

*TILLÆG TIL DEN NATIONALE
KLINISKE RETNINGSLINJE FOR
BEHANDLING AF
ALKOHOLAFHÆNGIGHED:*

Valg af farmakologisk behandling

Tillæg til den nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed

© Sundhedsstyrelsen, 2016. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 1.0

Versionsdato: 5. december 2016

Format: PDF

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, (*mm og åååå*).

Elektronisk ISBN:

HØRINGSVERSION

Indhold

1	Indledning	7
1.1	Formål	7
1.2	Afgrænsning af patientgruppe	7
1.3	Målgruppe/brugere	7
1.4	Emneafgrænsning	8
1.5	Patientperspektivet	8
1.6	Juridiske forhold	8
2	Naltrexon vs. acamprosat til længerevarende afholdenhed	10
2.1	Fokuseret spørgsmål 1	10
2.2	Anbefaling	10
2.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	10
2.4	Baggrund for valg af spørgsmål	10
2.5	Litteratur	10
2.6	Gennemgang af evidensen	10
2.7	Arbejdsgruppens overvejelser	11
2.8	Rationale for anbefaling	12
2.9	Evidensprofil	12
3	Acamprosat vs. disulfiram til længerevarende afholdenhed	16
3.1	Fokuseret spørgsmål 3	16
3.2	Anbefaling	16
3.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	16
3.4	Baggrund for valg af spørgsmål	17
3.5	Litteratur	17
3.6	Gennemgang af evidensen	17
3.7	Arbejdsgruppens overvejelser	18
3.8	Rationale for anbefaling	19
3.9	Evidensprofil	19
4	Naltrexon vs. disulfiram til længerevarende afholdenhed	22
4.1	Fokuseret spørgsmål 5	22
4.2	Anbefaling	22
4.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	22
4.4	Baggrund for valg af spørgsmål	23
4.5	Litteratur	23
4.6	Gennemgang af evidensen	23
4.7	Arbejdsgruppens overvejelser	23
4.8	Rationale for anbefaling	24
4.9	Evidensprofil	25
5	Naltrexon vs. acamprosat til reduktion i forbrug	28
5.1	Fokuseret spørgsmål 2	28
5.2	Anbefaling	28
5.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	28
5.4	Baggrund for valg af spørgsmål	28
5.5	Litteratur	28
5.6	Gennemgang af evidensen	28
5.7	Arbejdsgruppens overvejelser	29
5.8	Rationale for anbefaling	30
5.9	Evidensprofil	30
6	Nalmefen vs. naltrexon til reduktion i forbrug	34
6.1	Fokuseret spørgsmål 8	34
6.2	Anbefaling	34
6.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	34
6.4	Baggrund for valg af spørgsmål	34

6.5	Litteratur	34
6.6	Arbejdsgruppens overvejelser.	34
6.7	Rationale for anbefaling	35
7	Nalmefen vs. acamprosat til reduktion i forbrug	36
7.1	Fokuseret spørgsmål 7	36
7.2	Anbefaling	36
7.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	36
7.4	Baggrund for valg af spørgsmål	36
7.5	Litteratur	37
7.6	Rationale for anbefaling	37
8	Referenceliste	38
9	Bilagsoversigt	40
	Bilag 1: Baggrund	41
	Bilag 2: Implementering	42
	Bilag 3: Monitorering	43
	Bilag 4: Opdatering og videre forskning	44
	Bilag 5: Beskrivelse af anvendt metode	45
	Bilag 6: Fokuserede spørgsmål	46
	Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	55
	Bilag 8: Søgebeskrivelser og evidensvurderinger	58
	Bilag 9: Evidensvurderinger	59
	Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen	60

EVIDENSENS KVALITET – DE FIRE NIVEAUER

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). For yderligere beskrivelse se:

<http://www.gradeworkinggroup.org/> og [bilag 7](#).

Høj (⊕⊕⊕⊕)

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕○)

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕○○)

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav (⊕○○○)

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

ANBEFALINGENS STYRKE

Stærk anbefaling for ↑↑

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre. Anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis ✓

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. En anbefaling om god

praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de er stærke eller svage.

HØRINGSVERSION

Centrale budskaber

↑ Overvej behandling med enten naltrexon eller acamprosat, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til personer som ønsker længerevarende afholdenhed (⊕○○○).

↑ Overvej behandling med acamprosat fremfor disulfiram, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til personer som ønsker længerevarende afholdenhed (⊕○○○).

↑ Overvej behandling med naltrexon fremfor disulfiram, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til personer som ønsker længerevarende afholdenhed (⊕○○○).

↑ Overvej behandling med naltrexon frem for acamprosat, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til personer som ønsker reduktion i forbrug (⊕○○○).

√ Det er god praksis at give naltrexon frem for nalmefen, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til personer som ønsker reduktion i forbrug.

√ Det er god praksis, kun i sjældne tilfælde, at overveje nalmefen eller acamprosat som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til personer som ønsker reduktion i forbrug.

1 Indledning

1.1 Formål

Formålet med de nationale kliniske retningslinjer er at sikre en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

En national klinisk retningslinje indeholder alene konkrete handlingsanvisninger indenfor udvalgte, velafgrænsede kliniske problemstillinger (dvs. *hvad* der skal gøres og *hvem* er det relevant for). Den har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (*hvem* skal tilbydes indsatsen, *hvem* der skal tilbyde indsatsen) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på *ressourcerne* og er disse til stede). Disse typer af problemstillinger kan eksempelvis håndteres i en visitationsretningslinje, et pakkeforløb, et forløbsprogram, et referenceprogram eller en medicinsk teknologivurdering (MTV).

Sundhedsstyrelsen udgav i marts 2015 en [national klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed](#)⁽¹⁾ som omfatter både farmakologisk og non-farmakologisk behandling. Formålet med dette tillæg til den eksisterende nationale kliniske retningslinje er at styrke og ensarte kvaliteten i alkoholbehandling indenfor det farmakologiske område. Inden for det farmakologiske område tager den eksisterende nationale kliniske retningslinje stilling til de 4 godkendte lægemidler *i forhold til ingen farmakologisk behandling*. Med baggrund i anbefalingerne i den eksisterende nationale kliniske retningslinje er formålet med dette tillæg således at give anbefalinger for *valget* mellem de 4 lægemidler som supplement til samtalebehandling.

1.2 Afgrænsning af patientgruppe

Dette tillæg til den eksisterende nationale kliniske retningslinje om behandling af alkoholafhængighed omhandler behandling af personer over 18 år, der er alkoholafhængige eller har et skadeligt alkoholforbrug⁽²⁾ (ICD-10: F101, F102), og hvor læge og patient er enige om, at der er behov for farmakologisk behandling som tillæg til øvrig behandling.

Der er udarbejdet en [national klinisk retningslinje for udredning og behandling af personer med samtidig alkoholafhængighed og psykisk lidelse](#)⁽¹⁾, hvorfor denne patientgruppe ikke er omfattet af denne retningslinje.

1.3 Målgruppe/brugere

Dette tillæg til den nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed henvender sig hovedsageligt til klinikere, herunder praktiserende læger og psykiatere og har til formål at støtte læger involveret i den farmakologiske behandling af alkoholafhængighed.

Alkoholafhængige personer og pårørende kan ligeledes orientere sig i retningslinjen.

1.4 Emneafgrænsning

Tillæg til den nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Det er vigtigt at understrege, at dette er et tillæg til en eksisterende retningslinje som kun beskæftiger sig med den farmakologiske del af behandlingen. I den oprindelige retningslinje sås isoleret på, om der skulle bruges farmakologisk behandling, men ikke om den ene behandling er bedre end den anden. I dette tillæg sammenlignes de enkelte farmakologiske præparater. Det skal understreges, at der udelukkende er inkluderet evidens for effekt af farmakologisk behandling, når den tilbydes som et supplement til den strukturerede samtalebehandling⁽¹⁾.

Arbejdsgruppen har valgt at se på de fire godkendte præparater indenfor alkoholbehandling; naltrexon, acamprosat, disulfiram og nalmefen og sammenligne deres effekt og bivirkninger indbyrdes.

Arbejdsgruppen har valgt at forholde sig til både alkoholafhængige personer med ønske om afholdenhed, samt til alkoholafhængige personer, der ønsker reduktion i deres forbrug, da de forskellige lægemidlers virkningsmekanisme adskiller sig betydeligt på dette område. Det har dog ikke været muligt at opdele litteraturen i forhold til afholdenhed eller reduktion i forbrug. Dette gør, at besvarelsen af de fokuserede spørgsmål er opdelt, men at samme litteratur er anvendt, dog med fokus på forskellige outcome.

Arbejdsgruppen formulerede 9 fokuserede spørgsmål for at dække de 4 lægemidler. Arbejdsgruppen valgte dog efterfølgende ikke at lave anbefalinger for disulfiram til nedsat forbrug, da fast behandling med disulfiram ikke kan anvendes til denne gruppe personer.

1.5 Patientperspektivet

Det er vigtigt, at patientens værdier og præferencer løbende inddrages i behandlingsforløbet.

I denne retningslinje er patientperspektivet repræsenteret via Danske Patienter, som har udpeget medlemmer i den nedsatte referencegruppe. Derudover har de haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne af referencegruppen i [bilag10](#).

1.6 Juridiske forhold

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab.

Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne.

Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse.

Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

HØRINGSVERSION

Naltrexon vs. acamprosat til længerevarende afholdenhed

1.7 Fokuseret spørgsmål 1

Bør man anvende naltrexon frem for acamprosat, når farmakologisk behandling ønskes som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige personer som ønsker længerevarende afholdenhed?

1.8 Anbefaling

↑ **Overvej behandling med enten naltrexon eller acamprosat, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til personer som ønsker længerevarende afholdenhed (⊕○○○).**

1.9 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Ved anvendelse af acamprosat skal man være særlig opmærksom på, at acamprosat kan være besværligt for personen at indtage, da doserne skal indtages 3 gange dagligt, og det bør drøftes om eventuelle understøttende tiltag kan hjælpe med at øge compliance. Naltrexon og acamprosat har forskellige bivirkningsprofiler, og valg af behandling vil afhænge af den enkeltes accept af disse bivirkninger. Det vil derfor være op til den enkelte læge, i samråd med personen der skal i behandling, at vurdere hvad der passer bedst.

Absolutte kontraindikationer for behandling med naltrexon: Alvorligt nedsat leverfunktion, alvorlig nedsat nyrefunktion, samtidigt indtag af opioider og akut hepatitis.

Absolutte kontraindikationer for behandling med acamprosat: Nedsat nyrefunktion med GFR < 30 ml/min.

1.10 Baggrund for valg af spørgsmål

Spørgsmålet er valgt for at afdække om der foreligger evidens for, hvorvidt naltrexon og acamprosat er forskellige mht. effekt og bivirkninger i behandling af alkoholafhængige personer som ønsker længerevarende afholdenhed.

1.11 Litteratur

En systematisk søgning efter primær litteratur uden tidsbegrænsning blev foretaget. Der blev fundet 8 studier⁽⁴⁻¹¹⁾ egnet som evidensgrundlag for de to fokuserede spørgsmål, om hvorvidt man bør give naltrexon eller acamprosat til alkoholafhængige personer som ønsker afholdenhed eller reduktion i forbrug.

Link til flow charts findes på sst.dk ([LINK](#)).

1.12 Gennemgang af evidensen

De inkluderede studier var alle randomiserede forsøg. Fælles for studierne var, at populationerne var små og blandede (min. 36 randomiserede personer⁽⁴⁾, max. 612 randomiserede personer⁽⁵⁾) samt af meget ringe metodisk kvalitet. Seks studier havde behandlingstider på 3-4 mdr^(4-6,9,11). Et studie behandlede i 12 mdr.⁽¹⁰⁾ og ét studie behandlede dagligt i 3 mdr. og op til 12 mdr. efter behov⁽⁷⁾.

Alle studier sammenlignede behandling med acamprosat eller naltrexon begge i kombination med samtalebehandling. Det fremgik generelt ikke af studierne, hvorvidt det formulerede behandlingsmål i studierne var afholdenhed eller reduceret forbrug.

Der blev fundet klinisk relevant effekt på det kritiske outcome; ædru dage 12 mdr. efter behandlingsstart til fordel for naltrexon. Der blev ikke fundet klinisk relevant forskel på øvrige kritiske outcomes, og ingen studier havde rapporteret det kritiske outcome; andel afholdende, 12 mdr. efter behandlingsstart.

Der blev fundet klinisk relevant effekt på de vigtige outcome: diarre ved behandlingsafslutning, tid til recidiv og konsum pr. drikkeepisode 3 mdr. efter behandlingsstart til fordel for naltrexon. Omvendt blev der fundet klinisk relevant effekt på de vigtige outcome: kvalme ved behandlingsafslutning, opkast ved behandlingsafslutning og søvnforstyrrelser ved behandlingsafslutning til fordel for acamprosat. Der blev ikke fundet klinisk relevant forskel på øvrige vigtige outcome.

Kvaliteten af både de kritiske og de vigtige outcome var samlet set meget lav grundet risiko for bias, inkonsistente resultater og upræcise effektestimater.

1.13 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen var samlet set meget lav
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	<p>Der ses større effekt på afholdenhed ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat.</p> <p>Naltrexon giver flere bivirkninger med større risiko for kvalme, opkastninger og søvnforstyrrelser sammenlignet med acamprosat. Acamprosat giver omvendt større risiko for diarre sammenlignet med naltrexon.</p>
Patientpræferencer	Behandling med naltrexon og acamprosat kan være præferencefølsomt. Nogle personer vil foretrække naltrexon grundet engangsdoseringen, andre vil foretrække acamprosat på trods af flergangsdoseringen, da der oftest er færre bivirkninger ved denne behandling.
Andre overvejelser	Det er klinisk praksis at give farmakologisk behandling i minimum 6 måneder, men det er indtil videre ikke

muligt at sige noget om optimal behandlingsvarighed.

Da naltrexon behandling og samtidig indtagelse af opioid kan medføre livsfarlig forgiftning anbefales personer i behandling at bære et kort, hvoraf det fremgår, at de er naltrexonbehandling.

1.14 Rationale for anbefaling

Naltrexon synes at have bedre effekt på outcomes, der er direkte relateret til afholdenhed, desuden synes frafaldet mindre i naltrexonbehandling end ved acamprosatbehandling, formentlig fordi acamprosat skal indtages tre gange dagligt. Forskellen i frafald er ikke signifikant, og dette kan hænge sammen med bivirkningsprofilen ved naltrexonbehandling. Det endelige valg af præparat vil således være afhængigt af den enkeltes situation og præferencer.

Anbefalingen er svag, da kvaliteten af evidensen til vurdering af forskel i effekt af de to præparater i forhold til opnåelse af afholdenhed samlet set er meget lav, og begge præparater sidestilles derfor. Det skal igen understreges, at anvendelsen af begge præparater skal ske i tillæg til samtalebehandling.

I Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed er formuleret en stærk anbefaling for behandling med acamprosat til alkoholafhængige personer og en svag anbefaling for behandling med naltrexon til alkoholafhængige personer sammenlignet med ingen farmakologisk behandling. Begge anbefalinger er baseret på en sammenligning mellem *farmakologisk behandling i kombination med samtalebehandling* og *samtalebehandling alene*. Der skelnes i de nationale kliniske retningslinjer således ikke mellem, om målet med behandlingen er reduktion i forbrug eller afholdenhed, og der er heller ikke foretaget nogen direkte sammenligning *mellem* de to præparater.

1.15 Evidensprofil

Population: Alkoholafhængige personer og personer med skadeligt alkoholforbrug

Intervention: Naltrexon og struktureret samtalebehandling

Sammenligning: Acamprosat og struktureret samtalebehandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at den afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Acamprosat	Naltrexon		
Søvn- forstyrrelser (Insomnia)	Relative risiko: 2.46 (CI 95% 1.04 - 5.82) Baseret på data fra 113 patienter i 2 studier ^(4,9)	102 per 1.000	251 per 1.000	Moderat På grund af upræcist effektestimat	Sandsynligvis en væsentlig øget risiko for søvnforstyrrelser ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
Ved behandlings- afslutning (vigtigt outcome)		Forskel: 149 flere per 1.000 (CI 95% 4 flere - 492 flere)			

Frafald af alle årsager (withdrawal due to all cause) Ved behandlings-afslutning (kritisk outcome)	Relative risiko: 0.87 (CI 95% 0.75 - 1.0) Baseret på data fra 1536 patienter i 8 studier ^(4,11)	358 per 1.000	311 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias	Sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel på om acamprosat øger frafald af alle årsager sammenlignet med naltrexon
Andel afholdende (abstinent subjects) 3 mdr efter behandlingsstart (vigtigt outcome)	Relative risiko: 1.0 (CI 95% 0.82 - 1.23) Baseret på data fra 529 patienter i 3 studier ^(6,8,9)	394 per 1.000	394 per 1.000	Moderat På grund af alvorligt upræcist effekttestimat	Sandsynligvis ingen øget andel afholdende 3 mdr efter behandlingsstart ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
Frafald pga. bivirkninger, (withdrawal due to adverse events) Ved behandlings-afslutning (vigtigt outcome)	Relative risiko: 0.91 (CI 95% 0.47 - 1.73) Baseret på data fra 1298 patienter i 5 studier ^(5,6,8-10)	43 per 1.000	39 per 1.000	Lav på grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effekttestimat	Muligvis ingen eller ubetydelig forskel i frafald pga. bivirkninger ved indtagelse af acamprosat sammenlignet med naltrexon
Diarre (diarrhea) Ved behandlings-afslutning (vigtigt outcome)	Relative risiko: 0.59 (CI 95% 0.33 - 1.06) Baseret på data fra 755 patienter i 3 studier ^(4,5,9)	590 per 1.000	348 per 1.000	Moderat på grund af alvorligt inkonsistente resultater	Sandsynligvis væsentlig nedsat risiko for diarre ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
Opkast (vomiting) Ved behandlings-afslutning (vigtigt outcome)	Relative risiko: 1.66 (CI 95% 1.08 - 2.56) Baseret på data fra 648 patienter i 2 studier ^(4,5)	90 per 1.000	149 per 1.000	Moderat på grund af alvorligt upræcist effekttestimat	Sandsynligvis nogen øget risiko for opkast ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events) Ved behandlings-afslutning (kritisk outcome)	Relative risiko: 0.46 (CI 95% 0.17 - 1.23) Baseret på data fra 774 patienter i 2 studier ^(5,7)	57 per 1.000	26 per 1.000	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias og meget alvorligt upræcist effekttestimat	Vi er usikre på, om acamprosat øger risikoen for alvorlige bivirkninger sammenlignet med naltrexon da kvaliteten af evidensen er meget lav.
Kvalme (Nausea)	Relative risiko: 1.42 (CI 95% 1.13 - 1.79)	212 per 1.000	301 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias	Sandsynligvis en væsentlig øget risiko for

Ved behandlings-afslutning (vigtigt outcome)	Baseret på data fra 887 patienter i 4 studier ^(4,5,7,9)	Forskel: 89 mere per 1.000 (CI 95% 28 flere - 167 flere)			kvalme ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat	
Andel afholdende (abstinent subjects)					Vi fandt ingen studier, der opgjorde andel afholdende 12 mdr. efter behandlingsstart	
12 mdr. efter behandlingsstart (kritisk outcome)						
Deltagere med en eller flere binge drikke dage (Participants with >1 HDD)	Relative risiko: 1.01 (CI 95% 0.93 - 1.1) Baseret på data fra 620 patienter i 1 studier ⁽⁵⁾	779 per 1.000	787 per 1.000	Moderat På grund af upræcist effekttestimat	Sandsynligvis ingen forskel eller meget få ekstra binge drikkedage ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat	
12 mdr efter behandlingsstart (vigtigt outcome)		Forskel: 8 mere per 1.000 (CI 95% 55 færre - 78 flere)				
Ædru dage (abstinent days)	Målt med: SMD				Moderat på grund af alvorlig risiko for bias	Sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel i ædru dage ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)	Baseret på data fra 865 patienter i 4 studier ^(5,7,9,11)	Forskel: SMD 0.07 lavere (CI 95% 0.27 lavere - 0.13 højere)				
Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (time to relapse)	Målt med: SMD				Moderat på grund af alvorlig risiko for bias	Sandsynligvis længere tid til recidiv ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
(vigtigt outcome)	Baseret på data fra 356 patienter i 3 studier ^(7,9,10)	Forskel: SMD 0.34 højere (CI 95% 0.05 højere - 0.63 højere)				
Binge drikke dage (heavy drinking days)					Vi fandt ingen studier, der opgjorde binge drikke dage 3 mdr. efter behandlingsstart	
3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)						
Binge drikke dage (Heavy drinking days)					Vi fandt ingen studier, der opgjorde binge drikke dage 12 mdr. efter behandlingsstart	
12 mdr. efter Behandlingsstart (vigtigt outcome)						
Ædru dage (abstinent days)	Målt med: antal dage				Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat og alvorlig risiko for bias	Muligvis væsentlig flere ædru dage ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
12 mdr. efter behandlingsstart (kritisk)	Baseret på data fra 157 patienter i 1 studie ⁽¹⁰⁾	Forskel: MD 63.0 flere (CI 95% 24.8 flere - 101.19 flere)				

outcome)				
<p>Ædru dage i procent (percent abstinent days)</p> <p>12 mdr. efter behandlingsafslutning (vigtigt outcome)</p>	<p>Målt med: procent dage</p> <p>Baseret på data fra 612 patienter i 1 studier⁽⁵⁾</p>	<p>Forskæl: MD 3.6 højere (CI 95% 1.38 lavere - 8.58 højere)</p>	<p>Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat</p>	<p>Sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel på procent ædru dage ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat</p>
<p>Konsum pr. drikkeepisode (numbers of drinks pr drinking episode)</p> <p>3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)</p>	<p>Målt med: antal genstande per drikkeepisode</p> <p>Baseret på data fra 148 patienter i 2 studier^(9,11)</p>	<p>7.5 (Median) Forskæl: MD 1.82 færre (CI 95% 3.34 færre - 0.3 færre)</p>	<p>Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat</p>	<p>Sandsynligvis noget nedsat konsum pr drikke episode ved indtagelsen af naltrexon sammenlignet med acamprosat</p>
<p>Konsum pr. drikkeepisode (numbers of drinks pr drinking episode)</p> <p>12 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)</p>	<p>Målt med: antal genstande per drikkeepisode</p> <p>Baseret på data fra 157 patienter i 1 studier⁽¹⁰⁾</p>	<p>9.0 (Median) Forskæl: MD 5.0 lavere (CI 95% 7.04 lavere - 2.96 lavere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig risiko for bias, og alvorligt upræcist effektestimat</p>	<p>Naltrexon nedsætter muligvis konsum pr drikkeepisode sammenlignet med acamprosat</p>

Acamprosat vs. disulfiram til længerevarende afholdenhed

1.16 Fokuseret spørgsmål 3

Bør man anvende acamprosat fremfor disulfiram, når farmakologisk behandling ønskes som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige personer som ønsker længerevarende afholdenhed?

1.17 anbefaling

↑ **Overvej behandling med acamprosat fremfor disulfiram, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til personer som ønsker længerevarende afholdenhed (⊕○○○).**

1.18 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Ved anvendelse af acamprosat skal man være særlig opmærksom på, at acamprosat kan være besværligt for personen at indtage, da doserne skal indtages 3 gange dagligt, og det bør drøftes om eventuelle understøttende tiltag kan hjælpe med at øge compliance. Sammenlignet hermed skal disulfiram indtages én gang dagligt eller 2 gange ugentligt.

Disulfiram og acamprosat har forskellige virkningsmekanismer. Hensigten med disulfiram er at afholde personen fra at drikke alkohol, da disulfiram-alkoholreaktionen fremkalder en række ubehagelige symptomer. Acamprosat dæmper derimod nogle personers trang til alkohol (craving).

Disulfiram og acamprosat har forskellige bivirkningsprofiler, og præferencer vil afhænge af den enkeltes ønske om virkning og accept af bivirkninger. Det vil derfor være op til den enkelte læge i samråd med personen i behandling at vurdere, hvad der passer denne bedst. Ved behandling med disulfiram skal man udvise forsigtighed ved personer med leversygdom⁽¹²⁾.

Ved behandling med disulfiram bør man være opmærksom på den potentielt livsfarlige disulfiram-alkoholreaktion, som alkoholindtagelse under disulfirambehandling kan medføre. Disulfirambehandling forudsætter derfor fuldstændig afholdenhed. Personer, der vælger disulfiram behandling, bør være motiverede og klar over disulfiram-alkoholreaktionen. Disulfiram bør derfor ikke gives til personer med reduceret kognitiv funktion.

Der ses en tendens til et øget alkoholindtag efter endt behandling med disulfiram (6 måneder efter behandlingsstart)⁽¹⁾, hvilket indikerer, at samtalebehandlingen i forbindelse med især behandling med disulfiram bør forberede personen på, hvordan man skal tackle risikosituationer, når disulfirambehandling er ophørt.

Nogle patienter finder at indtagelse af disulfiram forud for særlige risiko-situationer er hjælpsomt og bidrager til at forebygge tilbagefald. Denne brug af disulfiram har ikke været systematisk undersøgt, og det vil formentlig være individuelt for den enkelte patient, om en sådan strategi er hensigtsmæssig.

Absolutte kontraindikationer ved acamprosat: Nedsat nyrefunktion med GFR < 30 ml/min.

Absolutte kontraindikationer ved disulfiram: Reduceret kognitiv funktion. Inkomenseret hjerteinsufficiens og hypertension.

1.19 Baggrund for valg af spørgsmål

Spørgsmålet er valgt for at afdække, om der foreligger evidens for, hvorvidt disulfiram og acamprosat er forskellige mht. effekt og bivirkninger i behandling af alkoholafhængighed.

1.20 Litteratur

En systematisk søgning efter primær litteratur uden tidsbegrænsning blev foretaget, og af disse studier blev 3 studier^(7,11,13) fundet egnet som evidensgrundlag for de to fokuserede spørgsmål, om hvorvidt man bør give acamprosat eller disulfiram til afholdenhed eller reduktion i forbrug. Link til flow chats findes på sst.dk ([LINK](#)).

1.21 Gennemgang af evidensen

De inkluderede studier var alle randomiserede forsøg. Fælles for studierne, var, at populationerne var små og blandede (min. 60 randomiserede personer⁽¹¹⁾, max. 243 randomiserede personer⁽⁷⁾) samt af meget ringe metodisk kvalitet. Ét studie⁽¹¹⁾ behandlede deltagerne i 3 mdr. Ét studie⁽⁴⁾ behandlede i 8 mdr. og ét studie⁽⁷⁾ behandlede dagligt i 3 mdr. og op til 12 mdr. ved behov. Alle studier, sammenlignede behandling med acamprosat og disulfiram. Behandlingen blev givet i kombination med samtalebehandling. Det fremgik ikke af studierne, hvorvidt formålet med den farmakologiske behandling var afholdenhed eller nedsat forbrug. Det antages imidlertid, at behandlingsmålet var afholdenhed, eftersom randomisering til disulfiram var en mulighed i studierne.

Der blev i studierne ikke fundet information om de kritiske outcome; andel afholdende, 12 mdr. efter behandlingsstart og ædru dage 12 mdr. efter behandlingsstart. Der er derfor medtaget andel afholdende 8 mdr. efter behandlingsstart og ædru dage 8 mdr. efter behandlingsstart.

Der blev fundet klinisk relevant forskel mellem de to typer farmakologisk behandling på det kritiske outcome; ædru dage 8 mdr. efter behandlingsstart, hvor behandling med disulfiram medførte flere ædru dage end behandling med acamprosat. Der sås ingen klinisk relevant effekt på øvrige kritiske outcome.

Kun ét studie⁽⁷⁾ rapporterede det kritiske outcome: alvorlige bivirkninger. På trods af at vi er usikre på om acamprosat har højere risiko for alvorlige bivirkninger sammenlignet med disulfiram, har det ikke haft betydning for formuleringen af anbefalingen da de observerede bivirkninger blev vurderet ikke at være relateret til den farmakologiske behandling (acamprosat 4 events; disulfiram 1 event)

Der blev fundet klinisk relevant effekt på de vigtige outcome; frafald pga. bivirkninger ved behandlingsafslutning, med mulig nedsat risiko for frafald ved behandling med acamprosat sammenlignet med disulfiram. Behandling med disulfiram medførte længere tid til recidiv, flere ædru dage 12 mdr. efter behandlingsstart og lavere risiko for gastrointestinale bivirkninger end behandling med acamprosat.

Der blev ydermere fundet klinisk relevant effekt på det vigtige outcome: konsum per drikke-episode 3 mdr. efter behandlingsstart, hvor personer, der havde været i behandling med acamprosat, synes at drikke markant mindre, end personer der havde været i behandling med disulfiram.

Ingen evidens blev fundet vedrørende det vigtige outcome; andel afholdende, 3 mdr. efter behandlingsstart, og der blev ikke fundet klinisk relevant effekt på de øvrige vigtige outcome.

Personer i behandling med disulfiram var således mere afholdende, sammenlignet med personer som indtog acamprosat. Til gengæld synes personerne at drikke mere per drikke-episode, sammenlignet med de personer som havde været i behandling med acamprosat.

Kvaliteten af både de kritiske og de vigtige outcome var samlet set meget lav grundet risiko for bias, manglende overførbarehed, inkonsistente resultater og upræcise effektestimater.

1.22 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen var samlet set meget lav.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	<p>Under behandling med disulfiram ses, at personerne holder sig ædru længere, og der er længere tid til recidiv sammenlignet med acamprosat.</p> <p>De gavnlige og skadelige effekter vurderes at vægte nogenlunde lige, dog med lidt større risiko for frafald grundet bivirkninger ved behandling med disulfiram. Der ses større risiko for gastrointestinale bivirkninger ved behandling med acamprosat.</p>
Patientpræferencer	Behandling med acamprosat og disulfiram kan være præferencefølsomt. Nogle personer vil foretrække disulfiram grundet doseringen, andre vil foretrække acamprosat grundet bivirkningsprofilen.
Andre overvejelser	Det skal understreges, at disulfirambehandling til alkoholafhængige personer, der drikker mens de er i behandling med disulfiram, ikke har nogen berettigelse. Behandling med disulfiram bør i givet fald stoppes.

1.23 Rationale for anbefaling

Der er ikke er fundet klar evidens for at behandling med acamprosat har bedre effekt end behandling med disulfiram på afholdenhed, men arbejdsgruppen lagde ved formulering af anbefalingen vægt på at disulfiram kun er relevant for en gruppe af alkoholfafhængige personer uden kognitive problemer og med en stor motivation for afholdenhed. Dette kombineret med den potentielt livsfarlige disulfiram-alkoholreaktion som alkoholindtagelse under disulfirambehandling kan medføre, førte til en anbefaling til fordel for acamprosat.

Anbefalingen er imidlertid svag, da kvaliteten af evidensen, hvor acamprosatbehandling i kombination med struktureret samtalebehandling sammenlignes med disulfirambehandling i kombination med struktureret samtalebehandling samlet set er meget lav.

1.24 Evidensprofil

Population: Alkoholfafhængige personer og personer med skadeligt alkoholforbrug

Intervention: Acamprosat og struktureret samtalebehandling

Sammenligning: Disulfiram og struktureret samtalebehandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at den afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Disulfiram	Acamprosat		
Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events) Ved behandlingsafslutning (krtisk outcome)	Relative risiko: 4.0 (CI 95% 0.46 - 35.02) Baseret på data fra 162 patienter i 1 studier ⁽⁷⁾	12 per 1.000	48 per 1.000	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias og meget alvorligt upræcist effektestimat	Vi er usikre på om acamprosat øger risikoen for alvorlige bivirkninger sammenlignet med disulfiram, da kvaliteten af evidensen er meget lav
Forskkel: 36 flere per 1.000 (CI 95% 6 færre - 408 flere)					
Andel afholdende (abstinent subjects) 8 mdr. efter behandlingsstart (krtisk outcome)	Relative risiko: 0.52 (CI 95% 0.38 - 0.72) Baseret på data fra 100 patienter i 1 studier ⁽¹³⁾	880 per 1.000	458 per 1.000	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorligt upræcist effektestimat og alvorlig manglende overførbarehed.	Vi er usikre på om disulfiram øger andel afholdende sammenlignet med acamprosat da kvaliteten af evidensen er meget lav
Forskkel: 422 færre per 1.000 (CI 95% 546 færre - 246 færre)					
Gastro-intestinale bivirkninger (GI adverse events) Ved behandlingsafslutning (vigtigt outcome)	Relative risiko: 1.56 (CI 95% 0.71 - 3.39) Baseret på data fra 162 patienter i 1 studier ⁽⁷⁾	111 per 1.000	173 per 1.000	Lav På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimat	Muligvis mindre risiko for GI bivirkninger ved indtagelse af disulfiram sammenlignet med acamprosat
Forskkel: 62 flere per 1.000 (CI 95% 32 færre - 265 flere)					
Frafald af alle årsager (withdrawal due to all cause) Ved	Relative risiko: 0.99 (CI 95% 0.66 - 1.49) Baseret på data fra 302 patienter i 3 studier ^(7,11,13)	219 per 1.000	217 per 1.000	Lav På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimat.	Muligvis ingen eller ubetydelig forskel på acamprosat sammenlignet med disulfiram ved frafald af alle årsager.
Forskkel: 2 færre per 1.000 (CI 95% 74 færre - 107 flere)					

behandlings-afslutning (kritisk outcome)				
Frafald pga. bivirkninger (withdrawal due to AE)	Relative risiko: 0.14 (CI 95% 0.01 - 2.7) Baseret på data fra 100 patienter i 1 studier ⁽¹³⁾	60 per 1.000	8 per 1.000	Lav
Ved behandlings-afslutning (vigtigt outcome)		Forskæl: 52 færre per 1.000 (CI 95% 59 færre - 102 flere)		På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimat
Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (time for relapse)	Målt med: SMD Baseret på data fra 170 patienter i 2 studier ^(7,13)	Forskæl: SMD 1.68 lavere (CI 95% 2.7 lavere - 0.67 lavere)		Lav
(vigtigt outcome)				På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt inkonsistente resultater
Ædru dage (abstinent days)	Målt med: antal dage Baseret på data fra 146 patienter i 2 studier ^(7,11)	Forskæl: SMD 0.58 lavere (CI 95% 1.67 færre - 0.51 flere)		Lav
3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)				På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt inkonsistente resultater
Ædru dage (abstinent days)	Målt med: antal dage Baseret på data fra 93 patienter i 1 studier ⁽¹³⁾	201.0 (Median)	Forskæl: MD 32.0 færre (CI 95% 82.89 færre - 18.89 flere)	Lav
8 mdr. efter behandlingsstart (kritisk outcome)				På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimat
Konsum pr. drikkeepisode (numbers of drinks pr drinking episode)	Målt med: antal genstande per drikkeepisode Baseret på data fra 40 patienter i 1 studier ⁽¹¹⁾	13.76 (Median)	Forskæl: MD 6.62 lavere (CI 95% 10.69 færre - 2.55 færre)	Lav
3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)				På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimat
Konsum pr. drikkeepisode (numbers of drinks pr drinking episode)	Målt med: antal genstande per drikkeepisode Baseret på data fra 93 patienter i 1 studie ⁽¹³⁾	3.0 (Median)	Forskæl: MD 0.0 (CI 95% 3.35 færre - 3.35 flere)	Lav
12 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)				På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimat
Binge drikke dage (heavy				Vi fandt ikke nogen studier som opgjorde

drinking days)		binge drikkedage 3 mdr. efter behandlingsstart
3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)		
Binge drikke dage (Heavy drinking days)		Vi fandt ikke nogen studier som opgjorde binge drikkedage 12 mdr. efter behandlingsstart
12 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)		

HØRINGSVERSION

Naltrexon vs. disulfiram til længerevarende afholdenhed

1.25 Fokuseret spørgsmål 5

Bør man anvende naltrexon fremfor disulfiram, når farmakologisk behandling ønskes som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige personer som ønsker længerevarende afholdenhed?

1.26 anbefaling

↑ **Overvej behandling med naltrexon fremfor disulfiram, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til personer som ønsker længerevarende afholdenhed (⊕○○○).**

1.27 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Disulfiram og naltrexon har forskellige virkningsmekanismer. Hensigten med disulfiram er at afholde personen fra at drikke alkohol, da disulfiram-alkoholreaktionen fremkalder en række ubehagelige symptomer. Naltrexon virker ved at personen, der samtidig indtager alkohol, ikke vil opnå den forventede effekt af alkoholen og herved drikke mindre.

Disulfiram og naltrexon har også forskellige bivirkningsprofiler, og valget af præparat vil derfor afhænge af den enkeltes ønske i forhold til virkning og accept af bivirkninger. Det vil derfor være op til den enkelte læge i samråd med personen i behandling at vurdere hvad der passer denne bedst.

Ved behandling med disulfiram bør man være opmærksom på den potentielt livsfarlige disulfiram-alkohol reaktion, som alkoholindtagelse under disulfirambehandling kan medføre. Disulfirambehandling forudsætter derfor fuldstændig afholdenhed. Personer, der vælger disulfiram behandling, bør være motiverede og klar over disulfiram-alkoholreaktionen. Disulfiram bør derfor ikke gives til personer med reduceret kognitiv funktion.

Der ses en tendens til et øget alkoholindtag efter endt behandling med disulfiram (6 måneder efter behandlingsstart)⁽¹⁾, hvilket indikerer, at samtalebehandlingen i forbindelse med især behandling med disulfiram bør forberede personen på, hvordan han eller hun skal tackle risikosituationer, når disulfirambehandling er ophørt.

Nogle personer finder, at indtagelse af disulfiram forud for særlige risiko-situationer er hjælpsomt og forebygger tilbagefald. Denne brug af disulfiram har ikke været systematisk undersøgt, og det vil formentlig være individuelt for den enkelte patient, om en sådan strategi er hensigtsmæssig.

Absolutte kontraindikationer til naltrexonbehandling: Alvorligt nedsat lever- og nyrefunktion og samtidigt indtag af opioider.

Absolutte kontraindikationer til disulfirambehandling: Inkompenaseret hjertelidelse, hypertension og personlighedsforstyrrelse

1.28 Baggrund for valg af spørgsmål

Spørgsmålet er valgt for at afdække, om der foreligger evidens for, hvorvidt disulfiram og naltrexon er forskellige mht. effekt og bivirkninger i behandling af alkoholafhængighed.

1.29 Litteratur

En systematisk søgning efter primær litteratur uden tidsbegrænsning blev foretaget, og fire studier^(7,11,14,15) blev fundet egnet som evidensgrundlag for de to fokuserede spørgsmål, om hvorvidt man bør give naltrexon eller disulfiram til afholdenhed eller reduktion i forbrug. (Link til flow charts findes på sst.dk ([LINK](#)))

1.30 Gennemgang af evidensen

De inkluderede studier var alle randomiserede forsøg. Fælles for studierne var, at populationerne var små og blandede (min. 58 randomiserede personer⁽¹⁵⁾, max. 243 randomiserede personer⁽⁷⁾) samt af meget ringe metodisk kvalitet. Èt studie⁽¹¹⁾ behandlede i 3 mdr. To af studierne behandlede ét år^(13,15) og ét studie⁽⁷⁾ behandlede dagligt i 3 mdr. og op til 12 mdr. ved behov. Alle studier sammenlignede behandling med naltrexon eller disulfiram, begge i kombination med samtalebehandling. Det fremgik ikke af studierne, hvorvidt formålet med interventionerne var afholdenhed eller nedsat forbrug. Det antages imidlertid, at behandlingsmålet var afholdenhed, eftersom randomisering til disulfiram var en mulighed i studierne

Der blev fundet klinisk relevant effekt på de kritiske outcome; ædru dage 12 mdr. efter behandlingsstart og frafald af alle årsager ved behandlingsafslutning. Ved behandling med naltrexon sås således færre ædru dage men samtidig nedsat risiko for frafald af alle årsager sammenlignet med behandling med disulfiram.

Der blev fundet klinisk relevant effekt på flere vigtige outcomes. Behandling med disulfiram indebar længere tid til recidiv, flere ædru dage 3 måneder efter behandlingsstart, men også øget frafald på grund af bivirkninger samlet set, på trods af at behandling med naltrexon ledte til flere gastrointestinale bivirkninger. Ved alkoholindtagelse tre måneder efter behandlingsstart, synes konsum per drikkeepisode at være en smule lavere ved behandling med naltrexon end ved behandling med disulfiram.

Der blev ikke fundet klinisk relevant effekt på det vigtige outcome; konsum pr. drikkeepisode, 12 mdr. efter behandlingsstart og ingen evidens blev fundet på de vigtige outcome; søvnforstyrrelser ved behandlingsafslutning og andel afholdende 3 mdr. efter behandlingsstart.

Personer, som modtog behandling med disulfiram, havde flere ædru dage, og der var længere tid til recidiv. Personer, som modtog behandling med disulfiram, syntes mere afholdende end personer i behandling med naltrexon, men når personerne drak, drak de mere end dem, som var i behandling med naltrexon.

Kvaliteten af de både de kritiske og de vigtige outcome var samlet set meget lav grundet risiko for bias, inkonsistente resultater og upræcise effektestimater.

1.31 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen er samlet set

meget lav

Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	<p>Ved behandling med disulfiram ses, at personerne holder sig ædru længere, og der er længere tid til recidiv sammenlignet med naltrexon. Der ses til gengæld en tendens til, at når personerne stopper forløbet, indtager de mere alkohol per drikkeepisode end de personer, som er i behandling med naltrexon.</p> <p>Der er større risiko for frafald pga. bivirkninger ved behandling med disulfiram, men større risiko for gastrointestinale bivirkninger ved behandling med naltrexon.</p>
Patientpræferencer	<p>Behandling med naltrexon og disulfiram kan være præference følsomt grundet de forskellige bivirkningsprofiler.</p>
Andre overvejelser	<p>Da naltrexon behandling og samtidig indtagelse af opioid kan medføre livsfarlig forgiftning bør personer i behandling bære et kort der viser at de er naltrexonbehandling.</p> <p>Det skal understreges, at disulfirambehandling til alkoholafhængige personer, der drikker mens de er i behandling med disulfiram, ikke har nogen berettigelse. Behandling med disulfiram bør i givet fald stoppes.</p>

1.32 Rationale for anbefaling

Der er ikke fundet evidens for, at behandling med naltrexon har bedre effekt end behandling med disulfiram på afholdenhed, men arbejdsgruppen lagde ved formulering af anbefalingen vægt på, at disulfiram kun er relevant for alkoholafhængige personer uden kognitive problemer og med en stor motivation for afholdenhed. Dette kombineret med den potentielt livsfarlige disulfiram-alkoholreaktion, som alkoholindtagelse under disulfirambehandling kan medføre, førte til en anbefaling for acamprosat. Anbefalingen er imidlertid svag, da kvaliteten af evidensen for naltrexonbehandling i kombination med struktureret samtalebehandling frem for disulfirambehandling i kombination med struktureret samtalebehandling samlet set var meget lav.

1.33 Evidensprofil

Population: Alkoholafhængige personer og personer med skadeligt alkoholforbrug

Intervention: Naltrexon og struktureret samtalebehandling

Sammenligning: Disulfiram og struktureret samtalebehandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at den afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Disulfiram	Naltrexon		
Søvnforstyrrelse (Insomnia)					Vi fandt ingen studier, der opgjorde søvnforstyrrelser
Ved behandlings- afslutning (vigtigt outcome)					
Gastro- intestinale bivirkninger (GI adverse events)	Relative risiko: 1.89 (CI 95% 0.89 - 3.99) Baseret på data fra 162 patienter i 1 studie ⁽⁷⁾	111 per 1.000	210 per 1.000	Lav På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimat	Muligvis mindre risiko for GI bivirkninger ved indtagelse af disulfiram sammenlignet med naltrexon
Ved behandlings- afslutning (vigtigt outcome)					
Alvorlige bivirkninger (serious adverse events)	Relative risiko: 0.33 (CI 95% 0.01 - 8.06) Baseret på data fra 214 patienter i 2 studier ^(7,15)	9 per 1.000	3 per 1.000	Lav På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimat	Muligvis ingen eller ubetydelig forskel, da der er for få, som har oplevet serious adverse events til, at man kan afgøre om det skyldes naltrexon
Ved behandlings- afslutning (kritisk outcome)					
Frafald af alle årsager (withdrawal due all cause)	Relative risiko: 0.76 (CI 95% 0.52 - 1.12) Baseret på data fra 360 patienter i 4 studier ^(7,11,14,15)	242 per 1.000	184 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias	Sandsynligvis nogen nedsat risiko for frafald alle årsager ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med disulfiram
Ved behandlings- afslutning (kritisk outcome)					
Andel afholdende (abstinent subjects)					Vi fandt ingen studier, der opgjorde andel afholdende 3 mdr. efter behandlingsstart
3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)					

<p>Andel afholdende (abstinent subjects)</p> <p>12 mdr. efter behandlingsstart (kritisk outcome)</p>	<p>Relative risiko: 0.75 (CI 95% 0.3 - 1.88) Baseret på data fra 158 patienter i 2 studier^(14,15)</p>	<p>704 per 1.000</p> <p>528 per 1.000</p> <p>Forskel: 176 færre per 1.000 (CI 95% 493 færre - 620 flere)</p>	<p>Lav</p> <p>På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt inkonsistente resultater</p>	<p>Muligvis ingen eller ubetydelig forskel på andel afholdende 12 mdr. efter behandlingsstart ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med disulfiram</p>
<p>Frafald pga. bivirkninger (withdrawal due to Adverse event)</p> <p>Ved behandlingsafslutning (vigtigt outcome)</p>	<p>Relative risiko: 0.51 (CI 95% 0.12 - 2.17) Baseret på data fra 158 patienter i 2 studier^(14,15)</p>	<p>62 per 1.000</p> <p>32 per 1.000</p> <p>Forskel: 30 færre per 1.000 (CI 95% 55 færre - 73 flere)</p>	<p>Lav</p> <p>På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimat</p>	<p>Muligvis nogen nedsat risiko for frafald pga bivirkninger ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med disulfiram</p>
<p>Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (time to relapse/lapse)</p> <p>(vigtigt outcome)</p>	<p>Målt med: SMD</p> <p>Baseret på data fra 180 patienter i 2 studier^(7,14)</p>	<p>Forskel: SMD 1.5 lavere (CI 95% 2.49 lavere - 0.51 lavere)</p>	<p>Lav</p> <p>på grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt inkonsistente resultater</p>	<p>Muligvis væsentlig længere tid til recidiv ved indtagelse af disulfiram sammenlignet med naltrexon</p>
<p>Ædru dage (abstinent days)</p> <p>12 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)</p>	<p>Målt med: antal dage</p> <p>Baseret på data fra 100 patienter i 1 studier⁽¹⁴⁾</p>	<p>306.0 (Median)</p> <p>Forskel: MD 63.0 færre (CI 95% 122.21 færre - 3.79 færre)</p>	<p>Lav</p> <p>På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimat</p>	<p>Muligvis flere ædru dage ved indtagelse af disulfiram sammenlignet med naltrexon</p>
<p>Ædru dage (abstinent days)</p> <p>3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)</p>	<p>Målt med: antal dage</p> <p>Baseret på data fra 147 patienter i 2 studier^(7,11)</p>	<p>Forskel: SMD 0.78 færre (CI 95% 1.46 færre - 0.1 færre)</p>	<p>Moderat</p> <p>På grund af alvorlig risiko for bias</p>	<p>Sandsynligvis flere ædru dage ved indtagelse af disulfiram sammenlignet med naltrexon</p>
<p>Konsum pr. drikkeepisode (numbers of drinks pr drinking episode)</p> <p>3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)</p>	<p>Målt med: antal genstande per drikkeepisode</p> <p>Baseret på data fra 40 patienter i 1 studier⁽⁷⁾</p>	<p>13.76 (Median)</p> <p>Forskel: MD 8.85 færre (CI 95% 12.72 færre - 4.98 færre)</p>	<p>Meget lav</p> <p>på grund af alvorligt upræcist effektestimat og meget alvorlig risiko for bias</p>	<p>Det er usikkert om naltrexon nedsætter konsum pr drikke episode sammenlignet med disulfiram da kvaliteten af evidensen er meget lav.</p>
<p>Konsum pr. drikkeepisode (numbers of drinks pr drinking episode)</p> <p>12 mdr. efter</p>	<p>Målt med: antal genstande per drikkeepisode</p> <p>Baseret på data fra 100 patienter i 1 studier⁽¹⁴⁾</p>	<p>3.0 (Median)</p> <p>Forskel: MD 1.0 højere (CI 95% 2.6 færre - 4.6 højere)</p>	<p>Lav</p> <p>På grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimat</p>	<p>Muligvis ingen eller ubetydelig forskel på naltrexon sammenlignet med disulfiram ved konsum pr drikkeepisode</p>

behandlingsstart (vigtigt outcome)		
Binge drikke dage (heavy drinking days)	_____	Vi fandt ingen studier, der opgjorde binge drikke dage 3 mdr. efter behandlingsstart
3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)		
Binge drikke dage (Heavy drinking days)	_____	Vi fandt ingen studier, der opgjorde binge drikke dage 12 mdr. efter behandlingsstart
12 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)		

HØRINGSVERSION

Naltrexon vs. acamprosat til reduktion i forbrug

1.34 Fokuseret spørgsmål 2

Bør man anvende naltrexon frem for acamprosat, når farmakologisk behandling ønskes som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige personer som ønsker reduktion i forbrug?

1.35 anbefaling

↑ Overvej behandling med naltrexon frem for acamprosat, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til personer som ønsker reduktion i forbrug (⊕○○○).

1.36 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Naltrexon og acamprosat har forskellige bivirkningsprofiler og valg af behandling vil afhænge af den enkeltes accept af disse bivirkninger. Det vil derfor være op til den enkelte læge i samråd med personen der skal i behandling at vurdere hvad der passer bedst. Ved anvendelse af acamprosat skal man være særlig opmærksom på, at acamprosat kan være besværligt for personen at indtage, da doserne skal indtages 3 gange dagligt, og det bør drøftes om eventuelle understøttende tiltag kan hjælpe med at øge compliance.

Absolutte kontraindikationer til naltrexonbehandling: Alvorligt nedsat leverfunktion, alvorlig nedsat nyrefunktion, samtidigt indtag af opioider og akut hepatitis.

Absolutte kontraindikationer ved acamprosat: Nedsat nyrefunktion med GFR < 30 ml/min.

1.37 Baggrund for valg af spørgsmål

Mange personer ønsker at have reduktion af alkoholforbruget som behandlingsmål. Spørgsmålet er derfor valgt for at afdække, om der foreligger evidens for hvorvidt naltrexon eller acamprosat er forskellige mht. effekt og bivirkninger i behandling af alkoholafhængighed, når målet er reduktion i forbrug i modsætning til længerevarende afholdenhed.

1.38 Litteratur

En systematisk søgning efter primær litteratur uden tidsbegrænsning blev foretaget, og 8 studier⁽⁴⁻¹¹⁾ blev fundet egnet som evidensgrundlag for de to fokuserede spørgsmål om, hvorvidt man bør give naltrexon eller acamprosat til afholdenhed eller reduktion i forbrug. Link til flow chats findes på sst.dk ([LINK](#)).

1.39 Gennemgang af evidensen

De inkluderede studier var alle randomiserede forsøg. Fælles for studierne var, at populationerne var små og blandede (min. 36 randomiserede personer⁽⁴⁾, max. 612 randomiserede personer⁽⁵⁾) samt af meget ringe metodisk kvalitet. Seks studier havde behandlingstider på 3-4 mdr^(4-6,9,11). Et studie behandlede i 12 mdr.⁽¹⁰⁾ og ét studie behandlede dagligt i 3 mdr. og op til 12 mdr ved behov⁽⁷⁾. Alle studier sammenlignede behandling med acamprosat og naltrexon, begge i kombination med samtalebehandling. Det fremgik generelt

ikke af studierne, hvorvidt det formulerede behandlingsmål i studierne var afholdenhed eller reduceret forbrug.

Der blev ikke fundet evidens vedrørende det kritisk outcome; binge drikkedage 12 mdr. efter behandlingsstart, og ingen klinisk relevant effekt blev fundet på de øvrige kritiske outcomes.

Der blev fundet klinisk relevant effekt på de vigtige outcomes: diarre ved behandlingsafslutning, tid til recidiv, konsum pr. drikkeepisode 3 mdr. efter behandlingsstart, samt ædru dage 12 mdr. efter behandlingsstart til fordel for naltrexon, mens der sås mindre kvalme, opkast og søvnforstyrrelser ved behandlingsafslutning ved brug af acamprosat. Der blev ikke fundet klinisk relevant effekt på øvrige outcomes. Ingen evidens blev fundet vedrørende det vigtige outcome: binge drikkedage 3 mdr. efter behandlingsstart.

Kvaliteten af de både de kritiske outcome og de vigtige outcome var samlet set meget lav grundet risiko for bias, inkonsistente resultater og upræcise effektestimater.

1.40 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen var samlet set meget lav.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	<p>Når målsætningen er reduktion i alkoholforbrug kan naltrexon være at foretrække sammenlignet med acamprosat, da naltrexon nedsætter antal drikkedage og mængden af indtaget alkohol sammenlignet med acamprosat.</p> <p>Naltrexon giver større risiko for kvalme, opkastninger og søvnforstyrrelser sammenlignet med acamprosat.</p> <p>Acamprosat giver større risiko for diarre sammenlignet med naltrexon.</p>
Patientpræferencer	Behandling med naltrexon og acamprosat kan være præferencefølsomt. Nogle personer vil foretrække naltrexon grundet engangsdoseringen, andre vil foretrække acamprosat på trods af flergangsdoseringen grundet bivirkningsprofilen.
Andre overvejelser	Det er klinisk praksis at give farmakologisk behandling i minimum 6 måneder, men det er indtil videre ikke

muligt at sige noget om optimal behandlingsvarighed.

Da naltrexon behandling og samtidig indtagelse af opioid kan medføre livsfarlig forgiftning anbefales personer i behandling at bære et kort, hvoraf det fremgår, at de er naltrexonbehandling.

1.41 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppen lagde ved formulering af denne anbefaling vægt på, at naltrexon i højere grad nedsætter antal drikkedage og konsum per drikkedag sammenlignet med acamprosat.

Anbefalingen er imidlertid svag, fordi kvaliteten af evidensen samlet set er meget lav.

I Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed er formuleret en stærk anbefaling for behandling med acamprosat til alkoholafhængige personer og en svag anbefaling for behandling med naltrexon til alkoholafhængige personer sammenlignet med ingen farmakologisk behandling. Begge anbefalinger er baseret på en sammenligning mellem *farmakologisk behandling i kombination med samtalebehandling* og *samtalebehandling alene*. Der skelnes i den nationale kliniske retningslinje således ikke mellem, om målet med behandlingen er reduktion i forbrug eller afholdenhed, og der er heller ikke foretaget nogen direkte sammenligning *mellem* de to præparater.

1.42 Evidensprofil

Population: Alkoholafhængige personer og personer med skadeligt alkoholforbrug

Intervention: Naltrexon og struktureret samtalebehandling

Sammenligning: Acamprosat og struktureret samtalebehandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at den afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Acamprosat	Naltrexon		
Søvnforstyrrelser (Insomnia)	Relative risiko: 2.46 (CI 95% 1.04 - 5.82) Baseret på data fra 113 patienter i 2 studier ^(4,9)	102 per 1.000	251 per 1.000	Moderat På grund af upræcist effektestimat	Sandsynligvis en væsentlig øget risiko for søvnforstyrrelser ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
Ved behandlingsafslutning (vigtigt outcome)		Forskel: 149 flere per 1.000 (CI 95% 4 flere - 492 flere)			
Frafald af alle årsager (withdrawal due to all cause)	Relative risiko: 0.87 (CI 95% 0.75 - 1.0) Baseret på data fra 1536 patienter i 8 studier ⁽⁴⁻¹¹⁾	358 per 1.000	311 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias	Sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel på om acamprosat øger frafald af alle årsager sammenlignet med naltrexon
Ved behandlingsafslutning		Forskel: 47 færre per 1.000 (CI 95% 90 færre - 0 færre)			

(krtisk outcome)					
Andel afholdende (abstinent subjects)	Relative risiko: 1.0 (CI 95% 0.82 - 1.23) Baseret på data fra 529 patienter i 3 studier ^(6,8,9)	394 per 1.000	394 per 1.000	Moderat På grund af alvorligt upræcist effekttestimat	Sandsynligvis ingen øget andel afholdende 3 mdr efter behandlingsstart ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
3 mdr efter behandlingsstart (vigtigt outcome)		Forskel: 0 færre per 1.000 (CI 95% 71 færre - 91 flere)			
Frafald pga. bivirkninger, (withdrawal due to adverse events)	Relative risiko: 0.91 (CI 95% 0.47 - 1.73) Baseret på data fra 1298 patienter i 5 studier ^(5,6,8-10)	43 per 1.000	39 per 1.000	Lav på grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effekttestimat	Muligvis ingen eller ubetydelig forskel i frafald pga. bivirkninger ved indtagelse af acamprosat sammenlignet med naltrexon
Ved behandlingsafslutning (vigtigt outcome)		Forskel: 4 færre per 1.000 (CI 95% 23 færre - 31 flere)			
Diarre (diarrhea)	Relative risiko: 0.59 (CI 95% 0.33 - 1.06) Baseret på data fra 755 patienter i 3 studier ^(4,5,9)	590 per 1.000	348 per 1.000	Moderat på grund af alvorligt inkonsistente resultater	Sandsynligvis væsentlig nedsat risiko for diarre ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
Ved behandlingsafslutning (vigtigt outcome)		Forskel: 242 færre per 1.000 (CI 95% 395 færre - 35 flere)			
Opkast (vomiting)	Relative risiko: 1.66 (CI 95% 1.08 - 2.56) Baseret på data fra 648 patienter i 2 studier ^(4,5)	90 per 1.000	149 per 1.000	Moderat på grund af alvorligt upræcist effekttestimat	Sandsynligvis nogen øget risiko for opkast ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
Ved behandlingsafslutning (vigtigt outcome)		Forskel: 59 flere per 1.000 (CI 95% 7 flere - 140 flere)			
Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)	Relative risiko: 0.46 (CI 95% 0.17 - 1.23) Baseret på data fra 774 patienter i 2 studier ^(5,7)	57 per 1.000	26 per 1.000	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias og meget alvorligt upræcist effekttestimat	Vi er usikre på, om acamprosat øger risikoen for alvorlige bivirkninger sammenlignet med naltrexon, da kvaliteten af evidensen er meget lav.
Ved behandlingsafslutning (krtisk outcome)		Forskel: 31 færre per 1.000 (CI 95% 47 færre - 13 flere)			
Kvalme (Nausea)	Relative risiko: 1.42 (CI 95% 1.13 - 1.79) Baseret på data fra 887 patienter i 4 studier ^(4,5,7,9)	212 per 1.000	301 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias	Sandsynligvis en væsentlig øget risiko for kvalme ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
Ved behandlingsafslutning (vigtigt outcome)		Forskel: 89 mere per 1.000 (CI 95% 28 flere - 167 flere)			
Andel afholdende (abstinent subjects)					Vi fandt ingen studier, der opgjorde andel afholdende 12 mdr. efter behandlingsstart

12 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)					
Deltagere med en eller flere binge drikke dage (Participants with >1 HDD)	Relative risiko: 1.01 (CI 95% 0.93 - 1.1) Baseret på data fra 620 patienter i 1 studier ⁽⁵⁾	779 per 1.000	787 per 1.000	Moderat På grund af upræcist effektestimat	Sandsynligvis ingen forskel eller meget få ekstra binge drikkedage ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
		Forskel: 8 mere per 1.000 (CI 95% 55 færre - 78 flere)			
12 mdr efter behandlingsstart (krtisk outcome)					
Ædru dage (abstinent days)	Målt med: SMD Baseret på data fra 865 patienter i 4 studier ^(5,7,9,11)	Forskel: SMD 0.07 lavere (CI 95% 0.27 lavere - 0.13 højere)		Moderat på grund af alvorlig risiko for bias	Sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel i ædru dage ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)					
Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (time to relapse)	Målt med: SMD Baseret på data fra 356 patienter i 3 studier ^(7,9,10)	Forskel: SMD 0.34 højere (CI 95% 0.05 højere - 0.63 højere)		Moderat på grund af alvorlig risiko for bias	Sandsynligvis længere tid til recidiv ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
(vigtigt outcome)					
Binge drikke dage (heavy drinking days)				Vi fandt ingen studier, der opgjorde binge drikke dage 3 mdr. efter behandlingsstart	
3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)					
Binge drikke dage (Heavy drinking days)				Vi fandt ingen studier, der opgjorde binge drikke dage 12 mdr. efter behandlingsstart	
12 mdr. efter behandlingsstart (krtisk outcome)					
Ædru dage (abstinent days)	Målt med: antal dage Baseret på data fra 157 patienter i 1 studier ⁽¹⁰⁾	Forskel: MD 63.0 flere (CI 95% 24.8 flere - 101.19 flere)		Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimat og alvorlig risiko for bias	Muligvis væsentlig flere ædru dage ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
12 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)					
Ædru dage i procent (percent abstinent days)	Målt med: procent dage Baseret på data fra 612 patienter i 1 studier ⁽⁵⁾	Forskel: MD 3.6 højere (CI 95% 1.38 lavere - 8.58 højere)		Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat	Sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel på antal ædru dage ved indtagelse af naltrexon sammenlignet med acamprosat
12 mdr. efter behandlings-afslutning (vigtigt outcome)					
Konsum pr. drikkeepisode	Målt med: antal genstande per drikkeepisode	7.5 (Median)		Moderat På grund af alvorlig upræcist	Sandsynligvis noget nedsat konsum pr drikke

(numbers of drinks pr drinking episode)	Baseret på data fra 148 patienter i 2 studier ^(9,11)	Forskel: MD 1.82 færre (CI 95% 3.34 færre - 0.3 færre)	effekttestimat	episode ved indtagelsen af naltrexon sammenlignet med acamprosat
3 mdr. efter behandlingsstart (vigtigt outcome)				
Konsum pr. drikkeepisode (numbers of drinks pr drinking episode)	Målt med: antal genstande per drikkeepisode Baseret på data fra 157 patienter i 1 studier ⁽¹⁰⁾	9.0 (Median) Forskel: MD 5.0 lavere (CI 95% 7.04 lavere - 2.96 lavere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, og alvorligt upræcist effekttestimat	Naltrexon nedsætter muligvis konsum pr drikkeepisode sammenlignet med acamprosat
12 mdr. efter behandlingsstart (krtisk outcome)				

Nalmefen vs. naltrexon til reduktion i forbrug

1.43 Fokuseret spørgsmål 8

Bør man anvende naltrexon fremfor nalmefen, når farmakologisk behandling ønskes som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige personer som ønsker reduktion i forbrug?

1.44 Anbefaling

✓ **Det er god praksis at give naltrexon fremfor nalmefen, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til personer som ønsker reduktion i forbrug**

1.45 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Der er ikke fundet studier, der direkte sammenligner behandling med henholdsvis nalmefen og naltrexon. Tidligere studier har dog vist, at naltrexon som supplement til samtalebehandling nedsætter alkoholindtaget pr. drikkedag efter tre måneders behandling, sammenlignet med samtalebehandling alene⁽¹⁾.

Nalmefen kan være relevant for en mindre gruppe af alkoholafhængige personer, som har et skadeligt alkoholindtag og ikke har et ønske om afholdenhed. Der skal være tale om personer, som opfylder kriterier for alkoholafhængighed uden abstinenssymptomer, samt personer, der ikke har psykiatrisk ko-morbiditet. I denne situation er der dokumentation for en beskeden reduktion i brugen af alkohol ved indtagelse af nalmefen efter behov i risikosituationer. Behandlingen bør altid suppleres med samtalebehandling⁽¹⁾.

Absolutte kontraindikationer ved nalmefen: Stærkt nedsat lever- og nyrefunktion og samtidigt indtag af opioider.

Absolutte kontraindikationer ved naltrexon: Stærkt nedsat lever- og nyrefunktion og samtidigt indtag af opioider.

1.46 Baggrund for valg af spørgsmål

Spørgsmålet er valgt for at afdække, om der foreligger evidens for hvorvidt nalmefen og naltrexon er forskellige mht. effekt og bivirkninger i behandling af alkoholafhængighed

1.47 Litteratur

Der blev ikke fundet evidens, der kunne besvare spørgsmålet.

1.48 Arbejdsgruppens overvejelser.

Kvaliteten af evidensen	Der blev ikke fundet evidens, der kunne besvare spørgsmålet.
Balancen mellem gavnlige og	Nalmefen øger risikoen for kvalme, søvnforstyrrelser og svimmelhed, mens

skadelige effekter	naltrexon øger risikoen for gastrointestinale bivirkninger.
Patientpræferencer	Behandling med nalmefen eller naltrexon kan være præferencefølsomt. Nogle vil foretrække det ene præparat pga. bivirkningsprofilen. Nalmefen er desuden et forholdsvis nyt præparat, hvilket formentlig vil medføre at flere vil vælge naltrexon.
Andre overvejelser	<p>Da naltrexon behandling og samtidig indtagelse af opioid kan medføre livsfarlig forgiftning bør personer i behandling bære et kort der viser at de er naltrexonbehandling.</p> <p>Man kan diskutere om nalmefen, som markedsføres som et præparat der tages efter behov), kan sammenlignes med andre godkendte præparater til alkoholafhængighed.</p>

1.49 Rationale for anbefaling

Der blev ved formulering af anbefalingen lagt vægt på, at nalmefen, som supplement til samtalebehandling, kun har vist at kunne nedsætte alkoholforbruget hos en meget snæver patientgruppe, mens tidligere studier har vist at naltrexon som supplement til samtalebehandling nedsætter alkoholindtaget pr. drikke dag efter tre måneders behandling i en mere repræsentativ patientgruppe. Der er formuleret en praksisanbefaling, da der ikke blev fundet litteratur, der direkte besvarede det fokuserede spørgsmål.

Nalmefen vs. acamprosat til reduktion i forbrug

1.50 Fokuseret spørgsmål 7

Bør man anvende acamprosat frem for nalmefen, når farmakologisk behandling ønskes som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige personer som ønsker reduktion i forbrug?

1.51 anbefaling

✓ **Det er god praksis, kun i sjældne tilfælde, at overveje nalmefen eller acamprosat som et supplement til den strukturerede samtalebehandling til personer, som ønsker reduktion i forbrug.**

1.52 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Arbejdsgruppen fandt, at der ikke kunne svares entydigt på spørgsmålet.

Acamprosat har tidligere vist at øge andelen af personer der er afholdende efter et år, men synes i modsætning til naltrexon ikke at have effekt på indtaget alkoholmængde pr. drikkedag⁽¹⁾, hvorfor det ikke vurderes relevant til reduktion i forbrug.

Ønsker man alligevel at gøre brug af acamprosat skal man være opmærksom på, at acamprosat kan være besværligt for personen at administrere, da doserne skal indtages 3 gange dagligt. Man bør drøfte med personen om eventuelle understøttende tiltag, kan hjælpe med at øge compliance. Nalmefen indtages efter behov.

Nalmefen kan være relevant for en mindre gruppe af alkoholafhængige personer, som har et skadeligt alkoholindtag og ikke har et ønske om afholdenhed. Der skal være tale om personer, som opfylder kriterier for alkoholafhængighed uden abstinenssymptomer, samt personer, der ikke har psykiatrisk ko-morbiditet. I denne situation er der dokumentation for en beskeden reduktion i brugen af alkohol ved indtagelse af nalmefen efter behov i risikosituationer. Behandlingen bør altid suppleres med samtalebehandling⁽¹⁾.

Generelt kan man kun forvente meget begrænset supplerende effekt af disse farmakologiske hjælpemidler til reduktion i forbrug.

Absolutte kontraindikationer ved acamprosat: Nedsat nyrefunktion med GFR < 30 ml/min

Absolutte kontraindikationer ved nalmefen: Stærkt nedsat lever- og nyrefunktion og samtidigt indtag af opioider.

1.53 Baggrund for valg af spørgsmål

Spørgsmålet er valgt for at afdække, om der foreligger evidens for forskelle i effekt og bivirkninger, når der skal vælges mellem nalmefen og acamprosat i de tilfælde, hvor behandlingsmålet er reduktion i forbruget af alkohol.

1.54 Litteratur

Der blev ikke fundet evidens, der kunne besvare spørgsmålet. Arbejdsgruppens har derfor formuleret en god praksis anbefaling.

Kvaliteten af evidensen	Der blev ikke fundet evidens, der kunne besvare spørgsmålet
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Acamprosat giver øget risiko for diarré mens nalmefen øger risikoen for kvalme, søvnforstyrrelser og svimmelhed.
Patientpræferencer	Behandling med nalmefen og acamprosat kan være præferencefølsomt. Nogle vil foretrække det ene præparat pga. bivirkningsprofilen.
Andre overvejelser	Man kan diskutere om nalmefen kan sammenlignes med andre godkendte præparater til alkoholafhængighed, da det markedsføres som et præparat, der kan tages ved behov

1.55 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppen lagde ved formulering af anbefalingen vægt på, at der ikke er fundet evidens for, at acamprosat reducerer alkoholforbruget mens nalmefen kan reducere alkoholforbruget hos en mindre gruppe af alkoholafhængige personer uden abstinenssymptomer og psykiatriske komorbiditeter. Der er formuleret en god praksis anbefaling, da der ikke er fundet litteratur, der direkte sammenligner nalmefen og acamprosat.

Arbejdsgruppen ønsker at præcisere, at naltrexon er det eneste farmakologiske produkt som reelt har vist at kunne reducere alkoholforbruget. Står man med valget mellem alle tre farmakologiske produkter bør naltrexon være førstevalget når formålet er reduktion i alkoholforbrug.

Referenceliste

- (1) Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed. København : Sundhedsstyrelsen, 2015.
- (2) World Health Organization (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) : WHO Version for 2016. Opdateret: 2016. Senest hentet: 11.10.2016. Link: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>.
- (3) Anton RF. Testing combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (the COMBINE study): A pilot feasibility study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2003;27(7):1123-1131.
- (4) 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: Journal of the American Medical Association* 2006;295(17):2003-2017.
- (5) Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: A double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):92-99.
- (6) Laaksonen E, Koski-Jannes A, Salaspuro M, Ahtinen H, Alho H. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol and Alcoholism* 2008;43(1):53-61.
- (7) Mann K, Lemenager T, Hoffmann S, Reinhard I, Hermann D, Batra A, et al. Results of a double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy trial in alcoholism conducted in Germany and comparison with the US COMBINE study. *Addict Biol* 2013;18(6):937-946.
- (8) Morley KC, Teesson M, Reid SC, Sannibale C, Thomson C, Phung N, et al. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2006;101(10):1451-1462.
- (9) Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol & Alcoholism* 2001;36(5):419-425.
- (10) von Bardeleben U, Knoch H, Biedert E, Ihde T, Ladewig D. Randomized Open Efficacy Study of Naltrexone vs. Acamprosate vs. Naltrexone vs. Acamprosate vs. Behavioral Psychotherapy in Preventing Alcohol Relapse. *Basic and Clinical Science of Substance Related Disorders* 1999;168:45-48.
- (11) Sundhedsstyrelsen. . Produktresumé - Disulfiram. Opdateret: 2014. Senest hentet: 03-11.2014. Link: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch>.
- (12) De Sousa A, De Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol and Alcoholism* 2005;40(6):545-548.

(13) De Sousa A, De Sousa A. A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol & Alcoholism* 2004;39(6):528-531.

(14) Nava F, Premi S, Manzato E, Lucchini A. Comparing Treatments of Alcoholism on Craving and Biochemical Measures of Alcohol Consumptions. *J Psychoactive Drugs* 2006;38(3):211-217.

(15) 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.

(16) Sundhedsstyrelsen, Statens Serum Institut. Alkoholstatistik 2015 : Nationale data København : Sundhedsstyrelsen; Statens Serum Institut, 2015.

HØRINGSVERSION

Bilagsoversigt

Bilag 1:	Baggrund
Bilag 2:	Implementering
Bilag 3:	Monitorering
Bilag 4:	Opdatering og videre forskning
Bilag 5:	Beskrivelse af anvendt metode
Bilag 6:	Fokuserede spørgsmål
Bilag 7:	Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer
Bilag 8:	Søgestrategi, inkl. flow chart
Bilag 9:	Evidensvurderinger
Bilag 10:	Arbejdsgruppen og referencegruppen

Bilag 1: Baggrund

I Danmark er der ca. 140.000 personer med alkoholafhængighed⁽¹⁶⁾. Hovedparten heraf vurderes at ville have gavn af behandling. Ud over de 140.000 personer som lider af alkoholafhængighed, er det estimeret at ca. 585.000 har et skadeligt alkoholforbrug. Disse personer kunne også profitere af behandling⁽¹⁶⁾.

Aktuelt modtager kun omkring 15.420 egentlig alkoholbehandling ved en specialiseret alkoholbehandlingsinstitution, og i alt er ca. 20.452 i farmakologisk behandling ofte varetaget af egen praktiserende læge⁽¹⁷⁾.

Der er således et stort antal mennesker med et behandlingskrævende alkoholproblem og samtidig en omfattende underbehandling på befolkningsplan.

Sundhedsstyrelsen har i marts 2015 udgivet en national klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed som omfatter både farmakologisk og non-farmakologisk behandling⁽¹⁾. Det er efterfølgende besluttet at udarbejde et tillæg til den eksisterende nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed, som en vejledning til klinikere i valget mellem forskellige farmakologiske præparater. I tillægget tages der stilling til hvordan de fire godkendte farmakologiske behandlingsmuligheder til alkoholafhængighed; naltrexon, acamprosat, disulfiram og nalmefen indbydes forholder sig til hinanden.

Bilag 2: Implementering

Dette bilag beskriver hvilke aktører (organisationer, faggrupper, myndigheder), der har et medansvar for at anbefalingerne i dette tillæg bliver anvendt af det sundhedsfaglige personale, der i den kliniske praksis møder personer med alkoholafhængighed og skal tage stilling til diagnostik, udredning og behandling af denne patientgruppe. Bilaget indeholder desuden arbejdsgruppens forslag til de konkrete aktiviteter, som de pågældende aktører kan iværksætte for at understøtte implementeringen.

For almen praksis indebærer det, at anbefalinger fra tillægget til den nationale kliniske retningslinje indarbejdes i regionernes forløbsbeskrivelser. Således vil de evidensbaserede relevante anbefalinger indgå i de patientvejledninger, som alment praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region. Forløbsbeskrivelserne kan med fordel indeholde et link til det fulde tillæg til den nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed. Herudover kan der med fordel indsættes et link til tillægget til den nationale kliniske retningslinje i lægehåndbogen.

De regionale lægemiddelenheder, de faglige selskaber (Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin, Selskab for Misbrugspsykologi samt Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi) og interesseorganisationer (fx Dansk Psykolog Forening, Centerlederforeningen, Alkohol-fagligt forum samt Alkohol og Samfund) er vigtige aktører i at udbrede kendskabet til tillægget for retningslinjen.

Sundhedsstyrelsen foreslår således, at tillægget til den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Sundhedsstyrelsen foreslår ligeledes, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på Lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Foruden det fulde tillæg til retningslinjen udgives en quick guide. Quick guiden er en kort version på 1-2 A4-ark. Den gengiver alene retningslinjens anbefalinger og evt. centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke.

Bilag 3: Monitorering

Arbejdsgruppen peger på, at følgende indikatorer vil kunne anvendes til at vurdere implementering:

Proces- og effektindikatorer

- Antallet og andele af indløste recepter på disulfiram, acamprosat, naltrexon og nalmefen (Lægemiddelstatistikregisteret).
- Antallet af personer med alkoholafhængighed, som starter i farmakologisk alkoholbehandling.
- Antallet af personer med alkoholafhængighed, der gennemfører farmakologisk alkoholbehandling/afsluttes som færdigbehandlede eller har opnået reduktion i forbrug for alkoholafhængighed.
- Dødelighed og sygelighed blandt alkoholafhængige personer (LPR).

Datakilder

Data kan hentes fra Lægemiddelstatistikregisteret, Det Nationale Alkoholbehandlingsregister (NAB), Landspatientregisteret (LPR) og MEDSTAT (Sundhedsdatastyrelsen). Desuden kan man anvende data fra de fremtidige tilsyn med alkoholbehandlingsinstitutioner.

Bilag 4: Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør tillægget til den nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed opdateres 3 år efter udgivelsesdato, med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

Videre forskning

Der blev kun fundet få randomiserede kliniske studier af farmakologiske indsatser til behandling af alkoholafhængighed. Der blev ikke fundet evidens som havde sammenlignet behandling med nalmefen med behandling med naltrexon eller acamprosat. Mange af de fundne studier af rapporterede langt fra alle arbejdsgruppens valgte outcomes, og det kritiske outcome: binge drikke dage, 12 mdr. efter behandlingsstart, har det ikke været muligt at finde evidens for. Ligeledes har det været vanskeligt, ud fra de fundne studier, at se hvorvidt der er tale om personer som ønsker afholdenhed eller blot reduktion i forbrug.

Nedenfor er Sundhedsstyrelsen forslag til videre forskning indenfor dette område:

- Flere randomiserede forsøg som sammenligner de forskellige former for farmakologisk behandling og som tager patientens behandlingsmål i betragtning.
- Studier af varigheden af farmakologisk behandling og dennes effekt efter endt behandling.

Bilag 5: Beskrivelse af anvendt metode

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske retningslinjer. For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens NKR metodehåndbog version 2.1. Metodehåndbogen kan tilgås via følgende link: <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/nationale-kliniske-retningslinjer/metode/metodehaandbog>

Fortolkning af effektestimater

Effektestimater er vurderet statistisk signifikante ud fra, hvorvidt 95 % konfidensintervallet indeholder værdien (0 el. 1) for ingen effekt.

HØRINGSVERSION

Bilag 6: Fokuserede spørgsmål

Dette bilag indeholder en oversigt over de fokuserede spørgsmål for tillægget til den nationale kliniske retningslinje. Ved ændring af outcomes grundet manglende evidens fremgår det nederst i listen af outcomes ved hver fokuserede spørgsmål.

Fokuseret spørgsmål 1:

Bør man anvende naltrexon eller acamprosat som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige som ønsker afholdenhed.

Population	Alkoholafhængige og personer med skadeligt alkoholforbrug med afholdenhed som mål
Intervention:	Naltrexon 50 mg en gang dgl. og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Sammenligning	Acamprosat 666 mg 3 gange dgl. (ved legemsvægt < 60 kg evt. 666 mg morgen, 333 mg middag og 333 mg aften) og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Outcomes	Frafald af alle årsager, ved behandlingsafslutning (kritisk) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 3. mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Andel afholdende 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Andel afholdende 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 12 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Frafald pga. bivirkninger ved behandlingsafslutning (vigtig) Gastrointestinale bivirkninger (fx kvalme, diarre, og opkastning) ved behandlingsafslutning (vigtig) Søvnforstyrrelser ved behandlingsafslutning (vigtig) Serious adverse events ved behandlingsafslutning (kritisk)
Nye outcomes	Diarre ved behandlingsafslutning (vigtig) Opkastninger ved behandlingsafslutning (vigtig) Kvalme ved behandlingsafslutning (vigtig)

Fokuseret spørgsmål 2:

Bør man anvende naltrexon eller acamprosat som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige som ønsker reduktion i forbrug.

Population	Alkoholafhængige og personer med skadeligt alkoholforbrug med afholdenhed som mål
Intervention:	Naltrexon 50 mg en gang dgl. og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Sammenligning	Acamprosat 666 mg 3 gange dgl. (ved legemsvægt < 60 kg evt. 666 mg morgen, 333 mg middag og 333 mg aften) og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Outcomes	<p>Frafald af alle årsager, ved behandlingsafslutning (kritisk)</p> <p>Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 3. mdr. efterbehandlingsstart (vigtig)</p> <p>Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 12 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig)</p> <p>Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (vigtig)</p> <p>Konsum pr. drikkeepisode 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig)</p> <p>Konsum pr. drikkeepisode 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk)</p> <p>Frafald pga. bivirkninger ved behandlingsafslutning (vigtig)</p> <p>Gastrointestinale bivirkninger (fx kvalme, diarre, og opkastning) ved behandlingsafslutning (vigtig)</p> <p>Søvnforstyrrelser ved behandlingsafslutning (vigtig)</p> <p>Serious adverse events ved behandlingsafslutning (kritisk)</p> <p>Binge drikke dage 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig)</p> <p>Binge drikke dage 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk)</p>
Nye outcomes	<p>Deltagere med en eller flere Heavy drinking dage (>1 HDD) 12 mdr. efter behandlingsstart) (kritisk)</p> <p>Diarré ved behandlingsafslutning (vigtig)</p> <p>Opkastninger ved behandlingsafslutning (vigtig)</p> <p>Kvalme ved behandlingsafslutning (vigtig)</p>

Fokuseret spørgsmål 3:

Bør man anvende acamprosat eller disulfiram som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige som ønsker afholdenhed.

Population	Alkoholafhængige og personer med skadeligt alkoholforbrug med afholdenhed som mål
Intervention:	Acamprosat 666 mg 3 gange dgl. (ved legemsvægt < 60 kg evt. 666 mg morgen, 333 mg middag og 333 mg aften) og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Sammenligning	Disulfiram 100-200 mg dagligt (eller 600-800 mg 2 gange ugentligt) og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Outcomes	Frafald af alle årsager, ved behandlingsafslutning (kritisk) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 3. mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Andel afholdende 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Andel afholdende 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 12 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Frafald pga. bivirkninger ved behandlingsafslutning (vigtig) Gastrointestinale bivirkninger (fx kvalme, diarre, og opkastning) ved behandlingsafslutning (vigtig) Serious adverse events ved behandlingsafslutning (kritisk)
Nyt outcomes	Andel afholdende 8 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Dage til første binge drikke dag (vigtig)

Fokuseret spørgsmål 4:

Bør man anvende acamprosat eller disulfiram som p. n præparat, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige som ønsker reduktion i forbrug.

Population	Alkoholafhængige og personer med skadeligt alkoholforbrug med afholdenhed som mål
Intervention:	Acamprosat 666 mg 3 gange dgl. (ved legemsvægt < 60 kg evt. 666 mg morgen, 333 mg middag og 333 mg aften) og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Sammenligning	Disulfiram som p. n præparat og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Outcomes	Frafald af alle årsager, ved behandlingsafslutning (kritisk) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 3. mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 12 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Frafald pga. bivirkninger ved behandlingsafslutning (vigtig) Gastrointestinale bivirkninger (fx kvalme, diarre, og opkastning) ved behandlingsafslutning (vigtig) Serious adverse events ved behandlingsafslutning (kritisk) Binge drikke dage 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Binge drikke dage 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk)
Nyt outcome	Andel afholdende 8 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Dage til første binge drikke dag (kritisk)

Fokuseret spørgsmål 5:

Bør man anvende naltrexon eller disulfiram som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige som ønsker afholdenhed.

Population	Alkoholafhængige og personer med skadeligt alkoholforbrug med afholdenhed som mål
Intervention:	Naltrexon 50 mg en gang dgl. og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Sammenligning	Disulfiram 100-200 mg dagligt (eller 600-800 mg 2 gange ugentligt) og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Outcomes	Frafald af alle årsager, ved behandlingsafslutning (kritisk) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 3. mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Andel afholdende 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Andel afholdende 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 12 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Frafald pga. bivirkninger ved behandlingsafslutning (vigtig) Gastrointestinale bivirkninger (fx kvalme, diarre, og opkastning) ved behandlingsafslutning (vigtig) Serious adverse events ved behandlingsafslutning (kritisk)
Nye outcomes	Dage til første binge drikke dag (vigtig)

Fokuseret spørgsmål 6:

Bør man anvende naltrexon eller disulfiram som p. n præparat, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige som ønsker reduktion i forbrug.

Population	Alkoholafhængige og personer med skadeligt alkoholforbrug med afholdenhed som mål
Intervention:	Naltrexon 50 mg en gang dgl. og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Sammenligning	Disulfiram som p. n præparat og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Outcomes	Frafald af alle årsager, ved behandlingsafslutning (kritisk) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 3. mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 12 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Frafald pga. bivirkninger ved behandlingsafslutning (vigtig) Gastrointestinale bivirkninger (fx kvalme, diarre, og opkastning) ved behandlingsafslutning (vigtig) Serious adverse events ved behandlingsafslutning (kritisk) Binge drikke dage 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Binge drikke dage 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk)
Nye outcomes	Dage til første binge drikke dag (kritisk)

Fokuseret spørgsmål 7:

Bør man anvende nalmefen eller acamprosat, som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige som ønsker reduktion i forbrug.

Population	Alkoholafhængige og personer med skadeligt alkoholforbrug med afholdenhed som mål
Intervention:	Acamprosat 666 mg 3 gange dgl. (ved legemsvægt < 60 kg evt. 666 mg morgen, 333 mg middag og 333 mg aften) og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Sammenligning	Nalmefen 18 mg ved behov (højst 1 gang dagligt) og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet. Frafald af alle årsager, ved behandlingsafslutning (kritisk)
Outcomes	Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 3. mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Andel afholdende 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Andel afholdende 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Frafald pga. bivirkninger ved behandlingsafslutning (vigtig) Gastrointestinale bivirkninger (fx kvalme, diarre, og opkastning) ved behandlingsafslutning (vigtig) Søvnforstyrrelser ved behandlingsafslutning (vigtig) Serious adverse events ved behandlingsafslutning (kritisk) Binge drikke dage 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Binge drikke dage 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk)

Fokuseret spørgsmål 8:

Bør man anvende nalmefen eller naltrexon som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige som ønsker reduktion i forbrug.

Population	Alkoholafhængige og personer med skadeligt alkoholforbrug med afholdenhed som mål
Intervention:	Naltrexon 50 mg en gang dgl. og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Sammenligning	Nalmefen 18 mg ved behov (højst 1 gang dagligt) og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Outcomes	<p>Frafald af alle årsager, ved behandlingsafslutning (kritisk)</p> <p>Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 3. mdr. efterbehandlingsstart (vigtig)</p> <p>Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk)</p> <p>Andel afholdende 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig)</p> <p>Andel afholdende 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk)</p> <p>Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (vigtig)</p> <p>Konsum pr. drikkeepisode 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig)</p> <p>Konsum pr. drikkeepisode 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk)</p> <p>Frafald pga. bivirkninger ved behandlingsafslutning (vigtig)</p> <p>Gastrointestinale bivirkninger (fx kvalme, diarre, og opkastning) ved behandlingsafslutning (vigtig)</p> <p>Søvnforstyrrelser ved behandlingsafslutning (vigtig)</p> <p>Serious adverse events ved behandlingsafslutning (kritisk)</p> <p>Binge drikke dage 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig)</p> <p>Binge drikke dage 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk)</p>

Fokuseret spørgsmål 9:

Bør man anvende nalmefen eller disulfiram som p. n præparat som et supplement til den strukturerede samtalebehandling, til alkoholafhængige som ønsker reduktion i forbrug.

Population	Alkoholafhængige og personer med skadeligt alkoholforbrug med afholdenhed som mål
Intervention:	Disulfiram som p. n præparat og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Sammenligning	Nalmefen 18 mg ved behov (højst 1 gang dagligt) og struktureret samtalebehandling. Med struktureret samtalebehandling menes, at samtalen er struktureret, hvilket bl.a. indebærer, at der er et mål, en metode og en plan for forløbet.
Outcomes	Frafald af alle årsager, ved behandlingsafslutning (kritisk) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 3. mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Ædru dage (dage uden alkoholindtag) 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Andel afholdende 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Andel afholdende 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Tid til recidiv (≥ 5 drinks) (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Konsum pr. drikkeepisode 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk) Frafald pga. bivirkninger ved behandlingsafslutning (vigtig) Gastrointestinale bivirkninger (fx kvalme, diarre, og opkastning) ved behandlingsafslutning (vigtig) Søvnforstyrrelser ved behandlingsafslutning (vigtig) Serious adverse events ved behandlingsafslutning (kritisk) Binge drikke dage 3 mdr. efterbehandlingsstart (vigtig) Binge drikke dage 12 mdr. efterbehandlingsstart (kritisk)

Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Ved evidens vælges en af de første fire typer af anbefalinger. Er der ikke fundet evidens vælges i stedet en god praksis anbefaling.

De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Der er således følgende fire typer af anbefalinger:

Stærk anbefaling for ↑↑

Ordlyd: Giv/brug/anvend...

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.
- Stor gavnlig effekt og ingen eller få skadevirkninger.
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Ordlyd: Overvej at...

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling for intervention en, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag/betinget anbefaling for:

- Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.
- Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.
- Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.
- Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Ordlyd: *Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...*

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage/betingede anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.
- Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.
- Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.
- Klinikerne vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...*

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling imod, når der er høj tiltro til, der viser, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.
- Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.
- Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.
- Klinikerne vil meget sjældent tilbyde interventionen

For yderligere beskrivelse af de forskellige evidensbaserede anbefalinger se venligst:

<http://www.gradeworkinggroup.org>

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

God praksis ✓

For:

Det er god praksis at...

Imod:

Det er ikke god praksis at...

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

Det er god praksis at undlade at...

Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at...

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. En anbefaling om god praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de er stærke eller svage.

Bilag 8: Søgebeskrivelser og evidensvurderinger

Litteratursøgning til dette tillæg til national klinisk retningslinje er foretaget i henhold til Metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i Metodehåndbogen.

Der er udført en systematisk søgning efter primærlitteratur den 25. april 2016. Søgningerne er foretaget ved Kirsten Birkefoss i samarbejde med metodekonsulent Simon Tarp. Der er søgt i Medline, Embase og PsycInfo.

Søgeprotokollerne med søgestrategier for de enkelte databaser er tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/nationale-kliniske-retningslinjer/udgivelser/>

Generelle søgetermer

Disulfiram, Acamprosat, Naltrexon, Nalmefen

Generelle søgekriterier

Publikations år: Ingen begrænsning

Sprog: Engelsk, tysk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: Randomiserede studier

Bilag 9: Evidensvurderinger

Detaljerede evidensprofiler mv. findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside [LINK](#)

HØRINGSVERSION

Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. den nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed består af følgende personer:

- Anette Søgaard Nielsen (formand), udpeget af Sundhedsstyrelsen, projektdirektør og adjunkt ved Forskningsenheden for klinisk alkoholforskning, Syddansk Universitet.
- Gitte Krogh Madsen, udpeget af Dansk selskab for Almen Medicin, praktiserende læge.
- Helle Lindgaard, udpeget af Dansk Psykolog Forening, selvstændig psykolog.
- Helle Kjær, udpeget af Dansk Psykolog Forening, centerleder på Blå Kors Behandlingscenter Taastrup.
- Thomas Fahmy, udpeget af Dansk psykiatrisk Selskab.

Fagkonsulent Karina Glies Vincents Seeberg har som en del af sekretariatet, jf. nedenfor, været overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen og for at udarbejde udkast til retningslinje til drøftelse i arbejdsgruppen. Elisabeth Ginnerup-Nielsen overtog som fagkonsulent i august 2016, da Karina Glies Vincents Seeberg gik på barsel.

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås [her](#).

Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen.

Referencegruppen vedr. tillæg til NKR for behandling af alkoholafhængighed består af følgende personer:

- Anna Rolfgaard, udpeget af Social-og Indenrigsministeriet.
- Birthe Povlsen, udpeget af Socialstyrelsen, socialfaglig konsulent.
- Dennis Pihl Thomsen, udpeget af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, fuldmægtig.
- Dorrit Christensen, udpeget af KKR (Kommunekontakttråd) Hovedstaden, behandlingsansvarlig overlæge, Alkoholenheden, Københavns Kommune.
- Dorte Skov, udpeget af KKR Sjælland, centerleder, Misbrugscentret, Vordingborg kommune.
- Lisbeth Windeballe Rasmussen, udpeget af KKR Syddanmark, teamleder, Kerteminde Kommune.
- Mie Carstensen (afløst af Clara Dawe), udpeget af Ministeriet for Børn, Ligestilling, Integration og Sociale Forhold, specialkonsulent.
- Palle Havskov Jensen (afløst af Michael Ries), udpeget af Centerlederforeningen, centerleder, Rusmiddelcenter Silkeborg.

- Rafai Atia, udpeget af KL, konsulent.
- René Kofoed Andersen, udpeget af Danske Regioner, ledende overlæge, Psykiatrien i Region Syddanmark.
- Simon Schöneberg, udpeget af KKR Nordjylland, behandlingsledende psykolog, Region Nordjyllands Misbrugscenter.

Sekretariat

Sekretariatet for begge grupper består af følgende personer:

- Britta Tendal, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Karina Glies Vincents Seeberg, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Elisabeth Ginnerup-Nielsen, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Kirsten Birkefoss, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
- Maria Herlev Ahrenfeldt, administrativ projektleder, Sundhedsstyrelsen
- Simon Tarp, faglig projektleder, Sundhedsstyrelsen

Offentlig høring

Tillæg til den nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsspartter:

- Alkoholfagligt Forum
- Alkohol og Samfund
- Centerlederforeningen
- Danske Patienter
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Dansk Selskab for Addiktiv Medicin
- Danske Regioner
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Selskab for Hepatologi og Gastroenterologi
- KKR Hovedstaden
- KKR Midtjylland
- KKR Nordjylland
- KKR Sjælland
- KKR Syddanmark
- KL
- Ministeriet for Børn Ligestilling, Integration og Sociale Forhold
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Socialstyrelsen

- Kopi til Læge Videnskabelige Selskaber (LVS)

HØRINGSVERSION