

Gabapentine voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid: resultaten nog te bevestigen

Achtergrond

Volgens de WHO is wereldwijd 5,9% van de mortaliteit en 5,1% van de ziekte last en de ongevallen (gemeten in DALY of 'disability-adjusted life-years') te wijten aan problematisch alcoholgebruik¹. In landen met een gemiddeld tot hoog inkomen schat men de kosten door alcoholproblemen op meer dan 1% van het BNP. Problematisch alcoholgebruik is dus een belangrijke vermijdbare risicofactor voor ziekte. Alcoholisme is een cyclische chronische aandoening, gekenmerkt door een compulsief gebruik, de onmogelijkheid om te stoppen niettegenstaande de negatieve gevolgen, en ontwenningssverschijnselen bij het stoppen met drinken. Voor de medicamenteuze behandeling van alcoholafhankelijkheid zijn er relatief weinig geneesmiddelen beschikbaar. In de hier besproken studie onderzoeken de auteurs het effect van gabapentine, een geneesmiddel dat structureel gerelateerd is aan de neurotransmitter GABA (gamma-aminoboterzuur).

Samenvatting

Duiding

Michel de Jonghe,
Dominique Lamy,
Centre Académique de
Médecine Générale de
l'Université catholique
de Louvain

Referentie

Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:70-7.

Bestudeerde populatie

- rekrutering van 150 ambulante patiënten via publieke aankondigingen of internet, door een Californisch onderzoeksinstituut tussen 2004 en 2010
- inclusiecriteria: ouder dan 18 jaar en voldoen aan de DSM-IV-criteria voor alcoholafhankelijkheid, geen alcoholgebruik gedurende minstens 3 dagen vóór inclusie
- exclusiecriteria: risico van ernstige ontwenningssverschijnselen (CIWA-Ar-score: Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised), langer dan 1 maand zonder alcoholgebruik, afhankelijk van andere producten dan alcohol of tabak, positieve urinetest voor o.m. benzodiazepines, cocaïne, tetrahydrocannabinol, methamfetamine, methadon of opioïden, klinisch relevante medische of psychiatrische aandoening.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, unicenter, dubbelblinde studie:
 - ~ gabapentine 900 mg (n=54)
 - ~ gabapentine 1 800 mg (n=47)
 - ~ placebo (n=54)
- studieduur: 12 weken
- wekelijkse counseling; follow-up na 12 weken bij alle deelnemers; exploratieve follow-up voor 65 patiënten waarvan de gegevens zowel na 12 als na 24 weken beschikbaar waren
- maandelijkse urinetesten en bepaling van γ -glutamyltransferase (GGT)-waarden voor het opsporen van middelenmisbruik.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: complete abstinentie en mate van niet-excessieve alcoholinname tijdens de 12 weken studieduur
- secundaire uitkomstmaten: alcohol craving (Alcohol Craving Questionnaire Short Form), slaapproblemen (Pittsburgh Sleep Quality Index), stemming (Beck Depression Inventory II) en GGT-waarden
- **intention to treat analyse**
- analyse met het **fixed effects model**.

Resultaten

- 150 deelnemers geïncludeerd; gemiddelde studieduur: 9,1 weken (SD 3,8); geen verschil tussen beide studiegroepen ($p=0,52$)

Klinische vraag

Heeft gabapentine bij alcoholafhankelijkheid een gunstig effect op de totale abstinentiegraad, de vermindering van excessief drinken, alcoholgerelateerde slaapproblemen, dysforie en craving, en hebben hogere doses meer effect?

- studie-uitval: 65/150; 60 hiervan werden beschouwd als 'non-responders' vermits ze alcohol gebruikten vooraleer de studie gestopt was
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ complete abstinentie na 12 weken: 4,1% (95% BI van 1,1% tot 13,7%) in de placebogroep; 11,1% (95% BI van 5,2% tot 22,2%) in de gabapentine 900 mg groep en 17% (95% BI van 8,9% tot 30,1%) in de gabapentine 1 800 mg groep; significant lineair dosisgerelateerd effect voor gabapentine versus placebo ($p=0,04$); grootste effect voor gabapentine 1 800 mg met een **NNT** van 8
 - ~ niet-excessief drinken: 22,5% (95% BI van 13,6% tot 37,2%) in de placebogroep; 29,6% (95% BI van 19,1% tot 42,8%) in de gabapentinegroep 900 mg en 44,7% (95% BI van 31,4% tot 58,8%) in de gabapentinegroep 1 800 mg; significant lineair dosisgerelateerd effect voor gabapentine versus placebo ($p=0,02$); NNT voor gabapentine 1 800 mg van 5
- secundaire uitkomstmaten: lineair dosiseffect voor craving ($F_2=3,56$; $p=0,03$), slaapproblemen ($F_2=136$; $p<0,001$) en stemmingsstoornissen ($F_2=7,37$; $p=0,001$)
- exploratieve analyse bij 65 deelnemers met follow-up na 12 én na 24 weken: gabapentine behoudt een significant lineair dosiseffect voor complete abstinentie, aantal alcoholinnames per week en aantal dagen met excessief drinken per week
- geen ernstige, geneesmiddelgerelateerde ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gabapentine (in het bijzonder de dosis van 1 800 mg per dag) effectief is voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid en symptomen zoals slaapproblemen, stemmingsstoornissen en craving en een gunstig veiligheidsprofiel heeft. Gabapentine kan een belangrijke therapeutische optie zijn bij de medicamenteuze aanpak van alcoholafhankelijkheid.

Financiering van de studie NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) en Pfizer Pharmaceuticals Inc. die gabapentine en placebo leverden; beide sponsors zijn in geen enkele fase van de studie tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs de eerste auteur kreeg vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's voor diverse redenen; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Voor de definitie van alcoholafhankelijkheid baseerden de auteurs zich op de DSM-IV². Zowel voor de beoordeling van afhankelijkheid als voor de evaluatie van slaapproblemen, stemmingsstoornissen en craving, gebruikten ze gestandaardiseerde en internationaal erkende meetinstrumenten. Deze resultaten werden gevalideerd door systematische bloed- en urinetesten tijdens de follow-up. De randomisatieprocedure is correct beschreven. De actieve geneesmiddelen en de placebo's hadden dezelfde vorm, kleur, smaak en dezelfde posologie. Therapietrouw werd wekelijks gecontroleerd door de blisters manueel te tellen. Alle deelnemers kregen psychosociale begeleiding volgens de aanbevelingen van een handboek geschreven door één van de auteurs. De graad van complete abstinentie en van niet-excessief drinken zijn duidelijke primaire uitkomstmaten die niet voor verschillende interpretaties vatbaar zijn. De demografische en de klinische kenmerken bij aanvang verschilden niet tussen de 3 groepen en de studieresultaten zijn duidelijk weergegeven. De auteurs analyseerden de resultaten volgens het intention to treat principe, berekenden de NNT's en registreerden correct alle ongewenste effecten. De studie heeft ook enkele methodologische beperkingen. Ze is uitgevoerd in 1 centrum bij een vrij selectieve populatie: patiënten die gemiddeld 5 dagen per week dronken, die in staat waren om 3 dagen vóór de aanvang van de studie te stoppen en zonder misbruik van andere middelen (behalve roken). Het betekent dat in de praktijk veel patiënten uitgesloten waren. Ten slotte was de studie-uitval vrij groot (44%).

Resultaten in perspectief

Psychosociale begeleiding van de patiënt en zijn omgeving zijn primordiaal bij de behandeling van alcoholafhankelijkheid³. Slechts weinig geneesmiddelen zijn erkend voor dit probleem. In België hadden alleen acamprosaat en disulfiram de indicatie voor ondersteuning bij het stoppen met drinken. In 2014 is ook nalmefeen goedgekeurd

als middel om het alcoholgebruik te helpen verminderen⁵. In de V.S. keurde de FDA naltrexon goed voor het behoud van alcoholabstinentie in gespecialiseerd milieu. In de hier besproken studie kregen alle deelnemers psychosociale begeleiding om de motivatie, abstinentie en therapietrouw te verhogen en werden ze aangemoedigd om deel te nemen aan zelfhulpgroepen of om een andere psychosociale therapie te zoeken.

Naast de beperkingen door de selecte onderzoekspopulatie is de studie-uitval zo groot dat de interpretatie van de resultaten zeer moeilijk wordt. De eerste auteur van de hier besproken studie publiceerde in 2012 een meta-analyse over het effect van acamprosaat voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid⁶. De studie-uitval was ook hier hoog: op 6 111 patiënten beëindigde 57,8% van de vrouwen (n=1 317) in de acamprosaatgroep en 52,7% in de placebogroep de studie; bij de mannen (n=4 794) beëindigde 55,9% in de acamprosaatgroep en 51,9% in de placebogroep de studie.

De plaats op de markt van farmaceutische middelen was potentieel aanzienlijk en de financiële belangen evenzo. In een editoriaal van Minerva wezen we op de veroordeling indertijd van Pfizer voor het promoten van gabapentine voor niet-officieel erkende indicaties⁷. Momenteel is gabapentine niet erkend voor de behandeling van alcoholafhankelijke patiënten.

De resultaten van de hier besproken studie vragen om bevestiging in andere zorgcontexten en indien mogelijk in de eerste lijn.

Referenties

1. WHO. Alcohol. Fact sheet, Updated May 2014.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE clinical guideline 115, February 2011.
4. Middelen bij alcoholisme. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, BCFI augustus 2014.
5. Alcoholverslaving: nalmefeen (Selincro®) is geen wondermiddel. Goed om weten. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, BCFI april 2014.
6. Mason BJ, Lehart P. Acamprosaat for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36:497-508.
7. Chevalier P, De Meyere M. Achter de schermen van de navorming: de promotie van gabapentine. [Editoriaal] *Minerva* 2007;6(3):35.
8. Pour aider les patients alcoolodépendants à mieux vivre après le sevrage. *Rev Prescr* 2009;29:367.

Besluit van Minerva

Deze unicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij 150 ambulante, vrijwillige, recent gestopte alcoholafhankelijke patiënten, toont aan dat gabapentine, vooral de dosis van 1 800 mg, versus placebo een gunstig (mogelijk dosisgerelateerd) effect heeft op de behandeling van alcoholafhankelijkheid. Gezien de methodologische beperkingen van deze studie en omdat de medicamenteuze aanpak een beperkte rol heeft (niettegenstaande de gunstige resultaten van deze studie), kan gabapentine niet aanbevolen worden in de praktijk. Psychosociale begeleiding blijft de belangrijkste therapeutische optie.

Voor de praktijk

Volgens NICE is psychosociale begeleiding van de patiënt en de omgeving van primordiaal belang bij de aanpak van alcoholafhankelijkheid³. De therapeutische doelstelling is langdurige abstinentie of gecontroleerd alcoholgebruik voor sommige patiënten. Bij de aanvang van de therapeutische begeleiding moet dit geverifieerd worden⁸. Indien een medicamenteuze ondersteuning wenselijk is in de eerste lijn, houdt men zich best aan de moleculen die behandeling van alcoholafhankelijkheid als indicatie hebben (acamprosaat, disulfiram). Als clinicus moet men alert blijven voor de ongewenste effecten van deze geneesmiddelen.