

# Farmacotherapie voor volwassenen met problematisch alcoholgebruik in de ambulante zorg

## Achtergrond

Vanaf een alcoholconsumptie van meer dan 14 of 21 glazen per week spreken we respectievelijk voor vrouwen en mannen van problematisch alcoholgebruik<sup>1</sup>. Dit gebruik gaat gepaard met een toename van sociale, psychologische en lichamelijke aandoeningen, alsook met een hogere mortaliteit<sup>2</sup>. Occasioneel problematisch alcoholgebruik kan via langdurig problematisch alcoholgebruik evolueren naar alcoholafhankelijkheid<sup>3</sup>. Naar schatting is minder dan een derde van de patiënten met een alcoholprobleem in behandeling en daarvan krijgt een kleine minderheid farmacotherapie<sup>4,5</sup>.

## Klinische vraag

Wat is het effect op alcoholconsumptie en gezondheidsparameters en wat zijn de schadelijke effecten van de verschillende medicijnen die gebruikt worden voor de behandeling van volwassenen met een problematisch alcoholgebruik?

## Samenvatting

### Duiding

Catharina Matheï, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven

### Referentie

Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1889-900.

### Merkmamen

acamprosaat: Campral®  
disulfiram: Antabuse®  
naltrexon: Nalorex®  
nalmefeen: Selincro®  
topiramaat: Topamax®

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Ceraadpleegde bronnen

- PubMed, Cochrane Library, PsycINFO, CINAHL, EMBASE van 1 januari 1970 tot 1 maart 2014
- handmatig zoeken in referentielijsten van relevante reviews en studies
- zoeken naar ongepubliceerde studies via ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, FDA-website, farmaceutische bedrijven.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies die gedurende minstens 12 weken bij volwassenen met problematisch alcoholgebruik in de ambulante zorg het effect van een geneesmiddel nagaan op alcoholconsumptie en/of gezondheidsparameters (ongevallen, verwondingen, levenskwaliteit, functioneren en mortaliteit) en/of ongewenste effecten
- uiteindelijke inclusie van 122 RCT's die een geneesmiddel vergelijken met placebo of een ander geneesmiddel en van één prospectieve cohortstudie die het effect van twee geneesmiddelen vergelijkt op minstens één gezondheidsparameter.

### Bestudeerde populatie

- 22803 patiënten (21 tot 1383 per studie) van gemiddeld ongeveer 40 jaar oud met problematisch alcoholgebruik (meestal met alcoholafhankelijkheid), die na detoxificatie of minstens 3 dagen abstinentie werden behandeld met een geneesmiddel als aanvulling op een psychosociale behandeling gedurende 12 tot 52 weken.

## Uitkomstmeting

- effect op alcoholconsumptie: vermindering van het risico van herval in overmatig drinken en in buitensporig drinken (uitgedrukt in risicoverschil en **NNT**); vermindering van het aantal drinkdagen en zware drinkdagen en van het aantal consumpties per drinkdag (uitgedrukt in **gewogen gemiddeld verschil**)
- effect op gezondheidsparameters
- ongewenste effecten
- opsporen van publicatiebias met onder andere **funnel plots**.

## Resultaten

- zowel met acamprosaat als met 50 mg oraal naltrexon daalde versus placebo het risico van herval

- in overmatig drinken (risicoverschil van resp. -0,09 (95% BI van -0,14 tot -0,04) (N=16, n=4847) en -0,05 (95% BI van -0,10 tot -0,00) (N=16, n=42347)) met een NNT van resp. 12 (95% BI van 8 tot 26) en 20 (95% BI van 11 tot 500)); alleen met 50 mg oraal naltrexon daalde versus placebo het risico van herval in buitensporig drinken (risicoverschil van -0,09 (95% BI van -0,13 tot -0,04) (N=19 studies, n=2875)) met een NNT van 12 (95% BI van 8 tot 26)
- zowel met acamprosaat, 50 mg oraal naltrexon, naltrexoninjecties als met topiramaat was er versus placebo een significante daling in het aantal drinkdagen (gewogen gemiddeld verschil van resp. -8,8 (95% BI van -12,8 tot -4,8) (N=13, n=4485), -5,4 (95% BI van -7,5 tot -3,2) (N=15, n=1992), -8,6 (95% BI van -16,0 tot -1,2) (N=1, n=315), -6,5 (95% BI van -12 tot -1) (N=2, n=541))
- zowel met 50 mg oraal naltrexon, 100 mg oraal naltrexon, naltrexoninjecties als met topiramaat en nalmefeen was er versus placebo een significante daling in het aantal zware drinkdagen (gewogen gemiddeld verschil van resp. -4,1 (95% BI van -7,6 tot -0,61) (N=6, n=521), -3,1 (95% BI van -5,8 tot -0,3) (N=2, n=423), -4,6 (95% BI van -8,5 tot -0,56) (N=2, n=926), -9 (95% BI van -15,3 tot -2,7) (N=3, n=691), -2 (95% BI van -3 tot -1) (N=2, n=806))
- zowel met 50 mg oraal naltrexon als met topiramaat en nalmefeen was er versus placebo een significante daling in het aantal consumpties per drinkdag (gewogen gemiddeld verschil van -0,49 (95% BI van -0,92 tot -0,06) (N=9, n=1018), -1 (95% BI van -1,6 tot -0,48) (N=3, n=691), -1,02 (95% BI van -1,77 tot -0,28) (N=3, n=608))
- meerstudie-uitvaldoorongewenste effecten met naltrexon en nalmefeen versus placebo (**NNH** van resp. 48 (95% BI van 30 tot 112) en 12 (95% BI van 7 tot 50)).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel oraal naltrexon als acamprosaat het risico van herval in overmatig drinken verminderen. Een rechtstreekse vergelijking van beide producten toonde geen significant verschil aan in de controle van alcoholconsumptie. Factoren zoals dosisfrequentie, potentiële ongewenste effecten en beschikbaarheid kunnen de keuze voor een bepaald geneesmiddel helpen bepalen.

## Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review en meta-analyse hebben uitgebreid gezocht in 8 databanken en in de referentielijsten van relevante artikels. Daarnaast deden ze een poging om ongepubliceerde data op te sporen, onder andere via het contacteren van farmaceutische firma's. De auteurs vonden geen aanwijzingen voor publicatiebias op basis van funnel plots en andere statistische toetsen. De selectie van de artikels op basis van de in- en exclusiecriteria, de inschatting van het risico van bias en de extractie van gegevens gebeurde door 2 personen onafhankelijk van elkaar. Studies met een onduidelijk of hoog risico van bias werden niet in de meta-analyse opgenomen. Inclusie van deze studies in een sensitiviteitsanalyse leverde geen andere resultaten op.

De auteurs evalueerden de statistische heterogeniteit met behulp van de **I<sup>2</sup>-test**. Een deel van deze heterogeniteit kon verklaard worden door verschillen in aanwezigheid van bias. De studies verschilden onderling ook sterk op vlak van de duur van de behandeling (12 tot 52 weken) en de follow-up periode (12 tot 108 weken). In Europese studies gebeurde de rekrutering meestal in hospitalen of via behandelprogramma's terwijl Amerikaanse studies meestal via advertenties en verwijzingen rekruteerden. Deze verschillen in rekrutering kunnen geleid hebben tot populaties met een verschillende ernst van problematisch alcoholgebruik en dus ook een verschil in effect van de gebruikte medicijnen. Zo bleek dat acamprosaat niet effectief was in 4 Amerikaanse maar wel in 16 Europese studies.

Omwille van de heterogeniteit in follow-up periode en klinische setting moeten de gepoolde NNT's en NNH's dan ook voorzichtig geïnterpreteerd worden<sup>6</sup>.

## Interpretatie van de resultaten

De auteurs besluiten dat oraal acamprosaat en 50 mg oraal naltrexon in vergelijking met placebo het herval in overmatig drinken statistisch significant verminderen.

Een subgroepanalyse in functie van het risico van bias toonde echter aan dat het effect van acamprosaat versus placebo het grootst was in studies met hoog en onduidelijk risico, minder in studies met matig risico en niet langer statistisch significant in studies met laag risico. Alleen met 50 mg oraal naltrexon toonde men versus placebo een statistisch significante daling aan van het herval in buitensporig drinken.

Het is niet duidelijk in hoeverre deze resultaten ook klinisch relevant zijn voor de huisarts. Slechts 2 studies vonden immers plaats in de eerste lijn. Het effect op gezondheidsparameters werd onvoldoende onderzocht. Ook moeten we ermee rekening houden dat het meestal ging om veertigers die beantwoordden aan de DSM III- en DSM IV-criteria van alcoholafhankelijkheid. Voor deelname aan de studies was bovendien een abstinentieperiode van 3 dagen vereist. Het is dus onduidelijk of de resultaten extrapolatiebaar zijn naar mensen met een minder ernstige stoornis in het gebruik van alcohol, jongere of oudere populaties en personen met problematisch alcoholgebruik die voorlopig blijven drinken. Daarnaast werd in de meeste studies de medicamenteuze therapie gecombineerd met een brede waaier van psychosociale interventies die van studie tot studie konden verschillen. De resultaten van de huidige studies reflecteren dus eerder een gecumuleerd effect van farmacotherapie en psychotherapie. Het netto-effect van medicatie blijft dus onduidelijk.

Uit de analyse blijkt dat ook topiramaat en nalmeleen in vergelijking met placebo een aantal drinkgerelateerde uitkomstmaten statistisch significant verbeteren. De auteurs vermelden deze producten echter niet in hun besluit. Waarschijnlijk is dit een gevolg van het feit dat alleen acamprosaat, disulfiram en naltrexon door de Food and Drug Administration erkend zijn voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid. De niet zo zorgvuldige lezer zou hier echter verkeerdelijk kunnen uit afleiden dat er een hogere bewijskracht bestaat voor de effecten van acamprosaat en naltrexon wat echter zeker niet het geval is.

Referenties: zie website

### Merkmamen

- acamprosaat: Campral®
- disulfiram: Antabuse®
- naltrexon: Nalorex®
- nalmeleen: Selincro®
- topiramaat: Topamax®

Financiering van de studie Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), US Dept of Health and Human Services

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse suggereert dat sommige medicijnen met name acamprosaat, naltrexon, topiramaat en nalmeleen in combinatie met psychotherapeutische interventies een herval in overmatig alcoholgebruik helpen voorkomen en een positieve invloed hebben op het drinkpatroon bij patiënten met alcoholafhankelijkheid die minstens drie dagen abtinent zijn. Slechts een klein aantal studies vond plaats in de eerste lijn. Er is geen evidentie om aan te nemen dat één of meerdere medicijnen superieur zijn.

## Voor de praktijk

Het gebruik van farmacotherapie bij de behandeling van problematisch alcoholgebruik in de eerste lijn wordt niet aanbevolen<sup>3,7</sup>. Internationale richtlijnen bevelen aan om na een succesvolle ontwenning in een gespecialiseerde dienst, een farmacologische behandeling te overwegen in combinatie met een psychologische interventie specifiek gericht op alcoholmisbruik<sup>8-10</sup>. De hier besproken systematische review onderbouwt deze aanbeveling. Bij de keuze voor een specifiek geneesmiddel kunnen een aantal factoren in beschouwing genomen worden waaronder de therapeutische werking, de posologie en het optreden van ongewenste effecten.