

GENEESMIDDELEN BIJ ALCOHOLMISBRUIK EN ALCOHOLAFHANKELIJKHEID DEEL 2: DE TERUGVALPREVENTIE

Indien bij een gemotiveerde patiënt beslist wordt een medicamenteuze behandeling ter ondersteuning van terugvalpreventie te starten, zijn acamprosaat, naltrexon en het beperkter onderzochte nalmefeen mogelijke opties. Hun effect is evenwel bescheiden, en ze dienen steeds gecombineerd te worden met een of andere vorm van psychosociale interventie. Acamprosaat en naltrexon zijn vooral onderzocht in het kader van behoud van abstinentie; nalmefeen is onderzocht ter vermindering van het alcoholgebruik bij niet-abstinente personen. Bij de keuze kan men zich laten leiden door gebruiksgemak, ongewenste effecten, interacties, contra-indicaties en kostprijs.

Disulfiram heeft nog slechts een zeer beperkte plaats, bv. bij zeer gemotiveerde en goed opgevolgde patiënten met volledige abstinentie als doel. Baclofen is, in afwachting van de resultaten van de lopende studies, niet aan te raden.

Dit artikel gaat over de terugvalpreventie. In Deel 1 dat in de Folia van maart 2016 verscheen, werd de alcoholontwenning besproken.

Inleiding

Psychosociale interventies zijn de hoeksteen in de preventie van terugval, maar vallen buiten het bestek van dit artikel. Een medicamenteuze behandeling heeft enkel zin wanneer gecombineerd met een psychosociale aanpak; ook actieve deelname aan zelfhulpgroepen blijkt een langdurige positieve impact te hebben.

Bij patiënten met alcoholafhankelijkheid wordt na de ontwenningfase getracht het alcoholgebruik te stoppen (abstinentie) of, indien dit onmogelijk blijkt, het alcoholgebruik in de mate van het mogelijke onder controle te houden. De laatste 20 jaar is inderdaad het besef gegroeid dat behandeling na de ontwenningfase een gunstige invloed kan hebben, ook als geen volledige abstinentie wordt bereikt of behouden. Bijgevolg zijn in klinische studies de laatste jaren ook andere eindpunten dan behoud van abstinentie onderzocht, bv. het aantal alcoholvrije dagen of het aantal dagen van overmatig alcoholgebruik.

In België wordt voor volgende geneesmiddelen gebruik als hulpmiddel in de terugvalpreventie bij patiënten met alcoholafhankelijkheid vermeld als indicatie in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP): acamprosaat (Campral®), disulfiram (Antabuse®), nalmefeen (Selincro®) en naltrexon (Naltrexone Accord®; de specialiteit Nalorex® heeft deze indicatie niet). Daarnaast zijn er meerdere geneesmiddelen die *off-label* worden gebruikt, bijvoorbeeld bepaalde antidepressiva en anti-epileptica, alsook baclofen waarvoor in de laatste jaren vooral in Frankrijk media-aandacht was.

De hieronder vermelde gegevens over de doeltreffendheid van deze geneesmiddelen zijn gebaseerd op een systematische review en meta-analyse die in 2014 verscheen in *JAMA* en onderwerp was van een publicatie van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). De gegevens hebben betrekking op studies die werden uitgevoerd in de ambulante zorg (waarvan slechts twee studies in de huisartsenpraktijk). In de meeste studies werden de patiënten geïncludeerd na een alcoholontwenningfase of na een periode van minstens 3 dagen zonder alcohol.

Acamprosaat

Acamprosaat (een antagonist van o.a. het excitatoire glutaminezuur) is vooral onderzocht in het kader van het behoud van abstinentie. Acamprosaat (in de meeste studies 2 g p.d. in 3 doses) verminderde in placebogecontroleerde studies het risico van “opnieuw beginnen drinken”. De *Number Needed to Treat* (NNT) bedroeg 12 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 8 tot 26; op basis van 16 studies over 12 tot 52 weken, $n=4.847$): dit betekent dat 12 patiënten gedurende 12 tot 52 weken moesten behandeld worden om, ten opzichte van placebo, bij één bijkomende persoon herval te voorkómen. Voor het eindpunt “opnieuw overmatig drinken” (d.w.z. ≥ 4 alcoholische dranken per dag voor vrouwen; ≥ 5 voor mannen) werd geen statistisch significant voordeel gevonden.

De belangrijkste ongewenste effecten van acamprosaat zijn rash, jeuk en gastro-intestinale stoornissen. Acamprosaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie.

Naltrexon

De opiaatantagonist naltrexon is vooral onderzocht in het kader van het behoud van abstinentie. Naltrexon (50 mg p.d. in 1 dosis) verminderde in placebogecontroleerde studies het risico van “opnieuw beginnen drinken”: de NNT bedroeg 20 (95%-BI 11 tot 500; op basis van 16 studies over 12 tot 24 weken, $n=2.347$). Naltrexon verminderde ook het risico van “opnieuw overmatig drinken”, met een NNT van 12 (95%-BI 8 tot 26; op basis van 19 studies over 12 tot 24 weken, $n=2.875$).

Een meta-analyse van de direct vergelijkende studies tussen acamprosaat en naltrexon ($N=4$, studies over 12 tot 16 weken) toonde geen verschil in doeltreffendheid.

De belangrijkste ongewenste effecten van naltrexon zijn gastro-intestinale stoornissen, slaap-

stoornissen, agitatie, gewrichtspijn, hoofdpijn, en zelden hallucinaties. Naltrexon is gecontra-indiceerd bij patiënten op opiaten wegens het risico van ernstige ontwenningsverschijnselen en van verlies van het analgetisch effect van het opiaat, alsook bij patiënten met leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie.

Disulfiram

Voor disulfiram (dat de afbraak van alcohol beïnvloedt door inhibitie van het aldehyde-dehydrogenase) toonden gecontroleerde studies ($N=4$, duur van 12 tot 52 weken, dosis 250 mg p.d.) geen effect op het eindpunt “opnieuw drinken” of op andere eindpunten over alcoholconsumptie. De resultaten van de grootste studie (605 patiënten, duur van 52 weken) tonen wel een voordeel op de alcoholconsumptie bij de patiënten die de behandeling zeer nauwgezet volgen en van zeer nabij worden opgevolgd.

De belangrijkste ongewenste effecten van disulfiram zijn rash, hoofdpijn en slaperigheid; ernstige ongewenste effecten zoals hepatotoxiciteit, psychotische reacties, en perifere en optische neuropathie kunnen optreden. Bij alcoholinname (zelfs in heel kleine hoeveelheden) tijdens behandeling met disulfiram treedt, soms binnen de 10 minuten, flushing in het aangezicht op, samen met onder andere kloppende hoofdpijn, hartkloppingen, nausea en braken; bij inname van grote hoeveelheden alcohol kan cardiovasculaire collaps optreden die fataal kan zijn. Dergelijke reacties met alcohol kunnen optreden tot 2 weken na de laatste disulfiram-inname. Disulfiram mag pas gestart worden ten vroegste 24 uur na de laatste alcoholinname.

Disulfiram kan het effect van de vitamine K-antagonisten versterken. Disulfiram is gecontra-indiceerd bij patiënten met hartfalen, coronairlijden, hypertensie of antecedenten van cerebrovasculair accident, en bij patiënten met

psychosen, ernstige persoonlijkheidsstoornissen of zelfdodingsrisico.

Nalmefeen

Nalmefeen is, zoals naltrexon, een opiaatantagonist. Nalmefeen werd niet zozeer onderzocht in het kader van het behoud van abstinentie, maar wel in het kader van vermindering van de alcoholinname. Het aantal studies met nalmefeen is beperkter dan met acamprosaat of naltrexon. In meerdere van de studies geïncludeerd in de meta-analyse werd nalmefeen niet toegediend volgens een vast doseringsschema, maar eerder op *as needed*-basis, d.w.z. enkele uren voordat de patiënt denkt te drinken (maximum één dosis nalmefeen per dag). Dit gebruik *as needed* is ook wat wordt aanbevolen in de SKP. In de meta-analyse was er met nalmefeen, ten opzichte van placebo, geen daling van het “aantal dagen per maand waarop werd gedronken”, maar wel van het “aantal dagen van overmatig drinken per maand” (- 2 dagen, 95%-BI -3,0 tot -1,0; op basis van 2 studies over 24 weken, n=1.322) en van het aantal alcoholische dranken per dag (- 1 glas, 95%-BI -1,8 tot -0,3; op basis van 3 studies over 12 à 52 weken, n=778).

De belangrijkste ongewenste effecten van nalmefeen zijn slapeloosheid, hoofdpijn, duizeligheid, nausea, en zelden hallucinaties en verwardheid. Nalmefeen is, zoals naltrexon, gecontra-indiceerd bij patiënten die opiaten nemen en bij patiënten met leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie.

Baclofen

Voor baclofen, dat niet de indicatie “terugvalpreventie” heeft in de SKP, was er in de meta-analyse in *JAMA* onvoldoende onderbouwing om een uitspraak te doen over het effect op het behoud van abstinentie of over het effect op de

alcoholconsumptie. De risico-batenverhouding van baclofen in het kader van het behoud van abstinentie of van verminderen van problematisch alcoholgebruik is dus nog onduidelijk.

In Frankrijk werd in 2014 een tijdelijke toelating verleend voor het gebruik van baclofen in de terugvalpreventie na falen van de andere middelen¹. Deze maatregel werd genomen in afwachting van de resultaten van twee gerandomiseerde placebogecontroleerde studies die momenteel lopende zijn in Frankrijk. De doses baclofen in deze studies konden worden opgedreven tot 180 mg p.d. in de ene studie, en tot 300 mg p.d. in de andere studie; dit is hoger dan de gebruikelijke dagdoses voor de klassieke indicaties van baclofen. Ondertussen worden in Frankrijk de ongewenste effecten van nabij gevolgd. Bij gebruik van baclofen in de terugvalpreventie zijn als ongewenste effecten vooral neuropsychische ongewenste effecten (bv. paresthesiën, duizeligheid, sedatie, verlaging van de convulsiedrempel, verwardheid, depressie, manische toestanden), alsook ontwenningverschijnselen bij plots stoppen van baclofen (met vooral hallucinaties en verwardheid) gerapporteerd.

Varia

Voor *topiramaat* en, in mindere mate, *valproïnezuur*, is er beperkte evidentie van enig gunstig effect op de alcoholconsumptie. Voor andere geneesmiddelen zoals quetiapine en bepaalde SSRI's, kon geen uitspraak worden gedaan door te geringe onderbouwing.

Enkele commentaren

- Alle studies met geneesmiddelen gebruikt in het kader van de terugvalpreventie zijn uitgevoerd bij gemotiveerde patiënten, in combinatie met een of andere vorm van psychosociale interventie. De doeltreffendheid van alleen

1 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-est-accordee-pour-le-baclofene-Point-d-information>.

medicatie is niet onderbouwd. De aard van de psychosociale interventies in de studies is uiteenlopend, en het is niet mogelijk om een bepaald type interventie als eerste keuze naar voren te schuiven.

- De meeste studies met de verschillende geneesmiddelen hebben een “matig” risico van bias (bv. door onvolledige rapportering van het randomiserings- of blinderingsproces, of van de therapietrouw). De studies includeerden vooral veertigers met ernstige alcoholproblematiek (“alcoholafhankelijk” op basis van DSM-IV; “matig ernstige” tot “ernstige” *alcohol use disorders* volgens DSM-5²); het is niet gekend in hoeverre de effecten kunnen geëxtrapoleerd worden naar jongere of oudere patiënten of naar patiënten met minder ernstige alcoholproblematiek.

- Een medicamenteuze behandeling in het kader van terugvalpreventie dient steeds gestart te worden door artsen met ervaring in

het domein van de alcoholproblematiek, en regelmatige follow-up is belangrijk. De geneesmiddelen gebruikt in de terugvalpreventie zijn slechts miniem onderzocht in de huisartspraktijk. Nochtans is de detectie en aanpak van problematisch alcoholgebruik in de eerste lijn zeer belangrijk, zij het niet gemakkelijk (zie ook de website van Domus Medica en van SSMG).

- De geneesmiddelen gebruikt in de terugvalpreventie bij patiënten met alcoholverslaving zijn enkel onderzocht in termen van effect op alcoholconsumptie (een intermediair eindpunt). Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over hun effect op de harde eindpunten morbiditeit (bv. leveraantasting) en mortaliteit, of op de levenskwaliteit.

Nota: de referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.

2 <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/dsmfactsheet/dsmfact.pdf>

Recente informatie maart 2016

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- De specialiteit Tildiem® (hoofdstuk 1.6.3.) onder vorm van inspuitable oplossing is uit de markt genomen, en er bestaat geen specialiteit meer op basis van **inspuitable dil-tiazem**.

- De specialiteit Euphyllin® (hoofdstuk 4.1.7.) is uit de markt genomen en er bestaat geen specialiteit meer op basis van **inspuitable theofylline**. Intraveneuze toediening van theofylline wordt niet meer aanbevolen voor de behandeling van astma.

- **Toujeo®** (hoofdstuk 5.1.1.4.) is een specialiteit op basis van **insuline glargine in een**

concentratie van 300 E/ml voor behandeling van type 1- en type 2-diabetes. Insuline glargine 300 E/ml heeft een langere werkingduur (> 24 u) dan insuline glargine 100 E/ml (Lantus®). Ze zijn niet onderling uitwisselbaar, en bij overschakelen van de ene concentratie naar de andere kan dosisaanpassing nodig zijn. Na 3 tot 4 dagen dagelijkse toediening van Toujeo® wordt de *steady-state* bereikt. Het effect op HbA1c van beide concentraties is vergelijkbaar.

- **Dulaglutide (Trulicity®▼)**; hoofdstuk 5.1.6.) is, zoals albiglutide, exenatide, li-