelse og misbrug.

Marie Jakobsen

Fra: Tina Birch
Sendt: 17. december 2014 12:50
Til: Steffen Juul
Cc: Jakob Tjalve; Clara Dawe; Marie Jakobsen
Emne: Kvittering for modtagelse af høringssvar - National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

Tak for modtagelse af høringssvaret, som Sundhedsstyrelsen hermed kvitterer for modtagelsen af.

Med venlig hilsen

Tina Birch
Sekretær

Sekretariatet for nationale
kliniske retningslinjer
Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1,
2300 København S.
Tlf. 7222 7641
Fax 7222 7405
Mail tibi@sst.dk
E-post syb@sst.dk

 **Sundhedsstyrelsen**
Danish Health and Medicines Authority

Fra: Steffen Juul [<mailto:sju@sm.dk>]
Sendt: 17. december 2014 10:35
Til: Sundhedsstyrelsen Sygehusbehandling og Beredskab
Cc: Jakob Tjalve; Clara Dawe; Tina Birch
Emne: Sv: National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed sendes i høring via Høringsportalen - høringsfrist 17. december 2014 (SBIM Id nr.: 650991)

Sundhedsstyrelsen

Hermed sendes kommentarer fra Ministeriet for Børn, Ligestilling, Integration og Sociale Forhold til Sundhedsstyrelsens høring over national klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed.

Der er tale om et fælles svar fra Socialstyrelsen og departementet, som styrelsen har udarbejdet i samarbejde med departementet.

Med venlig hilsen

Steffen Juul
Fuldmægtig

MINISTERIET FOR BØRN, LIGESTILLING, INTEGRATION OG SOCIALE FORHOLD
Jura og International
Holmens Kanal 22
1060 København K
Tlf.: 41 85 10 32
E-mail: sju@sm.dk

-

Til: Region Hovedstaden (regionh@regionh.dk), Kolding Kommune (raadhus@kolding.dk), Region Hovedstaden (regionh@regionh.dk), Esbjerg Kommune (raadhuset@esbjergkommune.dk), Indenrigs- og Sundhedsministeriet (sum@sum.dk), jdj@alkohologsamfund.dk (jdj@alkohologsamfund.dk), kontakt@DSfAM.DK (kontakt@DSfAM.DK), Socialstyrelsen (info@socialstyrelsen.dk), KL Kommunernes Landsforening (kl@kl.dk), Ministeriet for Børn, Ligestilling, Integration og Sociale Forhold (sm@sm.dk), ldk@kl.dk (ldk@kl.dk), dsam@dsam.dk (dsam@dsam.dk), nielaaga@rm.dk (nielaaga@rm.dk), Dansk Psykolog Forening (dp@dp.dk), vto@fa.aarhus.dk (vto@fa.aarhus.dk), info@danskepatienter.dk (info@danskepatienter.dk), HFH@kl.dk (HFH@kl.dk), BEL@kl.dk (BEL@kl.dk), BJH@kl.dk (BJH@kl.dk), HGB@kl.dk (HGB@kl.dk), EGL@kl.dk (EGL@kl.dk)

Cc: lvs@dadl.dk (lvs@dadl.dk), Tina Birch (tibi@SST.DK), Marie Jakobsen (majak@SST.DK), Andrea Grandelag, AGR. (agr@regioner.dk) (agr@regioner.dk), Sigrid Paulsen, specialkonsulent (Sundhedsstyrelsen (spa@sst.dk))

Fra: Tina Birch (tibi@SST.DK)

Titel: National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed sendes i høring via Høringsportalen - høringsfrist 17. december 2014

Sendt: 26-11-2014 15:11:11

Til høringsparterne

Hermed sendes national klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed i høring. Der henvises til vedlagte høringsbrev samt høringsliste. Høringsversionen kan tilgås fra Høringsportalen

<https://hoeringsportalen.dk/Hearing/Details/42230>

Vi glæder os til at modtage jeres kommentarer!

Se i øvrigt mere om de nationale kliniske retningslinjer på Sundhedsstyrelsens hjemmeside
<http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/nationale-kliniske-retningslinjer>

Med venlig hilsen

Tina Birch
Sekretær

Sekretariatet for nationale
kliniske retningslinjer
Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1,
2300 København S.
Tlf. 7222 7641
Fax 7222 7405
Mail tibi@sst.dk
E-post syb@sst.dk

 **Sundhedsstyrelsen**
Danish Health and Medicines Authority



Sundhedsstyrelsen
Sygehuse og Beredskab
Mail: syb@sst.dk
Att.: Projektleder Marie Jakobsen

Indledning

De syddanske kommuner i Region Syddanmark sender hermed sit uopfordrede fælleskoordinerede høringssvar til udkast til National Klinisk Retningslinje for behandling af alkoholafhængighed offentliggjort den 26. november 2014.

Første del af høringssvaret er særligt rettet mod de generelle bemærkninger, mens anden del er tekstnære kommentarer til enkelte afsnit i høringsudkastet.

DEL 1 – Generelle kommentarer

De syddanske kommuner hilser det nye materiale velkomment og anerkender retningslinjen som et godt udgangspunkt for udviklingen af alkoholbehandlingen i Danmark.

Kommunerne har følgende generelle kommentarer:

- Kommunerne finder det positivt, at Sundhedsstyrelsen i de nationale kliniske retningslinjer har fokus på efteruddannelse og opkvalificering af personalets kompetencer.

OPRETTET: 17-12 2014 09:59

REF.:
VIBEKE ANDERSEN
VIAN@VEJEN.DK



- Hvis en retningslinje skal bruges i det daglige arbejde, skal den være kort og gennemskuelig. Denne retningslinje er ganske lang, hvilket kan betyde, at de relevante fagpersoner ikke vil benytte den i deres daglige virke.
- De syddanske kommuner ønsker en "Quick Guide" for netop denne retningslinje offentliggjort på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

DEL 2 – Specifikke kommentarer

Ad. afsnit 5.1:

Vedr. fokuseret spørgsmål: Kommunerne vurderer, at der er risiko for, at definitionen af målgruppen for døgnbehandling kan føre til en for snæver praksis, der udelukker borgere i andre situationer end de nævnte, som kunne have udbytte af døgnbehandling. Det kunne eksempelvis være borgere, der skal skærmes, eller borgere der har arbejde og/eller familie med meget små børn, hvor der er brug for en intensiv indsats som sikrer vilkår, der fordrer den nødvendige forandring.

Ad. bilag 6:

En retningslinje bør ikke stille spørgsmålstejn ved en problemstilling, men i stedet give svar. Derfor er kommunerne ikke fortalere for, at der bruges 'Fokuserede spørgsmål' i forhold til, om den ene eller anden metode er brugbar. Der bør i stedet være en konkret anbefaling i forhold til løsning af et givet problem.

Med venlig hilsen

Jakob Christian Kyndal

Formand for Sundhedsstrategisk Forum i Region Syddanmark

Kommentarer till förslag gällande nationella kliniska riktlinjer för behandling av alkoholproblem i Danmark

Inledning

Undertecknad har fått uppdrag av den danska Sundhedsstyrelsen att genomföra en "peer review" av ett förslag till danska nationella kliniska riktlinjer för behandling av alkoholproblem, dvs. en kollegial granskning som har sitt ursprung i de specifika erfarenheter undertecknad har av utarbetandet av riktlinjer inom missbruksområdet. I det följande avser jag att diskutera förslagets förtjänster och eventuella tillkortakommanden och, om så är möjligt, identifiera några tänkbara tillägg och förslag till förändringar. I en särskild bilaga kommer jag, på direkt uppmaning av uppdragsgivaren, att värdera kvalitén hos förslaget utifrån en standardiserad mall betecknad "AGREE II".

Förslagets förtjänster

Enligt undertecknads uppfattning bör en given riktlinje alltid sträva efter att grunda sin identifierade evidens på ett så brett underlag som möjligt, en omständighet som knappast är för handen för alla nationella riktlinjer (Bergmark 2007; Bergmark et al. 2014). I det fall som är aktuellt här framstår den generella hållningen som mycket tillfredsställande, detta då relevanta tidigare försök till såväl riktlinjer som systematiska inkluderas i underlaget för bedömning i de fall kvalitén framstår som tillräcklig. På ett likartat sätt uppvisar de prioriteringar som gjorts mellan olika typer av aggregerade material en väl genomtänkt uppsättning av överväganden. Det gäller t.ex. prioritering av de riktlinjer som producerats av NICE, vilka tveklöst torde utgöra de mest noggrant utformad riktlinjerna som finns att tillgå idag. Att använda sig av denna tillgängliga resurs framstår som en åtgärd som gynnar såväl vetenskaplig kvalitet som ekonomisk rationalitet.

Förslaget ansluter sig också till det mest moderna systemet för att gradera styrkan/stabiliteten hos ett givet evidensanspråk, det s.k. GRADE systemet. Till skillnad från tidigare dominerande system, s.k. evidenshierarkier, undviker GRADE motsättningar mellan olika typer av underliggande material, detta då graderingen sker i termer av sannolikheten för att de sammantagna observerade sambanden är korrekta (detta gäller såväl starka som helt frånvarande samband).

I bilaga 4 redovisar förslaget en viktig insikt; evidens rekommendationer är en färskvara som för att behålla sin legitimitet behöver uppdateras tämligen kontinuerligt. Den aktuella skrivningen anger att riktlinjerna bör uppdateras tre år efter utgivelsesdatum. Här bör dock ansvariga personer påminna sig om att en dylik ambition ofta kan vara svår att uppfylla då det sammanlagda arbetet med att förnya riktlinjer är mycket omfattande och kan ta flera år i anspråk (vilket skulle kunna

innebära att det redan efter ett drygt år måste arbetet med de uppdateringen av riktlinjerna inledas om de skall vara klara tre år efter tidigare publicering).

Undertecknad vill understryka vikten av att de prioriteringar som görs beträffande vilka interventioner som skall bedömas i riktlinjerna utgör en central punkt för riktlinjernas legitimitet hos avnämarna. I detta fall anges tydligt att det är en professionell arbetsgrupp som ha fått välja ut de frågeställningar de funnit varit mest relevanta.

Slutligen framstår den hårt strukturerade och något återhållsamma stilen hos förslaget som en tillgång, den upprepade strukturen i de olika kapitlen som berör enskilda interventioner förenklar läsningen av riktlinjerna.

Några problematiska detaljer

Det är endast i ett fall undertecknad har en mer tydligt avvikande åsikt beträffande de rekommendationer som framförs i förslaget. Det gäller rekommendationen avseende användningen av Community Reinforcement Approach (CRA). Vid genomgången av evidensen för denna rekommendation hänvisar förslaget till två studier varav dock ingen betecknar experimentintervention som CRA, vilket i sig måste betecknas som ganska störande givet att CRA är ett relativt etablerat varumärke. I den ena studien (Leigh et al., 1999) undersöks effekterna av vad som betecknas som "a volunteer support condition", författarna beskriver också experimentinterventionen som "an alternative to consider" i jämförelse med CRA. Den andra studien utgörs av den betydelsefulla UKATT studien som sattes upp för att jämföra effektiviteten hos Social Behaviour and Network Therapy (SBNT) med Motivational Enhancement Therapy (MET). I detta fall beskriver några av de mer prominenta forskarna inom UKATT gruppen (Copello et al., 2002) att SBNT brings together elements of network therapy Galanter, 1993a, Galanter, 1993b and Galanter, 1999, social aspects of the community reinforcement approach.

Den aktuella rekommendationen beskrivs också som grundad på en jämförelse mellan CRA och standardbehandling, också detta framstår som missvisande då UKATT studien använde sig av MET som kontrollintervention (MET har i och för sig tidigare föreslagits av Finney som en lämplig kandidat för att utgöra en reell standardisering när det gäller kontrollgruppsalternativ vid studier av behandlingsinterventioner för alkoholproblem, dvs alla experimentella studier av behandling av alkoholproblem skulle använda av MET som kontrollintervention). När det gäller studien av Leigh et al. (1999) är författarnas skrivning inte särskilt klar på huruvida kontrollalternativet skall betraktas som en aktiv intervention eller inte. Stöd för det förstnämnda alternativet finns dock att hämta i riktlinjerna från NICE i vilken man

på sid. 288 kan läsa att kontrollinterventionen betraktas som en aktiv alternativ intervention.

Givet ovanstående och det faktum att de studier som underbygger den aktuella rekommendationen inte innefattar några signifikanta resultat som berör relevanta utfallsmått, förfaller det mig som opåkallat att förslaget rekommenderar CRA.

En åsikt med en betydligt mindre underbyggnad, men som ändå kan förtjäna att nämnas som ett möjligt problem berör beskrivningarna av förslagets implementering. I förslagets inledning påpekas att riktlinjerna skall uppfattas som rådgivning för professionella, givet att de är riktlinjer är de inte heller juridiskt bindande, dvs de utgör inte regler eller författningstexter som utövar ett formellt yttre tvång beträffande de berörda personerna handlingsrepertoar. Så långt är allt gott och väl. Implementeringen av riktlinjerna berörs dock också i bilaga 2, där tonen ställvis är en annan. Här får läsaren veta att "Dette afsnit beskriver hvilke aktører (organisationer, faggrupper, myndigheder), der har et medansvar for at sikre udbredelsen af kendskab samt anvendelse af retningslinjens anbefalinger hos det personale, "der møder personer med alkoholafhængighed". Här framstår den professionella valfriheten (på flera nivåer) som relativt beskuren; på en övergripande nivå har flera olika aktörer ett ansvar för att säkra att de professionellas användning av riktlinjerna. Detta kan betraktas som ett möjligt problem i termer av en alltför tydlig "top-down" styrning som urholkar professionaliteten hos de som skall iscensätta riktlinjerna. Internationellt har t.ex. Gambrill (2006), av detta skäl, positionerat sig emot användningen av riktlinjer och istället starkt förordat ett "critical appraisal" perspektiv på hur en evidens-baserad praktik skall etableras

Förslag till ändringar

I första hand gäller detta de två problem som berörts i ovanstående avsnitt; rekommendationen av CRA och en viss ambivalens när det gäller beskrivningen av implementeringen av riktlinjerna.

Utöver dessa båda punkter är det i huvudsak ett mer kontextualiserande tillägg som saknas beträffande avnämarnas förståelse av hur riktlinjerna förhåller sig till den i många stycken annorlunda modellen "critical appraisal, tydligast artikulera av Sackett et al.. Som svensk känner jag inte till huruvida "critical appraisal" varit viktig i den danska diskussionen av EBP men tänker mig att så skulle kunna vara fallet (dvs. i den bemärkelsen vara lik den svenska situationen).

Kanske skulle också några metodologiska ställningstaganden kunna lyftas fram något. Bilaga 5 hänvisar till metodhandboken på Sundhedsstyrelsen vilken skulle

kunna uppdateras med hänsyn till dels nödvändigheten att undvika en sammanblandning av olika typer av kontrollbetingelser i systematiska översikter (Karlsson & Bergmark 2014) och dels en uppmärksamhet på en möjlig bias via s.k. ”researcher allegiance” i såväl primärstudier som systematiska översikter (Karlsson, Bergmark & Lundström 2014).

Referenser

- Bergmark, A. (2007) Guidelines and evidence-based practice, *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*, 24: 589-599.
- Bergmark, A., von Greiff, N. & Skogens L. (2014) The pursuit of evidence-based practice – comparisons of three guidelines on psychosocial interventions for alcohol problems, *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*, 31:271- 288
- Copello A, Orford J, Hodgson R, Tober G, Barrett C on behalf of the UKATT research team. (2002) Social behaviour and network therapy: basic principles and early experiences. *Addict Behav* 27:345-66
- Gambrill, E. (2006) Evidence-Based Practice and Policy: Choices Ahead. *Research on Social Work Practice* 2006; 16; 338-357 .
- Karlsson; P. & Bergmark, A. (2014) Compared with what? An analysis of control group types in Cochrane and Campbell reviews of psychosocial treatment efficacy with substance use disorders, *Addiction* DOI: 10.1111/add.12799
- Karlsson, P., Bergmark, A, & Lundström, T. (2014) Procedures and claims among US evidence-producing organizations: the case of the Incredible Years programme. *Evidence & Policy*, 10:61-76
- Leigh, G., Hodgins, D. C., Milne, R., et al. (1999) Volunteer assistance in the treatment of chronic alcoholism. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 25, 543–559.
- Sackett, D., Rosenberg, W., Gray, M., Haynes, B., & Richardson, S. (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71

Peer review af national klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

Manuskriptets styrker.

Retningslinjen er udarbejdet af en kompetent arbejdsgruppe med et indgående kendskab til den specialiserede alkoholbehandling i Danmark.

Retningslinjens 12 fokuserede spørgsmål omhandler væsentlige områder, som en behandler i Danmark vil skulle tage stilling til ved behandling af mennesker med alkoholafhængighed. Arbejdsgruppen påpeger at retningslinjen ikke omhandler en udtømmende beskrivelse af evidensbaseret alkoholbehandling. Det er en god ide at begrænse den nationale retningslinjen og i stedet referer til NICE-retningslinjen som er mere omfattende.

I retningslinjen er anvendt den nyeste internationale litteratur. Man har valgt at fremhævet resultater fra randomiserede kontrollerede undersøgelser, der i henhold til GRADE – systemet giver den højest viden om udbyttet af en given indsats. I bilagene er der på relevant vis redegjort for udvælgelsen af den udvalgte litteratur.

Forud for arbejdsgruppens anbefaling af en given indsats er i tabelform omstillet en oversigt over evidensen. Det er en god ide men tabellerne kunne dog forbedres, se nedenfor.

Manuskriptets væsentligste svagheder og mangler

1.2 Afgrænsning af patientgruppen

Det angives at målgruppen er alkoholafhængige eksklusiv patienter med psykotiske sygdomme. Man burde også ekskludere patienter med svær intellektuel reduktion (udviklingshæmmede).

Det er uklart om patienter med andet misbrug også er inkluderet eller det kun er patienter hvor alkoholafhængighed er hovedproblemet.

Retningslinjen omhandler behandling af voksne med alkoholafhængighed. Der foreslås at man angiver at målgruppen er 18 år og derover, samt at det ikke har været muligt at give specifikke anbefalinger for børn og unge mellem 10 og 17 år.

1.3 Målgruppe /bruger

Betegnelsen ”bruger” er uheldig, da nogle institutioner anvender denne betegnelse om deres patienter/klienter. Jeg vil foreslå, at man blot skriver ”retningslinjens målgruppe”

1.4 Emneafgrænsning

Det angives at retningslinjen ikke er udtømmende, og at den faglige arbejdsgruppe har udvalgt de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen.

Ud fra et behandlersynspunkt (Behandlere i alkoholbehandlingsinstitutioner og praktiserende læger), mangler nogle vigtige områder, hvor man i daglig praksis har brug for at kende evidensen. Jeg vil foreslå følgende:

- 1) Valget mellem afholdenhed versus reduceret alkoholforbrug som målsætning for behandlingen
- 2) Evidensen for brug af biokemiske markører ved monitorering af behandlingens indflydelse på alkoholforbruget.
- 3) Valg af metoder for måling af behandlingens effekt på alkoholforbruget. Skal man bruge skalaer og i givet fald, hvilke kan så anbefales.

2. Familieorienteret eller individuel alkoholbehandling

I tabel 2.6 vises en oversigt over evidensen. Jeg synes denne tabel er misvisende. Man angiver effekten som en standard deviation der er lavere eller højere, hvilket ikke er et typisk effektmål og det er ikke forklaret i bilag 5. Jeg har læst nogle af de refererede studier (retningslinjens referencer: 6, 13, 16, 18). I disse studier

anvender man "effect size" som mål for effekt, hvilket er det mest almindelige, og man burde derfor bruge disse i tabellen. At man i flere af studierne oplyser effect size uden sikkerhedsgrænser eller signifikansniveau er meningsløst. De enkelte studier omhandler en lav patientdeltagelse der allokeres til flere former for interventioner (2 til 4), hvorved deltagerantallet i de enkelte interventioner bliver meget lavt. Nogle studier viser ingen effekt (f.eks. Ref. 18). For mig at se er evidensen meget lav for familieorienteret behandling. Retningslinjens stærke anbefaling kan give patienterne en formodning om, at de får en meget virksom behandling, hvilket ikke er dokumenteret. Det må også formodes, at partnerne skal bruge en del ressourcer på at deltage i behandlingen, f.eks. (brug af feriedage, tabt arbejdstidsfortjeneste o.l.). Både forventninger, der ikke indfries, og brug af spildte ressourcer, vil jeg betragte som en bivirkning. Ud fra ovennævnte mener jeg at anbefalingens styrke højest kan rubriceres under "svag/betinget anbefaling eller som en konsensusbeslutning i arbejdsgruppen.

3. Rådgivning af pårørende uden den alkoholafhængige

Jeg er enig i anbefalinger og evidensniveau, bl.a. er der signifikant flere alkoholafhængige, der opstarter behandling i op til 3 måneder (RR 3,13 (1.03-9,49)). Tabellen 3.7 beskriver effekten ved relativ risiko hvilket er informativt. Der angives dog også en absolut effekt, hvor der bl.a. står 4 laver (18,92 lavere til 10,92 højere) i henhold til reference 27. Det er svært at tolke disse opgørelser i relation til evidens.

4. Alkoholbehandling i gruppe eller individuelt

Enig i anbefalingen. Jeg har de samme kommentarer til tabel 4.7 som angivet under tabel 3.7.

5. Døgnbehandling eller dagbehandling

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at man kan overveje begge tilbud som behandlingsform ved alkoholafhængighed.

Der findes imidlertid ingen forskel mellem døgn og dagbehandling i forhold til efterfølgende alkoholforbrug, men finder i en ældre undersøgelse fra 1994, at signifikant flere gennemfører døgnbehandling (ref. 35).

Det er ikke sandsynliggjort, at en gennemførelse af døgnbehandling på sigt bedre prognosen for alkoholafhængige. Da døgnbehandling koster betydeligt mere, burde man anbefale dagbehandling.

Det er muligt at hjemløse har bedre gavn af døgnbehandling. Dette kan man imidlertid ikke konkludere ud fra at over halvdelen, der fik døgnbehandling var hjemløse. Det ville kræve en randomiseret kontrolleret undersøgelse, hvor der kun indgik hjemløse, som blev allokeret til dag eller døgnbehandling.

Jeg mener, at anbefalingen bør bero på en konsensusbeslutning i arbejdsgruppen dvs "god praksis".

Samme kommenteret til tabel 5.7 som under tabel 3.7.

6. Community Reinforcement Approach (CRA) eller standard behandling til socialt udsatte

Der refereres til to randomiserede kontrollerede undersøgelser hvor det kun er muligt at estimere effekten af CRA i den ene undersøgelse (ref. 40). Denne undersøgelse viste ingen signifikant effekt af CRA indsatsen, hverken på alkoholforbrug eller frafald. Det nævnes flere gange at der var en tendens til mindre frafald ved CRA. Jeg mener det er uheldigt at fremhæve en tendens som et vigtigt fund, da man i bilag 5 angiver at man kun accepterer et signifikansniveau $P < 0,05$. Man kan således ikke udelukke, at frafaldet var større ved CRA. Jeg mener at anbefalingen bør bero på en konsensusbeslutning i arbejdsgruppen dvs "god praksis".

7. Struktureret samtale og behandling med disulfiram eller struktureret samtale alene

8. Struktureret samtale og behandling med disulfiram eller disulfiram alene

Jeg er enig. De refererede studier viser ingen effekt af disulfirambehandling. Der angives en tendens til flere afholdende dage. Se mine kommentarer vedr. tendenser under afsnit 6. Ved ældre mennesker med alkoholafhængighed skulle man måske give en stærk anbefaling imod disulfirambehandling da der er en øget risiko for konfusion (1).

1. O'Connell H, Chin AV, Cunningham C, Lawlor B. Alcohol use disorders in elderly people--redefining an age old problem in old age. *Bmj*. 2003 Sep 20;327(7416):664-7.

9. Struktureret samtale og behandling med acamprosot eller struktureret samtale alene

Enig i anbefalingen. Det angives at subgruppeanalyser viser, at der er større effekt af acamprosot i det studie, hvor samtalebehandlingen var baseret på kognitive teknikker. Subgruppeanalyser bryder imidlertid randomiseringen, hvilket medfører en lav evidens.

10. Struktureret samtale og behandling med naltrexon eller struktureret samtale alene

Enig i at anbefalingen er svagere end ved acamprosot da der er flere bivirkninger ved behandling med naltrexon. Samme kommentarer vedr. subgruppeanalyser som under punkt 9.

11. Struktureret samtale og behandling med nalmefen eller struktureret samtale alene

Evidensgrundlaget er begrænset og svagere end evidensen for acamprosot og naltrexon. Det er derfor rimeligt at give en lavere styrke af anbefalingen. Det angives, at man ikke bør tilbyde nalmefen til patienter med psykiatrisk ko-morbiditet, da disse er ekskluderet i flere af studierne omhandlende nalmefen. Det gælder også flere studier omhandlende de to andre præparater f.eks. ref. 60 og 64. Her er patienter med psykiatriske sygdomme ekskluderet, hvis de har behov for psykofarmaka.

12. Varighed af ambulant alkoholbehandling: tre måneder eller længere

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at man overvejer struktureret alkoholbehandling af 3 måneders varighed. Anbefalingen bygger på en randomiseret undersøgelse af patienter med stof eller/og alkoholmisbrug samt en meta-analyse af kognitiv behandling. Ingen af de to studier omhandler alene alkoholaafhængige. Det er dog plausibelt at antage, at man ville få samme resultater hos patienter, hvor alkohol er hovedproblemet. Da der ikke dokumenteres nogen effekt ved mere end 3 måneders behandling, synes sundhedsstyrelsen anbefaling relevant.

13. Efterbehandling

Der er lav evidens for effekten af efterbehandling og de refererede studier viser kun en tendens, hvor RR = 1,4 (0,84 til 2,33) for andelen af personer afholdende efter 12 måneder. Den anbefaling bør være svag.

Forslag til ændringer

De fleste af mine forslag til ændringer fremgår af ovennævnte afsnit, herudover har jeg følgende:

- 1) Under centrale budskaber skrives ”tilbyd kognitiv familieorienteret alkoholbehandling” der bør stå ”tilbyd kognitiv adfærdsterapeutisk familieorienteret alkoholbehandling”.
- 2) De fleste tabeller er svære at forstå, og jeg tvivler på at retningslinjens målgruppe vil kunne tolke tallene i tabellerne. Jeg vil forslå at man, hvor det er muligt anvender ”effect sizes” og giver en populær tolkning af hvilken betydning de har f.eks. som vist i tabel 1.

Tabel 1. Fortolkning af Cohen's d eller Hedge's d

Effect-size	Klinisk betydning	Eksempel fra "dagligdagen"
0	Ingen	Grupper helt ens, (ingen effekt af behandlinger/indsat)
0,2	Lille	"Højdeforskel mellem 15 og 16 årige piger"
0,5	Moderat	"Højdeforskel mellem 15 og 18 årige piger"
0,8+	Stor	"Højdeforskel mellem 10 og 18 årige piger"